



**HAL**  
open science

# Orbitopathies dysthyroïdiennes actives résistantes au protocole de corticothérapie intraveineuse EUGOGO : quelle place pour le Rituximab en 2018 ?

Edouard Février

► **To cite this version:**

Edouard Février. Orbitopathies dysthyroïdiennes actives résistantes au protocole de corticothérapie intraveineuse EUGOGO : quelle place pour le Rituximab en 2018 ?. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02382185

**HAL Id: dumas-02382185**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02382185>**

Submitted on 27 Nov 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS  
FACULTE DE MEDECINE

---

Thèse en vue de l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
Spécialité : Ophtalmologie

Présenté et soutenue publiquement à la faculté de médecine de Nice  
Le 12 Octobre 2018  
Par

Edouard FEVRIER  
Né le 13 mars 1989 à Villeneuve d'Ascq

---

Orbitopathies dysthyroïdiennes actives résistantes au  
protocole de corticothérapie intraveineuse EUGOGO :  
Quelle place pour le Rituximab en 2018 ?

---

Présidente du jury : Madame le Professeur Stéphanie BAILLIF

Directeur du jury : Monsieur le Docteur Jacques LAGIER

Membres du jury : Monsieur le Professeur José SANTINI

Monsieur le Professeur Jean louis SADOUL

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie  
Recherche  
Etudiants

Pr. ALUNNI Véronique  
Pr. DELLAMONICA Jean  
M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël  
M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHELIS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (34.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (34.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (34.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (30.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (35.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (31.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (31.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (32.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (32.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (33.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (32.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (35.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (33.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (34.02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (34.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (34.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (32.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (31.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (30-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (34.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (30.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (34.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (30.02)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOUIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGUO Alain	Bactériologie-Virologie (43.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (32.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (43.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (43.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (34.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 43.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (31.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POIMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (43.02)
Mme	SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFUGER Philippe Médecine Générale (33.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (33.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (32.04)

M. ILIE Marius Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (33.03)

Mme HURST Samia Thérapeutique (48.04)

M. PAPA Michel Médecine Générale (33.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc Médecine Générale (33.03)

Mme CASTA Céline Médecine Générale (33.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (33.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (33.03)



Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. ALBERTINI Marc	M. GILLET Jean-Yves
M. BALAS Daniel	M. GRELLIER Patrick
M. BATT Michel	M. GRIMAUD Dominique
M. BLAIVE Bruno	M. HARTER Michel
M. BOQUET Patrice	M. JOURDAN Jacques
M. BOURGON André	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOUTTE Patrick	M. LAZDUNSKI Michel
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LEFEBVRE Jean-Claude
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE FICHOUX Yves
M. CAMOUS Jean-Pierre	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CANIVET Bertrand	M. LOUBIERE Robert
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DESNUELLE Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. DOLISI Claude	M. TOUBOL Jacques
M. FRANCO Alain	M. TRAN Dinh Khiem
M. FREYCHET Pierre	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

# Remerciements

Aux membres du jury :

A Madame la présidente du jury de thèse, Le **Professeur Stéphanie BAILLIF**.

Je vous remercie de me faire honneur en présidant mon jury de thèse. Sachez que j'admire votre capacité à mener de front une vie privée et professionnelle toutes deux très riches. Votre expertise et votre précision chirurgicale suscitent mon plus grand respect. C'est pourquoi je suis heureux de continuer à lier mon histoire à celle de votre service.

A mon directeur de Thèse, le **Docteur Jacques LAGIER**.

Je suis honoré de vous avoir comme directeur de thèse. Je connais votre attachement à la pathologie dysthyroïdienne et j'espère que mon travail sera à la hauteur de vos attentes. Je profite de ces lignes pour vous remercier de votre enseignement et de vos conseils avisés dans le domaine de l'oculoplastie. Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner ma plus profonde considération.

A Monsieur le **Professeur Jean-Louis SADOUL**.

Je vous remercie d'avoir accepté ce travail. Je mesure l'honneur qui m'est fait de pouvoir bénéficier de votre attention, de votre expérience et de votre expertise sur le sujet. Soyez assuré de ma reconnaissance.

A Monsieur le **Professeur SANTINI**.

Ce jury de thèse ne pouvait pas être complet sans votre présence. Merci d'avoir accepté d'en faire partie. L'année que j'ai passé dans votre service restera un excellent souvenir. Veuillez trouver ici la trace de mon admiration concernant vos compétences chirurgicales et cliniques. Je vous souhaite le meilleur.

## A ma famille

A **Mamie**, tu me parles de ma thèse depuis la fin de ma première année de médecine, alors tu es celle que je voulais absolument avoir avec moi ce soir. Tu es d'une grande vivacité d'esprit et mes années d'étude ont une pâle allure face à ta culture générale. Ta combativité est exemplaire, je suis honoré de ta présence ce soir. Mes 3 mois de stage à dunkerque restent un souvenir mémorable. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, tu comptes beaucoup pour moi !

A **Papi**, un bon gamin... Un bon gamin car du haut de tes huit décennies tu as toujours l'esprit taquin et la blague facile. Tu me montres sans cesse que tu m'aimes et je te pris de croire que c'est réciproque. Tu es un grand père exceptionnel.

A **Daddy**, tu es la personne qui me manques le plus ce soir, et le plus tout court. Ne fais pas trop de bêtises là où tu es !

A **mes parents**, sans qui je ne serai pas là physiquement, et sans qui je ne serai pas celui que je suis devenu. Je vous dois tout de mon enfance heureuse à ce jour ! J'espère arriver à reproduire tout ce que vous avez réussi dans votre vie. Je suis content de vous voir descendre fréquemment dans le Sud. Je vous aime énormément.

A **ma Maman**, ma réussite est en grande partie la tienne. Tu as fait beaucoup de sacrifices pour m'aider à devenir celui que je suis, je t'en suis extrêmement reconnaissant. Pour moi tu es la meilleure des mamans. Je t'aime maman.

A **mon Papa**, qui m'a inculqué la rigueur, l'excellence et qui participe inévitablement à mon orientation professionnelle. Je garde le souvenir d'une description de maman m'a faite de toi il y a quelques années, je souhaite un jour rendre une personne aussi heureuse que tu le fais. Tu es un papa formidable, je t'aime papa.

A **Agathe**. Tu es présente ce soir, là ou j'étais absent pour ta thèse. Cela en dit long sur toi. Tu as toujours été bienveillante et facile à vivre. Je suis content de te savoir avec Mathieu. Ma thèse étant le 12 octobre il me reste à te souhaiter un bon anniversaire sœurlette. Je t'aime

A **mes deux frères**, que je remercie pour la surprise d'une venue en Suisse.

A **César**, les études auront eu cet effet de beaucoup nous rapprocher. Je suis fier de l'homme que tu deviens et je suis fier d'être ton frère. J'ai hâte d'arriver à cette période post étude pour profiter de plus de temps libre ensemble. Je t'aime

A **Adam (l'élú !)**, dernier de la fratrie mais non des moindres. Plus le temps passe, plus tu te bonifies. Ton ambition professionnelle est remarquable. J'apprécie les moments où l'on se retrouve et espère qu'ils se multiplieront. Je t'aime

A **Fanfan**. Tu es celle qui n'oublie jamais une fête, jamais un anniversaire, jamais un événement de ma vie. Toutes tes attentions, je ne les oublierai jamais. Merci d'avoir été à mes côtés dans les bons et les moins bons moments. Je te souhaite le meilleur.

A **Marraine**, je pense avoir hérité d'une partie de toi dans ma façon d'être. Un certain degré de procrastination, une organisation un peu aléatoire et discutable mais une envie certaine de profiter de la vie. Garde ce brin de folie qui te rend singulière. Je te remercie d'être ma marraine. A **Éric**, un épicurien qui n'a rien à envier à marraine en terme de folie. On s'est vite adopté l'un l'autre. Je suis content de savoir que vous venez vivre dans le Sud.

A **Léa**, j'ai beaucoup de souvenir de nous deux petits et ils me donnent tous envie de repasser du temps ensemble. Je vais venir te voir de l'autre côté de l'Atlantique.

A **Matissou**, cela me fait tout drôle de devoir lever le tête pour te regarder désormais. Mais malgré cela je vois toujours en toi la malice d'un jeune garçon. Bonne aventure avec ta sœur !

A la **famille Barra**, je garde beaucoup de souvenir heureux de mon enfance. Les balades sur la digue, les glaces, les jeux vidéo, la finale de l'Euro 2000, mon pistolet à bille, les fléchettes à la cave et j'en passe.

A **Parrain**, je me suis toujours senti spécial à tes yeux et cela me fait très plaisir. Je suis vraiment content de t'avoir ce soir avec moi. Tu as les épaules larges au sens propre comme figuré. Merci d'être mon parrain

A **Véro**, avec trois enfants remarquables il est évident que la maman l'est aussi. Je te remercie pour ces étés que j'ai passé à dunkerque et qui reste pour moi des super souvenirs. Maintenant que le camp de base estival est délocalisé en bretagne ce me ferai plaisir de venir vous voir un de ces quatre.

A **Charles**, un modèle pour moi. Tu m'as fait comprendre que l'émulation est plus profitable que la concurrence. Je me souviens des après-midi « couque suisse »+ tour de France avec toi ou j'étais le plus heureux du monde. (Ps : je n'ai jamais vraiment aimé le tour de France !)

A **Astrid**, une bonne vivante, mignonne et avec une belle situation professionnelle, pas étonnant que tu es trouvé ta moitié. J'apprécie beaucoup de te voir même si les occasions sont rares.

A **Constance (mimi)**, je compte sur ta sœur pour entretenir se sourire que tu as en permanence. Toi qui as toujours porté l'amour comme valeur inconditionnelle, j'attends avec impatience ton union avec Emmanuel !

## A ma belle famille

A **ma belle-famille**. Je souhaite sincèrement à chacun d'avoir des **beaux-parents et beaux frères** comme vous. Je vous apprécie depuis le premier jour et la suite n'a fait que confirmer cette première impression. Chacune de vos venues est attendue avec impatience. Je vous remercie pour votre accueil et pour votre générosité (en partie témoignée par les 120 cadeaux qui jonchaient le sol à Noël). Je me sens accepté par une seconde famille quand on est ensemble !

A **Isabelle**. Une maman en or (et je ne dis pas cela en rapport avec vos nombreuses bagues aux doigts). Sportive, drôle, et altruiste. Toujours en forme (malgré un sommeil réduit), je sais d'où vient l'énergie débordante de Lorène. Chacune de vos venues est synonyme de nourriture à profusion et d'un entretien de toute notre végétation, mais je ne n'ai pas pour cela que je vous apprécie...

Ps : il reste encore quelques galets sur les plages niçoises donc revenez bientôt !

A **Claude**. Après vous avoir « claqué la bise » lors de notre première rencontre je n'ai eu que des bonnes surprises par la suite. Amateur de sport (prêt à casser une cloche à force de l'agiter), bricoleur hors pair, et braqueur de casino à l'occasion. J'ai hâte d'avoir plus de temps libre pour que l'on en profite pour se voir plus facilement. Et par-dessus tout, je souhaite être un jour le père que vous êtes pour vos enfants.

A **Emilien Dieu Chevalier**, le grand frère expert en explosion comme en témoigne les nombreux récits de ta jeunesse laborantine ! Tu es d'une gentillesse rare et j'apprécie l'importance que tu portes à chacune de nos rencontres (en témoigne ta venue ce soir). Je te souhaite de t'épanouir dans ton nouveau boulot, dans ton nouvel appart et dans ta vie en générale !

A **Ainara**, merci d'être là ce soir. Félicitation pour votre appartement avec émilien, je compte sur toi pour continuer la décoration (et il va falloir que je vienne voir cette fameuse tête de Buffle). J'espère qu'un jour on partira tous ensemble pour découvrir ta terre natale.

A **François Jésus Chevalier**, le petit frère au physique de mannequin. Je sais que tu te donnes à fond dans ton boulot alors j'espère que les blessures vont t'épargner cette saison pour pouvoir rebondir dans ton nouveau club. C'était très sympa de t'avoir avec nous cet été, reviens quand tu veux ! Dommage que tu ne sois pas là ce soir pour faire la fête avec une de tes danse Fortnite, ce n'est que partie remise. Porte toi bien champion.

## A mes amis lillois

A mes amis les plus anciens Lionel et Louis. Cela fait 25 ans que vous faites partie de ma vie. Le temps passe et l'amitié reste. Je m'en réjouis !

A **Lionel**, l'homme le plus épicurien que je connaisse ! Tu m'as infligé tellement de raclées en sport tout au long de ma vie. On pourrait ainsi croire que je suis à l'origine de la campagne de la matmut « je l'aurai un jour, je l'aurai ... ». En cumulé, J'ai probablement passé des jours entiers à constater devant le fait accompli ton retard légendaire, mais cela en vaut le coup ! Je suis fier d'avoir en ami un homme aussi gentil, généreux, et fidèle que toi.

A **Louchy**, j'ai passé tellement de moments avec toi ! Je te connais depuis tout petit et je t'ai apprécié à tous les moments de ma vie. Tu comptes énormément pour moi. Après 25 ans je découvre encore de nouvelles facettes de ta personnalité et je suis convaincu que nos chemins ne seront pas amenés à se séparer. A Angela, je suis en accord avec loulou sur le fait qu'il ne faut pas se contenter de la Sangria et des tapas car tu es la preuve qu'il existe d'autres richesses en Espagne.

A **Maksio**, initialement très remuant je t'ai vu t'assagir au fil du temps jusqu'à devenir « The Mak » (qui pour moi veut dire « la référence »). Je te dois beaucoup pour tes soutiens dans mes études, pour ta fidélité et ton amitié sans cesse renouvelée. Je suis heureux de te savoir marié et désormais papa.

A **Tiyeuse**, le Eden Hazard de la team. Joueur, tu jongles avec les blagues et me régale à chacune de tes apparitions. Capable de fulgurances, l'équipe est ravi de te compter dans ses rangs et te déclare intransférable. J'ai tout de suite compris que ta colocataire parisienne ne restera pas cantonnée au banc de touche, et suis ravi de la voir désormais titulaire indiscutable de ta vie !! Et Mercéééé

A **Raf**, l'homme parfait (si tenté qu'il existe ;-). J'ai immédiatement adhéré à ta personnalité humaine et tournée vers les autres. Ce petit côté poète te rend singulier, et tu navigues en permanence vers de nouveaux horizons. Je te souhaite la réussite que tu mérites dans ta nouvelle aventure. Tu me manques souvent et j'aimerais que l'on passe plus de temps ensemble !

A **Guigui**, le mec le plus drôle que je connaisse !! Mes plus gros fou rire te sont attribuables. Tu es charmant et sociable. Te voir et à chaque fois un grand plaisir. A Gomar, tu es un motif d'espoir pour les jeunes de Saint Etienne... (J'espère qu'avec ce commentaire bref mais efficace je pourrai remonter sur le podium de tes Pref ')

A **Thomas**, mon inséparable du lycée. A ces midis on nous allions manger rien qu'à deux. A ces chansons de James Blunt qui nous ont fait réviser notre anglais. Si j'en crois la légende pour te trouver il faut aller à la pétanque sur les quais de Seines. C'est noté !

A **Marichou**, tu es une personne d'une grande richesse. Tu as toujours fait preuve de beaucoup de franchise et je t'en remercie. Ta joie de vivre et un bonheur au quotidien. Un grand merci pour tout marie. A **Guizouz**, je te souhaite de retrouver la ligue 1 un jour. Vous êtes les bienvenus à Nice !!

A **loret , eli , astrid ,alix et marion**. Une belle bande de d'amies que j'ai toujours plaisir à retrouver. Vous avez rythmé mon adolescence et laissé des souvenirs que le temps n'effacera pas.

A **Fred et Cricri**, mes seconds parents. Chaque jour que j'ai passée chez vous (et il y en a eu !!) était pour moi un moment de plaisir. Je me souviens de tellement de choses moi qui ne vi pourtant pas dans le passé. Vous m'avez beaucoup donné, je vous en remercie.

A **Carole et Olivier**, vous avez 4 merveilleux enfants et ce n'est qu'un juste retour des choses. La porte de chez vous est toujours ouverte pour moi, je vous en remercie du fond du cœur. J'aurai toujours plaisir à venir vous voir lors de mes retours à Lille. Portez-vous bien !!

#### A mes amis Niçois

A **Jon' tom** , de ta sortie de voiture avec le banc de muscu sur le parking de Cannes à ce jour , tu as été le meilleur acolyte de mon internat. Je t'apprécie beaucoup. Fêtard invétéré, sportif exceptionnel, et interne investi, j'ai souvent l'impression que tes journées durent plus que 24H. Je t'apprécie pour ta dérision, ton humour, et ta gentillesse. Je me réjouis de te savoir accompagné, et attend avec impatience que nous ayons plus de temps libre pour pouvoir se voir plus souvent. Tu es l'un de mes amis les plus proches. Merci pour tout Jon'

A **la Pesket team**, une bande de potes incroyable ! je remercie la soirée rentrée des classes de m'avoir fait croiser votre chemin. Mon intégration et mon bien être à Nice vous sont clairement attribuable.

A **Benjamin**, je comprends que ce groupe porte ton nom. Tu es un homme d'exception. Ta gentillesse, tes attentions et ton humour sont des valeurs précieuses. Je suis heureux de te compter dans le rang de mes proches. A **Manue**, dont le choix amoureux est excellent (bien que contesté par ma personne 😊), tu présentes des qualités tellement proches de ta moitié. Je suis ravi de vous savoir ensemble. Merci pour tout ces moments ensemble Manue.

A **Xav**, la force tranquille du groupe. Un homme au grand Cœur, un sportif écœurant de facilité, et une intelligence remarquable. Je tiens beaucoup à toi. A **Gwendochou**, un petit bout de femme qui vaut son pesant d'or. Les vacances aux Lac en début d'internat, le cap vert sont deux vacances inoubliables et je t'en remercie. On viendra vous voir à Marseille vous allez me manquer.

A **Alexis**. J'ai toujours plaisir à te voir, à l'exception de la fois où nos chemins se sont croisés en footing sur la promenade. Ton humour aiguisé est délicieux. J'ai très envie de refaire des soirées

jeux ensemble. Je te souhaite le meilleur pour la suite y compris dans tes affrontements avec Lorène !

A **Lolo**, un de mes meilleurs amis lillois est roux, je suis content de pouvoir en dire de même dans le sud (car oui tu es roux mon lolo). Grand sentimental, tu témoignes ton affection facilement et j'espère te rendre cela. J'ai plaisir à me dire que le temps libre que je vais avoir nous permettra de nous revoir facilement. A **Sabou**, l'une des plus souriante personne que je connaisse. J'ai de suite accroché avec toi et je ne désespère pas un jour de gagner une battle de danse contre toi !

