HAL
open science

Hypogammaglobulinémie induite par le Rituximab et infections dans les maladies associées aux anticorps anti-AQP4 et anti-MOG

Alexandre Avouac

To cite this version:

Alexandre Avouac. Hypogammaglobulinémie induite par le Rituximab et infections dans les maladies associées aux anticorps anti-AQP4 et anti-MOG. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03206754

HAL Id: dumas-03206754

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03206754

Submitted on 23 Apr 2021

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.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Hypogammaglobulinémie induite par le Rituximab et infections dans les maladies associées aux anticorps anti-AQP4 et anti-MOG.

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 16 Avril 2021

Par Monsieur Alexandre AVOUAC

Né le 1er décembre 1992 à Lyon 08eme (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PELLETIER Jean	**Président**
Monsieur le Professeur AUDOIN Bertrand	**Assesseur**
Monsieur le Docteur (MCU-PH) MAAROUF Adil	**Assesseur**
Madame le Docteur GRAPPERON Aude-Marie	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Hypogammaglobulinémie induite par le Rituximab et infections dans les maladies associées aux anticorps anti-AQP4 et anti-MOG.

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 16 Avril 2021

Par Monsieur Alexandre AVOUAC

Né le 1er décembre 1992 à Lyon 08eme (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PELLETIER Jean	**Président**
Monsieur le Professeur AUDOIN Bertrand	**Assesseur**
Monsieur le Docteur (MCU-PH) MAAROUF Adil	**Assesseur**
Madame le Docteur GRAPPERON Aude-Marie	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➢ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➢ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➢ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➢ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➢ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➢ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➢ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➢ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➢ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➢ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Cabinet du Doyen – 25.02. 2020 (GL/HB)

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie)
	CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
	T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.)
	Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique)
	Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
	C.GIBBS (U.S.A.)
	J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.)
	R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.)
	M. SCHOU (Danemark)
	M. AMENT (U.S.A.)
	Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
	S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.)
	KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.)
	T. MUNSAT (U.S.A.)
	LIANA BOLIS (Suisse)
	L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

	D. COLLEN (Belgique)
	S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.)
	C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.)
	G. HUGUES (Grande Bretagne)
	J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada)
	K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur	T. MARRIE (Canada)
Sir	G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel Surnombre
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiqu
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier Surnombre
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke détachement
VIVIER Eric
XERRI Luc

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DARIEL Anne
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGARDE Stanislas
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MEGE Diane
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROBERT Thomas
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique (disponibilité)
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
CALVET-MONTREDON Céline
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITA
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) Surnombre

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAP*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402CHIRURGIE INFANTILE 5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE E*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *460*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2(

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

'CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH) surnombre
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

'HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *480*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

A Monsieur le Professeur Jean Pelletier, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et je vous en remercie. Je tenais à vous remercier de votre bienveillance tout au long de mon internat ainsi que de vos enseignements précieux.

A Monsieur le Professeur Bertrand Audoin, les mots me manquent pour exprimer entièrement ma gratitude, je ne pouvais rêver mieux comme directeur de thèse. Merci de votre accompagnement, de votre dévouement et de votre disponibilité tout au long de ce travail. Sans oublier, un grand merci pour ces couscous qui ont sauvé nombre de mes gardes.

Au Docteur Maarouf, tu me fais l'honneur de siéger à ce jury et d'avoir participé à ce travail qui est aussi le tien. Merci pour ta pédagogie et ton enthousiasme communicatif.

Au Docteur Grapperon, tu me fais l'honneur de siéger à ce jury après m'avoir accompagné pour mon travail de mémoire. Merci d'être présente pour terminer ce chapitre qu'a été l'internat et de m'avoir introduit à l'univers de la neurophysiologie qui me tient tant à cœur. Merci pour tes enseignements, ta gentillesse constante et ta bienveillance.

A tous les quatre, je vous admire pour votre humanité ainsi que votre dévouement pour les patients. Je ne peux que souhaiter vous ressembler dans ma pratique future.

