



HAL
open science

Efficacité du RITUXIMAB en fonction du sous-type d'anticorps dans le spectre des neuromyérites optiques en Nouvelle Aquitaine. Apport d'une corticothérapie adjuvante au RITUXIMAB.

Louis Carla

► To cite this version:

Louis Carla. Efficacité du RITUXIMAB en fonction du sous-type d'anticorps dans le spectre des neuromyérites optiques en Nouvelle Aquitaine. Apport d'une corticothérapie adjuvante au RITUXIMAB.. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02442771

HAL Id: dumas-02442771

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02442771>

Submitted on 16 Jan 2020

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.

UFR DES SCIENCES MEDICALES

ANNEE 2019 N° 3096

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

CARLA Louis

né le 1er Mars 1991 à Clermont-Ferrand

Directrice de thèse : Dr RUET Aurélie

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2019

**EFFICACITE DU RITUXIMAB EN FONCTION DU SOUS TYPE
D'ANTICORPS DANS LE SPECTRE DES NEUROMYELITES
OPTIQUES EN NOUVELLE-AQUITAINE.**

Apport d'une corticothérapie adjuvante au RITUXIMAB.

Membres du jury :

M. le Professeur Bruno BROCHET : Président

M. le Docteur Mickael BONNAN : Rapporteur et Examineur

M. le Professeur Gwendal LE-MASSON : Examineur

M. le Professeur Patrick BLANCO : Examineur

Mme le Docteur Aurélie RUET : Examineur

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Aurélie RUET, Directrice de thèse :

Je vous remercie pour toute votre disponibilité et votre accompagnement durant l'ensemble du projet de thèse ainsi que pour les nombreuses heures passées à relire celle-ci. Un grand merci également pour tout votre enseignement de la neurologie inflammatoire durant ces années d'internat.

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Bruno BROCHET, Président du jury :

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être président du jury de ma thèse et de nous faire partager votre expérience.

A Monsieur le Docteur Mickael BONNAN, Rapporteur :

Après m'avoir accompagné lors de mes premiers pas de jeune interne en neurologie à Pau, je suis extrêmement content que tu sois présent pour terminer la boucle.

Je te remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de thèse et d'avoir suscité de nombreuses questions sur le sujet. Un grand merci de m'avoir transmis ta passion de la neurologie et d'avoir stimulé mon esprit critique.

A Monsieur le Professeur Gwendal LE-MASSON :

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury mais surtout de me faire confiance pour les deux prochaines années. C'est avec joie que j'entreprends cette nouvelle aventure, je vais essayer d'être à la hauteur (pas en taille) de mes prédécesseurs.

A Monsieur le Professeur Patrick BLANCO :

Merci d'avoir accepté de faire valoir la voix de l'immunologie parmi tous ces neurologues.

A tous les neurologues de Nouvelle-Aquitaine qui ont participé à cette thèse :

Je remercie très chaleureusement tous les neurologues de Nouvelle-Aquitaine qui ont joué le jeu en participant à l'étude, sans vous, la thèse n'aurait pas pu voir le jour. Un grand merci aux Docteurs : Patrica BERNADY, Karine BOYER, Alexis MONTCUQUET, Nicolas MAUBEUGE, Jean-Philippe NEAU, Patrice DESBORDES, Basile ONDZE, Alejandro SANCHEZ-CARTEYRON, Arnaud

GAGNOL, Irina BALABOI et Jean-Christophe PIN.

A tous ceux qui m'ont aidé pour cette thèse :

Je remercie tout particulièrement Romain GRIFFIER pour son aide. Merci d'avoir donné de ton temps pour m'aiguiller sur les routes sinueuses des statistiques !

Un énorme merci à Marion JAMET et Hélène MALPUECH pour les très nombreuses corrections d'orthographe et de style. On peut dire qu'il y avait du travail...

Merci à mon traducteur officiel : Shaam BRUET, désolé de ne pas avoir progressé en anglais malgré tes enseignements !

A tous ceux dont j'ai croisé la route au cours de mon internat :

Une première pensée pour mon équipe de choc de co-internes (Chloé GREGOIRE, Juliette THOMAS, Théo MICHAUD, Jean-Sébastien LIEGEY), pour tous ces moments partagés avec vous durant ces 4 dernières années. Tous dans un style différent mais toujours prêts à aider au besoin. J'ai vraiment pu compter sur vous. Juliette : on n'oublie pas la collocation EPHAD. Chloé : n'oublie pas de continuer à te moucher. Théo : n'oublie pas nos discussions métaphysiques et philosophiques autour d'une bière. Jean-Sébastien : n'oublie pas ton second degré.

Un grand merci à BONDUDU et Mr PIPEAU (ils se reconnaîtront...) pour les franches parties de rigolade.

Une attention particulière pour le Professeur Igor SIBON. Merci pour tout le temps que vous nous avez accordé en tant que responsable des internes de neurologie. Votre bienveillance et votre implication nous a tous portés vers le haut pendant notre cursus.

Je remercie tous les chefs de clinique avec qui j'ai eu le bonheur de travailler : Amandine MOROSO, Lidia AFONSO-DELGADO, Benjamin THOMAS, Sylvain VERGNET, Antoine SOULAGES, Antoine DAUBIGNEY et Vincent PLANCHE. Merci pour votre bonne humeur et votre patience !

A toute l'équipe du 10ème aile 2 (Fanny DUVAL, Stéphane MATHIS, Guilhem SOLE, Antoine SOULAGES et toute l'équipe paramédicale) avec qui je continue l'aventure. Merci de m'accueillir. Vous allez devoir me supporter pendant 2 ans !

Merci à toutes les équipes de l'UNV, du 9ème aile 3, des explorations fonctionnelles, de l'HDJ, de l'IMN, du 10ème aile 1, de m'avoir toujours accueilli avec bienveillance et sympathie.

Merci à tous ceux qui m'ont enseigné l'ENMG avec patience : Marie-France ROUANET, Nathalie DAMON, Emmanuelle ROUSSO, Guilhem SOLE.

Merci à l'équipe de neurologie du CH de Mont-de-Marsan de m'avoir accueilli avec autant de gentillesse pour mes premiers pas d'interne : Basile, Alejandro, Jim et Patricia.

Merci à toute l'équipe de neurologie du CH de PAU pour les bons moments passés là-bas.

A mes proches :

Un grand merci simplement à toute ma famille qui m'a soutenu pendant toutes ces longues années d'étude.

A mes parents d'avoir cru en moi même si ce n'était pas toujours gagné ! Il faut dire que le collège et le lycée n'a pas été sans embûches, j'ai essayé de me rattraper par la suite:). Désolé pour les nombreuses inquiétudes suscitées !

A Adrien, sur qui j'ai toujours su compter malgré nos caractères différents. Petit clin d'œil de passer la thèse avant le grand frère ;)

Petite pensée pour l'équipe Berlinoise (Victor, Shaam et Keno). Je crois que cette épopée de deux mois est un bon résumé de nos années estudiantines sur Clermont-Ferrand. A défaut d'avoir révolutionné la science, nous avons appris la vie. Keno : je n'ai qu'une seule chose à dire : résumé de biostat et let's there be rock. Shaam : indian style ! Victor : heureusement qu'on t'a toujours retrouvé...

Je n'oublie pas PF : pour nos « quelques » escapades rocambolesques.

A Juliette et Renaud, mes collocs de toujours et co-thésard d'un jour !

A Xavier, Clément et Benjamin. Pour nos belles années à la faculté et des sous-colles

productives !

Pour les « bands of losers », fidèles compagnons de sorties philosophiques, parfois un peu arrosées.... Loulourd.

A tous les amis clermontois !

A Bobet, Lola, Timotey, Pauline, Giulia.... et j'en oublie !

Aux auvergnats Bordelais (Clément et Sarah) et l'auvergnat Parisien (Théo) pour ces longues années d'amitié. Une dernière personne manque malheureusement pour partager ces moments.

Un immense MERCI à Marion qui me porte (et me supporte!) au quotidien depuis maintenant quelques années déjà.

RESUME

Introduction. L'utilisation des anticorps anti-CD20 (RITUXIMAB (RTX)) a montré son efficacité sur la prévention des récives des poussées et la diminution du handicap dans le spectre des neuromyérites optiques (NMOSD), en particulier dans les formes séropositives pour les anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4+). Dans les maladies associées aux anti-« Myelin oligodendrocyte glycoprotein » (MOGAD), il n'existe pas de consensus sur le traitement de fond et l'efficacité des anti-CD20 est débattue.

Objectif. Premièrement, l'objectif est de comparer l'efficacité clinique du RTX sur le risque de poussée et la diminution du handicap chez les NMOSD AQP4+ et les MOGAD. Deuxièmement, l'objectif est d'étudier l'efficacité d'une corticothérapie adjuvante au RTX dans la NMOSD.

Méthode. Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique d'une population de patients adultes NMOSD (AQP4+, MOG+ et double séronégatifs) en Nouvelle-Aquitaine. Le critère de jugement principal était de comparer le délai de survenue d'une poussée après le début du RTX entre le groupe NMOSD AQP4+ et MOGAD, à l'aide d'une analyse de survie. Les critères secondaires étaient l'évolution du taux annuel de poussée (TAP) et de l'« Expanded disability status scale » (EDSS) en fonction du sous-type d'anticorps, ainsi que l'apport d'une corticothérapie adjuvante au RTX sur le risque de poussée.

Résultats. Quarante et un patients NMOSD ont été inclus : 17 AQP4 +, 19 MOG+ et 5 double séronégatifs. Il n'existe pas de différence significative sur le délai de survenue d'une poussée après le RTX entre le groupe NMOSD AQP4+ et MOGAD ($p=0,51$). A 1 an et à 2 ans de suivi, il existait respectivement 94,1% et 69% de patients libres de poussée dans le groupe AQP4+; 84% et 66,7% dans le groupe MOG+. Dans le groupe MOGAD, le TAP moyen diminue significativement après le début du RTX (TAP l'année précédente à 1,95, comparativement au TAP la première année à 0,16, et la deuxième année à 0,30). Les MOGAD améliorent également leur handicap lors du suivi avec une diminution de l'EDSS. Concernant l'efficacité des corticoïdes, il n'existe pas de différence significative sur le délai de survenue d'une poussée entre le groupe des patients NMOSD ayant une corticothérapie adjuvante au RTX à forte dose et ceux recevant uniquement le RTX.

Conclusion. L'efficacité clinique du RTX en termes de prévention de poussée et de diminution du handicap n'était pas différente chez les patients du groupe NMOSD AQP4+ et du groupe MOGAD dans notre étude. Nos résultats suggèrent également l'absence d'efficacité d'une corticothérapie adjuvante au RTX sur le risque de poussée en début de traitement chez les patients NMOSD.

RESUME

Background. The use of anti-CD20 antibodies (RITUXIMAB (RTX)) has been shown to be effective in preventing recurrence of relapses and decreasing disability in the neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), particularly in seropositive forms for aquaporin-4 antibodies (AQP4+). In myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease (MOGAD), there is no consensus on the background treatment and the effectiveness of anti-CD20 is debated.

Objective. The primary objective is to compare the clinical efficacy of RTX on relapse risk and disability reduction in NMOSD AQP4+ and MOGAD. The secondary objective is to investigate the efficacy of corticosteroid add-on therapy with RTX in NMOSD.

Method. This is a multicentric retrospective study including population of adult patients with NMOSD (AQP4+, MOG+ and double seronegative) in Nouvelle-Aquitaine. The primary endpoint was to compare the time to first relapse after the start of RTX between the NMOSD AQP4+ group and MOGAD group, using survival analysis. The secondary endpoints were changes in the annual relapse rate (ARR) and Expanded Disability Status Scale (EDSS) based on the antibody subtype, as well the intake of corticosteroid add-on therapy with RTX on the risk of relaps.

Results. Forty-one NMOSD patients were included: 17 AQP4+, 19 MOG+ and 5 double seronegative. There is no significant difference in the time to first relapse after RTX treatment between the NMOSD AQP4+ group and MOGAD ($p = 0.51$). At 1 year and 2 years of follow-up, respectively 94.1% and 69% of patients were free of relapse in the AQP4+ group; 84% and 66.7% in the MOG+ group. In the MOGAD group, the mean ARR decreases significantly after the onset of RTX (ARR the previous year at 1.95, compared to ARR the first year at 0.16, and the second year at 0.30). MOGAD also improve their disability during follow-up with a decrease in EDSS. Regarding the efficacy of corticosteroids, there is no significant difference in the time to first relaps between the group of NMOSD patients with high dose RTX add-on corticosteroids and those receiving RTX alone.

Conclusion. The clinical efficacy of RTX in terms of relapse prevention and disability reduction was not different in patients in the NMOSD AQP4+ group and those in the MOGAD group in our study. Our results also suggest the lack of efficacy of corticosteroid add-on therapy with RTX on the risk of relaps at the start of treatment in NMOSD patients.

TABLE DES MATIERES

1.INTRODUCTION	15
• 1.1 Généralités sur les neuromyérites optiques	15
○ 1.1.a Histoire de la neuromyérite optique	15
○ 1.1.b Épidémiologie de la neuromyérite optique	16
• 1.2 Critères diagnostiques du NMOSD	16
• 1.3 Caractéristiques selon les différents sous-types d'anticorps de NMOSD	18
○ 1.3.a Neuromyérites optiques séropositives pour les anti-AQP4	18
○ 1.3.b Maladies associées aux anti-MOG	20
○ 1.3.c Neuromyérites optiques double séronégatives	22
• 1.4 Traitement des poussées de NMOSD	25
• 1.5 Traitement de fond des NMOSD	26
○ 1.5.a Généralités sur le traitement de fond	26
○ 1.5.b Le RITUXIMAB dans la NMOSD	26
○ 1.5.c Problématique du traitement de fond chez les patients MOGAD	28
○ 1.5.d Problématique de la corticothérapie adjuvante au RITUXIMAB dans la NMOSD	28
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE	29
3. MATERIEL ET METHODE	30
• 3.1 Type d'étude et recueil des données	30
• 3.2 Critères d'inclusion et d'exclusion	31

•	<u>3.3 Évaluation clinique</u>	32
•	<u>3.4 Critères de jugement principal et secondaire</u>	32
•	<u>3.5 Analyses statistiques</u>	34
	<u>4.RESULTATS</u>	35
•	<u>4.1 Données épidémiologiques , cliniques initiales et lors du suivi sous traitement de l'ensemble de la population NMOSD</u>	35
○	<u>4.1.a Données épidémiologiques et cliniques de l'ensemble de la population</u>	35
○	<u>4.1.b Suivi de l'ensemble de la population sous RITUXIMAB</u>	38
•	<u>4.2 Données épidémiologiques et cliniques en fonction du sous-type d'anticorps et comparaison des patients MOG+ et AQP4+</u>	40
•	<u>4.3 Efficacité du traitement par RITUXIMAB en fonction du sous-type d'anticorps</u>	42
○	<u>4.3.a Efficacité sur l'activité clinique : prévention des poussées</u>	42
○	<u>4.3.b Efficacité sur le handicap : évolution de l'EDSS</u>	46
○	<u>4.3.c Patients résistants à une première ligne de traitement</u>	48
•	<u>4.4 Efficacité de la corticothérapie adjuvante au RITUXIMAB</u>	50
○	<u>4.4.a Comparaison des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des groupes avec et sans corticothérapie adjuvante</u>	50
○	<u>4.4.b Efficacité sur l'activité clinique de la maladie : prévention des poussées</u>	54
○	<u>4.4.c Efficacité sur le handicap : évolution de l'EDSS</u>	56

• 4.5 Tolérance du RITUXIMAB et de la corticothérapie	56
5. DISCUSSION	58
• 5.1 Discussion sur l'efficacité du RITUXIMAB en fonction du sous type d'anticorps	58
• 5.2 Discussion sur l'efficacité d'une corticothérapie adjuvante associée au RITUXIMAB dans la prise en charge des NMOSD	64
• 5.3 Discussion sur les effets secondaires liés au RITUXIMAB	67
6. CONCLUSION	68
7. ANNEXES	70
• Annexe 1. : Analyses comparatives des NMOSD AQP4+ et des MOGAD dans la population de Nouvelle-Aquitaine	70
• Annexe 2. : Serment d'Hippocrate	72
8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	73

TABLES DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Les tableaux

Tableau 1. : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques et biologiques des NMOSD en fonction du sous type d'anticorps : données de la littérature. *Page 24*

Tableau 2. : Statistiques descriptives de l'ensemble de la cohorte de NMOSD de Nouvelle-Aquitaine traitée par RITUXIMAB et en fonction du sous type d'anticorps. *Page 36*

Tableau 3.1 : Comparaison du taux annuel de poussée 1 an avant le RITUXIMAB dans toute la population NMOSD (AQP4+, MOG+ et double séronégatifs) à celui à 1 et 2 ans après le traitement. *Page 38*

Tableau 3.2 : Évolution de l'EDSS après la mise en place du RITUXIMAB dans toute la population NMOSD de Nouvelle-Aquitaine. *Page 39*

Tableau 4.1 : Comparaison du taux annuel de poussée 1 an avant le RITUXIMAB à celui à 1 et 2 ans après le traitement en fonction du sous type d'anticorps dans la population NMOSD. *Page 44*

Tableau 4.2 : Évolution de l'EDSS après la mise en place du RITUXIMAB dans la population NMO en fonction du sous type d'anticorps. *Page 46*

Tableau 5. : Évolution lors du suivi à 1 an et à 2 ans après le début du RITUXIMAB dans l'ensemble de la population NMO et en fonction du sous type d'anticorps. *Page 47*

Tableau 6. : Comparaison des patients NMOSD traités par RITUXIMAB avec corticothérapie adjuvante à forte dose et sans corticothérapie adjuvante. *Page 51*

Les figures

Figure 1. : Analyse du délai de survenue d'une nouvelle poussée après la mise en place du traitement par RITUXIMAB en fonction du sous-type d'anticorps dans la population NMOSD, comparaison entre les patients du groupe MOG+ et AQP4+. **Page 42**

Figure 2. : Analyse du délai de survenue d'une nouvelle poussée après la mise en place du traitement par RITUXIMAB avec ou sans corticothérapie adjuvante à forte dose dans l'ensemble de la population NMOSD. **Page 54**

LISTE DES ABREVIATIONS :

- **AQP4** : Anticorps anti-aquaporine 4
- **AQP4+** : Séropositif pour les anti-AQP4
- **AQP** : Aquaporine
- **CBA** : Cell-based assay
- **CHU** : Centre hospitalier universitaire
- **CHG** : Centre hospitalier général
- **EDSS** : Expanded disability status scale
- **EMAD** : Encéphalomyélite aiguë disséminée
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- **IV** : Intra-veineux
- **IVMP** : Methylprednisolone par voie intra-veineuse
- **LCR** : Liquide céphalo-rachidien
- **LEMP** : Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- **MATLE** : Myélite aiguë transverse longitudinale extensive
- **MOG** : Myelin oligodendrocyte glycoprotein
- **MOG+** : Séropositif pour les anti-MOG
- **MOGAD** : Maladies associées aux anti-MOG
- **NMO** : Neuromyérite optique
- **NMOSD** : Neuromyelitis optica spectrum disorder
- **NMOSD AQP4+** : Neuromyelitis optica spectrum disorder séropositifs pour les anti-AQP4
- **NO** : Névrite optique
- **NORB** : Névrite optique rétro-bulbaire
- **EP** : Échanges plasmatiques

- **RTX** : RITUXIMAB
- **SEP** : Sclérose en plaques
- **SNC** : Système nerveux central
- **SNP** : Système nerveux périphérique
- **TAP** : Taux annuel de poussée

1.INTRODUCTION

1.1 Généralités sur les neuromyérites optiques

1.1.a Histoire de la neuromyérite optique

La neuromyérite optique (NMO) ou maladie de Devic est une pathologie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC) évoluant par poussées. C'est une maladie rare mais grave avec un pronostic fonctionnel sombre en particulier sur le plan moteur et visuel. Le nom de « maladie de Devic » est issu des travaux publiés en 1894 par Eugène Devic (1) qui décrit une patiente de 45 ans devenue aveugle et tétraplégique en quelques jours. La même année, son doctorant, Fernand Gault, publie sa thèse intitulée « De la neuro-myérite optique aiguë » où il fait un résumé des précédents cas de la littérature ainsi qu'une description anatomopathologique. (2)

La NMO a été considérée pendant de nombreuses années comme une forme particulière de sclérose en plaque (SEP) touchant de manière restreinte le nerf optique et la moelle épinière (forme dite optico-spinale de SEP). Par la suite, dans les années 1990-2000, de nombreux travaux ont permis de préciser l'épidémiologie, le spectre clinique et de souligner des différences dans la réponse aux traitements par rapport à la SEP. Le caractère récurrent de la maladie, c'est à dire évoluant par poussées, et le caractère non progressif ont également été précisés. (3-5)

La découverte en 2004 de l'anticorps anti-NMO ou anti-Aquaporine 4 (AQP4) (6) a permis de mieux comprendre la physiopathologie et aussi d'élargir le spectre clinique de la maladie. Elle est désormais appelée « Neuromyelitis optica spectrum disorder » (NMOSD).