A **Lesly**, si l'internat passe vite tu es l'exemple qu'il laisse le temps de s'accomplir pleinement. Je t'ai connu jeune interne fofolle dans une sacré bande de pote et te redécouvre maman mariée quelques années plus tard. Tous mes vœux de bonheur Lesly.

A **Martin**, plus je te vois et plus je t'apprécie. Tu es extrêmement sympathique, serviable, drôle et j'en passe. Je reviens habiter au port dans 15 jours après un an d'absence. Je compte bien en profiter pour te voir.

A **Pierrot**, le marseillais/toulonnais. Tu vis à 200 à l'heure dans et en dehors de ta voiture. Le premier à vouloir déconner, ton association avec Jon' est redoutable !! Garde cette folie qui est la tienne. Avec ton départ dans mes terres natales il me reste à te dire « à bientôt tcho biloutte »

A **Perrine et Hadrien**, vous m'avez l'air très heureux dans votre domaine de l'arrière-pays. Je vous souhaite pleins de bonnes choses.

A **Pascaline et Clément**, ma première année d'internat s'est faite avec vous à l'internat et j'en garde de très bons souvenirs. J'aimerais beaucoup aller au prochain salon du jeu avec vous. Félicitation pour votre petit bout qui a beaucoup de chance de vous avoir comme parents.

A **Anne Jacquier**, ma maman de soirée, même si des fois c'est plus moi qui veillais sur toi que l'inverse. Continu à garder cet état d'esprit qui te donne la jeunesse éternelle !

A **Aurélié et Kevin**. Un très joli couple, nous avons passé quelques bons repas ensemble. Vivement que l'on remette cela. Bonne chance à toi Kevin pour ConseilNovExpert.

A **Mélanie**. Un vrai petit numéro, avec qui la joie de vivre n'est jamais bien loin. Merci d'avoir amené Lorène avec toi pour boire un verre il y a deux ans et demi ...



## A l'équipe de Cannes

Le meilleur service que l'on peut espérer pour faire ses premiers pas. De mon année parmi vous restera le souvenir d'un service familial, soudé, ou la bonne humeur est de mise.

A l'équipe infirmière et aide-soignante de Cannes. Votre présence est un plaisir quotidien rare. Merci à toutes et tous.

Au **Docteur Jacques PAYAN**,

Vous êtes pour moi un modèle. Votre gentillesse, votre honnêteté et votre humanisme vous sont enviés à juste titre. J'ai pris énormément de plaisir à évoluer vos côtés. Veuillez recevoir le témoignage de ma gratitude.

Au **Docteur Yassine ALOULOU**,

Tu es l'une des plus belles rencontres de mon internat. Tes conseils et remarques me restent en mémoire. Tu es rapidement devenu un ami et a clairement égayé la première année de mon internat. Je te souhaite le meilleur ainsi qu'à ta charmante famille.

Au **Docteur BELTRAN**, un subtil mélange de tout ce qui façonne le médecin que vous êtes : quelqu'un de compétent, apprécié, et jovial.

Au **Docteur VEDRINE et HADDAD**. Deux très bon éléments dont je me souviens à chaque biopsie d'artère temporale.

A **Marie-Caroline MILLON**, la meilleure cadre que je connaisse ! Un sourire permanent !

## A mes Co-internes.

A **Alexandra SANTON**?. J'ai assez vite compris qu'il ne fallait pas prononcer le « i ». Tout comme j'ai assez vite saisi que tu serais une amie bien plus qu'une co- interne. J'aime ton franc parlé, et ta sympathie. Souriante, bonne vivante, et danseuse orientale hors pair !! Je suis très content de te garder en co chef. A Nicolas, le corse au grand cœur. Je suis content de te voir des que l'occasion se présente.

A **Sacha ESTEVE**. Avec prénom qui laisse place au doute et une origine marseillaise qui n'arrange rien, tu reviens de loin !! Au fil du temps tu es devenu un des me meilleurs amis. Cet homme fiable, drôle , altruiste (et toujours parfaitement parfumé !) font de toi une de mes plus belles rencontres. Je te remercie d'être celui que tu es !

Ps 1 : apprends à faire un revers au squash, tu me fais honte !!

Ps 2 : maintenant que tu as récupéré ton plat à tarte je passe commande pour une épinard pignons de pin, ma préférée !

Ps 3 : Essayes de ne pas revenir avec une angine et un chancre de ton prochain voyage humanitaire...

A **Alexis**. En apparence le plus discret d'entre nous, tu n'en es pas moins quelqu'un qui sais ce qu'il fait. En témoigne ce superbe mariage pour lequel je te renouvelle ainsi qu'à Marjorie tous mes vœux de bonheur.

A **Louis**. Sous un visage poupon et angélique se cache un véritable tombeur. Ton jeu de jambes et un déhanché inégalable te place dans la catégorie des poids lourd de la danse. Et dire qu'il y a une soirée de thèse en perspective...

A **Elsa TOUMI**. Souriante et travailleuse, c'est un plaisir de travailler avec toi.

A Walid, tu ajoutes ta part à la bonne ambiance de ce service. Je suis juste un peu déçu quand je passe après toi au self et que je constate les ruptures de stock dans le rayon des desserts.

A **DON MOMO**. Un homme très attachant que j'apprécie beaucoup. J'espère qu'on fera bientôt des courses de faucons ensemble !!!

A **Caroline**. Tu donnes le meilleur dans tout ce que tu entreprends et cela force le respect. Mes genoux te remercient depuis qu'ils ont découvert les semelles amortissantes pour courir.

A **Jeremy**, très sympathique et d'humeur toujours égale. J'aurai plaisir à continuer à bosser ensemble.

A **Barbara**, pas encore un semestre ensemble ! Cela va venir et je ne doute pas une seconde que cela se passera parfaitement.

A **Johanna**, j'espère que tu t'épanouie en psychiatrie et que tu aideras tes patients à chasser le mauvais œil !! (J'ai tout donné pour cette vanne !)

A **Laura, Jean-Philippe, Ken** les occasions de se voir sont rares pour le moment, mais les choses changeront lors de votre arrivée à Nice

### A mes anciens co-internes , futur Co chef

A **Benjamin** (« Bébé » pour les intimes). J'ai assez vite compris qu'au même titre que la place Masséna, Fenocchio ou le stationnement en triple file, que tu faisais partie des incontournables Niçois. Le genre de mec que tout le monde connaît et apprécie (à juste titre !!). Une culture, un humour et une tchatche d'un autre monde (les vendeurs de tapis n'ont qu'à bien se tenir.). Affûté par la boxe et la piscine, je te laisse finir de bâtir ce corps de dieu grec avant de venir te refrotter à moi au squash. Merci pour tout l'ami !

A **Arnaud**. La torpille des piscines azuréennes ! Le cercle des nageurs Marseillais pleure la perte des médailles olympiques qui te tendaient les doigts (au nombre de 9 et demi pour les puristes). Au lieu de cela tu excelles désormais à nos côtés et mouille le maillot (enfin les chemises) nous poussant ainsi à l'émulation (je t'en remercie !). Incapable fini au ping-pong, bowling, billard et j'en passe, tu n'as trouvé grâce à mes yeux qu'au jeu de basket (une capacité à mettre la main au panier diront les mauvaises langues dont je ne fais évidemment pas partie). Merci pour tout mon internat, de mon accueil à Cannes jusqu'à ce trimestre actuel commun. Et surtout bravo pour ton union avec Julie (que j'embrasse).

A **Elsa**. J'étais telle une jeune recrue apeurée lors de ma première remontrance du sergent-chef Bensoussan !! Maintenant que je te connais j'en rigole volontiers et t'apprécie. Je te félicite pour tes deux petits bouts. Continu ton bonhomme de chemin, je ne me fais pas de soucis pour toi.

A **Sarah**. La discrète belge qui ne dit jamais un mot plus haut que l'autre. Ta gentillesse est légendaire. Garde ce calme et cette sympathie comme marque de fabrique.

A **Cédric**. La surprise de mon milieu d'internat ! Agréable et à l'écoute, toujours disponible. Je suis content de t'avoir en co-chef Cédric.

### Aux orthoptistes du service

A **Christine**, la tombeuse de Nice !! Ton humour est un plaisir au quotidien. Une condition physique hors norme. Je suis content de continuer à travailler avec toi.

A **Emilie**, dont je n'ai jamais eu un refus sur un rajout de patient, et qui s'implique pleinement ! Merci pour ton aide au quotidien !!

A **Amandine**. Souriante et efficace, le vent ta poussé de l'autre côté de l'Atlantique. Je suis content d'avoir de tes nouvelles par les réseaux sociaux.

A **Florine**. Dernière arrivée de l'équipe mais très vite intégrée avec ta sympathie

A **Marion Philip**, ta patience et ton amour pour les petits sont louables. J'ai plaisir à travailler avec toi et te remercie pour ces quelques repas de midi de Lenval partagés ensemble.

## Aux ophtalmologues de ville ou associés à l'hôpital

A **Jérôme Delas**. Je tiens en premier lieu à te féliciter pour ta garde-robe haute en couleur arboré toute l'année et que je n'avais vu jusque-là que sur des chars exclusivement masculins, ou ces messieurs dansent torse nu en jetant des ballons de baudruche emballés dans une pochette d'aluminium. Tu es celui qui m'a donné le gout de l'oculoplastie, celui qui m'a mis le pied à l'étrier et je t'en suis très reconnaissant. Ton humour et ta sympathie font de toi quelqu'un que j'apprécie beaucoup. A **Sabrina**, si l'on se croise sur un trottoir et que tu pilotes ta trotinette, je t'en prie épargne moi plus que tu ne le fais avec les personnes âgées 😊. De nouveau je vous adresse toutes mes félicitations pour votre bébé.

A **Fabien Pinon**, principal rival vestimentaire du maître Delas, avec l'option Hawaï en plus ! J'ai passé de bons moments avec toi dans et en dehors de l'hôpital. Quelques soirées scientifiques épiques. Je suis déçu de ne plus te voir débarquer avec tes blagues toutes les semaines, mais je garde un grand plaisir à te voir quand l'occasion se présente.

Au **Dr Jean Pierre Caujolle**, dont la science en onco-ophtalmologie est une chance pour nous. Merci de m'avoir permis d'accéder à vos données pour la réalisation de mon mémoire. Au plaisir de continuer à travailler avec vous.

A **David Martiano**, j'aime ce côté artistique que tu donnes au métier. La passion et les efforts que tu fais sont un exemple. Je n'aurai pas eu l'occasion de faire un trimestre avec toi mais j'ai eu le temps d'apprendre à t'apprécier quand même!

A **Valérie Elmaleh**, qui n'a pas d'équivalent dans l'empathie avec le patient. Je garde de bons conseils en tête notamment de mon semestre à Lenval. Toujours souriante, c'est très agréable de travailler avec toi.

A **Celia Maschi**, je me souviens de t'avoir appelée dès mon premier semestre à Cannes pour t'adresser un patient. J'avais été marqué par le temps que tu avais pris à m'expliquer précisément le cas avec ta gentillesse. Quelques semestres plus tard mon avis est le même.

A **Cecilia Leal**, nous étions un binôme inséparable (jusqu'à ce que je sois chassé par le premier de classe « Nahon-Estève »). Je t'ai vu prendre de plus en plus d'ampleur au cours de ta chefferie et je t'en félicite. Merci de n'avoir jamais dit non à mes demandes d'avis. J'aurai plaisir à continuer à te voir quand l'occasion se présente.

A **JC Ramel**. EN PRATIQUE je te remercie pour ce trimestre passé à tes côtés. Ces 3 mois annoncés comme le retour de l'esclavagisme par mes prédécesseurs m'ont laissé des bons souvenirs. La table opératoire sera à jamais bordée par le champ stéril, la canule des visqueux toujours remplie avant d'être vissée et je m'arrête là car le reste des pratiques n'est pas lisible de tous... Tout m'a l'air de rouler pour toi alors je te souhaite que cela continue ainsi.

A **Elisa et Clément**. Toulouse nous a enlevé deux belles personnes. Je suis très triste de ne pas avoir passé mon semestre de Lenval avec toi Elisa. Je sais que vous vous plaisez là ou vous êtes et c'est le plus important. La famille s'agrandie, profitez en bien !

Au **Dr Fouret**, je garde un bon souvenir de mon passage à Lenval. Je vous dois une fière chandelle concernant les skiascopies de débrouillage dans les cas compliqués.

Au **Dr Costet Fighiera**, une référence incontestable de la pédiatrie et du strabisme. Je garde en mémoire vos conseils. Merci pour votre confiance. J'ai vraiment apprécié de travailler avec vous.

Au **Dr Gramfort**, vous êtes un exemple de longévité et d'abnégation. J'espère que je serai habité du même intérêt que vous tout au long de ma carrière.

Au **Dr Rocher**, je n'ai eu beaucoup l'occasion de venir à votre consultation mais je ne désespère pas que l'occasion se représente.

Au **Professeur Gastaud**, je sais que vous êtes heureux un peu plus haut dans les terres, je suis content pour vous.

Au **Dr Koehl**, notre anesthésiste historique. Je vous dois des remerciements particuliers pour tous les codages que vous avez fait pour moi. Je crois que votre avenir proche vous réserve du temps libre, alors profitez de la vie !

### Au secrétariat d'ophtalmologie

L'endroit de tout le service ou l'on rigole le plus. Dès qu'un bout de temps libre se profile, cela devient le quartier général du service. Merci les filles pour votre importante valeur ajoutée !

A la **petite FLO**, la numéro 2 du service ! Je te remercie pour le grain de folie que tu apportes dans le service. Travailler dans la bonne humeur est pour moi indispensable et tu y contribues beaucoup. Merci pour ton efficacité, pour ta disponibilité, et pour la vie de service que tu développes !

A la **grande FLO**. J'ai compris ta technique des post It partout pour donner l'impression d'être débordée 😊. Mais tu restes ma proie favorite quand j'ai un service à demander ! Jamais bien loin quand il s'agit de déconner, j'ai plaisir à me dire que l'aventure continue !

A **Julie**. Le sourire est toujours de mise quand on te croise. D'une réactivité sans égal, tu complètes aussi bien la bande quand les rires sont de sortie. Merci pour ton aide Julie.

A **Cecilia Basset**. Cela me touche énormément que ton départ soit décalé pour être là ce soir. J'espère que tu te plairas à Auxerre et que tu reviendras nous voir. Et merci pour les pâtisseries !

A **Cecilia Parmaro**. Le couteau suisse du service, parfois au secrétariat de la consulte et parfois en hospitalisation. Les réseaux sociaux laissent penser que tu t'éclates en ce moment, donc je te souhaite que cela perdure.

A **Nadine**, je suis un peu triste de te voir quitter le navire, mais c'est pour que tu profites à plein temps de la retraite alors fait le ! Merci pour ton aide.

A **Haciba**, madame « coucou toi ! », la première personne que je vois le matin dans le service, ce qui permet de commencer tous les jours ma journée par un sourire !

A **Fabienne**, merci pour tous les services que tu m'as rendu lors de mon internat. Tu es une femme d'une gentillesse rare. J'apprécie de te côtoyer au quotidien et je continuerai à venir roder dans ton bureau le matin !

A **Marion**, la programmation n'est pas un poste facile alors merci pour ce que tu fais. Je trouve ton calme agréable au quotidien. Je te souhaite le meilleur.

Ps : ta fille a très bon gout en matière de garçon 😊

#### A l'équipe paramédicale du service

A **Vero la brune**. C'est agréable de t'avoir avec nous, ton sérieux et ta volonté à faire avancer le boulot sont une aide précieuse au quotidien. Merci pour ta bonne humeur

A **Vero la blonde platine avec les cheveux en carré plongeant comme un star du show biz**. Comme tu le sais j'aime bien venir t'embêter en te demandant d'ouvrir des box, en te demandant si ça va le lundi à 8 h alors que je sais pertinemment que la réponse est négative pour toute la semaine à l'exception du vendredi soir. A force d'appeler Fun radio sur tes heures de boulot j'espère que tu finiras par gagner des places pour un de tes concerts ...

Ps : ne viens pas de bonne humeur au boulot un jour, je ne te reconnaitrai plus 😊 !

A **Sido**. Je te félicite pour ta maternité et ton union. Je suis content de t'avoir récupéré dans le service depuis. Tu peux passer mon bonjour à Mr Estrosi vu que tu sembles bien le connaître. Garde ta joie de vivre !!

A **Marie angelina** jolie, les petits apéros soft de début de garde avec mise a jour sur l'ingénieur, le joueur de poker et le cycliste me manquent un peu ! Garde ce sourire qui me remonte le moral quand la pile de patient en attente augmente.

A **Cathy**. J'ai assez vite compris que d'être un de tes « nini » permet d'avoir un gros bisous le matin. Alors j'espère que je resterai ton nini !

A **Jean-francois**, la pépite !!! The only one ! ! Le seul qui peut rendre une séance d'Ivt agréable pour les patients. Tu as égayé mon internat. Je t'apprécie beaucoup, tu vas me manquer jeff !

A **Manon**, il ne se passe plus un jour sans que je vois une de tes performances sportives sur les réseaux sociaux ! J'espère que tu t'éclates dans ton nouveau projet de vie et que les bébé seront sages avec toi !

## A l'IUFC

A **Bobo**, le grain de folie qui t'habite fait de toi quelqu'un de singulier et très appréciable. Je garderai autant en mémoire ta capacité hors norme à faire la fête que ton sérieux et ta confiance à me laisser faire des trachéotomies sous tes yeux ! Je te remercie une nouvelle fois pour ton aide dans le milieu obscur des stats.

A **Frank Afota** Sacré numéro... Un pitre dans la vie, un As au boulot. J'ai rarement autant déconné au boulot que lors de l'association maléfique avec le Castro.

A **Grégoire**. Le maestro, le touche à tout.. Même si nous n'avons pas été directement co interne, j'ai bien accroché avec ta sympathie.

A **Dorian**. Un mec généreux, drôle, talentueux et sensible (même si ça ne se dit pas trop pour un rugbyman). Tu es déterminé et je ne me fais aucun soucis pour ton avenir. Au plaisir de se reboire un coup pour un événement sportif !

A **Florent**, « j'en ai connu des ORL, mais des comme toi ... ».

A **Mélo**. La douceur et l'équilibre du groupe. De tous les internes que je connais tu es probablement celle qui me ressemble le plus au boulot (prend cela pour un compliment 😊).

Cela a été un plaisir d'être ton co-interne un an. Je ne me réjouis de l'heureux événement qui t'attends et te souhaite le meilleur mélo.

A **Raphaëlle**, j'espère qu'après ta première année en trombe, les choses se calment et que tu as plus de temps libre pour profiter de la vie.

A **Clair VDS**. Je te remercie d'avoir donné des réponses à mes nombreuses questions. Tu arriveras au sommet je n'en doute pas !

A **Nathalie Vincent**, merci de m'avoir autant aidé lors de mes passages en OrL. Tu es brillante et sympathique. Nul doute que tout va te sourire.