A tous les autres médecins qui ont croisé mon chemin pendant l'internat que ce soit à Marseille, Avignon ou Paris, merci de m'avoir aidé à devenir le médecin que je suis aujourd'hui.

A toutes les équipes paramédicales qui ont su me guider tout au long de cette épopée qu'a été l'internat.

A mes co-internes, merci pour ces rires et cette ambiance exceptionnelle.

Aux GMS, les B, Inde Espoir, le Cha, les Marseillais et à la famille d'Amérique du Sud, j'ai tellement de chance de vous avoir rencontré.

A ma famille, merci pour votre soutien et votre amour inconditionnel, merci de m'avoir permis de devenir qui je suis.

A nonno, nonna et papy, j'espère que vous souriez de là-haut.

A Karine, à nos projets, à notre amour.

Aux patients, sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour.

Table des matières

I – HISTOIRE ET NOSOGRAPHIE **2**

II – CARACTERISTIQUES DES NMOSD **3**

EPIDEMIOLOGIE **3**
CRITERES DIAGNOSTIQUES **3**
BIOLOGIE **4**
ANTICORPS ANTI-AQP4 4
ANTICORPS ANTI-MOG 5
IMAGERIE **6**
PRONOSTIC **7**

III - TRAITEMENTS **8**

TRAITEMENT DE LA POUSSEE **8**
PREVENTION DES POUSSEES **8**
MYCOPHENOLATE MOFETIL 8
AZATHIOPRINE 9
IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES 9
RITUXIMAB 9

IV - PROBLEMATIQUE **12**

V - ARTICLE (VERSION ANGLAISE) **13**

VI - ARTICLE (VERSION FRANÇAISE) **21**

VII - REFERENCES **36**

I – Histoire et nosographie

La première description de la neuromyélite optique (NMO) par MM. Devic et Gault date d'il y a plus d'un siècle. Ils rapportaient la découverte d'une série de patients qui développaient une névrite optique bilatérale associée à une myélite, souvent grave, lors d'une seule et même poussée[1,2].

La découverte de cas de NMO évoluant par poussées successives de myélite ou de névrite optique uni- ou bi-latérale, avec parfois une atteinte du tronc cérébral, ont rendu difficile la différenciation de cette entité de la sclérose en plaques (SEP)[3].

C'est à la fin du XXe siècle qu'on commence à distinguer les deux pathologies. En effet, on établit des critères diagnostiques de la NMO avec des caractéristiques radiologiques (atteintes médullaires étendues > 3 segments vertébraux, pas d'atteinte encéphalique au moment du diagnostic) et biologiques (analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) retrouvant une pléiocytose avec plus de 50 éléments/mm^3) spécifiques[4]. La découverte des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4), spécifiques de la NMO, a aussi permis de commencer à considérer cette pathologie comme une entité distincte de la SEP[5].

En 2006, cet anticorps est intégré aux critères diagnostiques de NMO de Wingerchuk. A partir de cette période, le spectre de cette pathologie s'élargit. En effet, on admet que certaines atteintes du système nerveux central, autres qu'optico-spinales, peuvent être compatibles avec le diagnostic de NMO[6].

C'est ainsi qu'apparait progressivement le concept de NMOSD (NMO Spectrum Disorder), regroupant des formes variées de NMO.

II – Caractéristiques des NMOSD

Epidémiologie

Une méta-analyse étudiant l'épidémiologie de la NMO dans le monde, selon les critères de Wingerchuk de 2006, retrouvait des incidences variables entre les pays, allant de 0.053/100000 personnes par an à Cuba à 0.4/100000 personnes par an dans le sud du Danemark. La prévalence allait de 0.51/100000 à Cuba à 4.4/100000 dans le sud du Danemark. On remarquait une prédominance féminine et un âge moyen de début allant de 30 ans pour l'Iran à 39.5 ans pour le sud du pays de Galles[7]. Il existerait une prédilection pour les non-caucasiens, même si toutes les populations semblent touchées[8]. Bien que les cas de NMOSD soient habituellement sporadiques quelques formes familiales ont été rapportées[9].