L'atteinte typique est celle d'une maladie récurrente évoluant par poussées de myérite aiguë transverse longitudinale extensive (MATLE) plus ou moins associées à des poussées de névrite optique (NO) sévères. Grâce à la découverte du biomarqueur immunologique, d'autres atteintes ont été découvertes, à savoir notamment, le syndrome de l'area postrema, les poussées diencephaliques ou encéphaliques.

Les nombreuses publications faisant suite à cette découverte ont permis l'élaboration de nouveaux critères diagnostiques incluant les anticorps (7). Ces critères diagnostiques ont été révisés à plusieurs reprises durant ces dernières années. Les premiers jeux de critères (1999,

2006) imposaient la nécessité d'une atteinte clinique bifocale de type névrite optique et myélite aiguë. Ceci pouvant retarder le diagnostic chez les patients n'ayant qu'un seul type de poussée de la maladie ou une autre atteinte de la maladie. Les derniers critères proposés par Wingerchuk DM et al. en 2015 ont donné plus d'importance au dosage des anti-AQP4, lesquels permettent en cas de positivité d'affirmer le diagnostic dès la première poussée. (8)

La NMO est associée à la présence de l'anticorps anti-AQP4 dans 70 % des cas ce qui signifie que dans 30 % des cas les patients avec du NMOSD sont séronégatifs pour les AQP4-IgG. (9-11)

Une nouvelle cible, la « myelin oligodendrocyte glycoprotein » (MOG), a permis d'élargir le spectre clinique et d'expliquer une partie de ces formes NMOSD séronégatives. Des anticorps anti-MOG ont été retrouvés chez 20 à 40% des formes NMOSD AQP4 séronégatives et chez 5 à 10 % de l'ensemble des patients du NMOSD, sans association aux anticorps anti-AQP4. (12,13)

1.1.b Épidémiologie de la neuromyéélite optique

La NMO représente 1 % des atteintes inflammatoires du SNC en Europe, soit une fréquence d'environ 1/100 000. L'âge médian du début de la maladie est de 30 à 40 ans (14). Il existe des débuts pédiatriques de la maladie ainsi qu'à des âges très tardifs. Une très nette prédominance féminine de la maladie est constatée avec des sex-ratios allant de 4:1 à 9:1 selon les études. (15)

1.2 Critères diagnostiques du NMOSD

Les critères actuellement utilisés pour le diagnostic de NMOSD chez les patients adultes sont ceux proposés par **Wingerchuk DM et al en 2015**, distinguant deux situations : (8)

- En cas de positivité des AQP4, un seul type de manifestation clinique * suffit pour remplir les critères. Ils permettent donc de traiter les patients de façon rapide et adaptée dès la première poussée.
- En cas de séronégativité des patients pour les anti-AQP4, les critères diagnostiques nécessitent la présence d'au moins deux manifestations cliniques caractéristiques * de la maladie remplissant ces critères :
 - Au moins une névrite optique, MATLE ou un syndrome de l'area postrema

- Dissémination spatiale (au moins 2 territoires caractéristiques)
- Présence de lésions caractéristiques à l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Les manifestations cliniques * de NMOSD retenues pour le diagnostic sont au nombre de 6 : les névrites optiques, les myélites aiguës, les syndromes de l'area postrema, les atteintes aiguës du tronc cérébral, les narcolepsies symptomatiques ou syndromes diencephaliques aiguës et les syndromes encéphaliques symptomatiques. Ces critères ne sont applicables qu'après avoir éliminé les diagnostics différentiels.

Les lésions caractéristiques à l'IRM en lien avec les manifestations cliniques sont plus précisément :

- Pour les névrites optiques :
 - soit une IRM cérébrale normale ou présentant seulement des hypersignaux aspécifiques de la substance blanche
 - soit au niveau du nerf optique la présence d'un hypersignal T2 ou T1 avec rehaussement après injection de produit de contraste s'étendant sur plus de la moitié du nerf en longueur ou atteignant le chiasma optique.
- Pour les myélites : présence d'une myélite aiguë transverse longitudinale extensive (MATLE) à l'IRM (lésion médullaire à l'IRM s'étendant sur au moins 3 segments vertébraux) ou la présence d'une atrophie médullaire focale à l'IRM (s'étendant également sur au moins 3 segments vertébraux) associée à une histoire clinique compatible avec un antécédent de myélite aiguë.
- Un syndrome de l'area postrema associé à une lésion IRM de l'area postrema ou de la partie dorsale du bulbe.
- Pour les poussées du tronc cérébral : des lésions IRM péri-épendymaires.

Il est important de noter que la présence des anticorps anti-MOG ne fait pas partie des derniers critères de NMOSD, sans en exclure ces patients.

1.3 Caractéristiques selon les différents sous-types d'anticorps de NMOSD

1.3.a Neuromyéélites optiques séropositives pour les anti-AQP4

Les Aquaporines (AQP) sont des canaux membranaires qui facilitent l'entrée de l'eau à travers la membrane cellulaire. Actuellement il existe 13 isoformes connues. AQP1, AQP4 et AQP9 sont les trois AQP principalement décrites dans le SNC. (16)

L'AQP4 est la forme prédominante qui est exprimée au niveau cérébral et que l'on retrouve au niveau des pieds astrocytaires. Elle est surexprimée au niveau de la moelle épinière, des nerfs optiques, des espaces péri-vasculaires et au niveau des surfaces épendymaires. (17)

La maladie associée à la présence d'anticorps anti-AQP4 est une maladie auto-immune à médiation humorale dans laquelle l'AQP4 est la cible de l'anticorps qui est directement pathogène. Elle est considérée comme une astrocytopathie.

Les anticorps anti-AQP4 sont produits par les plasmocytes et leurs précurseurs en périphérie, puis pénètrent dans le SNC en passant la barrière hémato-encéphalique. Leur activation est sous la dépendance des lymphocytes T helper de type 7. (18)

Trois mécanismes physiopathologiques peuvent expliquer l'atteinte au niveau cérébral :

- Une activation de la voie du complément entraînant une atteinte de la membrane plasmique responsable d'une lyse cellulaire.
- Une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps responsable d'un effet cytotoxique et pro-inflammatoire.
- Une perte d'expression membranaire de l'AQP4 au niveau astrocytaire qui est un élément très précoce dans la cascade lésionnelle de la maladie et probablement réversible. Ce mécanisme serait responsable d'une excitotoxicité par dysrégulation du transport du glutamate. (19)

Les lésions anatomo-pathologiques typiques de NMOSD sont définies par la présence de dépôts péri-vasculaires de complément et d'immunoglobulines associés à un infiltrat inflammatoire aboutissant à une démyélinisation. (20)

Les lésions sont également caractérisées par la nécrose des cellules du SNC expliquant un déficit souvent sévère et une récupération de mauvaise qualité. (18)

Actuellement, la méthode de référence de détection de l'anticorps anti-AQP4 se base sur l'immunocytochimie par les méthodes de cell-based assay (CBA) à partir du sérum du patient, en reconnaissant la protéine AQP4 recombinante dans sa conformation tridimensionnelle. La sensibilité et la spécificité de cette méthode sont très bonnes avec respectivement, selon les études, entre 33-91% pour la sensibilité (médiane à 63 %) et 85-100 % pour la spécificité (médiane à 99 %). La présence de l'anticorps dans le sérum permet donc d'affirmer le diagnostic quand un patient présente une poussée évocatrice de la maladie compte tenu de la très bonne spécificité de la technique. Cependant la sensibilité est moins bonne et entraîne des faux négatifs. (9,21)

Les données épidémiologiques de la NMO citées précédemment retrouvent un âge médian de début de la maladie entre 30 et 40 ans avec une nette prédominance féminine. On relève également une différence de prévalence en fonction de l'ethnicité avec une proportion plus marquée de patients séropositifs pour les anti-AQP4 chez les patients caucasiens et asiatiques que chez les patients caribéens. (15,22,23)

Sur le plan clinique, 90 % des NMOSD AQP4+ ont une maladie récurrente évoluant par poussées alors qu'on retrouve une évolution monophasique de la maladie dans 25 % des cas dans les formes séronégatives pour les anti-AQP4. (24)

La première manifestation clinique la plus fréquente est une MATLE dans 32 à 47 % des cas et une névrite optique dans 43 % des cas. (25)

Les atteintes cliniques caractéristiques de la maladie sont :

- Les MATLE avec des poussées bien plus sévères que dans les myélites de SEP. A noter que lors d'un premier épisode de MATLE, la présence de l'anticorps anti-AQP4 est corrélée à un risque de rechute plus important. (26)
- Des névrites optiques rétro-bulbaire (NORB) volontiers bilatérales et récidivantes. Celles-ci sont plus sévères que chez les patients SEP et MOGAD avec un pronostic visuel plus péjoratif
- Un syndrome de l'area postrema secondaire à une atteinte de la partie postérieure du bulbe se manifestant par des vomissements et/ou hoquets incoercibles.
- Les atteintes aiguës du tronc cérébral.
- Les narcolepsies symptomatiques ou syndromes diencephaliques aiguës.
- Les syndromes encéphaliques symptomatiques.

Toutefois, il existe bien d'autres manifestations plus rares, à savoir notamment : des tableaux d'Encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD), de leucoencéphalopathie réversible postérieure, pseudo-leucodystrophie réversible...

Concernant l'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR), on retrouve des bandes oligoclonales dans le LCR dans environ 20 % des cas. (27)

D'autres biomarqueurs, non utilisés en pratique clinique, sont retrouvés à un taux élevé dans le LCR lors des poussées :

- Le Glial fibrillary acidic protein (GFAP) marqueur spécifique des astrocytes.
- La protéine S100B.

Ils sont tous les deux corrélés à « l'Expanded Disability Status Scale » (EDSS) et à l'extension longitudinale de la myélite. L'augmentation de leurs taux n'est pas retrouvée dans les autres pathologies inflammatoires du SNC et dans les NMOSD APQ4 négatives. Ils sont témoins de la destruction astrocytaire. (28,29)

La durée médiane entre deux poussées dans la population est évaluée à 8-12 mois quel que soit le statut sérologique. (27)

Le pronostic fonctionnel sur le plan moteur et visuel est bien plus sombre chez les patients NMOSD APQ4+ que chez les patients MOG+. Les myélites sont plus sévères et entraînent un handicap moteur plus important. (24,30)

Une cohorte anglaise et japonaise de 106 patients montre en effet que 25 % des patients ont un EDSS \geq 6 (ce qui correspond à une marche avec une aide) pour une durée médiane de maladie de 75 mois, traduisant un handicap important. (31)

Du fait de ce pronostic sombre, il existe un réel intérêt à la mise en place rapide d'un traitement de fond efficace afin de prévenir une rechute et donc le handicap résiduel.

1.3.b Maladies associées aux anti-MOG

La « myelin oligodendrocyte glycoprotein » (MOG) est une protéine exclusivement exprimée au niveau de la surface des oligodendrocytes et de la gaine de myéline dans le SNC. Elle représente moins de 0,05% du total des protéines de la myéline. (32-35)

Depuis plus de 30 ans, elle est décrite comme étant un auto-antigène et une cible d'anticorps

candidat dans le cadre des pathologies démyélinisantes du SNC grâce à de nombreux modèles expérimentaux animaux développés sur une auto-immunité anti-MOG.

Chez l'homme, les anticorps anti-MOG ont été rapportés en 2003 dans le sérum des patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Ils étaient associés à un risque plus élevé d'évolution vers une SEP cliniquement définie après un premier épisode démyélinisant. (36-39)

A l'époque, la technique utilisée pour la détection de l'anticorps MOG reposait sur un test ELISA manquant malheureusement de spécificité. Depuis, de nouveaux tests de détection plus spécifiques basés sur la méthode de cell-based assay et la détection de la protéine MOG dans sa conformation native ont été développés (40,41), permettant un regain d'intérêt pour la protéine et une littérature florissante sur le sujet. Ils ont permis de décrire un spectre clinico-radiologique des pathologies associées aux anti-MOG en 2012, tant dans la population pédiatrique qu'adulte.

Initialement les anti-MOG étaient plutôt décrits comme des formes particulières de NMOSD séronégatives pour les AQP4. Toutefois, de plus en plus le spectre clinique se détache des NMOSD classiques. En effet, une proportion non négligeable de patients ne répond pas aux critères classiques de NMOSD. On commence donc de plus en plus à utiliser une nouvelle dénomination de ce groupe de patients : **les maladies associées aux anti-MOG (MOGAD)**.

L'âge médian de début de la maladie est comme dans les NMOSD AQP4+, entre 30 et 40 ans, mais on ne retrouve pas de prédominance féminine avec un sex-ratio femme/homme à 1:1.

(42)

Chez l'adulte, le tableau clinique le plus fréquent est celui de la NMOSD associant des névrites rétrobulbaires (NORB) et/ou des myélites. Des tableaux de NMO, de NORB isolées, volontiers bilatérales et récidivantes, ainsi que des cas de myélites aiguës transverses longitudinales étendues (MATLE) isolées ou récidivantes ont été décrites avec des caractéristiques clinico-radiologiques différentes des NMOSD classiques. (43,44)

Les anti-MOG sont également associés à des tableaux d'EMAD en particulier dans les populations pédiatriques (45) mais également chez l'adulte. (46)

Concernant l'étude du LCR, les résultats peuvent être très variables. Environ 50 % des patients peuvent avoir une pléiocytose légère et 5 à 10 % des patients présentent une augmentation plus importante du nombre de lymphocytes dans le LCR compris entre 100 et 300

éléments/ μ L. On retrouve chez 50 % des patients une hyperprotéinorachie modérée dans le LCR qui peut être supérieure à 1g/L chez 10 % des patients. Chez 15 % des patients on retrouve des bandes oligoclonales surnuméraires dans le LCR. Les résultats de la ponction lombaire ne semblent pas corrélés au risque de rechute ni au pronostic de la maladie. (42,47)

La maladie peut être monophasique ou récurrente : 44- 83% des patients présentent une forme récurrente selon les études. La plupart des rechutes surviennent dans les premiers mois après la première poussée. Cependant des rechutes ont pu être observées jusqu'à plusieurs années après la première poussée. On notera que la disparition des anticorps anti-MOG que l'on retrouve dans 18 à 25 % des cas à 1 an, est associée avec la diminution du risque de poussée. Cet élément est important à prendre en compte dans le cadre du traitement de fond. (42,47)

Comparativement aux patients NMOSD AQP4+ et aux patients double séronégatifs, les patients MOG+ présentent un meilleur pronostic fonctionnel avec des poussées moins sévères et plus corticosensibles. (48)

Plus récemment l'étude multicentrique française MOGADOR ayant inclus presque 200 patients adultes a permis de confirmer cette information en montrant que les patients MOG+ ont un pronostic moteur et visuel bien meilleur que les NMOSD AQP4+. Cependant, dans l'étude environ 25 % des patients avec un phénotype ne présentant pas uniquement des névrites optiques atteignaient un EDSS 3 à la fin du suivi et environ 10 % un EDSS 6 (42). La cohorte d'Oxford de 75 patients adultes relève que 7 % des patients présentent un EDSS \geq 4 et 5 % un EDSS \geq 6 pour une durée médiane de suivi à 28 mois (47).

Ceci démontre que, malgré le pronostic fonctionnel plutôt bon dans la majorité des cas, certains patients peuvent présenter un handicap important lié aux poussées, soulignant l'Intérêt d'un traitement de fond pour prévenir des rechutes invalidantes.

1.3.c Neuromyérites optiques double séronégatives

Les patients NMOSD double séronégatifs pour les anticorps anti-AQP4 et anti-MOG représentent 14 à 22% des patients NMOSD selon les études. (11)

La physiopathologie n'est pas bien comprise pour le moment et il reste probablement des

auto-anticorps à découvrir. Les données cliniques et épidémiologiques sont moins robustes que pour les patients MOG et AQP4, compte tenu de l'absence d'études spécifiques sur cette population qui reste hétérogène.

Les poussées sont caractérisées par des NORB souvent bilatérales ainsi que des poussées concomitantes de MATLE et NORB. La maladie peut être monophasique dans 25% des cas.

(49)

Concernant le pronostic fonctionnel, celui-ci semble plus mauvais que chez les patients anti-MOG+ et semblable à celui des NMOSD AQP4+. (50)

En ce qui concerne le traitement de prévention des poussées, les patients séronégatifs sont incorporés dans la plupart des études de traitement de la NMOSD. Toutefois, il n'existe peu d'études spécifiques sur cette sous-population qui reste minoritaire dans les études. Ils sont donc actuellement le plus souvent traités comme les NMOSD AQP4+.

L'ensemble des données épidémiologiques, cliniques, radiologiques et biologiques des NMOSD en fonction du sous-type d'anticorps est résumé dans le [Tableau 1](#) :

Tableau 1. : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques et biologiques des NMOSD en fonction du sous-type d'anticorps : données de la littérature.