A **Romain Castro**, une histoire ponctuée de footing, pizza XXL, perle de lait, et bons fous rires. J'ai énormément apprécié ce semestre ensemble à extraire les 8. Tu es un mec en or ! j'aurai plaisir à vous voir avec Justine lors de passage dans la cité phocéenne. Et tu seras toujours le bienvenu à Nice !

A **Emilie et Céline**, les deux IBODE avec qui j'ai passé un peu de temps mine de rien ! Merci à vous deux les filles pour ces rigolades, pour vos messes basses et l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé.

A **Charlotte**, je me souviens t'avoir amoché le doigt au bloc, tu es là ce soir donc a priori tu ne m'en veux pas trop !

### A l'équipe de Montpellier

Au **Professeur DAIEN**, merci pour les données des patients hospitaliers de votre service. Je suis toujours motivé à publier cette thèse conjointement avec votre service. Bonne continuation à la tête de votre service.

Au **Dr Jérôme JACQUES**, d'une gentillesse rare. Il me semble difficile de ne pas s'entendre avec vous. Le côté bon vivant et fêtard complète la panoplie du gentleman. Merci pour votre aide. Votre présence ce soir me fait très plaisir !

Au **Dr isabelle RAINGEARD**, merci pour les données de vos patients en endocrinologie et pour votre réactivité au moment où je vous ai sollicité.

### Au service du Dr Hamedani

Au **Dr Hamedani**, mille merci de m'avoir accueilli dans votre service le temps de 6 mois dans cette belle ville de Lausanne. Votre activité est très attrayante, vos compétences et connaissances impressionnantes. Ce semestre était très important pour moi. Je garde en mémoire vos conseils y compris ceux du dernier jour. Vous êtes pour moi une référence.

Au **Dr Oberic**, dont j'ai beaucoup apprécié la sympathie. Merci Aurélie de m'avoir laissé la main au bloc. Merci pour ta bonne humeur (ça y est j'arrive à vous tutoyer !! 😊)



Et enfin **A Lorène** (car il faut garder le meilleur pour la fin !)

Il est de tradition de commencer sa thèse par une citation...

La mienne est de Gandhi «Vis aujourd'hui comme si tu devais mourir demain, mais apprends comme si tu devais vivre toujours »

En clôturant ma 11ème année d'étude je pense avoir « appris comme si je devais vivre toujours ». Il me reste donc à « vivre aujourd'hui comme si je devais mourir demain » et ce n'est qu'avec toi que je l'envisage.

Je n'imagine pas mon futur sans toi et je suis convaincu que tu es la plus belle rencontre de ma vie. Tu me rends heureux et magnifie mon quotidien.

Je te remercie pour ta venue en Suisse, pour tes soutiens sans cesse renouvelés, et pour cette joie de vivre que je ne connais que chez toi ! Tu es ce qu'il y a de plus cher à mes yeux (et c'est une parole d'ophtalmo !).

A moi désormais de te chérir et de te soutenir dans ta nouvelle et passionnante aventure. Je suis très fier de toi.

Je t'aime chérie

**« Vis aujourd'hui comme si tu devais mourir demain,  
Mais apprends comme si tu devais vivre toujours »**

**Gandhi**

## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME</b> .....	Page 26
<b>INTRODUCTION</b> .....	Page 27
<b>MATERIEL ET METHODE</b> .....	Page 29
1) <u>Population de l'étude.</u> .....	Page 29
2) <u>Le recueil de données.</u> .....	Page 29
3) <u>L'analyse statistique.</u> .....	Page 32
<b>RESULATS</b> .....	Page 33
1) <u>Description des variables qualitatives et quantitatives de l'étude.</u> .....	Page 33
2) <u>Analyse du critère de jugement principal.</u> .....	Page 34
3) <u>Analyse des critères de jugement secondaire.</u> .....	Page 35
4) <u>Les résultats de l'analyse bivariée.</u> .....	Page 36
5) <u>Evaluation de la tolérance du Rituximab.</u> .....	Page 36
<b>DISCUSSION</b> .....	Page 37
1) <u>Etat actuel des connaissances sur l'orbitopathie dysthyroïdienne</u> .....	Page 37
2) <u>Etat actuel des connaissances sur le Rituximab.</u> .....	Page 38
3) <u>Etat des connaissances du traitement par Rituximab dans l'orbitopathie dysthyroïdienne.</u> .....	Page 39
4) <u>Discussion de nos résultats</u> .....	Page 41
<b>CONCLUSION</b> .....	Page 51
<b>ANNEXE</b> .....	Page 52

## RESUME

**Introduction** : La prise en charge des orbitopathies dysthyroïdiennes non sévère est désormais bien protocolisée. En revanche, celle des formes actives modérées à sévère est beaucoup moins consensuelle. En effet, si les recommandations européennes EUGOGO prônent les cures de corticothérapie intraveineuse comme traitement de première intention, environ un tiers des patients n'est pas répondeur à cette thérapeutique. C'est dans ce contexte que sont à l'étude différentes immunothérapies au premier rang desquelles le Rituximab.

**Matériel et Méthodes** : Notre étude rétrospective multicentrique de 20 patients est à ce jour une des plus grosses séries de patients traités par Rituximab dans cette indication. Notre critère de jugement composite principal était une inactivation du score d'activité clinique (CAS) de Mourits ou une baisse d'au moins deux points de ce CAS à 6 mois du traitement. Les critères de jugement secondaires s'intéressaient à l'évolution de la diplopie, de l'exophtalmie et du taux d'anticorps anti-recepteur de la TSH à 6 mois.

**Résultats** : Dans notre étude, l'inactivation de l'orbitopathie dysthyroïdienne à 6 mois du Rituximab s'est faite dans 66 % des cas (IC 95 % [41 – 86.7]). Celle-ci s'est accompagnée d'une baisse significative du taux d'anticorps anti-recepteur de la TSH. En revanche, il n'a pas été constaté d'effet statistiquement significatif concernant la diplopie ou l'exophtalmie. Ces résultats ont été obtenus au prix d'effets indésirables bénins chez 7 patients et d'un effet secondaire grave rapidement résolutif.

**Discussion** : Le Rituximab, un anticorps anti CD-20, est une immunothérapie désormais bien connue grâce à sa large utilisation dans d'autres indications. Si son mécanisme d'action précis dans l'orbitopathie dysthyroïdienne est imparfaitement compris, la déplétion lymphocytaire B et l'action sur l'immunité humorale sont à la base de l'effet thérapeutique observé. Notre revue personnelle de la littérature retrouve 99 cas similaires décrits avec une inactivation de l'orbitopathie à 6 mois pour 79,8 % des patients traités. La posologie de traitement dans cette indication pourrait être réduite à une perfusion unique de 100mg permettant ainsi un maintien de l'efficacité tout en limitant les effets indésirables. La prescription et l'administration de ce traitement devant se faire au sein d'une prise en charge multidisciplinaire hospitalière.

**Conclusion** : Si l'efficacité du Rituximab dans l'orbitopathie dysthyroïdienne active semble très prometteuse, son indication actuelle reste celle d'un traitement de deuxième intention. Sa place dans l'arsenal thérapeutique pourrait être grandissante en cas de résultats favorables d'un essai multicentrique sur une large cohorte randomisé contre corticothérapie. Mais sa prescription est aussi menacée par l'émergence d'autres immunothérapies telle que le Tocilizumab et le Teprotinumab.

## INTRODUCTION

L'orbitopathie dysthyroïdienne est la manifestation extra thyroïdienne la plus fréquente de la maladie de Basedow. Elle accompagne cette dernière dans 25 à 40 % des cas <sup>1</sup> mais n'en reste pas moins de faible prévalence, atteignant approximativement 1 personne sur 1 000 en Europe <sup>2</sup>. Si la prise en charge des orbitopathies pauci-symptomatique est bien protocolisée (équilibre thyroïdien, sevrage tabagique, sélénium et surveillance), celles des formes modérées à sévères qui représentent 3 à 5 % des cas <sup>3</sup> fait l'objet de débats spécialisés. Les dernières recommandations européennes EUGOGO <sup>4</sup> prônent de traiter ces patients par corticothérapie intraveineuse en première intention. Le schéma thérapeutique classique consiste à administrer de manière hebdomadaire des bolus de 500mg de méthylprednisolone pendant 6 semaines couramment suivi par 6 semaines supplémentaires à demi dose. Dans les cas les plus sévères les doses peuvent être respectivement de 750mg puis 500 mg <sup>4</sup>. Ce régime de corticothérapie est immuable pour deux raisons. La première étant la supériorité démontrée de la corticothérapie intraveineuse par rapport à la corticothérapie per os en terme d'efficacité et de tolérance<sup>5,6</sup>. La seconde est liée à une baisse d'efficacité thérapeutique lors d'une diminution de posologie totale de méthylprednisolone à 2,25g et à une majoration des effets indésirables en cas d'administration de 7,47g <sup>7</sup>.

Pourtant, cette thérapeutique standardisée ne permet le contrôle de l'activité de l'orbitopathie que dans 52 à 83 % des cas<sup>6-9</sup>. Il existe même une aggravation sous corticothérapie pour environ 10 % des patients avec complication évolutive à type de neuropathie optique compressive chez 6 des 159 patients de la série de Bartalena et al <sup>7</sup>. De plus 10 à 20 % des patients initialement répondeurs à la corticothérapie intraveineuse présentent une rechute de leur orbitopathie à l'arrêt de celle-ci <sup>6</sup>. En outre, de façon surprenante, une étude rapporte que chez les patients répondeurs à cette corticothérapie, le taux de satisfaction des patients ne serait que de 56 %<sup>10</sup>. Ensuite certains patients ne sont pas éligibles à une corticothérapie. Il s'agit de ceux avec HTA ou diabète sévère, hépatite récente ou cytolyse hépatique, avec une morbidité cardiovasculaire importante ou avec des troubles psychiatriques connus<sup>6,9</sup>. Enfin la morbidité et la mortalité de patients traités par bolus de corticothérapie dans le cadre d'une orbitopathie basedowienne sont respectivement de 6,5 % et 0,6 %<sup>6</sup>. Au total, pour toutes ces raisons, au moins un tiers des patients avec orbitopathie dysthyroïdienne modérée à sévère nécessiterait un traitement de seconde intention. Pour ces sujets, si l'on omet volontairement la simple

surveillance et la prolongation de la corticothérapie intraveineuse au-delà des 12 séances prévues, il existe à ce jour 3 options thérapeutiques<sup>4,11</sup> ;

La première est d'associer de la ciclosporine (5 mg/kg<sup>11</sup>) à une corticothérapie per os . En effet, l'association de ces deux lignes de traitement a montré sa supériorité par rapport à leur utilisation en monothérapie<sup>12,13</sup>. Le taux de réponse est approximativement de 60 %<sup>12</sup>

La deuxième option thérapeutique est celle de la radiothérapie orbitaire , associée ou non à une corticothérapie per os pour son effet synergique<sup>14</sup> Classiquement, le régime de traitement est celui d'une irradiation orbitaire de 20 grays répartis sur 2 semaines<sup>15</sup>. Le diabète représente une contre-indication relative puisqu'il augmente le risque de rétinopathie ischémique post radique. Cette complication, tout comme la cataracte, sont toutefois présentent dans moins de 1 % des cas au vu des faibles doses de rayons utilisés<sup>16</sup>. S'y ajoute un risque à ce jour purement théorique de néoplasie orbitaire post radiothérapie, et l'éventualité d'une majoration transitoire de l'inflammation orbitaire lors de la premier semaine d'irradiation<sup>17</sup>. Néanmoins, la radiothérapie orbitaire reste un outils de traitement sûr et bien toléré dont l'efficacité est proche de 60 %<sup>15</sup>.

La troisième solution thérapeutique à est celle de l'immunothérapie par anticorps monoclonaux avec comme chef de file le Rituximab<sup>4</sup>. Cet anticorps monoclonal anti CD-20 est utilisé hors AMM depuis quelques années suite aux résultats favorables d'une étude contrôlée randomisée de Salvi<sup>18</sup> appuyés par d'autres cas rapportés<sup>19-32</sup>. Ces résultats satisfaisant sont contrebalancés par ceux de l'étude contrôlée randomisée de Stan<sup>33</sup> ainsi que d'autres cas rapportés de non répondeurs<sup>34,35</sup>.

Ainsi , le traitement des orbitopathies dysthyroïdiennes actives modérées à sévères est un défi thérapeutique ou la conduite à tenir en cas de corticorésistance ou de corticodépendance n'est pas clairement codifiée, laissant ainsi souvent place aux préférences de la décision collégiale<sup>11</sup>.

L'objectif de cette thèse est de rapporter l'efficacité du Rituximab de 3 centres de référence des orbitopathies dysthyroïdiennes actives, puis de comparer et discuter nos résultats par rapport à ceux de la littérature dans le but de préciser la place du Rituximab dans l'arsenal thérapeutique actuel.

## MATERIEL ET METHODE

### a) Population de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique menée dans les centres hospitaliers de Nice, Montpellier et Lausanne. Tous les patients recensés dans un de ces centres au 1<sup>er</sup> aout 2017, répondant aux critères de l'étude ont été analysés. Les sujets étaient inclus quel que soit leur sexe, leur âge, leur statut tabagique et leur origine ethnique.

Les critères d'inclusion étaient : un âge supérieur à 18 ans et la présence d'une orbitopathie dysthyroïdienne modérée ou sévère en phase active (Clinical Activity Score CAS  $\geq$  3 /7) résistante au protocole EUGOGO. A cela pouvait se substituer l'existence d'arguments cliniques ou paracliniques en faveur d'une activité récente de l'orbitopathie ( apparition d'œdème papillaire , de dyschromatopsie, perturbation récente des potentiels évoqués visuels, rehaussement nouveau des tissus orbitaires après injection de gadolinium en IRM ou majoration récente du volume musculaire et/ou graisseux retroorbitaire) .Il était indispensable d'être dans le cadre d'une persistance de l'activité de l'orbitopathie malgré corticothérapie intraveineuse selon EUGOGO et de respecter une période de 4 semaines sans traitement après corticothérapie avant d'introduire l'immunothérapie. A cela s'ajoutait la nécessité d'une euthyroïdie biologique lors de l'instauration du Rituximab (définie par des taux de T3 et T4 libres normaux), la réalisation d'un bilan pré thérapeutique complet et le recueil du consentement signé du patient après information claire oral et écrite (annexe 6).

Les critères d'exclusions étaient une contre-indication à l'utilisation du Rituximab (antécédant d'intolérance au produit) insuffisance cardiaque sévère (stade IV NYHA), une insuffisance respiratoire sévère, un antécédant de cancer solide, une infection évolutive ou récidivante, une sérologie VHB, ou VHC, ou VIH positive, une neutropénie  $< 1500 / \text{mm}^3$ , un allaitement, une grossesse ou un désir de grossesse dans l'année, une indication de chirurgie de décompression en urgence.

### b) Le recueil de données

L'anamnèse renseignait la date du diagnostic de dysthyroïdie, celle de l'orbitopathie, le statut tabagique avec le nombre de cigarette et l'éventuelle date de sevrage tabagique en cours de traitement. On recensait la prise d'antithyroïdien de synthèse et /ou d'hormone thyroïdienne, les

antécédents familiaux de dysthyroïdie et les antécédents personnels de thyroïdectomie ou d'irathérapie. Une prise de sang vérifiait l'état hormonal thyroïdien et le taux d'anticorps anti-recepteur de la TSH au moment du diagnostic, à l'instauration du Rituximab puis 6 mois et 1 an après traitement.

Tous les patients de l'étude ont bénéficié d'un bilan ophtalmologique complet comprenant une mesure de l'acuité visuelle par échelle décimale de Snellen, de la pression intraoculaire, un examen à la lampe à fente avec recueil de l'existence ou non de kératite ponctuée superficielle ou d'ulcère cornéen, un fond d'œil, un champ visuel, et un test de Lancaster. Les tests bilatéraux et comparatifs définissaient l'atteinte purement unilatérale, de celle bilatérale symétrique ou asymétrique. Le score d'activité clinique des deux yeux était évalué à cette occasion, en cas d'asymétrie de cotation, la valeur retenue était celle de l'œil présentant l'atteinte la plus importante.

Le recueil de données reprenait les posologies de corticoïde et de Rituximab ,les dates de corticothérapie , de Rituximab , la stadification de la diplopie (absente , intermittente ou permanente ainsi que la cotation des déviations verticales et horizontales du test de Lancaster), les capacités de conduite automobile avant et après Rituximab , les muscles intra orbitaires atteints en pré et post Rituximab,le stade de l'exophtalmie avant et après Rituximab, les effets indésirables du Rituximab, la nécessité de chirurgie de strabisme, de chirurgie palpébrale, de décompression orbitaire ou de thyroïdectomie et le recours éventuel à un traitement de troisième ligne par radiothérapie ou par Tocilizumab. Les valeurs du CAS en pré et post corticothérapie, du CAS pré Rituximab et du CAS à 6 puis 12 mois post Rituximab complétaient le recueil de données.

Le CAS (Clinical Activity Score de Mourits )<sup>36</sup> est un score purement clinique d'évaluation de l'activité de l'orbitopathie (inactif si ( $< 3/7$ ) actif si ( $\geq 3/7$ )) qui repose sur l'évaluation de sept à dix items ( cf Figure 1 et Atlas en Annexe 8).



Items évalués dans le Clinical Activity Score ( CAS) de MOURITS	A chaque visite Critère absent = 0 Critère présent = 1
1) Douleur oculaire ou rétro-oculaire au cours du dernier mois	0 ou 1
2) Douleur la mobilisation oculaire au cours du dernier mois	0 ou 1
3) Rougeur palpébrale	0 ou 1
4) Rougeur de la conjonctive	0 ou 1
5) Œdème palpébral	0 ou 1
6) Chémosis	0 ou 1
7) Œdème de la caroncule	0 ou 1
Au total lors de la première visite : CAS sur 7 Orbitopathie active si CAS $\geq$ 3 /7	
8) Majoration de l'exophtalmie $\geq$ 2 mm	0 ou 1
9) Perte $\geq$ 1 ligne d'acuité Snellen au trou sténopéique	0 ou 1
10) Majoration de la limitation de l'oculomotricité $>$ 5°	0 ou 1
Au total en comparant une visite à la précédente : CAS sur 10 Orbitopathie active si CAS $\geq$ 4/10	

Figure 1 : Clinical Activity Score (CAS) de Mourits

Les patients de l'étude, tous en échec de traitement de première ligne par corticothérapie, recevaient des informations sur l'absence de consensus concernant le traitement de deuxième ligne. Un courrier d'informations détaillées sur l'état actuel des connaissances médicales sur le sujet était remis au patient. En cas de choix du patient avec accord multidisciplinaire de s'orienter vers le Rituximab, la réalisation d'un bilan pré thérapeutique (Cf annexe 7) avant la première perfusion était une condition sine qua non. Après quoi le patient disposait d'une carte de traitement par Rituximab.