Critères diagnostiques

En 2015, l'équipe de Wingerchuk propose de nouveaux critères diagnostiques de NMOSD. Ceux-ci sont utilisés actuellement.

Pour les patients présentant des anticorps anti-AQP4, il suffit d'un seul événement clinique, correspondant à 1 de 6 régions neuro-anatomiques, pour confirmer le diagnostic :

- Névrite optique
- Myélite aiguë
- Syndrome de l'area postrema : épisode sans autre explication de hoquet ou de nausées et vomissements.
- Syndrome d'atteinte aiguë du tronc cérébal.
- Narcolepsie symptomatique ou syndrome d'atteinte aiguë diencéphalique avec des lésions IRM spécifiques de NMOSD.
- Symptomatologie évoquant une atteinte cérébrale avec lésions typiques de NMOSD.

Pour les patients ne présentant pas d'anticorps anti-AQP4, il est nécessaire, lors d'une ou plusieurs poussées, qu'il y ait une atteinte d'au moins 2 des 6 régions du système nerveux central décrites ci-dessus, dont au moins 1 des 3 atteintes les plus typiques :

- Névrite optique (nécessite une IRM encéphalique ne montrant pas d'atteinte ou des anomalies non spécifiques de la substance blanche, ainsi qu'une atteinte de plus de la moitié du nerf optique ou du chiasma optique (Hypersignal T2 ou prise de contraste de gadolinium en T1)).
- Syndrome de l'area postrema (nécessite une atteinte IRM de la moëlle allongée postérieure/area postrema).
- Atteinte médullaire (nécessite une atteinte médullaire à l'IRM s'étendant sur plus de 3 segments vertébraux consécutifs pour les myélites aiguës extensives, sur plus de 3 segments vertébraux consécutifs pour les atrophies médullaires focales chez des patients ayant une histoire clinique de poussée médullaire)[10].

Ces critères diagnostiques nous permettent de réaliser qu'il existe une hétérogénéité au sein des NMOSD. Il convient de noter que parmi les NMOSD AQP4-IgG séronégatives, certains présentent des anticorps anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) ayant des caractéristiques différentes de celles retrouvées chez les NMOSD avec anticorps anti-AQP4 (les hommes sont plus touchés, les poussées sont moins fréquentes et concernent habituellement les nerfs optiques et la partie caudale de la moëlle épinière, la récupération de ces dernières serait par ailleurs meilleure)[11].

Biologie

Anticorps anti-AQP4

Une majorité de patients atteints de NMOSD présentent une positivité pour les anticorps anti-AQP4[12].

Leur pathogénicité a été démontrée in vivo chez les rats, en induisant les mêmes lésions spécifiques du SNC que chez les humains[13].

L'AQP4 est une protéine de canal hydrique. Elle est exprimée de manière importante dans le SNC, spécialement au niveau des pieds astrocytaires du nerf optique, de la moëlle épinière, de l'hypothalamus et de l'area postrema. Cette protéine est présente sous 2 isoformes M1 et M23, dont le ratio M1/M23 est plus élevé dans les sites de prédilection de la maladie[14,15].

Le mécanisme aboutissant à l'apparition de ces anticorps n'est pas entièrement élucidé. Toutefois, il semblerait que dans un premier temps, les peptides de l'AQP4 soient reconnus par les lymphocytes T devenant ainsi des Lymphocytes T Helper 17 qui activeraient à leur tour les lymphocytes B, qui deviendraient des plasmablastes sécrétant des anticorps anti-AQP4 de type IgG1. Ce processus aurait lieu en dehors du SNC.

Le pied astrocytaire, constituant de la barrière hémato-encéphalique, est en lien étroit avec la lamina basale de l'endothélium, rendant le domaine extra-cellulaire des canaux AQP4 accessibles aux anticorps. Ceci déclenche ensuite une activation de la voie classique du complément par le C1q aboutissant à des lésions lytiques. Il existe par ailleurs une activation astrocytaire entrainant une réaction inflammatoire via le signalement NF-kB. L'activation du complément engendre une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, aboutissant à un afflux de leucocytes dont les polynucléaires éosinophiles (PNE) et neutrophiles (PNN) qui sont détéctés en grand nombre dans la LCR en phase aigue de la maladie (PNN et PNE > 5/mm^3, leucocytes > 50/mm^3).