	NMOSD AQP4+	MOGAD	NMOSD Séronégatives
Données épidémiologiques			
Proportion des NMOSD	70-87%	5-10 %	14-22 %
Ratio femme : homme	4:1 à 9:1	1:1	1:1
Age de début moyen	30-40 ans	30-40 ans	30-40 ans
Données cliniques			
Première manifestation	-MATLE dans 32 à 47 %	-NORB dans 60 %	-NORB bilatérales
Poussées	-MATLE sévères -NORB bilatérales et récidivantes -Syndrome de l'area postrema	-NORB unilatérales ou bilatérales, avec œdème papillaire, sévère mais corticosensible -Myélite cône terminal -EMAD	-NORB souvent bilatérales -Poussées concomitantes de MATLE et NORB
% de formes récurrentes	-90 % de formes récurrentes	-44-83 % de formes récurrentes	-75 % de formes récurrentes
Pronostic	Mauvais sur le plan visuel et moteur : 25 % EDSS ≥ 6 suivi long cours	Pronostic meilleur que AQP4+ : 5 % ayant un EDSS ≥ 6 suivi long cours	Meilleur que MOG+, semblable aux AQP4+
Lésions à l'IRM			
Cérébrales	-Area postrema ou de la partie dorsale du bulbe -Lésions IRM périépendymaires -Lésions semblables SEP dans 17 %	-Anormales dans 50–60% -Lésions d'EMAD -Lésions adjacentes au 4ème ventricule	-Semblables AQP4+
Médullaires	-Lésions cervico-thoraciques/ MATLE	-Lésions du cône médullaire	-Lésions cervico-thoraciques
Nerf optique	-Lésions étendues, postérieures et du chiasma optique	-Lésions partie antérieure du nerf optique	-Données manquantes
LCR			
Bandes oligoclonales	20 %	15 %	Peu fréquent
Pléiocytose	Modérée, lymphocytaire ou PNN	Modérée dans 5 à 10 %, lymphocytaire	Modérée, lymphocytaire
Hyperprotéinorachie	Modérée	Modérée 50 %	Modérée

NMOSD AQP4+ : Neuromyelitis optica spectrum disorder séropositifs pour les anti-AQP4 ; MOGAD : Maladies associées aux anti-MOG ; MATLE : Myélite aiguë transverse longitudinale extensive ; NORB : Névrite optique rétro-bulbaire ; EDSS : Expanded disability status scale ; EMAD : Encéphalomyélite aiguë disséminée

1.4 Traitement des poussées de NMOSD

Le handicap dans la NMOSD résulte directement des séquelles laissées par les différentes poussées, contrairement à la SEP où il peut exister une évolution progressive (24). La mise en place d'un traitement précoce lors des poussées est donc primordiale. En effet, plus celui-ci est débuté tôt, moins le risque de séquelle est important. (51)

Actuellement les patients sont généralement traités par des bolus de 1 gramme de Méthylprednisolone par voie intraveineuse (IVMP) pour une durée de 3 à 10 jours. Les poussées ne répondant pas à la corticothérapie IV peuvent bénéficier de l'introduction d'échanges plasmatiques (EP), en général 5 à 7 échanges sur une durée de 2 semaines. (52)

Des études montrent l'intérêt majeur des EP dans le traitement de ces poussées, en particulier dans le cadre des myélites aiguës. (53,54)

Il est donc recommandé de débiter les EP après les corticoïdes IV en cas de récupération non complète de la poussée. Lors d'une première poussée évocatrice de NMOSD, le même schéma thérapeutique peut être utilisé sans attendre le résultat des anticorps. Compte tenu du lien entre l'introduction précoce des EP et l'amélioration clinique des patients, certains auteurs proposent, lors des poussées sévères, d'introduire les EP avec les corticoïdes en première ligne. (55)

Sur le plan physiopathologique, les stéroïdes ciblent d'avantage la composante cellulaire de l'inflammation, qui n'est qu'une part de la pathophysiologie dans la NMOSD. A contrario, les EP ciblent d'avantage le complément et les anticorps qui sont une part importante du mécanisme pathophysiologique de la NMOSD. (55,56)

Les immunoglobulines polyvalentes pourraient être également efficaces. (57)

Actuellement, il n'a pas été observé de différence de réponse thérapeutique sur les poussées en fonction du sous-type d'anticorps dans les NMOSD.

Après le traitement d'attaque des poussées par IVMP ou EP et avant d'introduire un traitement immunosuppresseur, certains centres utilisent une corticothérapie orale d'entretien (1mg/kg/jour pendant 1 à 6 mois) pour prévenir les rechutes précoces et prolonger l'effet anti-inflammatoire. Cependant, il existe peu d'étude concernant l'efficacité de cette corticothérapie orale d'entretien. Elle reste donc débattue. (58)

1.5 Traitement de fond des NMOSD

1.5.a Généralités sur le traitement de fond

Le traitement de fond des NMOSD commence à être codifié pour les NMOSD AQP4+ mais il n'y a pas de consensus actuellement chez les MOGAD et les NMOSD double séronégatives. Il existe de nombreuses données de la littérature concernant les formes AQP4+ mais beaucoup moins sur les formes MOG+ et les formes double séronégatives. Ces deux dernières sont dans la plupart des études thérapeutiques analysées de manière conjointe avec les formes AQP4+ avec de faibles effectifs, car la majorité des patients de celles-ci sont AQP4+.

Il est actuellement reconnu que les traitements immunomodulateurs et certains traitements immunosuppresseurs classiques de la SEP aggravent les NMOSD, d'où l'importance de bien faire le diagnostic différentiel avec la SEP.

Actuellement, les traitements les plus utilisés en première ligne et qui ont montré leur efficacité sur la prévention des récurrences des poussées, suite aux nombreuses études rétrospectives et quelques études prospectives, sont :

- Le RITUXIMAB (Mabthera)
- L' AZATHIOPRINE (Imurel)
- Le MYCOPHENOLATE MOFETIL (Cellcept)

Plus récemment d'autres traitements ont également montré leur efficacité dans la NMOSD comme l'ECULIZIMAB, un anticorps monoclonal dirigé contre le complément [59] et le TOCILIZUMAB, un anticorps monoclonal bloquant les récepteurs de l'interleukine 6. [60]

D'autres traitements sont également en cours d'étude comme le SATRALIZUMAB (inhibiteur de l'interleukine 6) et l'INEBILIZUMAB (un anticorps anti-CD19).

1.5.b Le RITUXIMAB dans la NMOSD

Le RITUXIMAB est considéré comme l'un des traitements de référence des NMOSD AQP4+. Il a montré son efficacité dans la prévention des récurrences de poussées et la diminution du handicap dans la maladie [61]. Certains auteurs l'utilisent en première ligne de traitement [62] et d'autres en thérapie de secours après échec des premières lignes [63].

Il a donné lieu récemment à des recommandations d'utilisation dans la NMOSD par un groupe d'étude français [64].

Le RITUXIMAB est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule CD20 présente à la surface des cellules B, du stade pré-B au stade de lymphocyte B mature.

La tolérance et l'efficacité de celui-ci ont été établis dans de nombreuses pathologies auto-immunes et en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde. Les principaux effets secondaires sont les réactions aux perfusions, les infections opportunistes et non opportunistes (65). Les réactions liées aux perfusions sont très fréquentes mais facilement prévenues par une prémédication par corticoïdes IV, un antihistaminique et un antipyrétique.

De nombreuses complications infectieuses ont été décrites en particulier herpétiques mais également des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) qui restent cependant rares (1/25 000). (65,66)

Actuellement, dans le domaine neurologique, le RITUXIMAB est utilisé dans de nombreuses maladies auto-immunes du SNC (SEP, encéphalites limbiques...) ou du système nerveux périphérique (myasthénies, neuropathies inflammatoires...).

En ce qui concerne la NMOSD, il existe de nombreuses études rétrospectives (67) et quelques études prospectives (68) sur l'efficacité du RITUXIMAB, en particulier dans les formes AQP4+.

Des études suggèrent sa supériorité par rapport à d'autres traitements comme l'AZATHIOPRINE (69) ou le MYCOPHENOLATE MOFETIL (70). D'autres suggèrent une efficacité légèrement supérieure du RITUXIMAB à l'AZATHIOPRINE avec cependant moins d'effets secondaires avec le second traitement (71).

Toutefois, il n'existe pas actuellement d'étude publiée randomisée/contrôlée comparant un traitement à un autre permettant de conclure de manière formelle à la supériorité d'un traitement par rapport à l'autre. La question du traitement de référence à utiliser dans la NMOSD demeure toujours.

Concernant les modalités d'injection du traitement, les patients bénéficient d'une induction, puis de perfusions d'entretien de RITUXIMAB. Il existe deux protocoles d'induction du traitement :

- 2 perfusions de 1 gramme à 15 jours d'intervalle
- 4 perfusions hebdomadaires de 375 mg/m²

Une question demeure sur la fréquence des perfusions d'entretien dans la NMOSD. Elles sont

en général effectuées tous les 6 mois dans la plupart des centres mais la dose n'est pas codifiée (une ou deux perfusions de 1 gramme). Des études suggèrent cependant que des doses plus faibles d'entretien n'entraînent pas de risque supplémentaire de rechute. (72,73)

Des biomarqueurs de l'efficacité du traitement ont donc été recherchés pour évaluer la date à laquelle réaliser une nouvelle perfusion :

- Le dosage des lymphocytes CD 19 ne semblerait pas optimal car des patients présentent des poussées malgré un niveau de CD 19 indétectable.
- Le dosage des lymphocytes CD 27 paraît plus prometteur. (74)

1.5.c Problématique du traitement de fond chez les patients MOGAD

En ce qui concerne les patients MOGAD, il n'existe actuellement pas de consensus sur le traitement de fond. On note des pratiques très hétérogènes en fonction des centres sur le type d'immunosuppresseur utilisé et sur la date à laquelle débiter un traitement de fond : faut-il débiter un traitement de fond après une première poussée ou lors d'une seconde rechute ? Il existe peu d'études spécifiques sur le traitement de fond des MOGAD. En général, les effectifs restent faibles dans les études sur la NMOSD du fait de la fréquence de patients AQP4+. Il existe cependant des études rétrospectives de faibles effectifs suggérant une efficacité supérieure du traitement par IMUREL par rapport au RITUXIMAB pour ces formes. (75)

Certaines études suggèrent également une efficacité de la corticothérapie prolongée dans les formes MOG+, avec des rechutes à l'arrêt de la corticothérapie. (75,76)

Devant un risque de rechute après une première poussée de la maladie dépendant de la persistance de l'anticorps MOG, certains centres proposent donc de débiter une corticothérapie à faible dose (10 mg/jour) puis de reconstrôler le dosage des anti-MOG à 6 mois et 1 an. En cas de négativité des anticorps à 6 mois ou 1 an de la première poussée, ils proposent d'arrêter la corticothérapie sans traitement immunosuppresseurs en relais. En cas de persistance des anticorps à 1 an, ils proposent de discuter l'introduction d'un traitement immunosuppresseur au long cours. (77)

1.5.d Problématique de la corticothérapie adjuvante au RITUXIMAB dans la NMOSD

On estime une efficacité totale du RITUXIMAB environ 2 mois après le cycle d'induction

(64,78). Dans ce contexte, les patients NMOSD seraient à risque de rechute durant cette période. Comme indiqué précédemment, certains centres utilisent une corticothérapie orale d'entretien après une première poussée pour prévenir les rechutes précoces avant d'introduire un traitement immunosuppresseur.

Dans ce contexte, plusieurs auteurs suggèrent que l'introduction d'une corticothérapie adjuvante en début de traitement (1mg/kg/jour pendant 3 mois puis décroissance progressive), « avant que le RITUXIMAB ne soit efficace », permettrait de réduire le risque de nouvelle poussée. Actuellement, il n'existe pas de preuve scientifique sur son efficacité. Ni la dose, ni la durée du traitement par corticoïde ne sont codifiées.

L'utilisation d'une corticothérapie orale adjuvante associée au RITUXIMAB en début de traitement est donc actuellement débattue. Il existe de grandes variations de pratiques cliniques en fonction des centres. De plus la combinaison du RITUXIMAB avec une corticothérapie pose la question d'un sur-risque infectieux et des effets secondaires en lien avec la corticothérapie.

A partir de ces données de la littérature, la prise en charge des patients NMOSD reste donc problématique et est hétérogène selon les centres. En particulier pour les patients MOGAD, individualisés plus récemment. En effet, cette nouvelle entité se détache de plus en plus du groupe des NMOSD AQP4+ et des doubles séronégatifs. Elle pourrait donc présenter une réponse différente au traitement par RITUXIMAB. La question de la balance bénéfique/risque d'une corticothérapie en add-on du traitement par RITUXIMAB en début de traitement est également soulevée dans la NMO.

2 OBJECTIFS DE L'ETUDE

Premièrement l'objectif principal de ce travail est d'étudier l'efficacité du RITUXIMAB dans la prévention des récives des poussées chez les patients MOGAD comparativement aux patients NMOSD AQP4+. L'hypothèse testée est que l'efficacité du RITUXIMAB soit comparable dans les 2 groupes.

Les objectifs secondaires sont les suivants:

- Étudier l'intérêt d'une corticothérapie à forte dose adjuvante au RITUXIMAB sur la prévention du risque de poussée et du handicap dans les NMOSD.

- Évaluer l'évolution du handicap sous RITUXIMAB en fonction du sous-type d'anticorps dans la NMOSD.
- Évaluer l'efficacité du RITUXIMAB dans les NMOSD résistantes à une première ligne de traitement en fonction du sous-type d'anticorps.
- Évaluer la tolérance du traitement par RITUXIMAB dans la NMOSD.

3. MATERIELS ET METHODES

3.1 Type d'étude et recueil des données

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, incluant des patients pris en charge dans les services de neurologie de Nouvelle-Aquitaine dans les centres hospitaliers universitaires (CHU) et les centres hospitaliers généraux (CHG). L'ensemble des référents de neurologie inflammatoire des différents centres hospitaliers de Nouvelle-Aquitaine ont été contactés. Au total, 12 centres ont été sollicités (CHU de Bordeaux, CHU de Limoges, CHU de Poitiers, CH de la Rochelle, CH de Dax, CH de Bayonne, CH d'Angoulême, CH de Pau, CH de Mont-de-Marsan, CH de Libourne, CH de Périgueux, et CH de Niort). Sur les 12 centres, 7 centres disposaient de patients remplissant les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude : le CHU de Bordeaux, le CHU de Limoges, le CHU de Poitiers, le CH de la Rochelle, le CH de Dax, le CH de Bayonne et le CH d'Angoulême.

La liste des patients séropositifs pour les anticorps anti-AQP4 et anti-MOG analysés par le centre de référence de Lyon (Centre de coordination NOMADMUS) a été mise à jour pour le centre de Bordeaux et utilisée pour compléter les données de l'étude. Un registre local des patients séropositifs pour les anti-AQP4 et anti-MOG a également été consulté et mis à jour pour l'étude.

L'ensemble des patients du CHU de Bordeaux a signé le consentement d'utilisation des données de l'observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP).

Le recueil des données a été possible grâce aux données issues des différents courriers de consultation et/ou d'hospitalisation des patients fournis par les neurologues de Nouvelle-Aquitaine pour la période de Janvier 2008 à Janvier 2019. Certains neurologues ont demandé à remplir directement le tableau de données.

Une anonymisation a été effectuée pour l'analyse statistique des données.

3.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient:

1. Patients suivis pour une pathologie du spectre des NMOSD et traités par RITUXIMAB :

- Patients anti-AQP4 positifs remplissant les critères de 2015 de NMOSD (8).
- Patients présentant une positivité des anti-MOG à 2 reprises dans le sérum, recherchés par CBA. Nécessité d'une seule poussée clinique.
- Patients double séronégatifs remplissant les critères de 2015 de NMOSD.

2. Patients adultes (>16 ans).

3. Patients ayant fait au moins une poussée dans les 12 mois précédant la première perfusion de RITUXIMAB.

4. Suivi minimum de 12 mois après la première perfusion de RITUXIMAB avec nécessité d'au moins une perfusion d'entretien.

Les schémas de traitement par RITUXIMAB acceptés dans l'étude étaient :

- Premier cycle de RITUXIMAB avec perfusion de 1 gramme à J1 puis à J15 puis perfusions d'entretien tous les 6 mois (1 à 2 perfusions de 1 gramme en fonction des centres).
- Traitement d'induction avec 4 perfusions hebdomadaires de 375 mg/m² puis perfusions d'entretien tous les 6 mois (1 à 2 perfusions de 1 gramme en fonction des centres).
- Possibilité d'une corticothérapie adjuvante associée.

Les critères d'exclusion dans l'étude étaient :

1. Un traitement immunosuppresseur adjuvant au RITUXIMAB en dehors de la corticothérapie.
2. Diagnostic différentiel responsable du tableau clinique.

3.3 Évaluation clinique

Les patients étaient évalués cliniquement lors de la première poussée, puis lors de la mise en place du traitement par RITUXIMAB, puis en général au minimum tous les 6 mois pour les perfusions d'entretien de RITUXIMAB.

L'évaluation standard était effectuée par un neurologue ou un interne en neurologie et comprenait : la réalisation d'un examen clinique, la réalisation d'un EDSS (79), le recueil des poussées et des effets secondaires liés au traitement.

Le calcul de l'EDSS lors de la première perfusion de RITUXIMAB devait être effectué à plus de 1 mois de la dernière poussée.

L'évaluation de l'acuité visuelle des patients n'a pas été retenue comme critère d'évaluation devant de nombreuses données manquantes et des méthodes d'évaluation très disparates en fonction des centres.

3.4 Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal était le délai de survenue d'une poussée confirmée par un neurologue après le début du traitement par RITUXIMAB : comparaison de la population NMOSD AQP4+ et MOGAD sur l'ensemble du suivi disponible du patient.

Une poussée a été définie par l'apparition de signes neurologiques nouveaux ou l'aggravation de signes préexistants s'installant de façon aiguë pendant une durée minimum de 24 heures et séparée de plus d'un mois de la poussée précédente, en dehors de tout contexte fébrile. La poussée devait être confirmée par un neurologue.

Les critères de jugement secondaires étaient :

1. Le délai de survenue d'une poussée après la première perfusion de RITUXIMAB dans l'ensemble de la population NMOSD (AQP4+, MOG+ et double séronégatifs) en comparant 2 groupes : le groupe RITUXIMAB en monothérapie sans corticothérapie adjuvante et le groupe RITUXIMAB avec corticothérapie adjuvante à forte dose.

Le groupe corticothérapie adjuvante à forte dose était défini par une corticothérapie à une dose de 1 mg/kg pendant les 3 mois suivant la première perfusion de RITUXIMAB, le traitement pouvant être débuté avant le traitement par RITUXIMAB ou lors du début

de celui-ci. Une décroissance « progressive » était effectuée par la suite en fonction des différentes pratiques des centres.