Le critère de jugement principal de l'étude était un critère composite correspondant soit à l'inactivation clinique stricto sensu (CAS  $<$  3/7), soit à une baisse d'au moins deux points du CAS sur l'œil le plus atteint dans les 6 premiers mois de l'immunothérapie par Rituximab.

Les critères de jugement secondaire de l'étude évaluaient l'évolution 6 mois après Rituximab :

- de l'acuité visuelle
- de l'exophtalmie (selon le grade radiologique défini par l'index oculo orbitaire dans le plan du nerf optique)

- du taux d'anticorps anti-recepteur de la TSH en unité internationale par litre (UI /l)
- de la diplopie (basée sur test de Lancaster : le nombre de petits carrés verticaux de décalage entre le point central du test et le point interprété comme central par le patient donnait la déviation verticale. De la meme manière, le nombre de petits carreaux horizontaux entre le point central du test et le point central interprété par le patient donnait la déviation horizontale.) Un exemple ci-dessous simplifie la compréhension de notre système de codage.

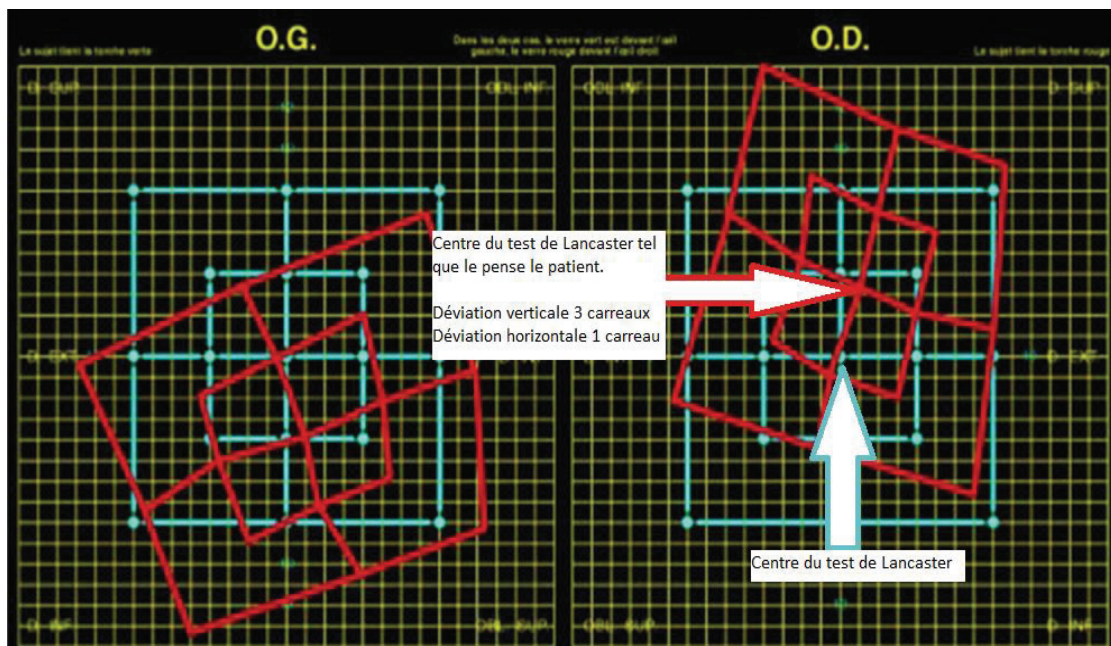


Figure 2 : Test de Lancaster avec explication du mode de cotation de la diplopie

### C) L'analyse statistique.

L'analyse statistique de l'étude a été faite avec l'expertise d'un data manager (Mr R SCHIAPPA) et d'un biostatisticien (Dr B SCHELLER). Toutes les analyses statistiques ont été réalisées au risque  $\alpha=5\%$  en hypothèse bilatérale à l'aide du logiciel R.3.2.3 sous Windows. Les données qualitatives ont été présentées sous forme de fréquences absolues, pourcentages, pourcentages de données manquantes. Ces données ont été comparées à l'aide du test Fisher. Les données quantitatives ont été décrites par les médianes, extrêmes, moyennes, écart-types et pourcentages de données manquantes. Ces données ont été comparées à l'aide du test de Wilcoxon.

## RESULTATS

### 1) Description des variables qualitatives et quantitatives de l'étude.

Au total 20 patients ont été inclus dans l'étude, 13 de Montpellier, 6 de Nice et 1 patient de Lausanne. Parmi eux 18 sujets présentaient une orbitopathie dysthyroïdienne active selon le CAS de Mourits<sup>36</sup> et deux souffraient d'une majoration de l'inflammation orbitaire sur l'IRM orbitaire de suivi avec exophtalmie de grade 3 malgré un CAS < 3. Les caractéristiques de la population de l'étude sont regroupés dans le tableau 1.

<b>Tableau 1 : Caractéristiques des 20 patients de l'étude au moment du traitement par Rituximab</b>	
Sexe	Femme 13 (65 %) Homme 7 (35 %)
Age moyen	52,7 ans ± 10,06
Statut thyroïdien au moment du diagnostic d'orbitopathie	Hyperthyroïdie 14 (70 %) Euthyroïdie 3 (15 %) Hypothyroïdie 3 (15 %)
Antécédant de dysthyroïdie familiale	2 /20 (10 %)
Antécédant de thyroïdectomie avant Rituximab	3/20 (15 %)
Thyroïdectomie après Rituximab	3/20 (15 %)
Latéralité de l'orbitopathie	Bilatéral symétrique 11 (55 %) Bilatéral asymétrique 6 (30 %) Unilatéral 3 (15 %)
Tabagisme	Diagnostic                      Rituximab Oui 15 (75 %)                      Oui 8 (40 %) Non 5 (25 %)                      Non 12 (60 %)
Sevrage tabagique entre diagnostic et Rituximab	Oui 7/15 (46,6 %) Non 8/15 (53,3 %)
Efficacité du protocole EUGOGO	Aucune              Faible              Aggravation 7/20(35 %)    5/20(25 %)    8/20(40 %)
Dose de corticothérapie	Intraveineuse : 6,68 grammes ± 3,08 Per os :              2,12 grammes ± 8,93
Délai entre diagnostic d'orbitopathie et Rituximab	9,95mois ± 4,83
Antithyroïdien de synthèse	Oui 15/20 (75 %)    Non 5/20(15 %)
Hormonosubstitution thyroïdienne	Oui 18/20 (90 %)    Non 2/20 (10 %)
CAS avant EUGOGO sur 7	Moyenne 4,3 ± 1,81
CAS avant Rituximab sur 7	Moyenne 4,6 ± 1,79
CAS à 6 mois du Rituximab sur 7	Moyenne 2,7 ± 2,08
Dosage des 'anticorps anti-recepteur de la TSH	Avant Rituximab              à M6 du Rituximab 17,79 UI/L ET 20,11    12,07 ET 14,77
Traitement hypotonisant local	Oui 7/20 (35 %) Non 13/20 (65 %)

Pression intraoculaire moyenne (mmhg)	Moyenne 19,2 ET 3,56		
Acuité visuelle Snellen (En dixième)	Avant Rituximab A 6 mois du Rituximab 7,92 ± 2,94      8,05 ± 3		
Diplopie au moment du Rituximab	Non	Intermittente	Permanente
	2/20(10 %)	9/20(45 %)	9/20(45 %)
Déviations au Lancaster (en nombre de carreaux)	Verticale		Horizontale
	2,76 ± 3,7		3,82 ± 3,7
Conduite automobile avant Rituximab	Non	Difficile	Impossible
	9/20(45 %)	5/20(25 %)	6/20(30 %)
Exophtalmie avant Rituximab	Grade 1	Grade 2	Grade 3
	1/20(5 %)	8/20 (40 %)	11/20(55 %)

A cela s'ajoute la nécessité d'avoir eu recours à distance du Rituximab à 4 chirurgies de décompression orbitaire (20 %), à 5 chirurgies palpébrales (25 %), à 12 chirurgies de strabisme chez 7 patients (35 %).

Comme le montre le diagramme en boîte ci-dessous, il existe 6 mois après le Rituximab, une baisse statistiquement significative ( $p= 0,0004$ ) du CAS passant de  $4,6 \pm 1,79$  à  $2,7 \pm 2,08$ .

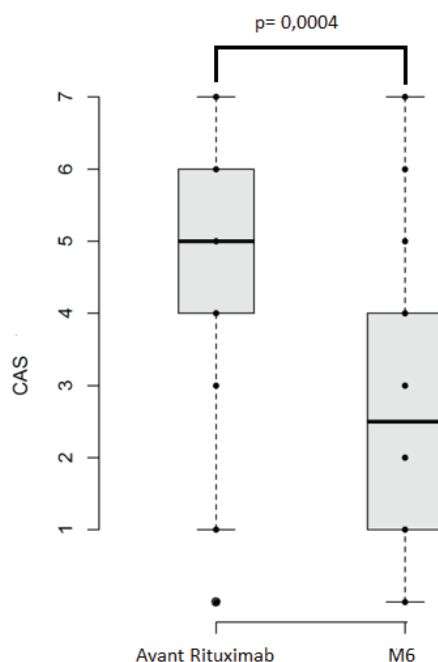


Figure 3 : Diagramme en boîte représentant l'évolution du CAS avant et 6 mois après Rituximab.

## 2) Analyse du critère de jugement principal.

Le critère de jugement principal de l'étude, à savoir une baisse d'au moins deux points du CAS ou une inactivation de la pathologie ( $CAS < 3$ ). Sur les 18 patients de notre étude avec un  $CAS >$

3 avant Rituximab, à 6 mois du traitement 12 sujets présentent une inactivité de leur orbitopathie ou une baisse d'au moins deux points du score d'activité clinique. Ainsi dans notre étude, le traitement a été jugé efficace dans 66,7% des cas à 6 mois IC 95% = [41 – 86.7]. L'analyse de ce critère de jugement à un an n'est pas détaillée car 5 patients (25 %) ont ensuite reçu un traitement par Tocilizumab venant ainsi créer un biais de confusion.

### 3) Analyse des critères de jugement secondaire.

Pour ce qui est de l'évolution de l'acuité visuelle, le test de Wilcoxon apparié ne retrouve pas de différence significative entre l'acuité visuelle décimale de Snellen avant Rituximab et à  $7,92 \pm 2,94$  l'acuité visuelle 6 mois après Rituximab à  $8,05 \pm 3$ .

Concernant l'analyse de la diplopie, dans notre étude le Rituximab n'a pas eu d'effet statistiquement significatif. En effet les valeurs de déviation verticale en pré et post Rituximab sont respectivement de  $2,76 \pm 3,7$  (3 valeurs manquantes) et de  $2,61 \pm 3,24$  (2 valeurs manquantes) ( $p=0,16$ ). Celles de déviation horizontale sont respectivement de  $3,82 \pm 3,7$  et  $3,83 \pm 3,29$  ( $p=0,31$ ) avec le même nombre de valeurs manquantes.

De la même manière, les résultats statistiques concernant l'exophtalmie semblent peu probants car les grades d'exophtalmie avant versus 6 mois après Rituximab étaient respectivement de 5 % versus 16 % pour le grade 1, de 40 % versus 47 % pour le grade 2 et de 55 % versus 37 % pour le grade 3. Il semble se détacher une tendance vers la diminution du grade 3 vers le grade 1 ou 2 de l'exophtalmie, mais le résultat n'est pas significatif ( $p = 0.248$  avec test de McNemar pour données appariées) et cela malgré la pratique de deux décompressions orbitaires dans les 6 premiers mois après Rituximab.

En revanche, l'évaluation du taux sanguin d'anticorps anti-recepteur de la TSH est particulièrement intéressante car le taux d'anticorps avant Rituximab était de  $17,7 \text{ UI/l} \pm 20,11$  alors que ce taux chute à  $12,07 \pm 14,77$  lors du dosage 3 à 6 mois après Rituximab. Cette décroissance du taux d'anticorps anti-recepteur de la TSH sous Rituximab est statistiquement significative ( $p = 0.006$ ) avec un test de Wilcoxon.

#### 4) Les résultats de l'analyse bivariée

L'objectif est ici de comparer la sous population de patients ayant répondu favorablement au Rituximab à la sous population résistante à ce traitement de façon à mettre en lumière les éventuels facteurs favorisant ou limitant de la réponse au Rituximab à 6 mois.

Tableau des résultats de l'analyse bivariée comparant la population de répondeur et non répondeur au Rituximab à 6 mois			
Valeur étudiée	Population de NON répondeur au Rituximab	Population de répondeur au Rituximab	Degré de significativité
Sexe masculin	3 (50 %)	3(50 %)	p= 0.344
Sexe féminin	3(25 %)	9(75 %)	
Tabagisme actif	2 (28.57 %)	5 (71.43 %)	p= 1
Nombre moyen de cigarettes	25 cigarettes	12 cigarettes	<b>p=0.083</b>
Durée moyenne de l'orbitopathie	7 mois	10,5 mois	P=0 ,3
Anticorps anti-recepteur de la TSH	18,55 UI/L	7,22 UI/L	<b>p=0,068</b>
Age moyen au moment du Rituximab	61,5 ans	47 ans	<b>p=0,048</b>

Ainsi dans notre étude, il existe une tendance nette à une meilleure réponse au Rituximab lorsque le taux d'anticorps anti-recepteur de la TSH est bas et lorsque le nombre de cigarette est moindre. L'Age jeune du patient est statistiquement associé à une meilleure réponse au traitement. En revanche le tabagisme et la durée de l'orbitopathie avant introduction de Rituximab ne semblent pas influencer la réponse au traitement dans notre cohorte .

#### 5) Evaluation de la tolérance du Rituximab.

Au sein des 20 patients ayant reçu le Rituximab on recense 12 patients sans aucun effet secondaire (60 %) et 8 patients avec au moins un effet indésirable (40 %). Pour 7 de ces 8 patients il s'agissait d'effets indésirables bénins (chez 35% des patients) cutané (2 éruptions cutanées rapidement régressives) ; de la sphère ORL (3 gênes pharyngées, 1 rhinite) ; un épisode de relargage cytokinique bénin marqué par une nette majoration de l'œdème palpébral le lendemain de la perfusion, et 2 hypotensions artérielles modérées.

En revanche lors d'une deuxième cure de Rituximab, une patiente a présenté un effet indésirable grave à type d'œdème de Quincke associé à un prurit généralisé ayant nécessité l'arrêt de la perfusion, permettant alors la résolution spontanée des symptômes anaphylactiques. Aucun épisode infectieux et aucune leuco encéphalopathie progressive n'ont eu lieu.

## Discussion

### 1) Etat actuel des connaissances sur l'orbitopathie dysthyroïdienne.

L'orbitopathie basedowienne est une pathologie auto immune d'une incidence rare, atteignant approximativement 16 femmes et 3 hommes par an pour 100 000 habitants aux USA<sup>37</sup>. Cette incidence tend à légèrement diminuer avec le temps en Europe<sup>2</sup>.

Il est maintenant admis que l'orbitopathie basedowienne résulte d'une réaction immunitaire croisée entre les antigènes orbitaires et ceux de la thyroïde, responsable de la réaction inflammatoire orbitaire musculaire et/ou graisseuse. La physiopathologie de l'orbitopathie dysthyroïdienne qui est détaillée en annexe 1 explique la symptomatologie clinique observée. Ainsi le patient peut variablement consulter pour une rougeur oculaire ou palpébrale, un chémosis, un œdème caronculaire ou palpébral, des douleurs oculaires, une exophtalmie, une rétraction palpébrale, une diplopie ou une baisse de vue. Quelque soit le mode de présentation de l'orbitopathie basedowienne, il est primordial de comprendre que celle-ci suit une évolution naturelle en deux phases décrites par Rundle en 1957<sup>38</sup>. Tout d'abord il y a la phase active inflammatoire qui dure 12 à 18 mois, inconstamment suivi par une phase de plateau, laissant ensuite place à la phase cicatricielle responsable de la fibrose tissulaire sans retour à l'état antérieur dans la plupart des cas.

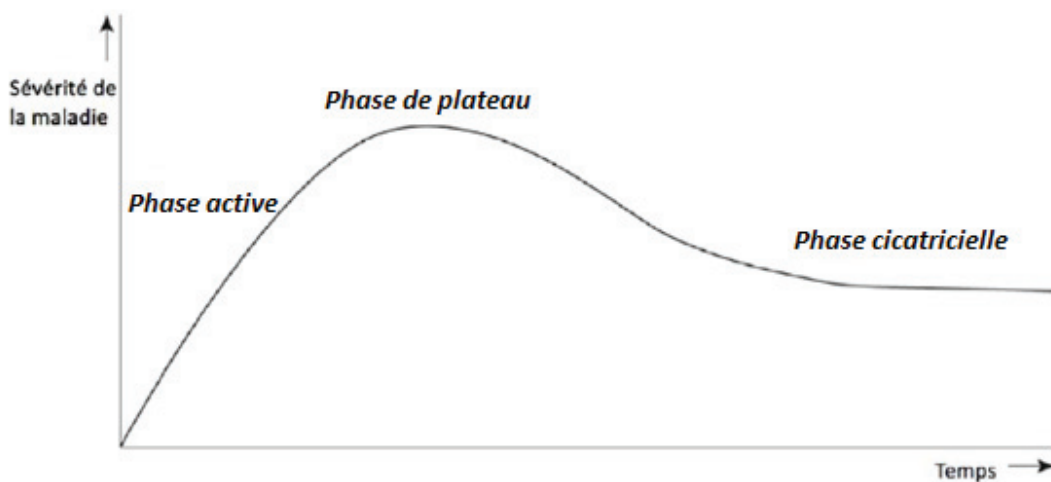


Figure 4 : Courbe de Rundle représentant l'évolution naturelle habituelle de l'orbitopathie.

## 2) Etat actuel des connaissances sur le Rituximab.

Le Rituximab (*MabThera*®) est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain obtenu par génie génétique. Il s'agit d'une immunoglobuline glycosylée associant d'une part les régions constantes d'une IgG1 humaine et d'autre part les régions variables d'origine murine<sup>39</sup>. Cet anticorps est produit par une culture de cellules de mammifères (ovaires de hamster chinois) avant d'être purifié et traité contre les risques d'infections virales spécifiques<sup>40</sup>. Le mode d'action précis de cette immunothérapie est détaillé en annexe 2.

Les indications thérapeutiques actuelles du Rituximab validé par la commission de la transparence de la HAS en France sont : la plupart des lymphomes, les leucémies lymphoïdes chroniques, la polyarthrite rhumatoïde, les granulomatoses de Wegener et la polyangéite microscopique<sup>41</sup>. Mais l'utilisation du Rituximab comme traitement de l'orbitopathie dysthyroïdienne semble aussi intéressante en raison de sa cible immunologique : le lymphocyte B. En effet le rôle des lymphocytes B au cours de l'orbitopathie basedowienne est central et complexe, incluant à la fois la production de cytokines, le rôle de cellules présentatrices d'antigène, l'activation des cellules T auto réactives et la sécrétion d'auto-anticorps<sup>42</sup>. Les modalités de traitement du rituximab dans notre indication sont précisées en annexe 5. De plus, par analogie avec la durée d'efficacité du Rituximab dans d'autres pathologies auto-immunes, on peut supposer que cette immunothérapie commence à être efficace dès les premiers jours et que cet effet persistera jusqu'à 6 mois<sup>43</sup>.