Ces différents processus aboutissent à une démyélinisation, des lésions axonales et de la nécrose[16,17].

Anticorps anti-MOG

La MOG est une glycoprotéine membranaire spécifiquement exprimée dans le système nerveux central le plus souvent au niveau de la surface la plus externe de la gaine de myéline[18].

La physiopathologie des anticorps anti-MOG reste incertaine. Des titres élevés ont été retrouvé dans les populations pédiatriques et moins fréquemment dans les populations adultes atteintes d'encéphalomyélite aigue disséminée (ADEM), de sclérose en plaques (SEP), de NMOSD sans anticorps anti-AQP4 ainsi que dans certains cas isolés de nevrite optique ou de myélite transverse[19].

Les données de la littérature indiquent que les anticorps anti-MOG pourraient induire une cytotoxicité cellulaire médiée par les anticorps ainsi qu'une cytotoxicité médiée par le complément, à l'origine d'une démyélinisation ainsi que de lésions axonales[20].

Imagerie

Il existe par ailleurs des caractéristiques à la neuro-imagerie évocatrices de NMOSD décrites par l'équipe de Wingerchuk en 2015[10].

IRM médullaire en situation aiguë :

- Atteinte extensive longitudinale de myélite transverse : hypersignal T2 sur au moins 3 segments vertébraux, avec atteinte prédominante cordonale centrale et prise de contraste après injection de gadolinium sur les séquences T1. Il peut par ailleurs exister d'autres caractéristiques comme une extension rostrale de la lésion au tronc cérébral, ainsi qu'une hypointensité T1 correspondant aux régions en hyperintensité T2.

IRM médullaire en situation chronique :

- Atrophie extensive longitudinale sur au moins 3 segments vertébraux, avec ou sans anomalie de signal diffuse ou focale de la région atrophiée.

IRM nerf optique :

- Hypersignal T2 uni- ou bi-latéral, ou réhaussement au gadolinium du nerf optique ou du chiasma optique. Les lésions sont longues (plus de la moitié de la distance de l'orbite au chiasma) et postérieures.

IRM cérébrale :

- Hypersignaux T2 au niveau de la moëlle allongée dorsale (particulièrement de l'area postrema), souvent bilatéraux ou contigus à une atteinte de la moëlle cervicale haute.
- Atteinte périépendymaire du 4e ventricule au niveau du tronc cérébral ou du cervelet.
- Lésions de l'hypothalamus, thalamus ou périépendymaire du 3e ventricule.
- Lésions larges, confluentes, uni- ou bi-latérales sous-corticales ou de la substance blanche profonde.
- Atteinte de plus de la moitié de la longueur du corps calleux, diffuse, hétérogène ou oedémateuse.

- Atteinte longue des voies corico-spinales, uni- ou bi-latérales, atteignant de manière contiguë la capsule interne et le pédoncule cérébral.
- Atteintes extensives périépendymaires souvent associées à un réhaussement au gadolinium.

Pronostic

La maladie évolue habituellement par des poussées récurrentes. Celles-ci peuvent mettre en jeu le pronostic vital, notamment lors d'atteintes médullaires cervicales étendues. Les patients peuvent garder des séquelles de ces épisodes, notamment motrices, sensitives, optiques et vésico-sphinctériennes, qui en s'accumulant peuvent conduire à un état grabataire[4].

Une étude sur 71 patients atteints de NMO entre 1950 et 1997 retrouvait dans les formes récurrentes, un taux de mortalité proche d'un tiers, en lien essentiellement avec les poussées de myélite cervicale qui entrainaient des états de détresse respiratoire. Parmi les patients toujours vivants à la fin de l'étude, 60% avaient une acuité visuelle sur au moins un œil < 1/10, et 50% une mono- ou para-plégie[4]. Ces données sont en partie liées à l'arsenal thérapeutique limité dont nous disposions à l'époque. Une étude multicentrique sur 175 patients entre 2009 et 2011, avec une durée d'observation moyenne de 57.5 mois, rapportait un taux de mortalité de 6% avec une moyenne d'aggravation de l'Expanded Disability Status Scale (EDSS) de 0.65 par an[21]. La découverte de traitements de poussée ainsi que l'apparition de traitements de fond ont donc changé le pronostic de ces patients.