Les patients ayant eu une corticothérapie à « faible dose » (inférieure à 1 mg/kg/jour pendant les 3 premiers mois après la première perfusion de RITUXIMAB) étaient exclus de l'analyse.

2. Le taux annuel de poussée calculé 1 an avant le début RITUXIMAB était comparé à celui à 1 an et à 2 ans après le début du traitement. Le calcul a été fait pour l'ensemble des patients puis pour les différents sous-groupes (AQP4+/MOG+/double séronégatifs).

Nous avons choisi de prendre en compte le **taux annuel de poussée (TAP)** et non le taux annualisé de poussée dans cette étude. Par exemple, si le patient présentait un premier épisode de sa maladie 3 mois avant le début du traitement par RITUXIMAB, nous considérons qu'il n'avait pas présenté de poussée dans les 9 mois précédant celle-ci et que le TAP était donc à 1. Cette méthode a l'avantage de ne pas surestimer le taux annuel de poussée avant l'introduction du traitement.

Pour le calcul du TAP à 2 ans, nous prenions en compte les poussées survenant dans les 2 années suivant l'introduction du RITUXIMAB et nous faisons une moyenne annuelle.

3. Le pourcentage de patients libres de poussées à 1 an et à 2 ans du début du traitement par RITUXIMAB chez les patients NMOSD AQP4+, MOGAD et NMOSD double séronégatifs.

4. Évolution du score EDSS : l'EDSS lors de la première perfusion de RITUXIMAB était comparé à celui à 1 an et à 2 ans du début du traitement chez les patients NMOSD AQP4+, MOGAD et NMOSD double séronégatifs.

5. L'aggravation clinique : L'aggravation de l'EDSS cliniquement significative était définie par l'augmentation du score de ≥ 1 point si l'EDSS initiale était ≥ 6.0 ou une augmentation $\geq 0,5$ si l'EDSS $\leq 5,5$; lors du suivi à 1 an et 2 ans par rapport à l'évaluation au début du traitement.

6. La tolérance et les effets secondaires des traitements par RITUXIMAB et corticoïdes notifiés dans les courriers médicaux durant la durée du traitement par RITUXIMAB.

7. L'évolution (poussées et handicap) du sous-groupe des patients résistants à une première ligne de traitement de la NMOSD sous RITUXIMAB. La résistance

étant définie par la survenue d'une poussée après un traitement bien conduit pendant 6 mois ou plus par AZATHIOPRINE ou MYCOPHENOLATE MOFETIL (63). Les traitements de la SEP (NATALIZUMAB, CYCLOPHOSPHAMIDE, INTERFERON...) n'étaient pas pris en compte.

3.4 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics 23 et du logiciel R., et ont été validées par GRIFFIER Romain (interne en santé publique biostatisticien à l'ISPED).

Une analyse de survie a été effectuée avec la réalisation d'un test de Log rank pour **le délai de survenue d'une poussée après la première perfusion de RITUXIMAB en comparant les groupes de patients MOG+ et AQP4+**. L'événement étant la survenue d'une poussée après l'introduction du traitement par RITUXIMAB. Le seuil de significativité p a été fixé à 0.05.

Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de ces 2 groupes ont été comparées à l'aide d'un test statistique adapté au type de variables et au nombre de sujets :

-Pour les médianes (variables quantitatives) : un test de WILCOXON MANN WHITNEY pour échantillons indépendants. Un test non paramétrique a été utilisé du fait des faibles effectifs ($n < 30$ dans chaque groupe).

-Pour les variables qualitatives indépendantes : Un test de PEARSON'S CHI-SQUARED a été effectué si les effectifs théoriques étaient ≥ 5 dans chaque groupe, à défaut un test exact de FISHER a été effectué.

Une analyse de survie a également été effectuée avec la réalisation d'un test de Log rank pour comparer le délai de survenue d'une poussée après la première perfusion de RITUXIMAB entre le groupe de patients traités par **RITUXIMAB sans corticothérapie adjuvante et le groupe de patients traités par RITUXIMAB avec corticothérapie adjuvante à forte dose**. Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de ces 2 groupes ont été également comparées à l'aide d'un test statistique adapté au type de variables et au nombre de sujets.

Pour la comparaison du TAP dans l'ensemble de la population NMOSD à -1 an +1 an et +2 ans du début du traitement par RITUXIMAB : un test de STUDENT pour échantillons appariés. Le seuil de significativité p a été fixé à 0.05.

Pour la comparaison du TAP à -1 an +1 an et +2 ans dans les différents sous-groupes d'anticorps, du fait du faible effectif : un test de WILCOXON MANN WHITNEY pour échantillons appariés. Le seuil de significativité p a été fixé à 0.05.

Les variables continues sont exprimées en moyenne \pm écart type, les variables nominales en % des effectifs ou en médiane.

4.RESULTATS

4.1 Données épidémiologiques , cliniques initiales et lors du suivi sous traitement de l'ensemble de la population NMOSD

4.1.a Données épidémiologiques et cliniques de l'ensemble de la population

Au total, **41 patients** NMOSD ont été inclus, provenant de 7 centres différents de Nouvelle-Aquitaine sur les 12 centres initialement interrogés :

- 21 patients du CHU de Bordeaux.
- 6 patients du CHU de Poitiers.
- 5 patients du CHU de Limoges.
- 4 patients du CH de Bayonne.
- 3 patients du CH de la Rochelle.
- 1 patient du CH de Dax.
- 1 patient du CH d'Angoulême.

La population se répartit selon les groupes suivant en fonction du type d'anticorps :

- 17 (41,4 %) patients AQP4+.
- 19 (46,3 %) patients MOG+.
- 5 (12,1 %) patients double séronégatifs.

L'ensemble des caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la population est présenté dans le **Tableau 2.** :

Tableau 2. : Statistiques descriptives de l'ensemble de la cohorte de NMOSD de Nouvelle-Aquitaine traitée par RITUXIMAB et en fonction du sous-type d'anticorps.

	Tous types d'anticorps	Type d'anticorps		
		AQP4	MOG	Séronégatif
Nombre de patients N (%)	41 (100)	17 (41,4)	19 (46,3)	5 (12,1)
Sexe N (%)				
Femme	31 (75,7)	17 (100)	10 (52,6)	4 (80)
Homme	10 (24,3)	0 (0)	9 (47,4)	1 (20)
Age au diagnostic (en années)				
Moyenne (écart type)	40,3 (14,7)	41,2 (19,2)	40,3 (11,5)	37,2 (8,4)
[min-max]	[16 -69]	[16 -69]	[16-58]	[26 -47]
Forme récurrente				
N (%)	32 (78)	12 (70,6)	15 (78,9)	5 (100)
Délai avant une 2ème poussée (en mois)				
Médiane	5	4	14	3
Première poussée révélant la maladie				
Myélite (%)	14 (34,1)	8 (47)	4 (21)	2 (40)
Névrite optique (%)	17 (41,4)	8 (47)	8 (42,1)	1 (20)
Autre (%)	10 (24,3)	1 (5,8)	7 (36,8)	2 (40)
Forme clinique sur l'ensemble du suivi				
Optico-médullaire N (%)	17 (41,4)	7 (41,1)	6 (31,5)	4 (80)
Médullaire N (%)	8 (19,5)	6 (35,2)	2 (10,5)	0 (0)
Optique N (%)	13 (31,7)	4 (23,5)	9 (47,3)	0 (0)
EMAD N (%)	3 (7,3)	0 (0)	2 (10,5)	1 (20)
Patients résistants à une première ligne de traitement de la NMOSD				
N (%)	7 (17,1)	2 (11,7)	4 (21)	1 (20)
Traitement par corticothérapie adjuvante				
N (%)	14 (34,1)	7 (41,1)	7 (36,8)	0 (0)
Traitement par corticothérapie adjuvante forte dose (dose 1mg/kg/jour pendant 3 mois)				
N (%)	12 (29,2)	7 (41,1)	5 (26,3)	0
Protocole RITUXIMAB d'induction				
1g J1/J15 N (%)	34 (82,9)	13 (76,4)	17 (89,4)	4 (80)
375 mg/m2 en 4 perfusions N (%)	7 (17)	4 (23,5)	2 (10,5)	1 (20)

Nombre de cycles de RITUXIMAB				
Moyenne (écart type)	4,0 (3,0)	5,0 (2,9)	4,0 (1,1)	4,4 (0,8)
EDSS en début de traitement				
N	39	15	19	5
Médiane [Q1 ; Q3]	3 [1,5 ; 3,75]	3,5 [3 ; 4,75]	1,5 [0,5 ; 3]	4 [3 ; 4]
[min-max]	[0-8]	[3 -8]	[0-3,5]	[2-6]
Taux annuel de poussée (1 an avant le RITUXIMAB)				
Moyenne (écart type)	1,9 (1,2)	2,1 (1,1)	1,9 (1,3)	1,6 (0,8)
[min-max]	[1- 5]	[1-5]	[1-5]	[1-3]
Durée d'évolution de la maladie avant le début du RITUXIMAB (en mois)				
Médiane [Q1 ; Q3]	12 [5 ; 72]	9 [3 ; 31]	16 [6,5 ; 77,5]	91 [53 ; 97]
Durée du suivi sous RITUXIMAB (en mois)				
Médiane [Q1 ; Q3]	25 [19 ; 31]	26 [19 ; 48]	24 [18 ; 25,5]	27 [26 ; 44]

Il existe une nette prédominance féminine de la population avec **75,7 % de femmes**, cette nette prédominance se retrouve particulièrement dans la population AQP4+ avec 100 % de femmes dans l'étude. **L'âge moyen au diagnostic est de 40,3 ans** avec un écart type large (variation de 16 ans à 69 ans).

La grande majorité des patients présente une forme récurrente sur l'ensemble du suivi de la maladie (78 %) avec une durée médiane de survenue d'une deuxième poussée de 5 mois.

La première poussée inaugurale de la maladie est, dans 41,4 %, une névrite optique et dans 34,1 % des cas une myélite. Cependant on retrouve des épisodes inflammatoires plus atypiques (EMAD, poussée de fosse postérieure) dans 24,3 % des premières poussées.

Durant l'ensemble du suivi de la maladie, **les phénotypes cliniques les plus fréquemment retrouvés par ordre de fréquence sont :**

- Les formes optico-médullaires (41,4 %) : patients ayant fait au moins une poussée de myélite et de névrite optique.
- Les formes optiques (31,7 %) : patients ayant fait un ou plusieurs épisodes de névrite optique sans autres type de poussée.
- Les formes médullaires (19,5 %) : patients ayant fait un ou plusieurs épisodes de myélite sans autre type de poussée.

- Les formes EMAD (7,3 %) : patients ayant débuté la maladie par un épisode d'EMAD puis ayant fait un deuxième épisode inflammatoire type myélite, névrite ou autre.

Les patients présentent un TAP moyen de 1,9 durant l'année avant l'introduction du RITUXIMAB. Il existe une activité de la maladie très variable en fonction des patients avec un TAP allant de 1 à 5.

L'EDSS médian à l'introduction du traitement est de 3 pour des valeurs allant de 0 à 8 d'EDSS.

La durée médiane de la maladie avant le début du traitement par RITUXIMAB (durée entre le premier épisode démyélinisant et le début du traitement) est de 12 mois.

Concernant la corticothérapie adjuvante au RITUXIMAB : 34,1% des patients avaient une corticothérapie adjuvante et 29,1 % une corticothérapie à forte dose. Il existait uniquement 2 patients sous corticothérapie qui ne remplissaient par les critères de corticothérapie adjuvante à forte dose : respectivement une dose de corticoïde à l'introduction du RITUXIMAB de 15mg/jour et de 10 mg/jour.

4.1.b Suivi de l'ensemble de la population sous RITUXIMAB

L'évolution du TAP sous RITUXIMAB dans l'ensemble de la population NMO est présentée dans le **Tableau 3.1** :

Tableau 3.1 : Comparaison du taux annuel de poussée 1 an avant le RITUXIMAB dans toute la population NMOSD (AQP4+, MOG+ et séronégatifs) à celui à 1 et 2 ans après le traitement.

	Taux annuel de poussée (TAP) :		
	1 an avant le RITUXIMAB	1 an après le RITUXIMAB	2 ans après le RITUXIMAB
Nombre de patients	41	41	33
TAP : Moyenne (Écart type)	1,98 (1,21)	0,12^a (0,33)	0,27^a (0,45)
TAP [min-max]	[1-5]	[0-1]	[0-1,5]

Comparaison par un test de STUDENT pour échantillons appariés du TAP 1 an avant le RITUXIMAB et du TAP 1 an après; puis du TAP 1 an avant le RITUXIMAB et du TAP 2 ans après. ^a p < à 0,05

Dans l'ensemble de la population NMOSD (n=41) on retrouve donc une très nette diminution du TAP 1 an après le début du traitement par RITUXIMAB et du TAP à 2 ans par rapport à l'année précédant l'introduction du traitement. *Tableau 3.1*

Le suivi des patients à 2 ans est disponible chez une grande majorité des patients (33/41). On observe également au cours du temps une nette diminution du TAP maximum chez les patients.

On note que, 90,2 % des patients sont libres de poussées à 1 an de suivi et 67,6 % à 2 ans de suivi. Une seule patiente MOG + a rechuté de manière précoce le premier mois après l'introduction du RITUXIMAB, elle était sous corticothérapie à faible dose lors de la rechute (15 mg/jour sans décroissance en cours). Le taux de CD 19 ou CD 27 n'était pas disponible chez cette patiente pour déterminer si il s'agissait d'une rechute précoce liée à une déplétion insuffisante des lymphocytes. *Tableau 5.*

L'évolution de l'EDSS sous RITUXIMAB dans l'ensemble de la population NMOSD est présentée dans le *Tableau 3.2* :

Tableau 3.2 : Évolution de l'EDSS après la mise en place du RITUXIMAB dans toute la population NMOSD de Nouvelle-Aquitaine (AQP4+, MOG+ et double séronégatifs).

	A la mise en place du RITUXIMAB	1 an après le RITUXIMAB	2 ans après le RITUXIMAB
Nombre de patients	39	39	29
EDSS : Médiane	3,0	3,0	3,0
EDSS [min-max]	[0-8]	[0-8]	[0-8]

Dans l'ensemble de la population NMOSD on retrouve une stabilisation à 1 an et à 2 ans de l'EDSS après l'introduction du RITUXIMAB par rapport à l'EDSS en début de traitement : *Tableau 3.2.* En début de traitement et à 1 an de suivi, l'EDSS n'était pas disponible pour 2 patients, à 2 ans de suivi celui-ci n'était pas disponible chez 4 patients (12,1 %).

Aucun des 39 patients n'avait aggravé son score EDSS à 1 an. Seuls 6,8 % (2/29) des patients ont présenté une aggravation de leur EDSS à 2 ans par rapport à l'EDSS initial, en rapport avec des poussées. *Tableau 5.*

La durée moyenne de suivi sous RITUXIMAB est de 29,8 mois, avec un minimum de 12 mois imposé par les critères d'inclusion.

En ce qui concerne le protocole d'induction du RITUXIMAB, la majorité des patients (82,9 %) a bénéficié du premier protocole (1g de RITUXIMAB avec perfusion à J1 puis J15). Les autres ont bénéficié du deuxième protocole d'induction (4 perfusions hebdomadaires de 375 mg/m²).

En moyenne les patients ont bénéficié de 4 cycles de RITUXIMAB durant le suivi (comprenant le cycle d'induction). Seulement 7,3 % des patients (3/41) n'ont pas bénéficié des perfusions d'entretien comme initialement prévu dans le protocole (tous les 6 mois) mais tous patients ont bénéficié d'au moins une perfusion de RITUXIMAB d'entretien.

4.2 Données épidémiologiques et cliniques en fonction du sous-type d'anticorps et comparaison des patients MOG+ et AQP4+

Sur le plan clinique concernant les patients AQP4+ et MOG+, on retrouve dans le *Tableau 2* :

- $\frac{3}{4}$ des patients ont une forme récurrente de la maladie, de manière semblable dans les 2 groupes.
- Un délai médian de survenue d'une 2^{ème} poussée plus long chez les patients MOG+ : de 14 mois contre 4 mois chez les patients AQP4+.
- Concernant les formes cliniques : on note une proportion plus importante des formes optiques pures chez les patients MOG+ et des formes médullaires pures plus fréquentes quant à elle chez les patients AQP4+. Il existe également une proportion non négligeable de formes EMAD chez les patients MOG+ (10,5 %), non retrouvées dans la population AQP4+.
- Concernant la première poussée de la maladie on retrouve chez les patients AQP4+ une proportion semblable de myélite et de névrite optique (environ 50 % pour chaque). Les patients MOG+ débutent plus volontiers la maladie par une névrite optique dans près de la moitié des cas et moins fréquemment par des myélites.
- Chez les patients MOG+, on dénombre 5/19 (26,3 %) patients qui ont été inclus après une seule poussée de la maladie.

Concernant le traitement par RITUXIMAB :

- On note dans les 2 groupes une proportion plus importante de patients traités par le premier protocole (1g de RITUXIMAB avec perfusion à J1 puis J15).
- La moyenne du nombre de cycles est légèrement plus élevée dans le groupe AQP4+ (5 contre 4 dans le groupe MOG+).

Il n'existe pas de différence significative entre les groupes AQP4+ et MOG+, concernant (détail dans [l'annexe 1.](#)) :

- L'âge au diagnostic
- La durée du suivi sous RITUXIMAB
- La proportion de patients résistant à une première ligne de traitement de la NMOSD
- La proportion de patients sous corticothérapie adjuvante
- Le TAP 1 an avant l'introduction du traitement par RITUXIMAB

On retrouve une différence significative concernant 2 paramètres (détail dans [l'annexe 1.](#)) :

- **L'EDSS au début du traitement par RITUXIMAB :** avec des patients ayant un handicap plus sévères dans le groupe AQP4+ (EDSS médian à 3,5 chez les patients AQP4+ alors qu'il est à 1,5 chez les patients MOG+).
- **Le sexe des patients :** avec une proportion plus importante de femmes dans le groupe AQP4+ par rapport aux MOG+.

Il existe également une tendance sans différence significative : une durée de la maladie au début du traitement plus longue dans le groupes AQP4+ par rapport au groupe MOG+. En effet, **la maladie évoluait en moyenne depuis 16 mois chez les patients MOG+** contre 9 mois chez les patients AQP4+.