Avant réalisation d'une perfusion de Rituximab, il convient d'éliminer une contre-indication par un interrogatoire et un examen clinique et paraclinique précis (Cf. Annexe 7). De même la prescription et la surveillance de cette immunothérapie sont rappelées en annexe 3. La revue de la littérature concernant l'efficacité et la tolérance du rituximab est spécifiée en annexe 4.

Enfin, parce que le coût d'une thérapie influence sa diffusion et sa prescription, il est utile de savoir que le prix facturé au CHU de NICE d'une poche de 500 mg de Rituximab MABTHERA



par le laboratoire Suisse Roche est de 747 €. Un traitement Biosimilaire : le TRUXIMA (Rituximab) est disponible depuis peu en France pour 166 € les 100 mg et 622 € les 500 mg.

3) Revue de la littérature sur l'état des connaissances du traitement par Rituximab dans l'orbitopathie dysthyroïdienne.

C'est Hasselbach en 2003 qui évoque pour la première fois le potentiel bénéfique thérapeutique du Rituximab dans les formes réfractaires d'orbitopathie basedowienne<sup>44</sup>. Il raisonne par analogie puisque le Rituximab a déjà fait preuve de son efficacité dans d'autres pathologies auto-immunes réfractaires aux traitements habituels (polyarthrite auto-immune, cytopénie auto-immune). De plus, il insiste sur le rôle central des lymphocytes B dans la physiopathologie de la maladie de Basedow, est donc sûr le probable rationnel d'une déplétion lymphocytaire B dans ce contexte. Sa conclusion est que le Rituximab pourrait être un traitement efficace pour réduire ou abolir la production des anticorps anti-récepteur de la TSH responsable de la maladie<sup>44</sup>.

En 2006, le premier cas d'orbitopathie basedowienne corticorésistante traité favorablement par Rituximab est rapporté par Salvi et al<sup>22</sup>. Comme attendu, dès la première perfusion de Rituximab les lymphocytes B CD20+ sériques n'étaient plus détectables et ce pendant 6 mois. En revanche, par mesure sanguine répétée, les auteurs constatent que le taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH sériques ne chute pas et n'est donc pas corrélé à la déplétion lymphocytaire B comme le supposait Hasselbach<sup>44</sup>. Salvi et al, supposent alors que la persistance d'anticorps anti-récepteur de la TSH doit être liée aux plasmocytes n'exprimant pas le CD20 qui maintiennent une production de d'anticorps anti récepteur de la TSH.

Le rationnel du traitement par Rituximab viendrait probablement selon eux de l'immunodépression relative et transitoire (4 à 6 mois) qui stopperait la phase inflammatoire de l'orbitopathie<sup>22</sup>. La patiente bénéficiera ensuite d'une thyroïdectomie devant une récurrence de thyrotoxicose à l'arrêt de l'antithyroïdien de synthèse, ainsi que d'une décompression orbitaire pour correction de son exophtalmie. Les auteurs chercheront alors par immunohistochimie la présence de lymphocytes B CD20+ dans ces deux organes. Il est intéressant de noter qu'il n'est alors retrouvé aucun lymphocyte B orbitaire après traitement par Rituximab tandis qu'une population lymphocytaire B est bien présente dans la thyroïde. Il s'agit de la première étude,

prouvant que la déplétion lymphocytaire B sous Rituximab produit des effets directs sur les organes cible de la pathologie basedowienne. Si l'effet semble durable au niveau orbitaire, les cellules immunitaires thyroïdiennes semblent se régénérer plus vite que dans le sang circulant, pouvant la aussi expliquer la persistance d'anticorps anti-récepteur de la TSH même en l'absence de dosage lymphocytaire B sérique <sup>45</sup>.

En Février 2015 le JCEM (Journal Clinical Endocrinologie Metabolism) publie ce qui reste à ce jour les deux seules études randomisées et contrôlées sur le sujet. Ainsi débute la controverse sur l'intérêt du Rituximab dans le traitement de l'orbitopathie dysthyroïdienne.

La première publication est initiée par Salvi et al <sup>18</sup>. Il s'agit d'une étude prospective randomisée de 31 patients en euthyroïdie avec une orbitopathie dysthyroïdienne active (CAS  $\geq 3$ ) au cours de laquelle 16 patients bénéficieront d'une corticothérapie intraveineuse et 15 autres du traitement par Rituximab. Deux protocoles de perfusions de Rituximab seront alors essayés (soit deux perfusions de 1000 mg de Rituximab à 15 jours d'intervalle soit une perfusion unique de 500 mg). Le critère de jugement principal composite était une inactivation de la pathologie (CAS  $< 3$ ) ou une diminution de ce CAS de plus de deux points à 6 mois. Dans ces deux populations comparables on note une baisse du CAS sous traitement qui est significativement ( $p=0,006$ ) plus importante sous Rituximab (2,3 points  $\pm 0,5$ ) que sous corticothérapie (0,6 point  $\pm 3$ ) à 6 mois. L'étude ne retrouve pas de différence statistique quel que soit le schéma de perfusion du Rituximab. L'inactivation de la pathologie est obtenue dans 100 % des cas de Rituximab contre 68,7 % des cas de corticothérapie créant ainsi une différence statistiquement significative ( $p = 0,043$ ). Les critères d'analyses secondaires retrouvaient une meilleure qualité de vie et un plus faible taux de chirurgie de décompression dans le groupe traité par Rituximab sans effets indésirables graves rapportés. Les auteurs concluent donc que le Rituximab offre de meilleurs résultats thérapeutiques que la corticothérapie systémique dans les orbitopathie basedowienne modérées à sévère. Ils avancent même la possibilité d'un effet modulateur de la pathologie pour le Rituximab devant l'absence de réactivation inflammatoire dans le groupe Rituximab contre 5 réactivations dans celui des la corticothérapie systémique.

La seconde publication ,aux conclusions diamétralement opposées, est celle de la Mayo Clinic sous l'égide de M.Stan <sup>33</sup>. Il s'agit de nouveau d'une étude prospective randomisée, en double aveugle comparant cette fois l'effet du Rituximab à celui du placebo. 25 patients sont

inclus, dont 13 dans le bras Rituximab et 12 dans le bras placebo sans différence significative démographique ou sur les facteurs confondants (tabagisme, antécédent récent de corticothérapie, durée de la pathologie, score d'activité clinique de l'orbitopathie). Le critère de jugement principal était la diminution de plus de 2 points du CAS à 24 semaines. A cette date, seulement 4 des 13 patients sous Rituximab et 3 des 12 patients sous placebo ont diminué leur CAS de plus de deux points, la différence étant non significative ( $p=0,75$ ). Les auteurs concluent donc à l'absence de bénéfice du Rituximab par rapport au placebo dans les orbitopathies dysthyroïdiennes modérées à sévère active depuis environ 1 an.

Stan et Salvi ont récemment cherché à comprendre leurs conclusions divergentes avec une analyse ou ils ont redéfini un critère de jugement principal composite commun avant de refaire l'analyse statistique a posteriori <sup>46</sup>. Cette nouvelle analyse ne change en rien le résultat très favorable de la population de Salvi et à ceux très défavorable de celle de Stan. Les auteurs expliquent ces différences de résultats par l'existence de nombreux facteurs de résistance au traitement dans l'étude de Stan avec une population plus masculine, plus âgée, avec un taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH significativement plus élevé et avec une durée de l'orbitopathie dysthyroïdienne trois fois supérieure à celle de l'étude de Salvi. La conclusion de Stan et Salvi, et la tendance générale qui se dégage de la revue de la littérature, est que le Rituximab peut être efficace dans le traitement des orbitopathies dysthyroïdiennes soit en première ligne soit en deuxième ligne en cas d'échec de la corticothérapie <sup>46,47</sup>.

#### 4) Discussion de nos résultats

Notre cohorte de 20 patients est composée de 13 femmes soit 65 % des patients. Ce résultat est en accord avec notre recueil des 189 cas publiés dans la littérature (tableau 3) ou 69 % des sujets sont féminin. De même, bon nombre d'articles font état d'un ratio de 2 femmes pour 1 homme dans l'incidence de l'orbitopathie basedowienne <sup>48,49</sup>. Dans notre analyse bivariée, le sexe masculin semble être lié à une moindre efficacité du traitement. Cette notion du forme plus résistante de l'orbitopathie chez les hommes est largement décrite dans la littérature <sup>46,49</sup>

En ce qui concerne l'âge moyen de notre population, il est de 52 ans et 8 mois. Cela fait écho à la littérature sur le sujet ou la population est souvent âgée de 50 ans <sup>18,49</sup>. Il est intéressant de noter qu'en analyse bivariée les patients répondeurs au traitement étaient de façon statistiquement

significative plus jeune (47 ans ;  $p=0,048$ ) que les patient non répondeurs (62,5 ans). Cette caractéristique est aussi décrite par Perros<sup>49</sup>.

Parmi nos patients, au moment du diagnostic de l'orbitopathie, seul 15 % étaient en euthyroïdie biologique. Cela corrobore la notion selon laquelle la dysthyroïdie et l'orbitopathie ont une expression clinique qui se manifeste à moins de 6 mois d'intervalle dans 60 % des cas. L'équilibre du bilan thyroïdien est alors un des piliers de la prise en charge de l'orbitopathie. Celui-ci est obtenu dans la majorité des cas de façon médicale par antithyroïdien de synthèse mais le recours à la thyroïdectomie est parfois nécessaire. Cela a été le cas chez 3 patients avant Rituximab et chez 3 autres patients après Rituximab. Mais la place de la thyroïdectomie est matière à controverse dans le contexte d'orbitopathie active associée<sup>50</sup>. Si quelques études rapportent que la thyroïdectomie s'accompagne d'un effet favorable sur l'évolution de l'orbitopathie dans 50 à 80 % des cas<sup>50,51</sup>, elle ne fait pas pour autant partie intégrante du traitement de l'orbitopathie dysthyroïdienne. En effet la majorité des études s'accordent à dire que la thyroïdectomie n'a pas d'effet sur l'évolution de l'orbitopathie<sup>50,52,53</sup>. D'ailleurs, de rare publications décrivent une aggravation de l'orbitopathie après thyroïdectomie<sup>54</sup>. Enfin, en cas d'indication de thyroïdectomie, la supériorité d'une thyroïdectomie totale ou subtotalaire n'est pas établie en ce qui concerne l'évolution de l'orbitopathie<sup>55</sup>.

En revanche, il est très clairement établi dans la littérature que le tabagisme est un facteur péjoratif en ce qui concerne l'orbitopathie. En effet, le tabac augmente la prévalence et la sévérité de l'orbitopathie basedowienne ainsi que la résistance à la corticothérapie<sup>4</sup>. Dans notre cohorte 75 % des patients étaient fumeurs au moment du diagnostic d'orbitopathie basedowienne et 46,6 % étaient toujours fumeurs lors du Rituximab. Cette proportion est donc nettement supérieure au 30,5 % de fumeurs dans la tranche de population 45-54 ans en France en 2017<sup>56</sup>.

Bien qu'il n'y ait pas de données précises dans l'orbitopathie basedowienne, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, il existe une baisse d'efficacité du Rituximab en cas de tabagisme associé<sup>57</sup>. Les résultats de notre étude semblent en faveur de l'influence de la réponse du patient au Rituximab selon son statut tabagique. En effet il existe chez nos patients une nette tendance ( $p=0,0828$ ) à une consommation moindre de cigarettes dans le groupe répondeur (12 cigarettes) que dans le groupe non répondeur (25 cigarettes). Mais cela pourrait en partie être lié au fait que les patients fumant plus de cigarettes ont une orbitopathie plus sévère. Cette notion de

corrélation positive entre degré de sévérité de la pathologie orbitaire et le nombre de cigarettes fumées est avancés par certains auteurs<sup>58</sup>. En revanche, probablement par manque de puissance liée à notre effectif limité, nous ne retrouvons pas de différence notable de réponse entre le groupe fumeur et non-fumeur. Cela est d'autant plus étonnant qu'il a été démontré in vitro que la fumée de cigarette entraîne une majoration de l'adipogénèse et de la sécrétion d'acide hyaluronique par les fibroblastes orbitaires<sup>58</sup>.

Concernant la corticothérapie, nous retrouvons 75 % de patient sans aucune amélioration après corticothérapie intraveineuse EUGOGO et une posologie moyenne de 6,68 grammes de méthylprednisolone. Nos patients s'éloignent donc des standards de corticorésistance (30 %) et de posologie (4,5 grammes) avancés dans les recommandations européenne<sup>4</sup>. Cela est bien évidemment lié à un biais de recrutement puisque nos patients sont inclus dans l'étude par définition en cas d'activité persistante de la pathologie après corticothérapie intraveineuse.

Pour ce qui est du critère de jugement principal, nous avons fait le choix de prendre un critère composite identique à celui de l'étude contrôlée randomisée de Salvi<sup>18</sup>. Ce choix est discutable car le système de cotation de l'activité de la pathologie (le CAS dans notre étude) est imparfait. En effet, même si le mode d'évaluation clinique du CAS est bien défini (Cf. Annexe 8) celui-ci fait appel à l'évaluation subjective du clinicien ainsi qu'à celle du patient lorsqu'il lui est demandé d'évaluer sa douleur orbitaire au cours du dernier mois. Cela est d'autant plus vrai que l'exophtalmie et les rétractions palpébrales s'accompagnent fréquemment de sécheresse oculaire pouvant être interprétée comme douloureuse par le patient. De plus certaines formes orbitaires fibrosantes inactives s'accompagnent d'une congestion orbitaire dont la rougeur et l'œdème associés peuvent à tort faire penser à une pathologie active. Néanmoins le CAS reste à ce jour la classification la plus couramment utilisée devant celle du NOSPECT de l'EUGOGO et de VISA. Comme souligné par Stan et Salvi<sup>46</sup>, le critère de jugement principal le plus judicieux serait peut-être un critère composite alliant la diminution du CAS avec d'autres paramètres tel que la régression de l'exophtalmie, la diminution de la hauteur de fente palpébrale, l'amélioration du score NOSPECT et du score de diplopie de Bahn-Gorman. Le caractère rétrospectif de l'étude limite l'utilisation d'un tel score composite, et sur un petit effectif risque de rendre les résultats statistiques difficilement interprétables.

Si l'on s'en tient à notre critère de jugement principal l'inactivation de la pathologie orbitaire à 6 mois du Rituximab a été obtenue dans 66,7 % des cas IC 95% = [41 – 86.7]. Une revue exhaustive de la littérature sur PubMed jusqu'en janvier 2018 retrouve 19 études rapportant 99 cas similaires de patients avec orbitopathie active traitée par Rituximab avec évaluation du CAS à 3-6 mois (tableau 3). Le taux d'efficacité de 79,8 % à 6 mois du Rituximab est légèrement supérieur à celui de notre étude.

Tableau 3 : Cas publiés d'orbitopathies dysthyroïdiennes modérés à sévères traités par rituximab

Auteur et année de parution	Nombre de cas d'orbitopathie active	Dose totale de ritux	Nombre de femme	CAS moyen pré ritux	CAS moyen post ritux 3 à 6 mois	Durée orbitopathie avant ritux	Évolution favorable au cours des 6 premiers mois
Salvi 2006	1	2g	1	5	2	16 mois	1
El Fassi 2006	2	375mg/m2 peau	2	5,5	3	34 et 2ans	2
Salvi 2007	7	2g	5	5	1,8	NA	7
Khanna 2010	6	2g	4	5,3	0,7	15,5 mois	6
Krassas 2010	1	2g	0	7	7	30 mois	0
Madaschi 2010	1	2g	0	5	0	NA	1
Silkiss 2010	12	2g	7	5,5	1,6	NA	12
Salvi 2012	3	100mg	2	5,7	1	NA	3
Mitchell 2013	8	1g ou 2g	7	≈ 4,5	≈ 2,3	≈ 9 mois	5
Savino 2013	10	10mgx4 intra orbitaire	6	≈ 4,2	≈ 2,1	NA	NA
Gess 2014	1	2g	0	≈ 5,6	>3	NA	0
McCOY 2014	8	1g	5	5,1	1,5	8 mois	7
Erdei 2014	5	375mg/m2 peau	4	≈ 4,55	≈ 2,4	NA	5
Stan 2015	13	2g	9	4,9	3,7	30 mois	4
Salvi 2015	15	500mg ou 2g	14	4,5	0,6	4,5 mois	15
Li 2017	75	1,5g	50	4	1,2	NA	NA
Karasek 2017	10	100mg	8	3,6	0,8	9 mois	7
Simsek 2017	1	2g	1	7	5	6 mois	1
Precausta 2017	5	2g	2	3,6	2	12,5 mois	3
19 études	184 cas publiés	7 protocoles différents	127/184 69 %	4,44	1,56	11,2 mois	79/99 79,8%

Cette revue de la littérature permet de constater que le CAS pré Rituximab de notre étude à 4,6 (ET 1,79) est semblable à celui de la littérature (4,44) ; au contraire du CAS à 6 mois (2,7 ET 2,08) qui s'en éloigne un peu (1,56). Cela s'explique peut-être par le fait que les auteurs ont plus d'engouement à publier leurs séries de cas lorsque les résultats sont encourageants. Au contraire de notre étude de vraie vie qui rapporte tous les cas traités, avec de ce fait peut être légèrement moins de succès thérapeutiques.

Mais pour conclure à l'efficacité d'un traitement il est fondamental de considérer la durée de la pathologie orbitaire avant introduction de ce traitement. Cela fait écho à la courbe évolutive de la maladie décrite par Rundle, et qui souligne qu'après un pic d'activité et de sévérité, la maladie s'éteint progressivement. En théorie, plus le traitement est instauré tôt au cours de la phase inflammatoire active de l'orbitopathie, plus le bénéfice sur la maladie est important (Figure 5).

Cette théorie est confortée par la comparaison des résultats favorable de Salvi et al<sup>18</sup> où la durée moyenne de la pathologie était de 4,5 mois , à confronter aux résultats défavorables de Stan<sup>33</sup> où la durée moyenne était de 30 mois. Il semble ainsi que la population de Salvi tire bénéfice d'un traitement précoce en phase inflammatoire active la ou les patients de Stan ne tire pas d'avantage à un traitement tardif majoritairement en phase séquellaire. En ce qui concerne la durée moyenne de la pathologie orbitaire est similaire dans notre étude et dans la littérature (9,8 mois et 11,2 mois respectivement) permettant ainsi la comparaison de nos résultats. Dans notre étude, en analyse bivariée, cette notion de durée de l'orbitopathie avant introduction du Rituximab ne ressort pas statistiquement significative en ce qui concerne la réponse au traitement.