III - Traitements

Traitement de la poussée

Le traitement d'une poussée de NMO repose sur l'utilisation de corticoïdes, en général la Methylprenisolone à posologie de 1 gramme par jour, par voie intra-veineuse, sur 3 à 5 jours en fonction de l'effet et de la tolérance. Un patient ne répondant pas à ce traitement devrait bénéficier de 5 à 7 échanges plasmatiques[17,22]. Certaines études incitent à utiliser les corticoïdes et les échanges plasmatiques de manière concomittante[23].

Prévention des poussées

En raison des conséquences potentielles des poussées, la mise en place d'un traitement de fond est nécessaire, quel que soit le statut sérologique du patient[24].
Contrairement à la SEP, l'utilisation de traitements immunomodulateurs semble inefficace et pourrait même aggraver l'état des patients. Ce sont les immunosuppresseurs qui paraissent les plus efficaces[25]. Les plus couramment utilisés sont le Rituximab, l'Azathioprine et le Mycophenolate Mofetil[22].
Une étude comparant ces 3 traitements chez des patients atteints de NMO retrouvait une diminution plus importante du taux annuel de poussées sous Rituximab (de 2.89 à 0.33) et sous Mycophenolate Mofetil (de 2.61 à 0.33) par rapport à l'Azathioprine (de 2.26 à 0.63)[26]. Une autre étude, montrait une diminution plus importante du taux annuel de poussées chez les patients sous Rituximab (de 1.17 à 0.25) en comparaison à des patients traités par Mycophénolate Mofétil, Azathioprine ou Cyclophosphamide[27].

Mycophénolate Mofétil

Le Mycophénolate Mofétil est un inhibiteur réversible de l'Inosine Monophosphate Déshydrogénase, enzyme nécessaire à la synthèse de guanosine. Il agit comme un immunosuppresseur en entravant la synthèse des lymphocytes B et T[22].

D'après certaines études, cette molécule permettrait une diminution de la fréquence des poussées et stabiliserait ou diminuerait les séquelles neurologiques[28,29]. Des effets secondaires sont fréquemment rapportés, mineurs pour la plupart (troubles du transit, douleurs abdominales, nausées, céphalées), mais parfois plus graves (leucopénie, infections opportunistes)[22,29].

Azathioprine

L'Azathioprine agit sur la prolifération lymphocytaire par antagonisme purinique au niveau des ADN et ARN endogènes[22].

Son association avec la Prednisone à posologie de 2-3mg/kg/jour améliorerait l'EDSS et permettrait une diminution de la fréquence des poussées. Toutefois, il existe des problèmes de tolérance de ce traitement[30]. Les principaux effets secondaires sont l'apparition de nausées, de diarrhées, de leucopénie, d'une cytolyse hépatique. Il existe par ailleurs une augmentation du risque de lymphome[22].

Immunoglobulines intraveineuses

Bien que les mécanismes d'effet de ce traitement ne soient pas entièrement connus, il semblerait que l'efficacité soit due à des modulations de l'immunité cellulaire et humorale entrainant une diminution de l'inflammation, une inhibition de la production d'auto-anticorps ainsi qu'une modification du fonctionnement cytokininique et du complément[31,32].

Une étude récente suggère son efficacité dans le cadre des maladies associées aux anticorps anti-MOG[33].

Rituximab

Généralités et mécanisme d'action

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique humain-murin de type IgG1. Il a pour cible l'antigène de surface CD20 présents sur les lymphocytes du stade pré-B au stade B mémoire, mais aussi sur les lymphocytes B anormaux[34]. La fonction biologique exacte du CD20 est actuellement inconnue. Une hypothèse est qu'il agirait

en tant que canal calcique et régulerait les premières étapes de l'activation des lymphocytes B.