Concernant les patients séronégatifs, l'effectif de la population étant faible, il est donc difficile de conclure dans ce contexte. Toutefois on dégage quelques tendances : [Tableau 2.1](#)

- Un délai médian assez court de survenue d'une seconde poussée qui est de 3 mois
- Des formes principalement optico-médullaires

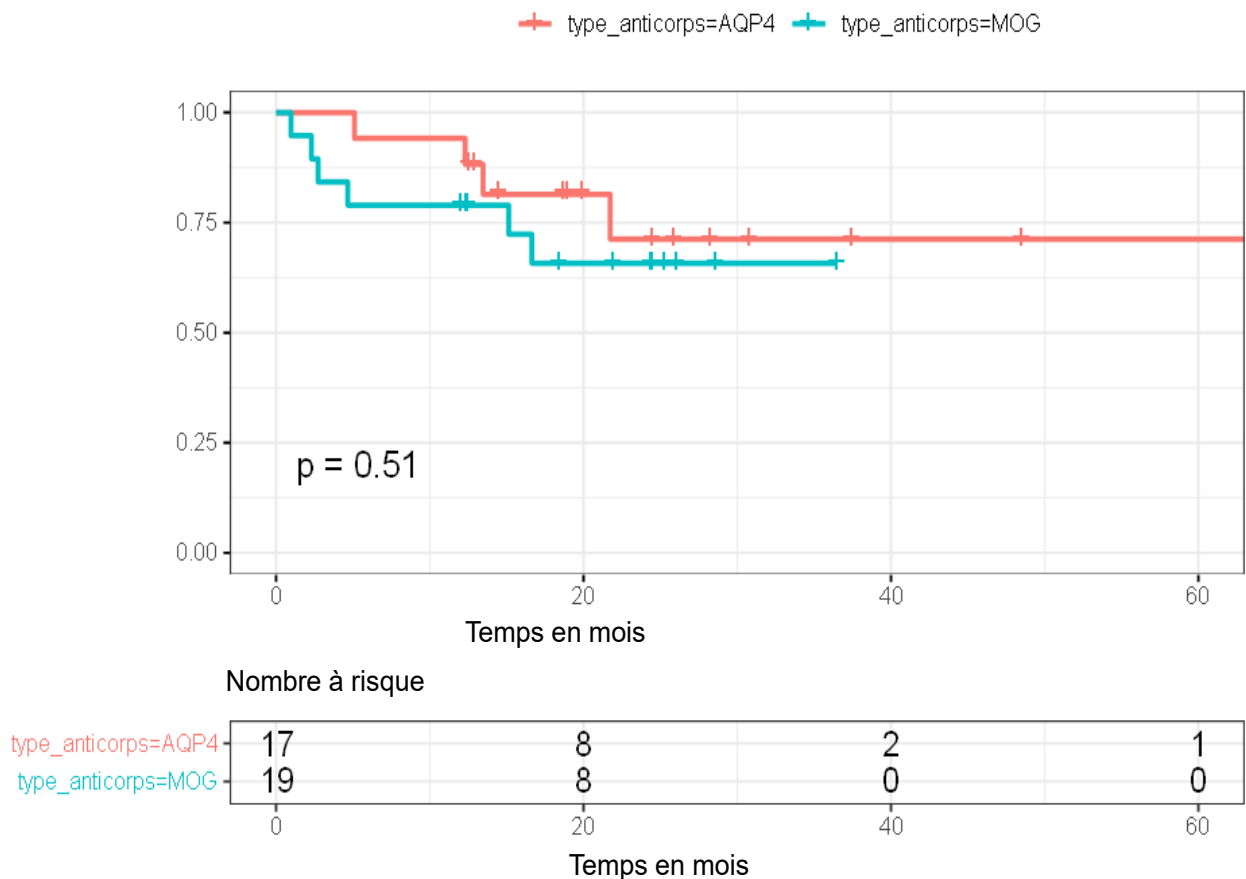
- Un EDSS plus sévère que chez les patients MOG et AQP4 à l'introduction du RITUXIMAB

4.3 Efficacité du traitement par RITUXIMAB en fonction du sous type d'anticorps

4.3.a Efficacité sur l'activité clinique : prévention de poussées

L'analyse de survie du délai de survenue d'une nouvelle poussée après la mise en place du traitement par RITUXIMAB dans la population NMOSD, en fonction du sous-type d'anticorps, est présenté dans la **Figure 1** :

Figure 1. : Analyse du délai de survenue d'une nouvelle poussée après la mise en place du traitement par RITUXIMAB en fonction du sous-type d'anticorps dans la population NMOSD, comparaison entre les patients du groupe MOG+ et AQP4+.



Il n'existe pas de différence significative entre le groupe AQP4+ et le groupe MOG+ concernant le délai de survenue d'une nouvelle poussée après introduction du RITUXIMAB (analyse de survie par test de logrank, $p = 0,51$). On observe visuellement cependant que la plupart des récurrences chez les patients MOG surviennent dans les premiers

mois de traitement. Il existe donc en début du traitement moins de patients libres de poussée dans le groupe MOG+. Cette tendance s'efface avec le temps. *Figure 1.*

On retrouve 94,1 % de patients libres de poussée à 1 an du début RITUXIMAB dans le groupe AQP4+, contre 84 % dans le groupe MOG+ (pas de différence significative $p = 0,605$). A 2 ans on retrouve 69 % de patients libres de poussée dans le groupe AQP4+, contre 66,7 % dans le groupe MOG (pas de différence significative $p = 1,00$). *Tableau 5 et Annexe 1*

Concernant les rechutes précoces (survenant dans le mois suivant l'introduction du RITUXIMAB), celles-ci sont très rares avec uniquement un seul patient MOG+ ayant présenté une rechute précoce.

La médiane de suivi sous RITUXIMAB était respectivement de 26 mois pour le groupe AQP4+ et de 24 mois pour le groupe MOG+.

Ces résultats sont en faveur d'une absence de différence de réponse au RITUXIMAB entre les patients NMO MOG+ et NMO AQP4+ sur le long cours.

L'évolution du TAP sous RITUXIMAB en fonction des sous-types d'anticorps est présentée dans le *Tableau 4.1* :

Tableau 4.1 : Comparaison du taux annuel de poussée 1 an avant le RITUXIMAB à celui à 1 et 2 ans après le traitement en fonction du sous type d'anticorps dans la population NMOSD.

Sous-type d'Anticorps	Taux annuel de poussée (TAP) :		
	1 an avant le RITUXIMAB	1 an après le RITUXIMAB	2 ans après le RITUXIMAB
MOG+			
Nombre de patients	19	19	15
TAP : Moyenne (Écart Type)	1,95 (1,35)	0,16^a (0,37)	0,30^a (0,53)
TAP [min-max]	[1-5]	[0-1]	[0-1,5]
AQP4+			
Nombre de patients	17	17	13
TAP : Moyenne (Écart Type)	2,12 (1,17)	0,06^a (0,24)	0,23^a (0,38)
TAP [min-max]	[1-5]	[0-1]	[0-1]
Séronégatif			
Nombre de patients	5	5	5
TAP : Moyenne (Écart Type)	1,6 (0,89)	0,20 (0,45)	0,30 (0,45)
TAP [min-max]	[1-3]	[0-1]	[0-1]

Comparaison par un test de WILCOXON MANN WHITNEY pour échantillons appariés du TAP 1 an avant le RITUXIMAB et du TAP à 1 an après; puis du TAP 1 an avant le RITUXIMAB et du TAP à 2 ans après. ^a p < à 0,05

Dans les sous-groupes des patients MOG+ et AQP4+, on retrouve une très nette diminution du TAP à 1 an et du TAP à 2 ans par rapport à l'année précédant l'introduction du traitement. *Tableau 4.1*

Le TAP moyen dans l'année précédant l'introduction du RITUXIMAB est comparable entre les deux groupes. On note par contre que le TAP à 1 an et à 2 ans est très légèrement supérieur

dans la population MOG+ par rapport à celle AQP4+. Cette différence n'est cependant pas statistiquement significative (*Annexe 1.*). La diminution du TAP avant et après traitement est majeure dans les deux groupes. **A 1 an de suivi dans le groupe MOG+ on retrouve une diminution du TAP de 91,7 % et de 97,1 % dans le groupe AQP4+. A 2 ans de suivi, la diminution du TAP par rapport à celui avant traitement diminue de 84,6 % dans le groupe MOG+ et de 89,1 % dans le groupe AQP4+.**

Si l'on considère le taux de poussée annuel uniquement durant la 2ème année de suivi (c'est à dire première année exclue), on retrouve un TAP moyen à 0,40 dans le groupe MOG+ et un TAP moyen à 0,31 dans le groupe AQP4+.

Dans le groupe des double séronégatifs, on retrouve la même tendance à l'amélioration du TAP chez l'ensemble des patients à 1 an qui se confirme à 2 ans par rapport au TAP initial. Nous n'avons pas effectué de test statistique dans ce groupe compte tenu du faible effectif (n=5).

4.3.b Efficacité sur le handicap : évolution de l'EDSS

L'évolution de l'EDSS sous RITUXIMAB en fonction du sous type d'anticorps est présentée dans le *Tableau 4.2 et Tableau 5* :

Tableau 4.2 : Évolution de l'EDSS après la mise en place du RITUXIMAB dans la population NMOSD en fonction du sous type d'anticorps.

Sous-type d'anticorps	A la mise en place du RITUXIMAB	1 an après le RITUXIMAB	2 ans après le RITUXIMAB
MOG+			
Nombre de patients	19	19	15
EDSS : Médiane	1,5	1	1
EDSS [min-max]	[1-3,5]	[0-3,5]	[0-8]
AQP4+			
Nombre de patients	15	15	9
EDSS : Médiane	3,5	3	3
EDSS [min-max]	[3-8]	[2-8]	[2-4]
Séronégatif			
Nombre de patients	5	5	5
EDSS : Médiane	4	4	3,5
EDSS [min-max]	[2-6]	[1-4]	[0-4]

Tableau 5.1 : Évolution lors du suivi à 1 an et à 2 ans après le début du RITUXIMAB dans l'ensemble de la population NMOSD et en fonction du sous type d'anticorps.

	Tous types d'anticorps	Type d'anticorps		
		AQP4	MOG	Séronégatif
Libre de poussée à 1 an				
Nombre de patients évalués	41	17	19	5
Oui N (%)	37 (90,2)	16 (94,1)	16 (84)	5 (100)
Libre de poussée à 2 ans				
Nombre de patients évalués	34	13	15	5
Oui N (%)	23 (67,6)	9 (69)	10 (66,7)	4 (80)
Aggravation de l'EDSS à 1 an				
Nombre de patients évalués	39	15	19	5
Oui N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aggravation de l'EDSS à 2 ans				
Nombre de patients évalués	29	9	15	5
Oui N (%)	2 (6,8)	1 (11,1)	1 (6,6)	0 (0)
Poussée le premier mois après le RITUXIMAB				
Oui N (%)	1 (2,3)	0 (0)	1 (5,2)	0 (0)

Dans le groupe des patients MOGAD :

- On retrouve une diminution cliniquement significative de l'EDSS à 1 an après l'introduction du RITUXIMAB. [Tableau 4.2](#)
- La diminution se confirme à 2 ans de suivi chez les 15 patients dont l'EDSS est disponible à cette date par rapport à l'EDSS en début de traitement. [Tableau 4.2](#)
- Aucun des patients n'aggrave son EDSS à 1 an. Seuls 6,6 % (1/15) des patients aggravent leur EDSS à 2 ans par rapport à l'EDSS initial. [Tableau 5.](#)

Dans le groupe des patients NMOSD AQP4+ :

- On retrouve également une diminution cliniquement significative de l'EDSS à 1 an de suivi qui se confirme à 2 ans de suivi. *Tableau 4.2*
- Aucun des patients n'aggrave son EDSS à 1 an de suivi. Seul 1/9 patient aggrave son EDSS à 2 ans de suivi par rapport au début du traitement, en rapport avec des poussées. *Tableau 5.*

Comparaison entre le groupe NMOSD AQP4+ et MOGAD :

- **On retrouve une diminution semblable de l'EDSS entre les 2 groupes** avec une baisse de 0,5 point d'EDSS à 1 an de suivi qui se confirme à 2 ans.
- Bien que la variation de l'EDSS soit la même dans les 2 groupes : L'EDSS est plus sévère dans le groupe AQP4+ tout le long du suivi (en début de traitement, 1 et 2 ans après). Cette différence est statistiquement significative. *Annexe 1.*

Dans le groupe des patients séronégatifs (n=5) :

- L'EDSS médian est stable à 1 an de suivi et diminue à 2 ans de suivi par rapport à l'EDSS en début de traitement.
- Aucun patient n'aggrave son EDSS pendant le suivi à 1 an et à 2 ans.

4.3.c Patients résistants à une première ligne de traitement

Sur l'ensemble de la population, 15 patients (36,5 %) ont déjà bénéficié d'un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur avant le RITUXIMAB. On note que 5 d'entre eux (12,1 % de la population totale) avaient déjà bénéficié de plusieurs traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs avant la mise sous RITUXIMAB.

Sur les 15 patients, 3 patients avaient bénéficié d'un traitement de fond de la SEP (2 par TERIFLUNOMIDE et 1 par CYCLOPHOSPHAMIDE) avant que le diagnostic ne soit révisé et qu'un traitement par RITUXIMAB soit débuté.

Il y avait donc 12 patients (29,1%) qui avaient bénéficié d'un traitement de NMOSD avant le RITUXIMAB :

- 6 étaient sous AZATHIOPRINE (soit 14,3 % de l'ensemble de la population) avant la mise sous RITUXIMAB : 2 patients MOG+, 4 patients AQP4+ et 1 patient séronégatif.
- 5 étaient sous MYCOPHENOLATE MOFETIL (soit 12,1 % de l'ensemble de la population) avant la mise sous RITUXIMAB : 3 patients MOG+, 1 patient AQP4+ et 1 patient séronégatif.
- 1 patient AQP4+ sous TOCILIZUMAB.

Les raisons du changement de traitement chez les patients sous traitement adapté à la NMOSD étaient :

- Dans 75 % des cas (9/12), le changement était lié à une inefficacité (rechute sous traitement). On considérait que 7/9 de ces patients étaient résistants à une première ligne (deux avaient une durée de traitement inférieure à 3 mois).
- Dans 25 % des cas (3/12), le changement était lié à des effets secondaires du traitement : 1 cas de lymphopénie persistante sous AZATHIOPRINE, 1 cas de mauvaise tolérance clinique du TOCILIZUMAB et 1 cas sous MYCOPHENOLATE MOFETIL (effets secondaires non précisés).

Dans ce contexte, on considérait que 17,1 % de la population totale (7/41) étaient donc résistants à une première ligne de traitement de la NMOSD conduite pendant plus de 6 mois :

- 4 patients MOG+ : 1 sous AZATHIOPRINE et 3 sous MYCOPHENOLATE MOFETIL.
- 2 patients AQP4+ : 1 sous AZATHIOPRINE et 1 sous MYCOPHENOLATE MOFETIL.
- 1 patient séronégatif : 1 sous AZATHIOPRINE.

Concernant les MOGAD résistants à un traitement de première ligne, l'évolution sous RITUXIMAB est la suivante :

- 75% (3/4) diminuent leurs TAP et n'aggravent par leurs EDSS sur l'ensemble du suivi.
- 75% (3/4) sont libres de poussées à 2 ans de suivi.
- 25 % (1/4) continue à s'aggraver avec plusieurs poussées et un EDSS passant de 3,5 en début de traitement à 8 à 2 ans de suivi. Cette patiente était sous AZATHIOPRINE avant le RITUXIMAB. Dans ce contexte d'échec du RITUXIMAB (2 poussées sous traitement), elle a été mise sous perfusions d'ECULIZUMAB. Elle continue à s'aggraver sous traitement avec de nouvelles poussées. On peut donc considérer que cette patiente est

réfractaire à quasiment l'ensemble des traitements.

4.4 Efficacité de la corticothérapie adjuvante au RITUXIMAB

4.4.a Comparaison des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des groupes avec et sans corticothérapie adjuvante

Il y a **27 patients dans le groupe RITUXIMAB sans corticothérapie adjuvante** et **12 patients dans le groupe RITUXIMAB avec corticothérapie adjuvante à forte dose**.

Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des 2 groupes ont été comparées à l'aide d'un test statistique adapté aux différentes variables : ***Tableau 6***.

Tableau 6.: Comparaison des patients NMOSD traités par RITUXIMAB avec corticothérapie adjuvante à forte dose et sans corticothérapie adjuvante.

		Corticothérapie adjuvante à forte dose		*p-value
		Non n = 27	Oui n = 12	
Types d'anticorps				0,255
AQP4+	N (%)	10 (37)	7 (58,3)	
MOG+		12 (44,4)	5 (41,7)	
Séronégatifs		5 (18,5)	0 (0)	
Sexe				1,000
Femme	N (%)	20 (74)	9 (75)	
Homme		7 (25,9)	3 (25)	
Age (en année)				0,361
	Moyenne	41,8	37,2	
Patients résistants à une première ligne de traitement de la NMOSD				0,654
Oui	N (%)	4 (14,8)	3 (25)	
EDSS en début de traitement				0,164
	N	25	12	
	Médiane [min -max]	3 [0 -6]	3 [1 -8]	
EDSS à 1 an				0,08
	N	25	12	
	Médiane [min -max]	2,5 [0 -6]	3 [1 -8]	
EDSS à 2 ans				0,834
	N	18	9	
	Médiane [min -max]	2,0 [0 -4]	3 [1 -3]	
Taux annuel de poussée (1 an avant le RITUXIMAB)				0,566
	Moyenne (écart type)	1,8 (1,1)	2,1 (1,3)	
Taux annuel de poussée (1 an après le RITUXIMAB)				0,401
	Moyenne (écart type)	0,07 (0,27)	0,17 (0,39)	

Taux annuel de poussée (2 ans après le RITUXIMAB)				0,577
		N	21	11
		Moyenne (écart type)	0,19 (0,33)	0,32 (0,51)
Libre de poussée à 1 an				0,219
Oui		N (%)	26 (96,3)	10 (83,3)
Libre de poussée à 2 ans				0,737
		N	21	11
Oui		N (%)	16 (76,2)	7 (63,6)
Récidive de poussée le premier mois après le RITUXIMAB				
Oui		N (%)	0 (0)	0 (0)
Durée de la maladie avant le début du traitement (en mois)				0,02
		Médiane	31	6
Durée du suivi sous RITUXIMAB (en mois)				0,428
		Médiane	26	24

**Pour la comparaison statistique des différentes variables, un test statistique adapté à la variable et au nombre de sujets a été effectué :*

-Pour les médianes (variables quantitatives) : un test de WILCOXON MANN WHITNEY pour échantillons indépendants.

-Pour les variables qualitatives indépendantes : Un test de PEARSON'S CHI-SQUARED a été effectué si les effectifs théoriques étaient ≥ 5 dans chaque groupe, à défaut un test exact de FISHER a été effectué.

La seule différence retenue significative entre les deux groupes est :

- La durée d'évolution de la maladie avant la mise en place du traitement par RITUXIMAB. En effet, la médiane de suivi est plus courte dans le groupe avec corticothérapie adjuvante (6 mois) que dans le groupe sans corticothérapie adjuvante (31 mois).