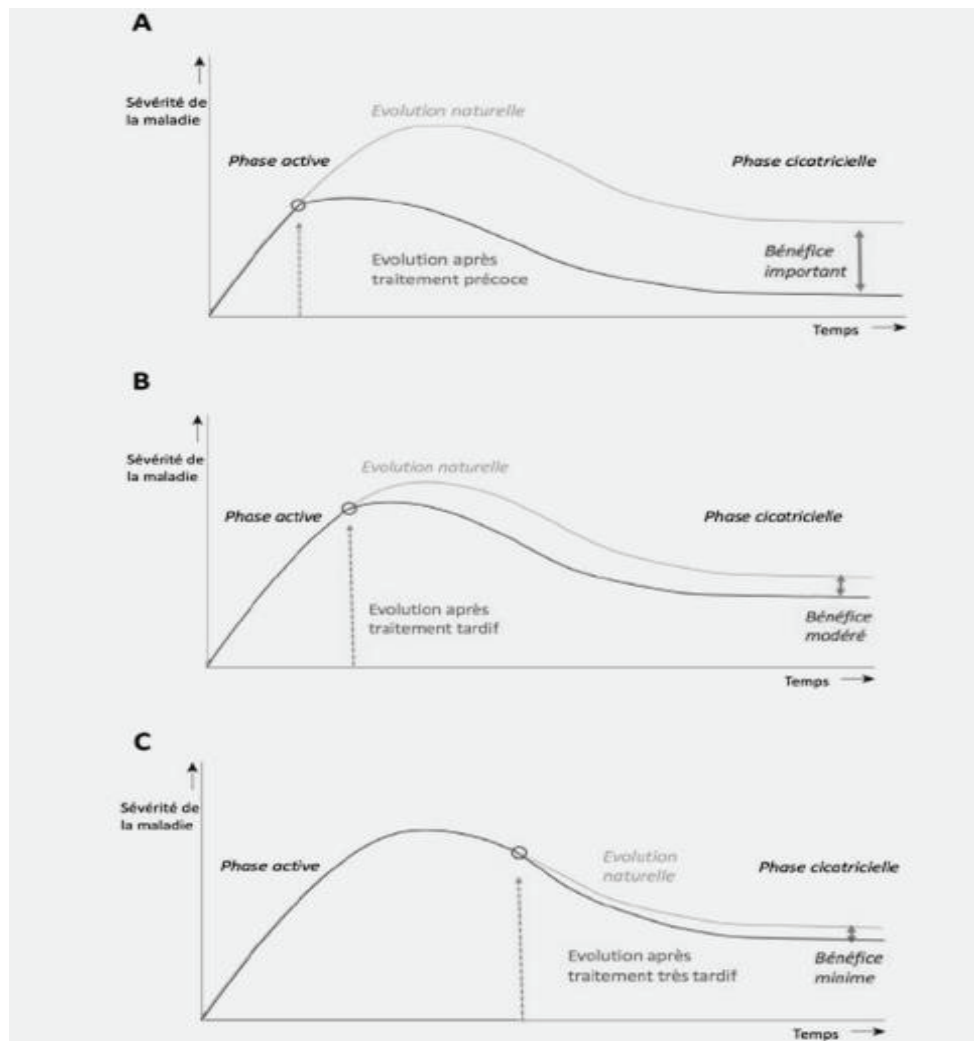


Figure 5 : Différence d'efficacité supposée du traitement en fonction de sa vitesse d'instauration

Une autre notion primordiale à garder en tête est que si l'inactivation de l'orbitopathie dysthyroïdienne survient sous traitement par Rituximab, cela est parfois dû à l'évolution naturelle de la pathologie<sup>59</sup> Notre étude n'étant pas randomisée contre placebo nous ne pouvons pas évaluer précisément la proportion de patient ayant évolué favorablement dans le cadre de l'évolution naturelle de la pathologie. Si l'on s'en réfère aux autres études sur le sujet, on retient que 20 à 35%<sup>33,60,61</sup> des patients avec orbitopathie dysthyroïdienne modérée à sévère depuis environ 1 an évoluent vers une inactivation de leur pathologie ( CAS < 3 ) 6 mois plus tard.

Il est dès lors intéressant de comparer l'efficacité du Rituximab à celle des autres traitements de seconde intention validés ou en cours d'évaluation dans cette indication.



<b>Tableau comparatif des traitements potentiels de seconde intention des orbitopathies dysthyroïdiennes en cas d'échec de la corticothérapie intraveineuse.</b>				
Traitement évalué	Efficacité supposée (CAS< 3 à 6 mois)	Sources	Avantages	Inconvénients
Placebo	20 à 35%	<sup>33,60,61</sup>	Pas d'effet secondaire	Efficacité la plus faible
Radiothérapie orbitaire	59 %	<sup>15,16</sup>	Bonne tolérance générale Pas de bilan préthérapeutique Meilleur effet sur la diplopie	10 séances Ischémie rétinienne Sècheresse oculaire Cataracte (1 %) Majoration inflammatoire initiale Néoplasie orbitaire post radique ?
Corticothérapie per os + Ciclosporine	59 %	<sup>11,13</sup>	Efficacité de la bithérapie supérieure à une monothérapie	Insuffisance rénale ou hépatique, HTA, Risque infectieux majoré, Hirsutisme Hyperplasie gingivale
Tocilizumab (anti IL-6)	86,7 %	<sup>60,62</sup>	Possibilité d'administration en sous cutané Potentiellement plus efficace	4 cures IV Risque d'infection Effet modéré sur l'exophtalmie et la diplopie Prix élevé
Teprotumumab (anti IGF-1R)	69 %	<sup>61</sup>	Plus efficace sur l'exophtalmie et la diplopie que les autres immunothérapies ?	8 cures IV Diarrhée, spasme Hyperglycémie Peu d'étude
Rituximab (anti CD-20)	79,8 %	Notre revue personnelle <sup>18,19,21-28,30-35,63</sup>	1 à 2 cure(s) Connaissance du produit Prix modéré	Bilan préthérapeutique ++ Risque d'infection Risque théorique de LEMP Peu efficace sur diplopie et exophtalmie

A la lumière de ce tableau il semble donc que le Rituximab présente une des meilleures efficacités des traitements de deuxième intention. Sa place est donc réelle dans notre arsenal thérapeutique actuel.

Pour ce qui est des critères de jugement secondaire, le taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH est certainement celui qui ouvre le plus au débat. Ces auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH sont détecté dans 80 à 90 % des cas de Basedow<sup>64</sup>. Le taux sérique d'anticorps anti-récepteur de la TSH est généralement en corrélation avec l'importance de la

thyrotoxicose. Il est élevé au début de l'hyperthyroïdie et réaugmente en cas de rechute <sup>65</sup>. L'évolution du taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH sous Rituximab est sujet à controverse car les études divergentes quant aux modifications biologiques de ce taux sous Rituximab. Pour certains, le taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH ne diminue pas sous Rituximab <sup>66</sup> là ou d'autres retrouvent une diminution <sup>18,20,67</sup>. Selon Stan, le taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH diminue car il s'agit de l'évolution naturelle de la pathologie, et cette diminution n'est pas supérieure en cas d'administration de Rituximab<sup>33</sup>. Quoiqu'il en soit, en cas de diminution du taux, celle-ci n'est pas corrélée à la déplétion lymphocytaire CD20+ <sup>68</sup>. Les Trak pourraient donc provenir de lymphocytes intra thyroïdiens non déplétés par le Rituximab ou d'autres organes lymphoïdes comme la rate ou la moelle osseuse<sup>68</sup>. Toujours est-il que notre étude retrouve une diminution statistiquement significative ( $p = 0.0065$ ) du taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH passant de 17,79 UI/L (ET 20,11) avant Rituximab à 12,07 UI/L (ET 14,77).

L'exophtalmie était un autre de nos critères de jugement secondaire. Il s'avère que 11 patients étaient en grade 3 d'exophtalmie avant Rituximab, et qu'ils étaient 7 dans ce cas 6 mois après Rituximab sans décompression orbitaire. Ce résultat n'est pas significatif ( $p = 0,248$ ). De la même manière, la littérature ne rapporte généralement pas de résultat probant sur la régression de l'exophtalmie avec en moyenne moins de 1 mm de régression de l'exophtalmie à un an <sup>23,33</sup>. Cependant, quelques auteurs rapportent une régression de l'exophtalmie de l'ordre de 2 mm sous Rituximab<sup>19-21</sup> sans que l'on puisse faire la part des choses entre l'efficacité du traitement et l'évolution spontanée de la maladie. En résumé, il semble donc que le Rituximab ne soit pas un traitement efficace de l'exophtalmie basedowienne modérée à sévère. En témoignent d'ailleurs les 4 décompressions orbitaires de notre étude dans l'année suivant l'introduction du Rituximab, qui sont comparables au 12 % de décompression orbitaire après Rituximab parmi les patients de l'étude de Stan<sup>33</sup>.

La diplopie, elle aussi critère de jugement, a été analysée avec le nombre de carreaux de déviation verticale et horizontale avant et après Rituximab. Les résultats sont revenus non significatif en terme d'évolution de la diplopie comme on peut le retrouver unanimement dans d'autres articles<sup>18,33</sup>. En pratique, l'immunothérapie par Rituximab dans les orbitopathies

basedowiennes modérées à sévère ne présente a priori pas de bénéfice en terme de régression de la diplopie et ne dispense pas d'une chirurgie de strabisme en cas de diplopie invalidante.

Pour ce qui est de la posologie du Rituximab administrée dans notre étude rétrospective, il est intéressant de constater que les protocoles de traitement varient au sein d'un centre et d'un centre à l'autre. Ces doses administrées oscillent entre 100 mg à deux reprises et 1000 mg à deux reprises dans notre étude. Notre revue exhaustive de la littérature retrouve 7 protocoles de prescription différents dans cette même indication. Cela s'explique par le fait que les études qui déterminent la posologie de Rituximab à administrer pour induire la déplétion lymphocytaire B sont rares. Les principales études initiales décrivent un protocole d'administration de 1g à deux reprises à 15 jours d'intervalle<sup>18,22,33</sup>. Pourtant, il est désormais rapporté qu'une administration unique de 100 mg de Rituximab semble suffisante pour l'obtention de la déplétion lymphocytaire B au niveau plasmatique ou orbitaire<sup>69,70</sup>.

Avec la réduction des posologies administrées, les patients seraient moins exposés au risque d'effets secondaires<sup>71</sup>; A ce propos, notre étude fait état d'effets indésirables chez 7 patients (40 %). La littérature médicale avance des chiffres relativement similaires avec environ 30 % d'effets secondaires dont la nette majorité sont bénins<sup>46</sup>. Cependant des effets indésirables graves sous Rituximab prescrit pour l'orbitopathie basedowienne ont été rapportés<sup>23,34</sup>. Le plus grave étant un arrêt cardiaque survenue 3 mois après Rituximab.

Parmi les effets indésirables sévères, la possibilité d'une aggravation ou d'une survenue de novo de neuropathie optique compressive sous Rituximab est un sujet récurrent de la littérature. En effet aucune étude ne permet à ce jour de trancher sur la place du Rituximab en cas de neuropathie optique compressive. Indéniablement plusieurs cas d'apparition de neuropathie optique sous Rituximab ont été rapportés<sup>30,34</sup>. L'hypothèse d'une majoration de l'œdème orbitaire par lyse des lymphocytes B sous Rituximab est donc avancée. Les patients avec une infiltration lymphocytaire majeure seraient alors plus à risque de développer ou péjorer leur neuropathie optique<sup>46</sup>. Cependant, il est compliqué de faire la part des choses entre une dégradation de la neuropathie optique liée au Rituximab et une aggravation naturelle de la pathologie comme elle peut se voir aussi sous corticothérapie. Dans notre étude 5 patients avec neuropathie optique débutante confirmée par perturbation des potentiels évoqués visuels ont reçu un traitement par Rituximab. Parmi eux 4 ont eu une diminution du score d'activité clinique sous Rituximab, et un seul patient a nécessité une chirurgie de décompression orbitaire. D'autres

résultats favorables<sup>23,67,72</sup> incitent eux aussi à essayer ce traitement même en cas neuropathie optique compressive. Il est donc difficile face à des résultats aussi divergent de statuer sur la place du Rituximab dans ce cas précis. Pour le moment, les directives européennes EUGOGO ne recommandent pas ce traitement en cas de neuropathie optique débutante ou avérée<sup>4</sup>.

Si l'étude présentée ici semble prometteuse en ce qui concerne l'utilisation du Rituximab dans les orbitopathies basedowiennes modérées à sévères elle doit être tempérée par l'existence de certaines limites. Le caractère rétrospectif de l'étude et l'effectif limité viennent en effet diminuer la puissance de nos résultats. Néanmoins s'agissant d'une pathologie très rare, avec seulement 20 patients traités par Rituximab, notre étude est la deuxième plus grosse série à notre connaissance.

Certains biais de confusions existent dans notre étude puisque plusieurs patients ont bénéficié de chirurgie de strabisme, de décompression orbitaire, et de thyroïdectomie dans les 6 mois qui ont suivi l'administration de Rituximab. Pourtant ces biais ne nous paraissent pas pénalisables car l'exophtalmie et la diplopie ne sont pas significativement améliorés à 6 mois de l'introduction du Rituximab. De plus parmi les deux patients ayant bénéficié de chirurgie décompression orbitaire dans les 6 premiers mois du Rituximab, un patient n'entre pas en compte dans l'évaluation de l'efficacité du traitement car ce patient était jugé actif uniquement sur des données d'imagerie (CAS inférieur à 3 avant Rituximab). Cela limite donc fortement le biais de confusion lié à l'adjonction de la chirurgie. Quant aux thyroïdectomies à visée correctrice de la thyrotoxicose, la littérature conclue à l'absence de bénéfice évolutif de l'orbitopathie après exérèse thyroïdienne.

Une autre limite de l'étude liée à son caractère rétrospectif et de ne pas avoir évalué de la qualité de vie des patients bénéficiant du Rituximab. La seule donnée de qualité de vie de l'étude correspond à une évaluation des possibilités de conduites automobile. Le résultat est que l'immunothérapie par Rituximab n'a pas modifiée de façon significative les capacités de conduite des patients. Pourtant Salvi<sup>18</sup> retrouve un effet positif du Rituximab sur la qualité de vie des patients à 6 mois du traitement. Cette notion de qualité de vie est primordiale car l'orbitopathie dysthyroïdienne sévère est une pathologie extrêmement défigurant et invalidante, qui altère profondément le mode de vie des patients jusqu'à être la cause de dépressions sévères<sup>50</sup>.

## CONCLUSION

L'orbitopathie dysthyroïdienne active modérée à sévère est donc une pathologie rare dont la prise en charge est complexe. Si la corticothérapie intraveineuse hebdomadaire est le traitement de première ligne depuis plus d'une décennie, l'essor de l'immunothérapie rendra peut être cette recommandation caduque dans un avenir proche. En ce qui concerne le Rituximab, sa prescription dans d'autres indications rassure sur sa tolérance. Les effets secondaires sont connus et rarement menaçant lors de prise en charge dans un centre tertiaire de référence après réalisation d'un bilan préthérapeutique. L'efficacité du Rituximab en terme d'inactivation de la pathologie à 6 mois est présente dans 65 à 90% des cas ce qui en fait l'un des meilleurs taux de réponse dans cette indication. Certaines publications rapportent son utilisation en première intention avec des résultats favorables. Mais pour assoir sa supériorité potentielle sur la corticothérapie intraveineuse un essai randomisé prospectif multicentrique avec une large cohorte sera nécessaire. Il faudrait alors faire d'une pierre deux coups et ainsi trancher sur la possibilité d'utilisation de ce traitement en cas de neuropathie optique compressive. Malgré tout, l'absence de résultat satisfaisant du Rituximab sur le plan de la diplopie et de l'exophtalmie pousse à l'essai d'autres immunothérapies tel que le Tocilizumab et le Teprotumumab. Au total, la place actuelle du Rituximab dans l'orbitopathie basedowienne est donc celle d'un traitement prometteur de deuxième intention. Les publications médicales futures et les prochaines recommandations de sociétés savantes modifieront probablement le positionnement de cette immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique de l'orbitopathie dysthyroïdienne.

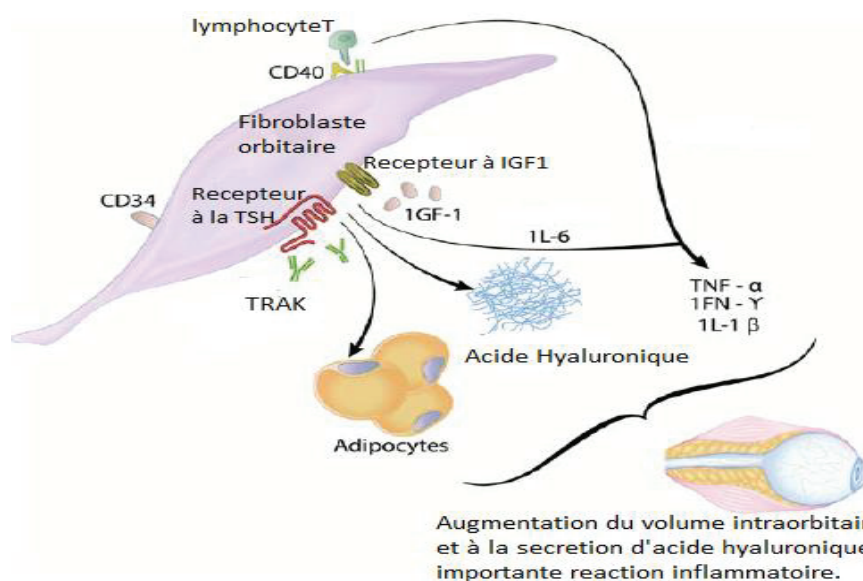
## ANNEXES

### Annexe 1 : Physiopathologie de l'orbitopathie basedowienne

Il est maintenant admis que l'orbitopathie basedowienne résulte d'une réaction immunitaire croisée entre les antigènes orbitaires et ceux de la thyroïde, responsable de la réaction inflammatoire orbitaire musculaire et/ou graisseuse. Cette auto-immunité est vraisemblablement déclenchée par l'expression orbitaire de certains antigènes dont le récepteur de TSH et celui de IGFR-1 (Récepteur semblable au type 1 de l'Insuline Growth Factor)<sup>30,73</sup>. Le récepteur à la TSH est exprimé par les fibroblastes et adipocytes orbitaire et celui de l'IGF-1 par les fibroblastes et les lymphocytes B et T. Après reconnaissance de ces auto-antigènes, la cascade immunitaire dans l'orbite passe par la voie humorale (cytokines pro inflammatoire IL1 IL6 TNF $\alpha$ ) et cellulaire (Lymphocytes B, T et plasmocytes) puis mène à la sécrétion de glycosaminoglycane et d'acide hyaluronique par les fibroblastes, augmentant ainsi le volume des tissus intra orbitaire<sup>3,74,75</sup>. Par ailleurs, il a été noté que les muscles oculomoteurs<sup>76</sup>, les tissus conjonctifs et la graisse orbitaire<sup>77</sup> sont le siège d'une infiltration lymphocytaire et donc la cible de réactions inflammatoires aiguës responsables de l'orbitopathie<sup>78</sup>.