Le Rituximab agit via trois principaux modes d'action [35]:

- Cytotoxicité médiée par le complément, liée à la capacité de la portion Fc à fixer le C1q permettant l'activation du complément par sa voie classique.
- Cytotoxicité cellulaire médiée par les anticorps (ADCC).
- Apoptose induite.

L'effet du Riuximab dans les maladies auto-immunes pourrait être dû à deux effets essentiellement :

- Diminution du pool de cellules B progénitrices assurant le réapprovisionnement régulier en plasmocytes sécréteurs d'anticorps.
- Diminution de l'interaction lymphocytaire B et T aboutissant normalement à l'activation lymphocytaire T, puis à l'activation cytokinique et enfin à l'inflammation[36].

Application

Les molécules anti-CD20 ont initialement été utilisées pour le traitement de lymphomes B non Hodgkiniens chez les adultes[37], puis pour de multiples maladies auto-immunes dont la dermatomyosite et la polymyosite[38], la polyarthrite rhumatoïde[39], la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique[40]. Ces traitements anti-CD20 font émergence depuis les dernières années comme traitements de fond dans le domaine des pathologies inflammatoires du système nerveux central, notamment les NMOSD[41] et la SEP[42,43].

Posologie

En fonction des pratiques habituelles des équipes, dans le cadre des maladies associées aux anticorps anti-MOG et AQP4, la première administration de Rituximab se fait par voie intraveineuse à dose de 375 mg/m^2 par semaine durant 4 semaines[44] ou à dose de 1000mg à deux reprises, à deux semaines d'intervalle[39]. Les cures sont ensuite espacées à tous les 6 mois[41] ou réadministrées en cas de réemergence de lymphocytes B mémoires CD27 positifs[45].

Effets secondaires immunitaires

Une étude de cohorte récente a soulevé des problèmes de sécurité en lien avec l'utilisation des agents anti-CD20 comme traitement d'entretien de la SEP. En effet, en comparaison à d'autres traitements de fond, le Rituximab administré tous les 6 à 12 mois semble présenter un plus haut risque infectieux[46].

Dans différentes pathologies non-neurologiques, l'hypogammaglobulinémie et plus particulièrement la réduction des taux sériques d'immunoglobuline G se sont avérés être des facteurs prédictifs d'infection chez les patients sous Rituximab[47–51].

Effets secondaires infectieux

Le risque d'une hypogammaglobulinémie est la susceptibilité accrue aux infections notamment bactériennes à germes encapsulés (pneumocoque, méningocoque, haemophilius influenzae) ou atypiques (mycoplasma pneumoniae) fréquemment localisées au niveau pulmonaire, bronchique ou sinusien[52]. En outre, il existerait une susceptibilité accrue aux infections virales et fongiques.

Il convient de noter que le traitement anti-CD20 entrainerait une diminution des réponses humorales pour les antigènes auxquels le patient a déjà été exposé et parfois une absence de réponse pour les antigènes auxquels il n'a jamais été exposé[53].

Une étude récente a mis en évidence différents facteurs de risque infectieux chez les patients atteints de pathologie inflammatoire du SNC sous Rituximab : durée du traitement anti-CD20, le sexe masculin, le taux d'incapacité, un traitement précédent par immunosuppresseur, une lymphopénie et une hypogammaglobulinémie[54].

IV - Problématique

Les thérapeutiques anti-CD20 sont de plus en plus utilisées dans le cadre des pathologies inflammatoires du système nerveux central, notamment les maladies associées aux anticorps anti-AQP4 et anti-MOG. Toutefois, pour cette population présentant une vulnérabilité infectieuse, la sécurité d'utilisation de ces traitements au long cours reste à être établie.

De plus, des études récentes semblent montrer que l'hypogammaglobulinémie induite par le Rituximab est un facteur de risque important d'infection.

De ce fait, il semble necessaire de réaliser une étude à long terme s'intéressant au risque infectieux et d'hypogammaglobulinémie, ainsi que du potentiel lien entre ces derniers, chez les patients présentant des maladies associées aux anticorps anti-AQP4 et anti-MOG sous Rituximab.