Par ailleurs, il semble exister des différences non retenues comme étant statistiquement significatives entre les deux groupes :

- Sur le type d'anticorps : Dans le groupe avec corticothérapie adjuvante, il semble exister une proportion plus importante de patients AQP4+ (58,3 % contre 37 %). Dans

le groupe sans corticothérapie adjuvante, il existe 18,5 % de patients séronégatifs alors qu'il n'en existe aucun dans l'autre groupe. La proportion de patients MOG+ est semblable dans les 2 groupes.

- Sur les patients résistants à une première ligne de traitement de la NMO : il semble exister une proportion plus importante de patients résistants à une première ligne dans le groupe avec corticothérapie adjuvante (25 % contre 14,8 %, $p=0,654$).

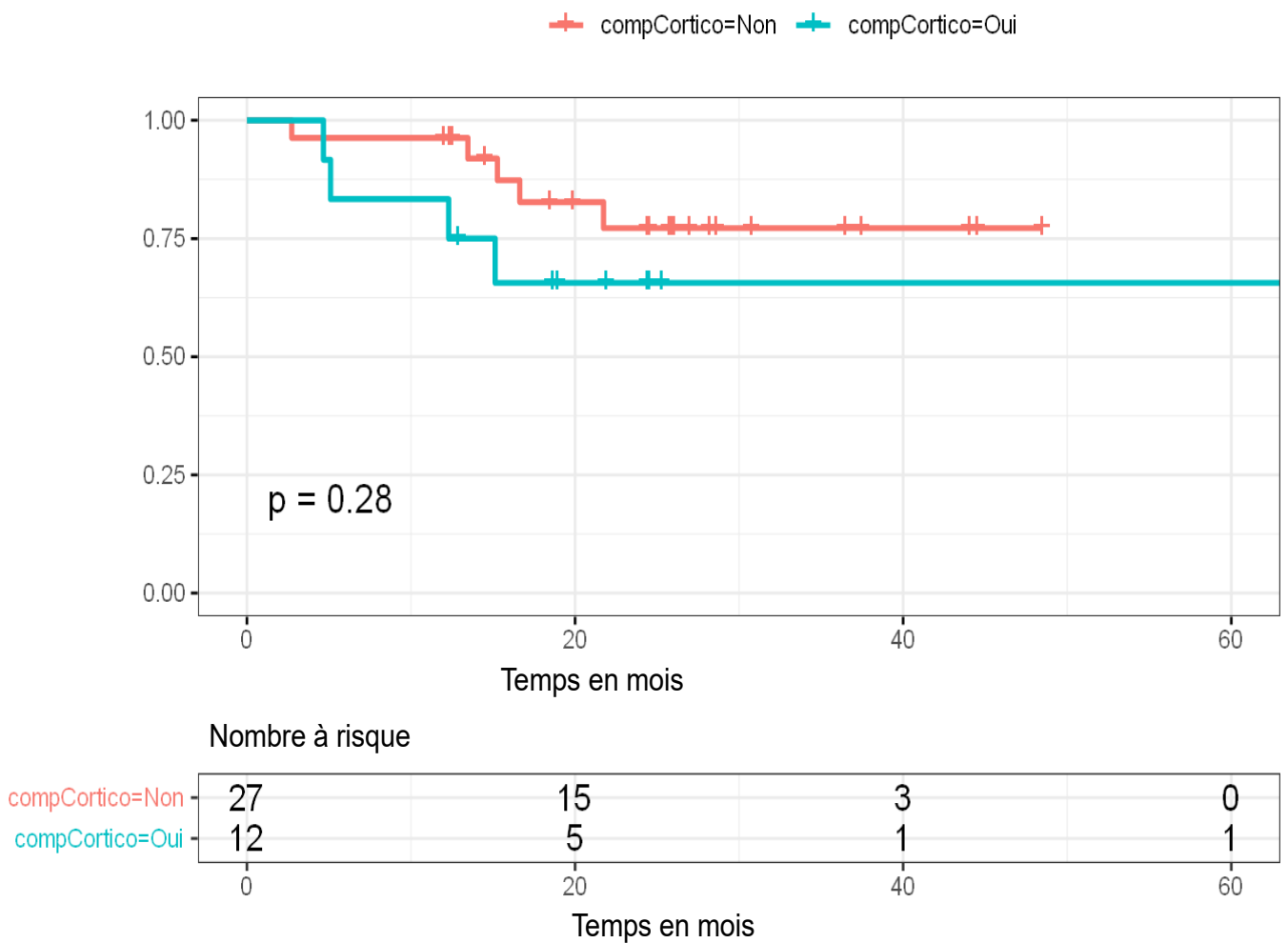
On ne retrouve pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les paramètres suivants :

- Le sexe : environ $\frac{3}{4}$ des patients de sexe féminin dans les 2 groupes.
- L'âge.
- La durée de suivi sous RITUXIMAB.
- Le TAP 1 an avant le RITUXIMAB : il est de 2,1 dans le groupe avec corticothérapie adjuvante contre 1,8 dans le groupe sans corticothérapie adjuvante.
- L'EDSS à l'introduction du traitement : l'EDSS médian est de 3 dans les 2 groupes.

4.4.b Efficacité sur l'activité clinique de la maladie : prévention des poussées

L'analyse de survie du délai de survenu d'une nouvelle poussée après la mise en place du traitement par RITUXIMAB dans la population NMOSD, en fonction de la présence d'une corticothérapie adjuvante, est présentée dans la **Figure 2** :

Figure 2. : Analyse du délai de survenue d'une nouvelle poussée de NMO après la mise en place du traitement par RITUXIMAB. Comparaison du groupe avec corticothérapie adjuvante à forte dose et sans corticothérapie.



Il n'existe pas de différence en analyse de survie concernant le délai de survenue d'une nouvelle poussée après la mise en place du traitement par RITUXIMAB entre le groupe avec corticothérapie adjuvante à forte dose et celui sans ($p = 0,28$ avec un test de log rank). **Figure 2**

Cependant, dans le groupe avec corticothérapie adjuvante au RITUXIMAB il semble exister

paradoxalement plus de récurrences précoces en début de traitement (période où l'on attend justement l'efficacité de la corticothérapie adjuvante).

Il existe également une proportion de patients libres de poussée à 1 an et à 2 ans de suivi plus importante dans le groupe sans corticothérapie adjuvante. Chez les patients avec corticothérapie adjuvante, le pourcentage de patients libres de poussée respectivement à 1 an et 2 ans est de 83,3 % et 63,6 %. Chez les patients sans corticothérapie adjuvante, le pourcentage de patients libres de poussée respectivement à 1 an et 2 ans est de 96,3 % et de 76,3 %. **Il existe donc environ 13 % de patients libres de poussée en plus dans le groupe sans corticothérapie adjuvante à 1 an et 2 ans de suivi.** Cependant cette différence paradoxal n'est pas statistiquement significative. *Tableau 6.*

On ne retrouve pas de récurrence de poussée le premier mois suivant l'introduction du RITUXIMAB dans aucun des deux groupes.

Sur l'évolution du TAP sous RITUXIMAB : *Tableau 6.*

- Il existe une très nette diminution du TAP lors du suivi à 1 an et à 2 ans dans les 2 groupes. **On ne constate pas de différence significative entre les deux groupes avec ou sans corticothérapie sur le TAP à 1 an et le TAP à 2 ans.**

Concernant les rechutes à la décroissance des corticoïdes, on les retrouve uniquement chez 3 patients (2 patients MOG+ et 1 patient AQP4+). Il est difficile de conclure à une cortico-dépendance car la rechute peut survenir de manière indépendante à la décroissance de la corticothérapie, celle-ci s'effectuant sur plusieurs mois. Un patient MOG+ de l'étude présente cependant une cortico-dépendance certaine car il a rechuté à 3 reprises sur la décroissance de la corticothérapie.

Si on regarde **la proportion de patients libres de poussée en fonction du type d'anticorps et de la présence ou non d'une corticothérapie adjuvante,** il existe toujours dans ces sous-groupes une proportion de patients libres de poussée plus importante dans le groupe sans corticothérapie adjuvante avec :

- Chez les MOGAD :
 - Dans le groupe sans corticothérapie adjuvante : 11/12 (91,6 %) patients sont libres de poussée à 1 an et 7/9 (77,8 %) patients sont libres de poussée à 2 ans.
 - Dans le groupe avec corticothérapie adjuvante : 4/5 (80 %) patients sont libres de

poussée à 1 an et 3/5 (60 %) patients sont libres de poussée à 2 ans .

- Chez les NMOSD AQP4+:

-Dans le groupe sans corticothérapie adjuvante : 9/9 (100 %) patients sont libres de poussée à 1 an et 6/8 (75 %) patients sont libres de poussée à 2 ans.

-Dans le groupe avec corticothérapie adjuvante : 6/7 (85,7 %) patients sont libres de poussée à 1 an et 3/5 (60 %) patients sont libres de poussée à 2 ans .

4.4.c Efficacité sur le handicap : Évolution de l'EDSS

Sur l'évolution de l'EDSS sous RITUXIMAB : *Tableau 6.*

- Il existe une stabilisation de l'EDSS à 1 an et à 2 ans de suivi dans le groupe avec corticothérapie adjuvante alors qu'on retrouve **une diminution de celui-ci dans le groupe sans corticothérapie adjuvante à 1 an et 2 ans de suivi**. Cette diminution dans le groupe sans corticothérapie adjuvante est cliniquement significative.

4.5 Tolérance du RITUXIMAB et de la corticothérapie

Sur l'ensemble du suivi sous RITUXIMAB des patients, on rapporte 8 complications, soit chez 19,1 % des patients :

- 5 complications infectieuses soit, 12,1 % des patients dont 3 graves ayant nécessité une hospitalisation.
- 1 complication allergique grave soit, 2,4 % des patients.
- 2 néoplasies rapportées pendant le suivi soit, 4,8 % des patients.
- Aucun décès n'est survenu durant le suivi des patients.

En ce qui concerne les complications infectieuses, 4 étaient bactériennes et 1 virale :

- Une pneumopathie communautaire non documentée chez une patiente de 40 ans n'ayant pas nécessité d'hospitalisation et d'évolution favorable sous AUGMENTIN pendant 7 jours.
- Un épisode de diverticulite chez une patiente de 60 ans ayant nécessité une

hospitalisation, d'évolution favorable sous antibiothérapie.

- Un abcès cornéen chez une patiente de 60 ans porteuse de lentilles, d'évolution favorable après prise en charge ophtalmologique, pas d'hospitalisation.
- Une pyélonéphrite à E.coli d'évolution favorable sous antibiothérapie et non compliquée mais ayant nécessité une hospitalisation chez une patiente de 45 ans.
- Une infection étiquetée virale chez un patient de 31 ans avec pharyngite et otite compliquée d'une neutropénie transitoire sévère à 0,01 G/L, parfaitement régressive à distance de l'événement. L'ensemble des sérologies virales étaient négatives durant l'hospitalisation.

On notera que les patients ayant présenté ces différentes infections étaient sous traitement par RITUXIMAB seul et ne recevaient pas de corticothérapie adjuvante.

Concernant les complications allergiques, il n'y a qu'une seule complication grave chez un jeune patient lors de la première perfusion : il a présenté un œdème laryngé ayant nécessité une surveillance en réanimation mais sans intubation. Celui-ci a bien évolué par la suite et n'a pas présenté de nouvelles complications allergiques de ce type lors des perfusions suivantes sous prémédication.

On note de nombreuses réactions bénignes liées aux perfusions mais qui n'ont pas nécessité d'hospitalisation. Elles n'étaient pas signalées de manière systématique dans les dossiers.

Concernant les cas de néoplasies rapportés sous traitement, elles sont au nombre de 2 :

- Une patiente de 50 ans a représenté un adénocarcinome colique in situ. Il a été découvert dans un contexte de dépistage familial par coloscopie où un polype a été mis en évidence. Devant l'échec de prise en charge par coloscopie, une prise en charge par laparotomie a été nécessaire. A noter que la patiente était sous RITUXIMAB depuis 4 ans.
- Un carcinome baso-cellulaire chez une patiente de 52 ans, après 2 ans de traitement par RITUXIMAB avec une prise en charge chirurgicale simple.

Concernant les complications biologiques :

- On ne rapporte pas d'hypogamma-globulinémie ayant nécessité des perfusions d'immunoglobulines du fait d'infections à répétition.
- Le seul cas de neutropénie sévère < 0,5 G/L est celui rapporté précédemment dans un contexte viral.

- On ne rapporte qu'un seul cas rapporté de lymphopénie sévère < 0,5 G/L.

Concernant les complications en lien direct avec la corticothérapie :

- Un patient de 53 ans a présenté un diabète cortico-induit et une cataracte secondaire au traitement.

5.DISCUSSION

5.1 Discussion sur l'efficacité du RITUXIMAB en fonction du sous-type d'anticorps

Dans notre étude, l'efficacité du RITUXIMAB est comparable sur la prévention des récurrences des poussées et sur l'amélioration du handicap chez les patients MOGAD et les NMOSD AQP4+.

L'efficacité du RITUXIMAB dans la prévention des poussées de NMOSD AQP4+ était attendue compte tenu des données déjà nombreuses de la littérature. Nos résultats sont donc cohérents avec les précédentes publications. Une méta-analyse récente regroupe 26 études évaluant l'efficacité du RITUXIMAB dans la NMOSD, soit un total de 577 patients, dont 75 % de patients AQP4+. Elle retrouve une diminution moyenne du TAP avant et après traitement de 1,56, compatible avec nos résultats. Il est à noter qu'il n'existait pas de corrélation entre la diminution du TAP et les paramètres suivants : l'âge de début de la maladie, la durée de la maladie, la durée du suivi, la dose des perfusions et le séro-statut des patients. (80)

Concernant le handicap, il ressort de notre étude que la diminution de l'EDSS dans le groupe AQP4+ avant et après traitement est faible mais reste cliniquement significative. L'amélioration de l'EDSS dans la méta-analyse citée ci-dessus montre une diminution de l'EDSS moyen de -1,16 avant et après traitement.

Dans le groupe des patients MOGAD, notre étude montre l'efficacité du traitement par RITUXIMAB sur la prévention des poussées. Cette efficacité sur la prévention des récurrences de poussée se confirme à 1 an et à 2 ans de suivi avec une très nette diminution du TAP.

Concernant le handicap chez les patients MOGAD (mesuré à l'aide de l'EDSS), on retrouve une diminution de celui-ci à 1 an de suivi, se confirmant à 2 ans de suivi dans la population. On note également que très peu de patients aggravent leur EDSS sous traitement. Cet élément est en lien avec la réduction des poussées sous traitement, l'aggravation du handicap étant

directement liée aux séquelles laissées par les poussées dans la NMOSD.

Une étude récente d'une cohorte de patients MOGAD franco-espagnole corrobore nos résultats quant à l'efficacité du RITUXIMAB sur la diminution du TAP et la stabilisation du handicap. L'étude comprenait 26 patients MOGAD sous RITUXIMAB. Les patients ne présentaient que des formes récurrentes de la maladie, les formes monophasiques étant exclues. Le TAP moyen était respectivement de 1,08 avant traitement et de 0,43 après traitement avec une diminution significative de celui-ci. Il est important de noter que le TAP avant traitement est bien plus bas dans leur étude car les auteurs ont choisi d'exclure la première poussée de l'analyse. Il existait 73,1 % de patients libres de poussée sous traitement (dans notre étude 84 % de patients libre de poussée à 1 an et 66,7 % de patients libre de poussée à 2 ans). Comme dans notre étude, l'EDSS diminuait lors du suivi avec la même amplitude. (81)

D'autres études composées de plus faibles effectifs comprenant uniquement des patients MOGAD de formes récurrentes confirment ces résultats dans une population adulte et pédiatrique (6 patients) (82) et dans une population pédiatrique seule (9 patients) (83).

Compte tenu de nos résultats et de ceux de la littérature, il existe des arguments forts en faveur de l'efficacité du RITUXIMAB chez les MOGAD. Celui-ci peut donc être considéré comme une option thérapeutique valide.

Les données concernant les patients séronégatifs issues de notre étude suggèrent également une efficacité du traitement sur la prévention des poussées et l'aggravation du handicap. Cependant, il est difficile de conclure compte tenu des effectifs très faibles. Actuellement, il n'existe pas d'étude spécifique sur l'efficacité du RITUXIMAB dans les formes séronégatives. Les patients sont pour l'instant pris en compte dans la même analyse que les formes AQP4+ et MOG+ dans la littérature. Il est important de réaliser des études spécifiques pour ce groupe de patients, car les caractéristiques cliniques et pronostics sont distincts des formes AQP4+ et MOG+.

Il faut souligner les points forts de notre étude qui sont les suivants ::

- Le caractère multicentrique de celle-ci, comprenant à la fois des centres hospitalo-universitaires de ressource et de compétence (CRC-SEP) et de nombreux centres hospitaliers généraux de la région Nouvelle-Aquitaine.

- Effectif : une taille de population qui est importante dans le cadre d'une maladie rare, en particulier dans le sous-groupe MOG+. Les effectifs des autres études portant sur l'efficacité du RITUXIMAB dans la NMOSD étaient beaucoup plus faibles dans le groupe MOGAD : 9 patients MOG+ dans l'étude de Cabre et al. 2018 (68) et 3 patients MOG+ dans l'étude de Zephir et al. 2015 (62).
- Un échantillon de population qui est représentatif, avec des caractéristiques épidémiologiques semblables aux autres études, avec une nette prédominance féminine et un âge de diagnostic d'environ 40 ans. On relève également des caractéristiques cliniques comparables aux autres études en ce qui concerne les formes cliniques et le caractère récurrent ou monophasique de la maladie. (14,15)
- Critères de jugement secondaire : La méthode de calcul du taux annuel de poussée telle qu'expliquée dans le chapitre méthode qui permet de calculer un taux annuel et non annualisé comme dans certaines études. Cette méthode permet de ne pas surestimer le taux de poussées avant traitement et donc de ne pas conclure à une efficacité du traitement à tort. Par exemple, les études comme celle de Cabre et al 2018 utilisant la méthode du taux annuel de poussée retrouvent des chiffres avant traitement compatibles avec notre étude (TAP moyen à 1,34 avant traitement et TAP à 0,59 après traitement) (68). Au contraire, les études utilisant un taux annualisé de poussées, comme celle de Zephir et al. 2015, retrouvent des taux beaucoup plus hauts avant traitement (TAP moyen à 3,8 avant traitement et 0,16 après traitement) (62). Certaines études quant à elles proposent également d'exclure la première poussée de la maladie pour ne pas surestimer le TAP avant traitement, ce qui paraît également tout à fait intéressant. (81)
- Le suivi sous RITUXIMAB est relativement long avec 25 mois de suivi médian dans toute la population ce qui permet d'explorer les rechutes à moyen terme, en particulier dans la population MOGAD qui peut rechuter très à distance d'un premier épisode. De plus, il existe une très bonne observance du traitement avec seulement 7,3 % des patients (3/41) qui n'ont pas bénéficié des perfusions d'entretien comme initialement prévu dans le protocole.
- Les caractéristiques des patients des groupes NMOSD AQP4+ et MOGAD sont comparables concernant la présence d'une corticothérapie adjuvante avec une proportion identique de patients entre les deux groupes.
- Les résultats sont homogènes selon les différentes techniques d'analyses statistiques

utilisées. De plus, il existe une stabilité dans le temps de l'effet avec des analyses qui se confirment lors du suivi (à 1 an et 2 ans).