#### Schema de la Physiopathologie de l'orbitopathie dysthyroïdienne.

*Adapté de R S Bahn Current Insights into the Pathogenesis of Graves'Ophthalmopathy*

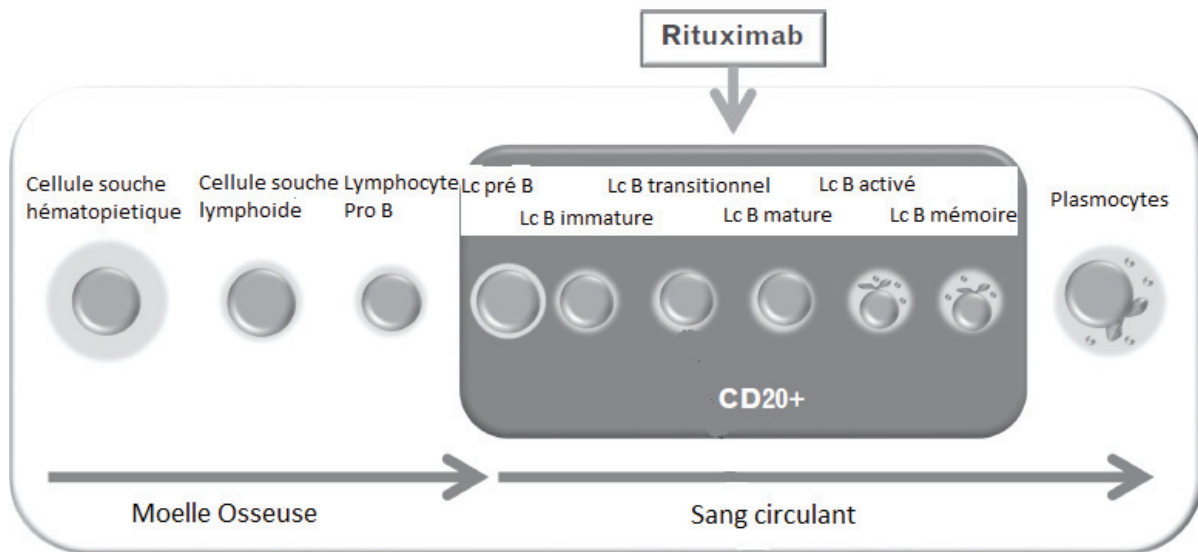


## Annexe 2 : Mode d'action du rituximab

Le mode d'action du Rituximab conduisant à la déplétion lymphocytaire B fait appel à 3 mécanismes étudiés et mis en évidence *in vitro*<sup>79</sup>:

- L'induction de l'apoptose de la cellule cible.
- La cytotoxicité dépendante de l'anticorps.
- La cytotoxicité dépendante du complément.

Le site d'action du Rituximab est l'antigène CD20 (« Cluster de Différenciation » 20). Ce CD 20 est une phosphoprotéine hydrophobe transmembranaire spécifique de la lignée lymphoïde B puisqu'il n'est retrouvé que sur les cellules lymphoïdes B immatures et matures circulantes (figure 2). Cette protéine membranaire de 35 kDa régule les mouvements ioniques de calcium et permet ainsi l'activation et la maturation lymphocytaire B.



Les cellules souches n'exprimant pas le CD20 sur leurs surfaces membranaires, le Rituximab ne les affectent pas<sup>80</sup>. Cela permet la normalisation du taux de lymphocytes B entre 9 et 12 mois après l'arrêt du Rituximab<sup>42</sup>. De même, en l'absence de CD20 au niveau des plasmocytes, l'administration de cette immunothérapie n'a pas ou peu d'effet sur le taux d'immunoglobulines sériques, expliquant le peu d'infections opportunistes rapportées malgré la déplétion lymphocytaire B<sup>81</sup>. Cette déplétion est présente dès les premières heures après la première

perfusion de Rituximab. De façon surprenante et incomprise, chez les patients traités par Rituximab, celui-ci est détecté au niveau sérique pendant 6 à 9 mois<sup>82</sup> alors que sa demi-vie est estimée à 20 jours<sup>40</sup>.

Considéré comme spécifique de la ligné cellulaire B, le CD 20 est tout de même présent sur 3% des lymphocytes T. Des lymphopénies T intra orbitaire ont d'ailleurs été rapportées chez des patients avec orbitopathie basedowienne traités par Rituximab<sup>22,27</sup>, mais cela serait secondaire à la lymphopénie B et donc à une diminution d'interaction entre lymphocyte B et T<sup>83</sup>.

### **Annexe 3 : Prescription et surveillance du rituximab.**

#### Prescription

Le Rituximab doit être administré sous étroit contrôle d'un professionnel de santé expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles<sup>40</sup>. Il s'agit d'un médicament soumis à prescription hospitalière, réservé aux spécialistes en hématologie, en rhumatologie, en médecine interne, ou en néphrologie. Une prémédication accompagne systématiquement la prescription de Rituximab. Il s'agit d'une injection systématique d'un antipyrétique et d'un antihistaminique, accompagnée d'une perfusion de 100mg méthylprednisolone. Celle-ci est systématique lors de la première injection de Rituximab et fréquemment réalisée lors des perfusions suivantes<sup>84</sup>. La corticothérapie systémique prophylactique doit être terminée 30 minutes avant les perfusions de Rituximab afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion<sup>40</sup>. Les patients doivent être étroitement surveillés en cas de début d'un syndrome de relargage de cytokines. Pour ceux qui développent des signes évidents de réaction grave, notamment dyspnée sévère, bronchospasme ou hypoxie, la perfusion doit être interrompue immédiatement.

#### Surveillance

- 1 Présence a proximité d'un medecin et d'une Infirmiere
- 2 Rappel au patient de se manifester en cas de signes anormaux : difficultés respiratoires ; gonflement de la langue et des levres ; maux de tete ; apparition de chaleur et/ou de frissons ;



rougeurs ou sensation d'une peau qui gratte( prurit), nausées et/ou vomissements ; picotements du nez et/ou éternuements ; picotements dans la gorge ; douleurs.

3. Suivi toutes les 15 minutes : pouls, TA, symptômes, conscience ( report sur fiche de suivi)

4 En cas de symptômes d'intolérance (ci-dessus) ARRET IMMEDIAT de la perfusion et appel du Medecin et de l'interne.

5 La perfusion pourra etre reprise sur avis médical à un débit diminué de moitié.

6 En cas de symptômes et de reprise de la perfusion, une surveillancede deux heures sera mise en place à la fin de la perfusion.

7. Repos de la patiente avant son retour à domicile : accompagnement médicalisé si symptome durant la perfusion.

#### **Annexe 4 : Revue des effets indésirables et la tolérance du Rituximab**

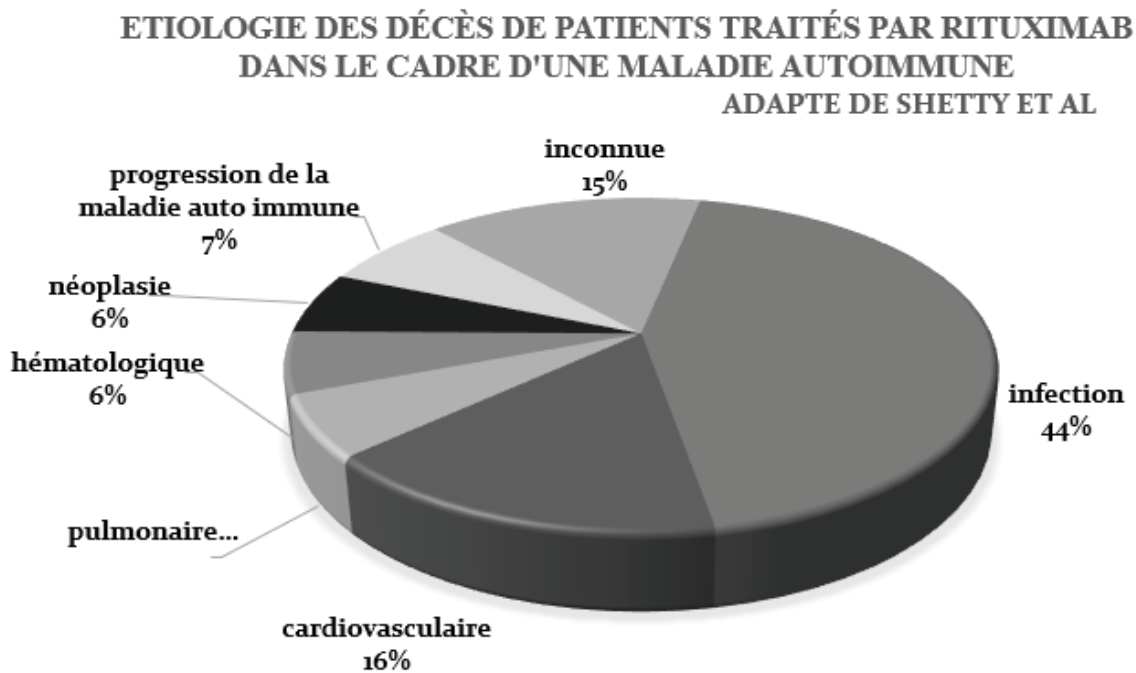
Dans la littérature médicale internationale, Le Rituximab apparaît bien toléré et la fréquence rapportée d'effet secondaire sévère semble faible <sup>71,85,86</sup>. Des réactions mineures sont cependant fréquentes en cours de perfusion, en particulier lors de la première administration avec une prévalence de l'ordre de 25% <sup>71</sup>. Il s'agit d'hypertension artérielle, fièvre, frissons, nausées, rash cutané ou irritation laryngée. La prémédication par corticoïdes permet de réduire la fréquence de ces événements. Tous les effets indésirables du Rituximab connus à ce jour sont listés dans un tableau prévu à cet effet ci-dessous.

Pour ce qui est de la tolérance du Rituximab dans le cadre des maladies auto-immunes il existe deux grosses séries dans la littérature médicale :

➤ La première série américaine traite de la sécurité du Rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde avec 2578 patients traités <sup>71</sup>. La population étant comparable à celle de l'orbitopathie dysthyroïdienne (80 % de femme de 53 ans en moyenne dans l'étude). Le suivi s'étalait jusqu'à 5 ans après l'administration de Rituximab. Les auteurs recensent 17,85 effets secondaires sur 100 patient-année. Parmi cela, 93 % des effets secondaires étaient de grade 1 ou 2 (léger à modéré) 7 % de grade 3 (sévére) et 0,4 % de grade 4 (pouvant engendrer le pronostic vital). Sur la période de suivi 65 % des patients ont fait une infection, peu sévère dans l'immense majorité des cas (rhinopharyngite, laryngite, bronchite, cystite). Au total,

dans cette large étude , il n'existe pas de différence significative entre la mortalité de la population traité par Rituximab et celle de la population générale appariée en âge et en sexe<sup>71</sup>.

- La seconde série est la plus large de la littérature sur le sujet<sup>87</sup>. Elle regroupe 4320 patients traités par Rituximab pour une maladie auto-immune. La mortalité des patients traités par Rituximab est estimée à 2,4 %, soit 101 des 4320 patients. Dans cette série, la cause du décès sont reprise dans la figure ci-dessous. Shetty et al rappellent que le Rituximab est connu pour causer des infections graves<sup>40</sup>, des pathologies pulmonaire<sup>88,89</sup>, pour être athérogène et peut ainsi contribuer à l'apparition de syndrome coronarien aigu<sup>90,91</sup>. Enfin , si certains immunosuppresseurs semblent responsables d'une majoration de l'incidence des néoplasies<sup>92</sup>, le possible rôle carcinogène du Rituximab n'est pas connu à ce jour<sup>87</sup>.



Concernant les effets indésirables, tout patient éligible au traitement doit être informé du risque exceptionnel de survenue de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Dans la revue de Shetty et al<sup>87</sup> cinq décès étaient liés à une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Cette infection exceptionnelle, liée au JC virus, survient dans un contexte de lourde immunodépression et préférentiellement chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé.

**Tableau de résumé des effets indésirables survenant chez des patients atteints de maladies autoimmunes traités par Rituximab au cours des études cliniques depuis la commercialisation du Rituximab**

Système classe -organe	Tres fréquent : ≥ 1/10	Fréquent : ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent : ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare à tres rare : < 1/1000 à < 1/10 000
Infection	Infections des voies respiratoires hautes, infections des voies urinaire	Bronchite, sinusite, gastroentérite, pied d'athlète		Leucoencéphalopathie multifocale progressive : LEMP, réactivation d'hépatite B
Affections hématologiques		Neutropénie (1)		Neutropénie tardive (2)
Affections cardiaques				Angine de poitrine, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde
Affections du système immunitaire Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions liées à la perfusion (Hypertension, nausées, rash, fièvre, prurit, urticaire, irritation pharyngée, bouffées vasomotrices, hypotension, rhinite, frissons, tachycardie, fatigue, douleur oropharyngée, œdème périphérique, érythème) (3)		Réactions liées à la perfusion (œdème généralisé, bronchospasme, sifflements respiratoires, œdème laryngé, œdème de Quincke, prurit généralisé, anaphylaxie, réactions anaphylactoïdes (3)	
Troubles du métabolisme		hypercholestérolémie		
Affections du système nerveux	Céphalée	Paresthésies, migraine, étourdissement, sciatique		
Affections cutanées		Alopécie		Syndrome de Lyell ou Stevens-Johnson (5)
Affections psychiatriques		Dépression, anxiété		
Affections gastro-intestinales		Dyspepsie, diarrhée, reflux gastro-œsophagien, ulcération buccale, douleur abdominale haute		
Affections musculo-squelettiques		Arthralgie/douleurs ostéo-musculaires, arthrose, bursite		
Investigations	Diminution des taux d'IgM (4)	Diminution des taux d'IgG (4)		

- 1 Fréquence provenant des valeurs biologiques collectées lors du suivi des essais cliniques.
- 2 Fréquence provenant de données post-commercialisation.
- 3 Réactions survenues pendant ou dans les 24h suivant la perfusion. Voir également les RLPs ci-dessous. Les réactions liées à la perfusion peuvent être dues à une réaction d'hypersensibilité et/ou liées au mécanisme d'action du produit.
- 4 Inclut des observations obtenues lors des contrôles biologiques de routine.
- 5 Inclut des cas de décès

## ANNEXE 5 : ORBITOPATHIE DYSTHYROÏDIENNE : MODALITES DE TRAITEMENT PAR RITUXIMAB (MABTHERA<sup>R</sup>)

### **Contexte du patient :**

Patient(e) au calme, à jeun depuis 12 heures, ayant eu les investigations nécessaires avant de proposer ce traitement (vaccinations notamment).

Patient(e) averti(e) des objectifs, modalités et risques du traitement

### **Commande et vérification au préalable :**

Commande d'une dose de 100 mg de RITUXIMAB<sup>R</sup> à la pharmacie

Commande de POLARAMINE<sup>R</sup> (3 ampoules) de PERFALGAN<sup>R</sup> (1 dose de 1 gr), de SOLUMEDROL<sup>R</sup> (3 doses de 100 mg)

Vérification du chariot de réanimation et de la présence de deux ampoules, au moins, d'ADRENALINE.

Vérification de la disponibilité d'un appareil de monitoring (ECG, PA et de la PO<sub>2</sub>)

### **Préparation :**

Préparer le matériel de perfusion et d'administration de RITUXIMAB<sup>R</sup>.

Préparer le bolus de SOLUMEDROL<sup>R</sup> de 100 mg, l'injection de POLARAMINE<sup>R</sup>, la perfusion de PERFALGAN.

Préparer la seringue d'Adrénaline.

Préparer une ligne de perfusion supplémentaire avec 1 litre de RINGER-LACTATE ou de Sérum physiologique.

Prévenir l'interne du service.

### **Chronologie du traitement :**

1. Mise en place d'une VVP
2. Mise en place d'une surveillance ECG (monitoring) et tension artérielle
3. Perfusion 30-45 min des 100 mg de SOLUMEDROL<sup>R</sup>
4. Perfusion de 15 minutes de 1 gr de PERFALGAN<sup>R</sup>, soit 100 ml d'une solution à 10 mg/ml.
5. Administration en IV d'une ampoule de 1 mg de POLARAMINE<sup>R</sup>
6. Attendre ½ heure puis débuter la perfusion de 100 mg de RITUXIMAB<sup>R</sup> en 4 heures (25 mg/heure).

## ANNEXE 6 : INFORMATION AU PATIENT

### Traitement par RITUXIMAB (Mabthera<sup>R</sup>) de l'atteinte orbitaire des maladies de la thyroïde (Orbitopathie dysthyroïdienne)

#### 1 – Qu'est-ce que le RITUXIMAB (Mabthera<sup>R</sup>) ?

Le Rituximab est un traitement des maladies auto-immunes qui agit en régulant votre système immunitaire, ce qui va permettre de réduire les signes inflammatoires de votre maladie des orbites et de bloquer la progression de la maladie.

Il peut être associé à d'autres traitements comme les traitements locaux de votre maladie orbitaire (pommades, crèmes...) et, le cas échéant, aux traitements spécifiques de votre maladie thyroïdienne (antithyroïdiens, Lévothyroxine).

#### 2 - Pourquoi votre médecin vous a-t-il proposé un traitement par Rituximab ?

Votre endocrinologue et votre ophtalmologue vous a proposé ce traitement parce qu'il a une efficacité démontrée dans l'atteinte orbitaire qui complique certaines maladies de la thyroïde.

Le Rituximab est utilisé dans de nombreuses maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, vascularite systémique, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren) et dans certains cancers des cellules du sang comme les lymphomes.

Le Rituximab a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ces maladies.

Pour la maladie des orbites dont vous souffrez ce n'est pas le cas. Aucune AMM n'a été délivrée pour cette maladie car les essais de traitement sont encore trop peu nombreux, même s'ils sont nombreux et encourageants.

Le choix de ce traitement a été fait en fonction des caractéristiques de votre maladie et tout particulièrement à la poursuite de celle-ci malgré les fortes doses de cortisone que vous avez reçue.