ARTICLE OPEN ACCESS

Rituximab-Induced Hypogammaglobulinemia and Infections in AQP4 and MOG Antibody–Associated Diseases

Alexandre Avouac, MD, Adil Maarouf, MD, PhD, Jan-Patrick Stellmann, MD, PhD, Audrey Rico, MD, PhD, Clemence Boutiere, MD, Sarah Demortiere, MD, Romain Marignier, MD, PhD, Jean Pelletier, MD, PhD, and Bertrand Audoin, MD, PhD

Correspondence
Dr. Audoin
bertrand.audoin@ap-hm.fr

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8:e977. doi:10.1212/NXI.0000000000000977

Abstract

Objective
To determine the potential association between infections and rituximab (RTX)-induced hypogammaglobulinemia among patients with CNS inflammatory diseases.

Methods
We included in a prospective observational study all consecutive adults with aquaporin 4 (AQP4) or myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody–positive disorders treated with RTX. Dosing schedule was adapted to memory B-cell measurement.

Results
We included 48 patients (mean age 47 [SD: 14] years; 77% females; 31 AQP4 positive and 17 MOG positive). The median follow-up was 3.6 years (range: 0.9–8.1 years). The median number of RTX infusions was 8 (range: 2–14). The median dosing interval was 6 months (range: 1.7–13.7 months). Sixty-seven symptomatic infections (SIs) were observed in 26 of 48 (54%) patients, including 13 severe infections in 9 (19%). Urinary and lower respiratory tract infections were the most frequent, representing 42% and 21% of SI. At RTX onset, the immunoglobulin G (IgG) level was abnormal in 3 of 48 (6%) patients. After RTX, 15 (31%), 11 (23%), 3 (6%), and 0 of 48 patients showed sustained IgG level <7, <6, <4, and <2 g/L, respectively. On multivariate Cox proportional hazards analysis, the main variables explaining the risk of SI were the presence of urinary tract dysfunction (hazard ratio [HR] = 34, 95% CI 4–262, $p < 0.001$), the dosing intervals (HR = 0.98, 95% CI 0.97–0.99, $p < 0.001$), and the interaction between IgG level and urinary tract dysfunction (HR = 0.67, 95% CI 0.53–0.85, $p < 0.005$). IgG level <6 g/L during RTX was associated with male sex (HR = 4, 95% CI 1.4–11.4, $p < 0.01$) and previous immunosuppression (HR = 3.4, 95% CI 1.2–10, $p < 0.05$).

Conclusions
RTX used as maintenance therapy in CNS inflammatory diseases is frequently associated with reduced IgG level and increases the infection risk of the most vulnerable patients.

From the Service de Neurologie (A.A., A.M., C.B., S.D., J.P., B.A.), Pôle de Neurosciences Cliniques, and Département de Neuroradiologie (J.-P.S.), Hôpital de la Timone, APHM, Aix Marseille University; and Department of Neurology A (R.M.), Neurologic and Neurosurgical Hospital Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, Bron, France.

Go to Neurology.org/NN for full disclosures. Funding information is provided at the end of the article.

The Article Processing Charge was funded by the authors.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License 4.0 (CC BY-NC-ND), which permits downloading and sharing the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

Copyright © 2021 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology.

Glossary

AQP4 = aquaporin 4; **HR** = hazard ratio; **IgG** = immunoglobulin G; **MOG** = myelin oligodendrocyte glycoprotein; **NMOSD** = neuromyelitis optica spectrum disorder; **RTX** = rituximab.

B cell–depleting therapy with anti-CD20 drugs is now widely used in CNS inflammatory diseases including MS and aquaporin 4 (AQP4)-antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs). In CNS inflammatory diseases, B cell–depleting therapy is typically used as maintenance therapy, which contrasts with its use in many non-neurologic diseases, in which the therapy is usually used as a short-term remission-inducing agent.