Il faut reconnaître certains points faibles et biais dans cette étude :

- Les biais liés au caractère rétrospectif de l'étude :
 - En effet le protocole de suivi des patients n'était pas standardisé avec des données manquantes. Cependant, la réalisation du traitement d'entretien par RITUXIMAB tous les 6 mois permet malgré tout d'avoir une évaluation clinique régulière des patients.
 - L'étude n'est pas contrôlée, il n'y a pas de traitement à comparer au RITUXIMAB. Une étude prospective contre placebo ou un autre traitement immunosuppresseur aurait été bien sûr préférable, mais ce type d'étude est beaucoup plus difficile à mettre en œuvre dans le cadre d'une maladie rare.
- On retrouve une hétérogénéité des protocoles de traitement par RITUXIMAB dans l'étude :
 - Il existe deux protocoles possibles d'induction du RITUXIMAB dans l'étude. Cependant, les proportions de patients avec tel ou tel protocole dans les groupes AQP4+ et MOG+ sont semblables.
 - Concernant les protocoles d'entretien du RITUXIMAB : les perfusions sont réalisées tous les 6 mois dans l'ensemble des centres. Toutefois il existe une hétérogénéité à propos du nombre de perfusions effectuées. Au CHU de Bordeaux, les patients bénéficient de deux perfusions de 1 gramme d'entretien à 15 jours d'intervalles lors du 2ème, 3ème et 4ème cycle puis 1 seule perfusion par la suite. Dans d'autres centres, les patients ne bénéficiaient que d'une perfusion de 1 gramme d'entretien dès le 2ème cycle. Actuellement il n'y a pas de consensus sur le nombre de perfusion d'entretien.
- Des pratiques différentes en fonction des centres, tout particulièrement concernant le schéma thérapeutique de corticothérapie adjuvante.
- Le calcul de l'EDSS n'était pas fait de manière systématique en fonction des centres. Toutefois il y a peu de données manquantes (2 à 1 an de suivi et 5 à 2 ans de suivi). On notera également que la plupart des EDSS ont été cotés par des personnes non formées à leur cotation (médecin en formation) avec des variabilités d'évaluation inter-individuelles importantes.

- L'évolution de la maladie avant traitement chez les patients AQP4+ est plus longue dans ce groupe, probablement du fait de la découverte plus récente des anticorps anti MOG et donc d'un diagnostic plus tardif.
- L'étude porte uniquement sur l'efficacité clinique du traitement. Les données d'imagerie IRM n'ont pas été analysées, du fait de nombreuses données manquantes. Cependant, contrairement à la SEP, les lésions de NMOSD sont rarement asymptomatiques. Il est donc plus rare de passer à côté d'une nouvelle lésion asymptomatique. (84)

L'autre question thérapeutique soulevée pour les MOGAD est de savoir à quel moment il est nécessaire d'introduire un traitement de fond. Nous savons sur les données épidémiologiques de la maladie, que 17 à 66% des patients selon les études présentent une maladie monophasique. La grande hétérogénéité des résultats est probablement liée d'une part, à un suivi insuffisant dans certaines études, car les patients peuvent récidiver plusieurs années après un premier épisode. D'autre part, elle peut résulter du fait que de nombreux patients ont un traitement de fond et donc une histoire naturelle de la maladie modifiée. Comme évoqué dans l'introduction, on sait également qu'il peut découler un handicap non négligeable secondaire aux poussées des patients. De plus, il importe de prendre en compte que les thérapeutiques immunosuppressives ne sont pas exempts d'effets secondaires.

Faut-il attendre une deuxième poussée dans le cadre d'une maladie récurrente ou faut-il traiter dès la première poussée ? Le protocole de notre étude ne permet pas de répondre à cette question.

Dans le cadre des formes récurrentes de la maladie, une récente étude d'une cohorte franco-espagnole a déjà permis d'apporter des éléments de réponse en faveur de la nécessité d'un traitement de fond à partir de deux poussées. En effet, on retrouvait un meilleur pronostic en termes de rechute et de handicap chez les patients traités par un traitement immunosuppresseur de la NMOSD (RITUXIMAB, AZATHIOPRINE et MYCOPHENOLATE MOFETIL) que chez les patients non traités. Bien que l'étude soit rétrospective, le nombre élevé de patients (125 patients) permet de conclure à un bénéfice thérapeutique clair du traitement immunosuppresseur. (81)

Dans le cadre de l'intérêt d'un traitement de fond après un premier épisode démyélinisant associé à des anti MOG, il n'y a actuellement pas d'éléments dans la littérature permettant de

répondre à la question. Dans notre étude, seuls 21,1 % des patients (4 patients sur 19) n'ont fait qu'une poussée, ce qui ne permet pas d'envisager des conclusions. Dans ce contexte, la nécessité d'une étude placebo contre traitement immunosuppresseur chez les patients ayant fait un premier épisode inflammatoire avec positivité dans le sérum des anti-MOG paraît importante.

Comme exposé dans l'introduction, certains auteurs proposent d'adapter le traitement en fonction de la persistance des anticorps anti MOG. En effet, le risque de rechute après une première poussée de la maladie dépend de la persistance des anticorps. Ils proposent donc de débiter une corticothérapie à faible dose (10 mg/jour) puis de reconstrôler les anti-MOG à 6 mois et à 1 an. En cas de négativité des anticorps à 6 mois et à 1 an de la première poussée, ils proposent d'arrêter la corticothérapie sans relais thérapeutique. En cas de persistance des anticorps à 1 an, ils proposent de discuter l'introduction d'un traitement immunosuppresseur au long cours. (77)

Dans le cadre de notre étude, l'intégralité des patients avaient des anticorps anti-MOG à deux reprises . Il n'est donc pas possible de répondre à cette question.

Le titre élevé des anticorps anti-MOG après un premier épisode semble associé à une présentation initiale plus sévère mais ne serait pas prédictif de l'évolution future de la maladie. (85)

Le choix de l'immunosuppresseur dans les MOGAD reste également débattu. En plus du traitement par RITUXIMAB, les traitements par AZATHIOPRINE et MYCOPHENOLATE MOFETIL ont montré leur efficacité dans différentes études (70,82). Toutefois toutes ces études sont rétrospectives avec de faibles effectifs. On notera également que dans la cohorte rétrospective franco-espagnole de Cobo-Calvo 2019, il est conclu à une efficacité sur la prévention des rechutes des traitements par MYCOPHENOLATE MOFETIL RITUXIMAB et AZATHIOPRINE mais à l'absence d'efficacité des traitements de la SEP (Interféron, Natalizumab...). Les effectifs n'étaient pas assez importants et l'étude n'avait pas pour but de démontrer la supériorité d'un traitement par rapport à un autre. Actuellement, on ne peut donc pas conclure à la supériorité d'un traitement par rapport à l'autre dans le cadre des patients MOGAD.

Dans le cadre des formes récurrentes de MOGAD, il est donc nécessaire d'effectuer une étude contrôlée et randomisée afin d'évaluer quel est le traitement qui bénéficie de la meilleure balance efficacité/tolérance entre le MYCOPHENOLATE MOFETIL le RITUXIMAB et l'AZATHIOPRINE.

Concernant les patients résistants à une première ligne de traitement de la NMOSD (AZATHIOPRINE ou MYCOPHENOLATE MOFETIL), il n'existe pas d'étude spécifique dans le cadre des patients MOGAD. Le RITUXIMAB a par contre déjà montré son efficacité chez les NMOSD AQP4+ dans le cadre des NMOSD réfractaires. (63)

Dans le cadre de notre étude, une donnée importante ressort : 4 patients sont réfractaires à un traitement de première ligne bien conduit chez les patients MOG+ (3 sous CELLCEPT et 1 sous IMUREL). Sur ces 4 patients, 75% diminuent leurs TAP et n'aggravent pas leurs EDSS sur l'ensemble du suivi sous RITUXIMAB. **Cet élément suggère l'efficacité du RITUXIMAB dans ces formes réfractaires. Ce traitement peut donc être proposé en thérapeutique de secours.**

Concernant la physiopathologie de l'efficacité du RITUXIMAB dans la pathologie à anti MOG, celle-ci reste débattue et il n'existe pas de modèle clair. Concernant la physiopathologie de la maladie, on sait que les anti-MOG appartiennent à la sous classe d'IgG1 activant le complément. On connaît le rôle pathologique direct de cet auto-anticorps. Bien que les anti MOG soient détectables dans le LCR, la production se fait en périphérie du SNC. Ils passent par la suite la barrière hémato-encéphalique. Le choix d'un traitement ciblant les lymphocytes B dans le contexte de maladie à médiation humorale paraît donc logique. (86)

Actuellement, il n'y pas de biomarqueurs de réponse au traitement chez les patients MOGAD. C'est une perspective d'étude à développer afin de mieux suivre et comprendre l'évolution sous traitement de cette pathologie.

5.2 Discussion sur l'efficacité d'une corticothérapie adjuvante associée au RITUXIMAB dans la prise en charge des NMOSD

Nos résultats suggèrent l'absence d'efficacité d'une corticothérapie adjuvante au RITUXIMAB sur la prévention des récurrences de poussées et sur l'évolution du handicap dans l'ensemble de la population NMOSD (AQP4+, MOG+ et séronégatifs).

En effet on retrouve dans notre étude une absence de différence significative sur la survenue d'une poussée sous RITUXIMAB entre le groupe avec corticothérapie adjuvante et sans corticothérapie adjuvante. On note même une tendance paradoxale avec environ 13 % de patients libres de poussée en plus dans le groupe sans corticothérapie adjuvante. Concernant le handicap, il s'améliore dans le groupe sans corticothérapie adjuvante alors qu'il se stabilise

dans le groupe avec corticothérapie adjuvante.

Ces résultats sont à interpréter avec précaution en raison des éléments suivants :

- Il s'agissait d'un critère de jugement secondaire : le protocole de l'étude n'était pas prévu pour répondre à cette question.
- La mise en place ou non d'une corticothérapie adjuvante n'était pas contrôlée dans cette étude rétrospective. Le choix était laissé au praticien en fonction des différentes pratiques appliquées dans les centres.
- Le schéma de corticothérapie adjuvante variait selon les centres avec des doses d'attaque et des vitesses de décroissance de la corticothérapie variables. De plus, on relève une hétérogénéité quant au moment de l'introduction de la corticothérapie, celle-ci pouvant être introduite avant ou au moment de la mise en place du RITUXIMAB. Nous avons essayé de créer un groupe avec corticothérapie adjuvante le plus homogène possible en prenant le schéma de corticothérapie adjuvante le plus fréquemment utilisé dans les centres : une corticothérapie per os à 1mg/kg/jour pendant 3 mois puis une décroissance progressive de celle-ci. Deux patients de notre étude ne rentraient cependant pas dans cette description et avaient une corticothérapie à plus faible dose (ils ont été exclus de l'analyse).
- Les deux groupes ne sont pas comparables sur toutes les caractéristiques cliniques et épidémiologiques. En effet, il existe une proportion plus importante de patients AQP4+ dans le groupe avec corticothérapie adjuvante ce qui peut biaiser les résultats, il existe en effet un pronostic plus sévère chez ces patients. On note également une présence plus importante de patients séronégatifs dans le groupe sans corticothérapie adjuvante. Cette différence est liée au manque d'effectif, en particulier dans le groupe avec corticothérapie adjuvante.
- On retrouve également une évolution plus longue de la maladie dans le groupe sans corticothérapie adjuvante. Celle-ci est probablement liée à une modification des pratiques au fur et à mesure des années. Par exemple, dans le centre de Bordeaux, on observe depuis 2 ans la mise en place systématique d'une corticothérapie adjuvante au RITUXIMAB alors que ce n'était pas le cas auparavant.

Il existe malgré tout des éléments importants en faveur de l'absence d'efficacité d'une corticothérapie adjuvante :

- Malgré les différences entre les 2 groupes traités ou non par corticothérapie adjuvante, on ne note pas de différence en ce qui concerne la sévérité de la maladie (EDSS et TAP avant traitement comparables).
- Il existe plus de récurrences précoces dans le groupe avec corticothérapie adjuvante (période où nous attendrions l'efficacité de la corticothérapie).
- Les résultats relatifs à l'évolution du handicap sous RITUXIMAB montrent une tendance en faveur de l'absence d'efficacité de la corticothérapie adjuvante : en effet dans le groupe sans corticothérapie adjuvante, on note une amélioration cliniquement significative lors du suivi à 1 et à 2 ans de l'EDSS alors qu'il y a une stabilisation de l'EDSS dans le groupe avec corticothérapie adjuvante.

Le rationnel de l'utilisation d'une corticothérapie adjuvante lors de la mise en place du traitement par RITUXIMAB dans la NMOSD repose sur 2 éléments :

- On estime une efficacité totale du RITUXIMAB environ 2 mois après l'induction (64). En effet, la déplétion des cellules B dans le sang a lieu 1 mois après son administration et, pour rappel, la durée de déplétion est variable par la suite en fonction des patients mais la restauration des cellules B a lieu généralement au bout de 9 à 12 mois après la dernière perfusion (78). De plus, certaines études rapportent des rechutes précoces dans le mois suivant l'introduction du RITUXIMAB (87). Dans ce contexte, le patient serait donc à risque de rechute dans cette période. **Cependant dans notre étude on retrouve une seule rechute chez les 41 patients le premier mois suivant l'introduction du RITUXIMAB.** Malheureusement, le taux de CD 19 ou CD 27 n'était pas disponible chez cette patiente pour déterminer si il s'agissait d'une rechute précoce liée à une déplétion insuffisante des lymphocytes.
- Certaines études suggèrent également qu'une corticothérapie d'entretien après une poussée de NMOSD permet de diminuer le risque de rechute, en particulier dans la population MOGAD. (75,77)

Cependant, aucune étude spécifique ne démontre l'intérêt d'une corticothérapie adjuvante lors de l'initiation d'un traitement par RITUXIMAB dans la NMOSD sur le risque de rechute. Cette pratique n'est d'ailleurs pas recommandée par le groupe d'experts français (64). Elle est

pourtant utilisée dans certains centres. De plus le RITUXIMAB seul est globalement bien toléré mais sa combinaison avec d'autres immunosuppresseurs risque d'engendrer un sur risque infectieux.

Notre étude corrobore les recommandations actuelles de ne pas prescrire de corticothérapie adjuvante au RITUXIMAB lors de son initiation dans le traitement des NMOSD.

5.3 Discussion sur les effets secondaires liés au RITUXIMAB

On retrouve dans notre population des effets indésirables, non négligeables, sous RITUXIMAB avec en particulier 5 complications infectieuses, soit 12,1 % des patients, dont 3 patients graves ayant nécessité une hospitalisation. Ces patients ne recevaient pas de corticothérapie associée. Il ne s'agissait pas d'infections opportunistes mais d'infections bactériennes ou virales communautaires. Ces chiffres sont cohérents avec ceux de la littérature. Dans la méta-analyse de Damato et al. 2016, on retrouve 9.1% de complications infectieuses dans une population NMOSD de 438 patients sous RITUXIMAB [67]. Elles sont donc fréquentes. Pour autant, le risque infectieux est inhérent à tout traitement immunosuppresseur. On retrouve dans certaines études sur la NMOSD, une proportion de complications semblables chez les patients sous RITUXIMAB et MYCOPHENOLATE MOFETIL mais moins de complications sous AZATHIOPRINE [71]. Cependant cette différence entre le RITUXIMAB et l'AZATHIOPRINE n'est pas retrouvée dans d'autres études [69]. Il est important de noter que les effectifs de ces études sont à chaque fois faibles et entraînent de ce fait des difficultés d'évaluation fiable des effets secondaires sous traitement. De ce fait, il apparaît important de réaliser comme cité précédemment, une étude prospective pour comparer l'efficacité et la tolérance des différents immunosuppresseurs dans la NMOSD.

S'agissant des mesures préventives infectieuses, nous suivons les recommandations du groupe d'experts français dans le centre de Bordeaux avec une vérification des vaccinations et une mise à jour du calendrier vaccinal. [64]

Les complications allergiques étaient prévenues par un protocole comprenant des stéroïdes IV, un antihistaminique IV et un antipyrétique IV avant l'injection de RITUXIMAB chez les patients suivis au CHU de Bordeaux. C'est actuellement le protocole recommandé bien qu'il n'ait pas clairement montré son efficacité dans les études [64]. Seule l'injection de

Methylprednisolone à 100 mg, 1 heure avant le RITUXIMAB, a montré une diminution relative du risque d'effets secondaires (88). On note de nombreuses réactions secondaires aux perfusions durant l'étude mais celles-ci étaient bénignes et rapidement régressives. Ces réactions n'étaient cependant pas notifiées de manière systématique dans les courriers étant donné leur fréquence. Un seul patient a présenté une réaction allergique grave lors de la première perfusion qui a nécessité une surveillance en réanimation sans intubation.

Dans la littérature, la fréquence des réactions secondaires aux perfusions de RITUXIMAB est estimée à 20-30 % lors de la première perfusion et diminue au fur et à mesure des perfusions. Elles sont bénignes avec des céphalées, de l'asthénie, de la fièvre, hypo et hypertension, nausées... Les effets secondaires sévères aux perfusions sont très rares (0,5 %) et surviennent en majorité lors de la première perfusion (89,90). Dans le cadre de la NMOSD, une méta analyse rapporte des effets secondaires aux perfusions dans 10,3 % des cas (67).

Il est important de signaler que deux patients de notre étude ont présenté des cancers durant leur suivi sous RITUXIMAB. Cependant, il est difficile de conclure à l'existence d'un lien de cause à effet devant l'ensemble de la littérature scientifique sur ce sujet. En effet, dans la longue étude de tolérance du RITUXIMAB dans la polyarthrite rhumatoïde regroupant 3595 patients sur un suivi de 11 ans, on ne retrouve pas un risque plus élevé de cancer (65). De plus les deux patients présentaient des facteurs de risques de ces différents cancers : des antécédents familiaux chez la patiente atteinte d'un cancer du colon ayant motivé une surveillance par coloscopie et une exposition au soleil dans le cadre de son activité professionnelle chez le patient ayant présenté un carcinome basocellulaire.

6.CONCLUSION :

Nos résultats montrent une efficacité du RITUXIMAB sur la prévention des récives de poussées et sur l'amélioration du handicap sous traitement chez les patients MOGAD et les patients NMOSD AQP4+. Cette efficacité est comparable entre les deux groupes.

Ils confirment les pratiques actuelles sur l'utilisation de ce traitement chez les MOGAD. Mais, le risque d'infection sous traitement est non négligeable.

Actuellement, il apparaît nécessaire d'effectuer une étude chez les MOGAD afin de déterminer le traitement immunosuppresseur qui bénéficie de la meilleure balance efficacité/tolérance.