#### 3- Comment agit le Rituximab ?

Le Rituximab fait partie des médicaments appelés « biothérapie » ou biologiques ». Cela signifie qu'il va agir de façon très précise contre un élément biologique qui est une cellule (globule blanc ou leucocyte) de votre système immunitaire. Ces cellules, qui sont ciblées spécifiquement par le Rituximab, sont des lymphocytes B. En empêchant la stimulation des lymphocytes B, le Rituximab bloque une des étapes de la réaction inflammatoire. Ce traitement est un anticorps assez comparable aux anticorps qui vous avez dans votre corps mais il a été fabriqué pour être capable de se fixer et d'éliminer ces lymphocytes B qui sont en partie responsables de votre maladie.

## Annexe 7 : Bilan pré-thérapeutique initial

Cette check-list a pour objectif de vous aider à chercher systématiquement les principales contre-indications du RITUXIMAB.

**A l'interrogatoire**, vérifier l'absence de contre indication u Rituximab :

- Antécédent d'insuffisance cardiaque sévère ou de maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée
- Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales) et de facteurs de risque (cathéter, implant)
- Antécédent de cancer solide
- Pathologies associées contre indiquant l'utilisation de corticoïdes avant perfusion de Rituximab.
- Antécédent de neutropénie ou d'infection pulmonaire

**A l'examen clinique**, vérifier l'absence de :

- Infection évolutive
- Signes d'insuffisance cardiaque décompensée ou pathologies cardiaques ischémiques
- Hypertension artérielle mal équilibrée

**Vaccinations :**

- On proposera une mise à jour des vaccinations selon les recommandations récentes
- On proposera systématiquement une vaccination contre le pneumocoque idéalement par Prevenar 13° suivie d'une injection de Pneumo23° au moins 2 mois après, et une vaccination antigrippale saisonnière

**Examens complémentaires à conseiller :**

- Hémogramme
- Dosage des Ig
- Typage lymphocytaire (taux des lymphocytes B et des lymphocytes T) en cas de lymphopénie profonde ou de complication infectieuse
- Sérologies VHB, VHC et VIH après accord du patient

Les précautions d'emploi du RITUXIMAB :

- IgG en dessous de la normale du laboratoire (surtout <5 g/l)
- Lymphopénie T et/ou B
- Hépatite, VIH
- Neutropénie <1500/mm<sup>3</sup>
- 

**Examens complémentaires à demander systématiquement en 1<sup>ère</sup> intention :**

- Electrocardiogramme
- Hémogramme
- Biologies hépatique et rénale
- Electrophorèse des protéines sériques
- Dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM)
- Sérologies hépatiques B, C et VIH

# Clinical activity score in Graves' Ophthalmopathy Scoring guide

## ANNEXE 8 : ATLAS DU CAS DE MOURITS

<p><b>EYELID SWELLING</b></p> <p>A&amp;B. Mild CAS 0. C&amp;D. Moderate CAS 1. Subcutaneous fluid (black arrows) or skin thickening (white arrows) E&amp;F. Severe CAS 1. Tense subcutaneous fluid or skin thickening. Swelling in lower lid forms a festoon (red arrow)</p>	<p><b>EYELID ERYTHEMA</b></p> <p>A. Normal CAS 0. B. Pretarsal erythema CAS 1. C. Preseptal erythema CAS 1.</p>	<p><b>CONJUNCTIVAL REDNESS</b></p> <p>A. Normal CAS 0. B. Equivocal/Mild CAS 0. C. Moderate &lt;50% redness excluding plica and caruncle CAS 1. D. Severe &gt;50% redness excluding plica and caruncle CAS 1.</p>	<p><b>CARUNCLE AND PLICAL INFLAMMATION</b></p> <p>A. inflamed plica B. inflamed caruncle</p> <p>A &amp; B. Inflamed plica or caruncle CAS 1. Plica prolapses through closed eyelid CAS 1.</p>	<p><b>CHEMOSIS</b></p> <p>A &amp; B. Chemosis CAS 1.</p>
--	---	---	---	--

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bartalena L. Graves' orbitopathy: imperfect treatments for a rare disease. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 259–269.
2. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 72.
3. Bahn R. Current Insights into the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *Hormone and Metabolic Research* 2015; 47: 773–778.
4. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5: 9–26.
5. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, et al. Treatment Modalities for Graves' Ophthalmopathy: Systematic Review and Metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 94: 2708–2716.
6. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Intravenous Glucocorticoids for Graves' Orbitopathy: Efficacy and Morbidity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96: 320–332.
7. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, et al. Efficacy and Safety of Three Different Cumulative Doses of Intravenous Methylprednisolone for Moderate to Severe and Active Graves' Orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97: 4454–4463.
8. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, et al. Randomized, Single Blind Trial of Intravenous versus Oral Steroid Monotherapy in Graves' Orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90: 5234–5240.
9. van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HPF, et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 229–237.
10. Estcourt S, Hickey J, Perros P, et al. The patient experience of services for thyroid eye disease in the United Kingdom: results of a nationwide survey. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 483–487.
11. Bartalena L. What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 149–152.
12. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1353–1359.
13. Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U, et al. Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest* 1986; 16: 415–422.
14. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, et al. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 853–860.



15. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, et al. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 245–250.
16. Miguel IS, Arenas M, Carmona R, et al. Review of the treatment of Graves' ophthalmopathy: The role of the new radiation techniques. *Saudi Journal of Ophthalmology* 2018; 32: 139.
17. Donaldson SS, Bagshaw MA, Kriss JP. Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 276–285.
18. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 422–431.
19. Fassi DE, Nielsen CH, Hasselbalch HC, et al. Treatment-Resistant Severe, Active Graves' Ophthalmopathy Successfully Treated with B Lymphocyte Depletion. *Thyroid* 2006; 16: 709–710.
20. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *European Journal of Endocrinology* 2007; 156: 33–40.
21. Salvi M. Small Dose of Rituximab for Graves Orbitopathy: New Insights Into the Mechanism of Action. *Archives of Ophthalmology* 2012; 130: 122.
22. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 511–517.
23. Khanna D, Chong KKL, Afifiyan NF, et al. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2010; 117: 133.
24. Madaschi S, Rossini A, Formenti I, et al. Treatment of Thyroid-Associated Orbitopathy with Rituximab—A Novel Therapy for an Old Disease: Case Report and Literature Review. *Endocrine Practice* 2010; 16: 677–685.
25. Silkiss RZ, Reier A, Coleman M, et al. Rituximab for Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery* 2010; 26: 310–314.
26. Mitchell AL, Gan EH, Morris M, et al. The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid-refractory Graves' orbitopathy. *Clinical Endocrinology* 2013; 79: 437–442.
27. McCoy AN, Kim DS, Gillespie EF, et al. Rituximab (Rituxan) Therapy for Severe Thyroid-Associated Ophthalmopathy Diminishes IGF-1R<sup>+</sup> T Cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; 99: E1294–E1299.
28. Erdei A, Paragh G, Kovacs P, et al. Rapid response to and long-term effectiveness of anti-CD20 antibody in conventional therapy resistant Graves' orbitopathy: A five-year follow-up study. *Autoimmunity* 2014; 47: 548–555.
29. Li J, Xiao Z, Hu X, et al. The Efficacy of Rituximab Combined with <sup>131</sup>I for Ophthalmic Outcomes of Graves' Ophthalmopathy Patients. *Pharmacology* 2017; 99: 144–152.

30. Karasek D, Cibickova L, Karhanova M, et al. Clinical and immunological changes in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy treated with very low-dose rituximab. *Endokrynol Pol*. Epub ahead of print 29 June 2017. DOI: 10.5603/EP.a2017.0040.
31. Précausta F, Arsène S, Renoult-Pierre P, et al. Treatment by rituximab on six Grave's ophthalmopathies resistant to corticosteroids. *Annales d'Endocrinologie* 2017; 78: 20–26.
32. Şimşek T, Yıldırım N, Efe B, et al. Rituximab Treatment in a Patient with Active Graves' Orbitopathy and Psoriasis. *Türk Oftalmoloji Dergisi* 2017; 47: 42–46.
33. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, et al. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 432–441.
34. Krassas GE, Stafilidou A, Boboridis KG. Failure of rituximab treatment in a case of severe thyroid ophthalmopathy unresponsive to steroids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 853–855.
35. Gess AJ, Silkiss RZ. Orbital B-Lymphocyte Depletion in a Treatment Failure of Rituximab for Thyroid Eye Disease: *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 2014; 30: e11–e13.
36. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, et al. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 639–644.
37. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, et al. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 511–517.
38. Rundle FF. Management of exophthalmos and related ocular changes in Graves' disease. *Metab Clin Exp* 1957; 6: 36–48.
39. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83: 435–445.
40. Mabthera resume caratéristique du produit, [http://www.roche.fr/content/dam/roche\\_france/fr\\_FR/doc/Produits/Mabthera/MABTH500IN\\_160526rcp.pdf](http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/Produits/Mabthera/MABTH500IN_160526rcp.pdf) (accessed 26 July 2017).
41. MABTHERA\_PIC\_EI\_vascularite\_Avis2\_CT13904 - CT-13904\_MABTHERA\_PIC\_EI\_vascularite\_Avis2\_CT13904.pdf, [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13904\\_MABTHERA\\_PIC\\_EI\\_vascularite\\_Avis2\\_CT13904.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13904_MABTHERA_PIC_EI_vascularite_Avis2_CT13904.pdf) (accessed 26 July 2017).
42. Anticorps monoclonal anti-CD20 et traitement des maladies auto-immunes, <http://www.em-premium.com.proxy.unice.fr/showarticlefile/260440/main.pdf> (accessed 24 July 2017).
43. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2572–2581.
44. Hasselbalch HC. B-cell depletion with rituximab—a targeted therapy for Graves' disease and autoimmune thyroiditis. *Immunology Letters* 2003; 88: 85–86.
45. Segundo C, Rodríguez C, García-Poley A, et al. Thyroid-infiltrating B lymphocytes in Graves' disease are related to marginal zone and memory B cell compartments. *Thyroid* 2001; 11: 525–530.

46. Stan MN, Salvi M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy - lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: R101–R109.
47. Campi I, Vannucchi G, Salvi M. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Endocrine dilemma: management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: R117–133.
48. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, et al. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol* 1989; 120: 473–478.
49. Perros P, Crombie AL, Matthews JNS, et al. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clinical Endocrinology* 1993; 38: 367–372.
50. Menconi F, Leo M, Vitti P, et al. Total thyroid ablation in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 809–815.
51. Järhult J, Rudberg C, Larsson E, et al. Graves' Disease with Moderate–Severe Endocrine Ophthalmopathy—Long Term Results of a Prospective, Randomized Study of Total or Subtotal Thyroid Resection. *Thyroid* 2005; 15: 1157–1164.
52. Abe Y, Sato H, Noguchi M, et al. Effect of subtotal thyroidectomy on natural history of ophthalmopathy in Graves' disease. *World J Surg* 1998; 22: 714–717.
53. Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, et al. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 503–508.
54. Werner SC, Feind CR, Aida M. Graves's disease and total thyroidectomy. Progression of severe eye changes and decrease in serum long acting thyroid stimulator after operation. *N Engl J Med* 1967; 276: 132–138.
55. Liu ZW, Masterson L, Fish B, et al. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD010576.
56. Pasquereau A. LA CONSOMMATION DE TABAC EN FRANCE : PREMIERS RÉSULTATS DU BAROMÈTRE SANTÉ 2017 / TOBACCO CONSUMPTION IN FRANCE: PRELIMINARY RESULTS FROM THE 2017 HEALTH BAROMETER. 9.
57. Khan A, Scott DL, Batley M. Smoking, rheumatoid factor status and responses to rituximab. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012; 71: 1587–1588.
58. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, et al. Smoking and Thyroid-Associated Ophthalmopathy: A Novel Explanation of the Biological Link. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92: 59–64.
59. Perros P, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 45–50.
60. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe corticosteroid resistant Graves' orbitopathy: A randomized clinical trial. *American Journal of Ophthalmology*. Epub ahead of print August 2018. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.07.038.
61. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2017; 376: 1748–1761.

62. Pérez-Moreiras JV, Alvarez-López A, Gómez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant graves' orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2014; 30: 162–167.
63. Savino G, Balia L, Colucci D, et al. Intraorbital injection of rituximab: a new approach for active thyroid-associated orbitopathy, a prospective case series. *Minerva Endocrinol* 2013; 38: 173–179.
64. Zakarija M, McKenzie JM. The spectrum and significance of autoantibodies reacting with the thyrotropin receptor. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16: 343–363.
65. Michelangeli V, Poon C, Taft J, et al. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. *Thyroid* 1998; 8: 119–124.
66. Vannucchi G, Campi I, Bonomi M, et al. Rituximab treatment in patients with active Graves' orbitopathy: effects on proinflammatory and humoral immune reactions. *Clin Exp Immunol* 2010; 161: 436–443.
67. Mitchell AL, Gan EH, Morris M, et al. The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid-refractory Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 437–442.
68. Josseume C, Lorcy Y. [New immunomodulators in treatment of Graves' ophthalmopathy]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008; 69 Suppl 1: S29–32.
69. Mario Salvi, MD, Pasquale LR, Chen TC. Small Dose of Rituximab for Graves Orbitopathy: New Insights Into the Mechanism of Action. *Archives of Ophthalmology* 2012; 130: 120–122.
70. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 33–40.
71. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 2010; 37: 558–567.
72. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al. Rituximab treatment in a patient with severe thyroid-associated ophthalmopathy: effects on orbital lymphocytic infiltrates. *Clin Immunol* 2009; 131: 360–365.
73. Bahn RS. Pathophysiology of Graves' Ophthalmopathy: The Cycle of Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88: 1939–1946.
74. Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM, et al. Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma), and thyrotropin receptor by PPARgamma agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2352–2358.
75. Cao HJ, Wang HS, Zhang Y, et al. Activation of human orbital fibroblasts through CD40 engagement results in a dramatic induction of hyaluronan synthesis and prostaglandin endoperoxide H synthase-2 expression. Insights into potential pathogenic mechanisms of thyroid-associated ophthalmopathy. *J Biol Chem* 1998; 273: 29615–29625.
76. Hufnagel TJ, Hickey WF, Cobbs WH, et al. Immunohistochemical and ultrastructural studies on the exenterated orbital tissues of a patient with Graves' disease. *Ophthalmology* 1984; 91: 1411–1419.
77. Eckstein AK, Quadbeck B, Tews S, et al. Thyroid associated ophthalmopathy: evidence for CD4(+) gammadelta T cells; de novo differentiation of RFD7(+) macrophages, but not of RFD1(+) dendritic

- cells; and loss of gammadelta and alphabeta T cell receptor expression. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 803–808.
78. Pappa A, Lawson JM, Calder V, et al. T cells and fibroblasts in affected extraocular muscles in early and late thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 517–522.
  79. Villamor N, Montserrat E, Colomer D. Mechanism of action and resistance to monoclonal antibody therapy. *Semin Oncol* 2003; 30: 424–433.
  80. Tsokos GC. B cells, be gone--B-cell depletion in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2546–2548.
  81. Ahuja A, Anderson SM, Khalil A, et al. Maintenance of the plasma cell pool is independent of memory B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 4802–4807.
  82. Indications du rituximab au cours des maladies auto-immunes, <http://www.em-premium.com.proxy.unice.fr/showarticlefile/942195/main.pdf> (accessed 24 July 2017).
  83. Salvi M. Immunotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 409–414.
  84. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011; 70: 909–920.
  85. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793–2806.
  86. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390–1400.
  87. Shetty S, Ahmed AR. Preliminary analysis of mortality associated with rituximab use in autoimmune diseases. *Autoimmunity* 2013; 46: 487–496.
  88. Lands LC. New therapies, new concerns: rituximab-associated lung injury. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1001–1003.
  89. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol* 2007; 82: 916–919.
  90. Garypidou V, Perifanis V, Tziomalos K, et al. Cardiac toxicity during rituximab administration. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 203–204.
  91. Armitage JD, Montero C, Benner A, et al. Acute coronary syndromes complicating the first infusion of rituximab. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8: 253–255.
  92. Mabrouk D, Gürcan HM, Keskin DB, et al. Association between cancer and immunosuppressive therapy--analysis of selected studies in pemphigus and pemphigoid. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1770–1776.

## **Le serment d'Hippocrate**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## RESUME

**Introduction** : La prise en charge des orbitopathies dysthyroïdiennes non sévère est désormais bien protocolisée. En revanche, celle des formes actives modérées à sévère est beaucoup moins consensuelle. En effet, si les recommandations européennes EUGOGO prônent les cures de corticothérapie intraveineuse comme traitement de première intention, environ un tiers des patients n'est pas répondeur à cette thérapeutique. C'est dans ce contexte que sont à l'étude différentes immunothérapies au premier rang desquelles le Rituximab.

**Matériel et Méthodes** : Notre étude rétrospective multicentrique de 20 patients est à ce jour une des plus grosses séries de patients traités par Rituximab dans cette indication. Notre critère de jugement composite principal était une inactivation du score d'activité clinique (CAS) de Mourits ou une baisse d'au moins deux points de ce CAS à 6 mois du traitement. Les critères de jugement secondaires s'intéressaient à l'évolution de la diplopie, de l'exophtalmie et du taux d'anticorps anti-recepteur de la TSH à 6 mois.

**Résultats** : Dans notre étude, l'inactivation de l'orbitopathie dysthyroïdienne à 6 mois du Rituximab s'est faite dans 66% des cas (IC 95% [41 – 86.7]). Celle-ci s'est accompagnée d'une baisse significative du taux d'anticorps anti-recepteur de la TSH. En revanche, il n'a pas été constaté d'effet statistiquement significatif concernant la diplopie ou l'exophtalmie. Ces résultats ont été obtenus au prix d'effets indésirables bénins chez 7 patients et d'un effet secondaire grave rapidement résolutif.

**Discussion** : Le Rituximab, un anticorps anti CD-20, est une immunothérapie désormais bien connue grâce à sa large utilisation dans d'autres indications. Si son mécanisme d'action précis dans l'orbitopathie dysthyroïdienne est imparfaitement compris, la déplétion lymphocytaire B et l'action sur l'immunité humorale sont à la base de l'effet thérapeutique observé. Notre revue personnelle de la littérature retrouve 99 cas similaires décrits avec une inactivation de l'orbitopathie à 6 mois pour 79,8% des patients traités. La posologie de traitement dans cette indication pourrait être réduite à une perfusion unique de 100mg permettant ainsi un maintien de l'efficacité tout en limitant les effets indésirables. La prescription et l'administration de ce traitement devant se faire au sein d'une prise en charge multidisciplinaire hospitalière.

**Conclusion** : Si l'efficacité du Rituximab dans l'orbitopathie dysthyroïdienne active semble très prometteuse, son indication actuelle reste celle d'un traitement de deuxième intention. Sa place dans l'arsenal thérapeutique pourrait être grandissante en cas de résultats favorables d'un essai multicentrique sur une large cohorte randomisé contre corticothérapie. Mais sa prescription est aussi menacée par l'émergence d'autres immunothérapies telle que le Tocilizumab et le Teprotinumab.