Nos résultats suggèrent également l'absence d'efficacité d'une corticothérapie adjuvante au RITUXIMAB sur la prévention des récurrences de poussées et sur l'amélioration du handicap dans l'ensemble de la population NMOSD.

Il ne semble donc pas y avoir, selon les résultats de notre étude, d'arguments forts en faveur de la mise en place systématique d'une corticothérapie adjuvante lors de l'initiation d'un traitement par RITUXIMAB dans la NMOSD. D'autres études avec des échantillons plus grands de patients sont néanmoins nécessaires pour évaluer l'intérêt de cette corticothérapie adjuvante.

7.ANNEXES :

Annexe 1. : Analyses comparatives des NMOSD AQP4+ et des MOGAD dans la population de Nouvelle-Aquitaine.

	Type d'anticorps		p-value*
	AQP4 n=17	MOG n=19	
Sexe			0,00384
Féminin	17 (100)	10 (52,6)	
Masculin	0 (0)	9 (47,3)	
Age			0,800
Moyenne	41,2	40,3	
Patients résistants à une première ligne de traitement de la NMOSD			0,823
Oui	3 (17,6)	4 (21)	
Corticothérapie adjuvante			0,790
Oui	7 (41,1)	7 (36,8)	
EDSS à la mise en place du RITUXIMAB			<0,001
N	15	19	
Médiane	3,5	1,5	
EDSS à 1 an après le RITUXIMAB			<0,001
N	15	19	
Médiane	3	1	
EDSS à 2 ans après le RITUXIMAB			0,05
N	9	14	
Médiane	3	1	
TAP 1 an avant le RITUXIMAB			0,418
Moyenne	2,12	1,95	
TAP 1 an après le RITUXIMAB			0,367
Moyenne	0,06	0,06	
TAP 2 ans après le RITUXIMAB			0,867
N	13	15	

Moyenne		0,23	0,23	
Libre de poussée à 1 an				0,605
Oui	N (%)	16 (94,1)	16 (84,2)	
Libre de poussée à 2 ans				1,000
Oui	N (%)	9 (69,2)	10 (66,7)	
Rechute le premier mois après le premier RITUXIMAB				1,000
Oui	N (%)	0 (0)	1 (5,2)	
Durée de la maladie au début du traitement (mois)				0,216
	Médiane	9	16	
Durée du suivi sous RITUXIMAB (mois)				0,172
	Médiane	26	24	

**Pour la comparaison statistique des différentes variables, un test statistique adapté à la variable et au nombre de sujets a été effectué :*

-Pour les médianes (variables quantitatives) : un test de WILCOXON MANN WHITNEY pour échantillons indépendants.

-Pour les variables qualitatives indépendantes : Un test de PEARSON'S CHI-SQUARED a été effectué si les effectifs théoriques étaient ≥ 5 dans chaque groupe, à défaut un test exact de FISHER a été effectué.

Annexe 2. : 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(e) 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 et méprisé si j'y manque.

8. REFERENCES :

1. Devic E. Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. *Bull Med* 1894;8:1033-4.
2. Gault F. De la neuromyéélite optique aiguë, Thèse de médecine. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon. 1894.
3. Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Kornfeld M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol*. août 1993;34(2):162-8.
4. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 1996;60(4):382-7.
5. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. sept 1999;53(5):1107-14.
6. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl*. déc 2004;364(9451):2106-12.
7. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. mai 2006;66(10):1485-9.
8. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. juill 2015;85(2):177-89.
9. Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol*. juill 2010;6(7):383-92.
10. Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol Zurich Switz*. nov 2013;23(6):661-83.
11. Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, Linaker S, Solomon T, Das K, et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol*. oct 2017;264(10):2088-94.
12. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology*. sept 2012;79(12):1273-7.
13. Pröbstel A-K, Rudolf G, Dornmair K, Collongues N, Chanson J-B, Sanderson NSR, et al. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. *J Neuroinflammation*. mars 2015;12:46.
14. Etemadifar M, Nasr Z, Khalili B, Taherioun M, Vosoughi R. Epidemiology of neuromyelitis optica in the world: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Int*. avr 2015;2015:174720.
15. Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Arch Neurol*. sept 2012;69(9):1176-80.

16. Badaut J, Lasbennes F, Magistretti PJ, Regli L. Aquaporins in brain: distribution, physiology, and pathophysiology. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* avr 2002;22(4):367-78.
17. Zelenina M. Regulation of brain aquaporins. *Neurochem Int.* nov 2010;57(4):468-88.
18. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain J Neurol.* juill 2002;125(Pt 7):1450-61.
19. Hinson SR, Romero MF, Popescu BFG, Lucchinetti CF, Fryer JP, Wolburg H, et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* janv 2012;109(4):1245-50.
20. Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BFG, Fujihara K, Itoyama Y, Misu T. The Pathology of an Autoimmune Astrocytopathy: Lessons Learned from Neuromyelitis Optica. *Brain Pathol.* janv 2014;24(1):83-97.
21. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Villalobos A, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology.* 28 févr 2012;78(9):665-671;
22. Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, Sauver JS, Jacobson DJ, Majed M, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol.* mai 2016;79(5):775-83.
23. Yang Y, Huang D, Wu W, Wu L, Chen L, Wu Q. The role of aquaporin-4 antibodies in Chinese patients with neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* janv 2013;20(1):94-8.
24. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation.* janv 2012;9:14.
25. Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, McKeon A, Jenkins SM, Smith CY, et al. Aquaporin 4 IgG serostatus and outcome in recurrent longitudinally extensive transverse myelitis. *JAMA Neurol.* janv 2014;71(1):48-54.
26. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol.* mars 2006;59(3):566-9.
27. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Blanc F, Ritleng C, et al. Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology.* mars 2010;74(9):736-42.
28. Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology.* juill 2010;75(3):208-16.
29. Sato DK, Callegaro D, de Haidar Jorge FM, Nakashima I, Nishiyama S, Takahashi T, et al. Cerebrospinal Fluid Aquaporin-4 Antibody Levels in Neuromyelitis Optica Attacks. *Ann Neurol.* août 2014;76(2):305-9.
30. Lin N, Liu Q, Wang X, Ma J, Li Y. Role of AQP4 Antibody Serostatus and its Prediction of

Visual Outcome in Neuromyelitis Optica: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Protein Pept Lett.* 2017;24(3):245-52.

31. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain J Neurol.* juin 2012;135(Pt 6):1834-49.
32. Schluesener HJ, Sobel RA, Linington C, Weiner HL. A monoclonal antibody against a myelin oligodendrocyte glycoprotein induces relapses and demyelination in central nervous system autoimmune disease. *J Immunol Baltim Md 1950.* déc 1987;139(12):4016-21.
33. Peschl P, Bradl M, Höftberger R, Berger T, Reindl M. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein: Deciphering a Target in Inflammatory Demyelinating Diseases. *Front Immunol.* mai 2017;8:529.
34. Pham-Dinh D, Mattei MG, Nussbaum JL, Roussel G, Pontarotti P, Roeckel N, et al. Myelin/oligodendrocyte glycoprotein is a member of a subset of the immunoglobulin superfamily encoded within the major histocompatibility complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* sept 1993;90(17):7990-4.
35. Gardinier MV, Amiguet P, Linington C, Matthieu JM. Myelin/oligodendrocyte glycoprotein is a unique member of the immunoglobulin superfamily. *J Neurosci Res.* sept 1992;33(1):177-87.
36. Reindl M, Linington C, Brehm U, Egg R, Dilitz E, Deisenhammer F, et al. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study. *Brain J Neurol.* nov 1999;122 (Pt 11):2047-56.
37. Karni A, Bakimer-Kleiner R, Abramsky O, Ben-Nun A. Elevated levels of antibody to myelin oligodendrocyte glycoprotein is not specific for patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* mars 1999;56(3):311-5.
38. Markovic M, Trajkovic V, Drulovic J, Mesaros S, Stojisavljevic N, Dujmovic I, et al. Antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* juill 2003;211(1-2):67-73.
39. Gaertner S, de Graaf KL, Greve B, Weissert R. Antibodies against glycosylated native MOG are elevated in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* déc 2004;63(12):2381-3.
40. Mathey E, Breithaupt C, Schubart AS, Linington C. Commentary: Sorting the wheat from the chaff: identifying demyelinating components of the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-specific autoantibody repertoire. *Eur J Immunol.* août 2004;34(8):2065-71.
41. Marta CB, Oliver AR, Sweet RA, Pfeiffer SE, Ruddle NH. Pathogenic myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies recognize glycosylated epitopes and perturb oligodendrocyte physiology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* sept 2005;102(39):13992-7.
42. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, Audoin B, Zephir H, Bourre B, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: The MOGADOR study. *Neurology.* mai 2018;90(21):e1858-69.
43. Mader S, Gredler V, Schanda K, Rostasy K, Dujmovic I, Pfaller K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation.* déc 2011;8:184.

44. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation*. sept 2016;13(1):279.
45. Brilot F, Dale RC, Selter RC, Grummel V, Kalluri SR, Aslam M, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol*. déc 2009;66(6):833-42.
46. Salama S, Khan M, Pardo S, Izbudak I, Levy M. MOG antibody-associated encephalomyelitis/encephalitis. *Mult Scler*. mars 2019;1352458519837705.
47. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, Raza N, Everett R, Roca-Fernandez A, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain J Neurol*. déc 2017;140(12):3128-38.
48. Alves Do Rego C, Collongues N. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Features of aquaporin-4, myelin oligodendrocyte glycoprotein and double-seronegative-mediated subtypes. *Rev Neurol (Paris)*. juin 2018;174(6):458-70.
49. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. févr 2014;82(6):474-81.
50. van Pelt ED, Wong YYM, Ketelslegers IA, Hamann D, Hintzen RQ. Neuromyelitis optica spectrum disorders: comparison of clinical and magnetic resonance imaging characteristics of AQP4-IgG versus MOG-IgG seropositive cases in the Netherlands. *Eur J Neurol*. mars 2016;23(3):580-7.
51. Nakamura M, Nakazawa T, Doi H, Hariya T, Omodaka K, Misu T, et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. déc 2010;248(12):1777-85.
52. Collongues N, de Seze J. Current and future treatment approaches for neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord*. mars 2011;4(2):111-21.
53. Bonnan M, Cabre P. Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Mult Scler Int*. fevr 2012;2012:787630.
54. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke K-D, Wegner B, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. févr 2016;79(2):206-16.
55. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, Merle H, Fergé J-L, Mehdaoui H, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2018;89(4):346-51.
56. Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol*. févr 2014;164(3):342-51.
57. Elson L, Panicker J, Mutch K, Boggild M, Appleton R, Jacob A. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler*. avr 2014;20(4):501-4.

58. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, Nakashima I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler.* sept 2007;13(8):968-74.
59. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* mai 2019;
60. Ringelstein M, Azyzenberg I, Harmel J, Lauenstein A-S, Lensch E, Stögbauer F, et al. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol.* juill 2015;72(7):756-63.
61. Collongues N, de Seze J. An update on the evidence for the efficacy and safety of rituximab in the management of neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord.* mai 2016;9(3):180-8.
62. Zéphir H, Bernard-Valnet R, Lebrun C, Outteryck O, Audoin B, Bourre B, et al. Rituximab as first-line therapy in neuromyelitis optica: efficiency and tolerability. *J Neurol.* oct 2015;262(10):2329-35.
63. Collongues N, Brassat D, Maillart E, Labauge P, Ouallet JC, Carra-Dalliere C, et al. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Mult Scler.* juin 2016;22(7):955-9.
64. Ciron J, Audoin B, Bourre B, Brassat D, Durand-Dubief F, Laplaud D, et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Rev Neurol (Paris).* avr 2018;174(4):255-64.
65. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol.* oct 2015;42(10):1761-6.
66. Clifford DB, Ances B, Costello C, Rosen-Schmidt S, Andersson M, Parks D, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol.* sept 2011;68(9):1156-64.
67. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* nov 2016;73(11):1342-8.
68. Cabre P, Mejdoubi M, Jeannin S, Merle H, Plumelle Y, Cavillon G, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: a 2-year prospective multicenter study. *J Neurol.* avr 2018;265(4):917-25.
69. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol.* sept 2017;264(9):2003-9.
70. Montcuquet A, Collongues N, Papeix C, Zéphir H, Audoin B, Laplaud D, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler.* sept 2017;23(10):1377-84.
71. Yang Y, Wang C-J, Wang B-J, Zeng Z-L, Guo S-G. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and lower dosages of rituximab among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci.* fevr 2018;385:192-7.
72. Lin J, Li X, Xue B, Tong Q, Chen Z, Zhu W, et al. Low-dosage of rituximab in Chinese patients

with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroimmunol.* avr 2018;317:1-4.

73. Yang C-S, Yang L, Li T, Zhang D-Q, Jin W-N, Li M-S, et al. Responsiveness to reduced dosage of rituximab in Chinese patients with neuromyelitis optica. *Neurology.* août 2013;81(8):710-3.
74. Cohen M, Romero G, Bas J, Ticchioni M, Rosenthal M, Lacroix R, et al. Monitoring CD27+ memory B-cells in neuromyelitis optica spectrum disorders patients treated with rituximab: Results from a bicentric study. *J Neurol Sci.* févr 2017;373:335-8.
75. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation.* sept 2016;13(1):280.
76. Ramanathan S, Reddel SW, Henderson A, Parratt JDE, Barnett M, Gatt PN, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* déc 2014;1(4):e40.
77. Juryńczyk M, Jacob A, Fujihara K, Palace J. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations. *Pract Neurol.* juin 2019;19(3):187-95.
78. Dass S, Rawstron AC, Vital EM, Henshaw K, McGonagle D, Emery P. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* oct 2008;58(10):2993-9.
79. Brochet B. Assessing incapacity at early stages of Multiple sclerosis using the EDSS. *Rev Neurol (Paris).* mars 2009;165 Suppl 4:S173-179.
80. Gao F, Chai B, Gu C, Wu R, Dong T, Yao Y, et al. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis. *BMC Neurol.* mars 2019;19(1):36.
81. Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F, Armangué T, Ruiz A, Maillart E, et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J Neuroinflammation.* juill 2019;16(1):134.
82. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, Nguyen TK, Merheb V, Fung VSC, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(2):127-37.
83. Hacohen Y, Wong YY, Lechner C, Juryńczyk M, Wright S, Konuskan B, et al. Disease Course and Treatment Responses in Children With Relapsing Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *JAMA Neurol.* avr 2018;75(4):478-87.
84. Kim S-H, Hyun J-W, Joung A, Lee SH, Kim HJ. Occurrence of Asymptomatic Acute Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder-Typical Brain Lesions during an Attack of Optic Neuritis or Myelitis. *PLoS ONE.* déc 2016;11(12).
85. Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, d'Indy H, Armangué T, Ruiz A, Maillart E, et al. Usefulness of MOG-antibody titres at first episode to predict the future clinical course in adults. *J Neurol.* avr 2019;266(4):806-15.
86. Hohlfeld R. B-cells as therapeutic targets in neuro-inflammatory diseases. *Clin Immunol Orlando Fla.* janv 2018;186:51-3.

87. Lindsey JW, Meulmester KM, Brod SA, Nelson F, Wolinsky JS. Variable results after rituximab in neuromyelitis optica. *J Neurol Sci.* juin 2012;317(1-2):103-5.
88. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L, et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol.* janv 2008;35(1):20-30.
89. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* févr 2007;66(2):143-50.
90. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh 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.* mai 2006;54(5):1390-400.

EFFICACITE DU RITUXIMAB EN FONCTION DU SOUS TYPE D'ANTICORPS DANS LE SPECTRE DES NEUROMYELITES OPTIQUES EN NOUVELLE-AQUITAINE.

Apport d'une corticothérapie adjuvante au RITUXIMAB.

Introduction. L'utilisation des anticorps anti-CD20 (RITUXIMAB (RTX)) a montré son efficacité sur la prévention des récurrences des poussées et la diminution du handicap dans le spectre des neuromyérites optiques (NMOSD), en particulier dans les formes séropositives pour les anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4+). Dans les maladies associées aux anti-« Myélin oligodendrocyte glycoprotéine » (MOGAD), il n'existe pas de consensus sur le traitement de fond et l'efficacité des anti-CD20 est débattue.

Objectif. Premièrement, l'objectif est de comparer l'efficacité clinique du RTX sur le risque de poussée et la diminution du handicap chez les NMOSD AQP4+ et les MOGAD. Deuxièmement, l'objectif est d'étudier l'efficacité d'une corticothérapie adjuvante au RTX dans la NMOSD.

Méthode. Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique d'une population de patients adultes NMOSD (AQP4+, MOG+ et double séronégatifs) en Nouvelle-Aquitaine. Le critère de jugement principal était de comparer le délai de survenue d'une poussée après le début du RTX entre le groupe NMOSD AQP4+ et MOGAD, à l'aide d'une analyse de survie. Les critères secondaires étaient l'évolution du taux annuel de poussée (TAP) et de l'« Expanded disability status scale » (EDSS) en fonction du sous-type d'anticorps, ainsi que l'apport d'une corticothérapie adjuvante au RTX sur le risque de poussée.

Résultats. Quarante et un patients NMOSD ont été inclus : 17 AQP4 +, 19 MOG+ et 5 double séronégatifs. Il n'existe pas de différence significative sur le délai de survenue d'une poussée après le RTX entre le groupe NMOSD AQP4+ et MOGAD ($p=0,51$). A 1 an et à 2 ans de suivi, il existait respectivement 94,1% et 69% de patients libres de poussée dans le groupe AQP4+; 84% et 66,7% dans le groupe MOG+. Dans le groupe MOGAD, le TAP moyen diminue significativement après le début du RTX (TAP l'année précédente à 1,95, comparativement au TAP la première année à 0,16, et la deuxième année à 0,30). Les MOGAD améliorent également leur handicap lors du suivi avec une diminution de l'EDSS. Concernant l'efficacité des corticoïdes, il n'existe pas de différence significative sur le délai de survenue d'une poussée entre le groupe des patients NMOSD ayant une corticothérapie adjuvante au RTX à forte dose et ceux recevant uniquement le RTX.

Conclusion. L'efficacité clinique du RTX en termes de prévention de poussée et de diminution du handicap n'était pas différente chez les patients du groupe NMOSD AQP4+ et du groupe MOGAD dans notre étude. Nos résultats suggèrent également l'absence d'efficacité d'une corticothérapie adjuvante au RTX sur le risque de poussée en début de traitement chez les patients NMOSD.

Thèse de doctorant en médecine, spécialité Neurologie

Mots clés : Neuromyérite optique spectrum disorder (NMOSD), Maladies associées aux anti-MOG, RITUXIMAB, Anticorps anti-aquaporine 4, corticothérapie adjuvante.

UFR des SCIENCES MEDICALES, Université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat, 33 076 Bordeaux Cédex