Recently, a nationwide register-based cohort raised safety concerns related to the use of anti-CD20 agents as maintenance therapy in MS, demonstrating the highest risk of infection with rituximab (RTX) used every 6–12 months compared with other highly effective disease-modifying therapies.[1] Thus, the long-term safety of anti-CD20 agents used as maintenance therapy for CNS inflammatory diseases remains to be fully established. Particularly, mechanisms underlying infections associated with maintenance therapy with anti-CD20 agents must be identified. For non-neurologic diseases, including adult lymphoma and rheumatic diseases, hypogammaglobulinemia and especially reduced serum level of immunoglobulin G (IgG) have been found as an independent predictor of infections in patients receiving RTX.[2–6] Thus, guidelines have emerged for managing secondary hypogammaglobulinemia due to anti-CD20 therapy in autoimmune rheumatic diseases.[7]

Here, we report the safety data of a recent published prospective observational study comparing the medium-term efficacy of RTX used as maintenance therapy in AQP4-positive NMOSD and myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-associated disorders.[8] The objectives were twofold: to determine first the incidence and prognostic factor(s) of hypogammaglobulinemia in patients with CNS inflammatory diseases treated with RTX as a maintenance regimen and second the incidence and prognostic factor(s) of infections during this therapy.

Methods

Study Population and RTX Administration Scheme

From 2012, we prospectively included in an observational study all consecutive adults with MOG or AQP4 antibody disorders receiving RTX at the tertiary neuroinflammatory center of Marseille by using a standardized protocol (see Durozard et al.[8] for more details). Briefly, inclusion criteria were age >18 years, at least 1 demyelinating event of the CNS during the previous 18 months, positive for serum MOG or AQP4 antibody, and initiating RTX by an individualized dosing schedule adapted to memory B-cell measurement. The induction treatment consisted of 1,000 mg infused twice at a 2-week intervals or 375 mg/m^2 per week for 4 weeks. The maintenance regimen consisted of a single infusion of 1,000 mg. Infusions of RTX were guided by an individualized dosing schedule according to the frequency of reemerging memory B cells (CD27-positive B cells).[8]

Standard Protocol Approvals, Registrations, and Patient Consents

Each participant gave free and informed written consent for anonymized use of clinical, MRI and biological data for research purposes (NOMADMUS cohort). For the present study, only data for patients included before December 2018 are reported, and only data acquired before spring 2020 were analyzed. In case of immunoglobulin replacement, we stopped the analysis of the data at the date of initiation.

Medical Visits

Physical examination was performed at each RTX infusion, 3 months after each infusion, at each relapse, and in case of adverse events. At inclusion in the present prospective study, we gave all participants the phone number of our indoor neuroinflammatory unit, which is open 24 h/d and 7 d/wk. We informed each patient about the need to call the center in case of fever or new physical signs. At each visit to our center, at least every 3 months, the examination was performed by the same experienced neurologists (A.R., C.B., A.M., or B.A.) of the university hospital of Marseille (France). A prespecified protocol with directed questions was applied concerning the most frequent potential adverse event associated with RTX treatment, namely infection. Full clinical examination including temperature measurement was performed at each visit. All infections were noted and graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0: grade 1: asymptomatic, pathologic, or radiographic findings only; grade 2: localized, local, or noninvasive intervention indicated; grade 3: IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated, interventional radiology or operative intervention indicated; grade 4: life-threatening consequences (e.g., septic shock, hypotension, acidosis, and necrosis); and grade 5: death. Symptomatic infection (grade ≥2) was retained with only the following criteria: physical signs suggestive of infection associated with at least fever or positive radiographic or positive laboratory findings.

Immunoglobulin Measurement

The immunoglobulin level was measured at a single diagnostic laboratory (University Hospital of Marseille) before RTX onset and before each RTX infusion. We defined 4 categories of IgG level: normal level, ≥7 g/L; hypo-IgG level

1, 6–7 g/L; hypo-IgG level 2, 4–6 g/L; hypo-IgG level 3, 2–4 g/L, and hypo-IgG level 4, ≤2 g/L. We graded the serum IgG level after RTX onset on the basis of the nadir serum IgG concentration during follow-up. We also assessed the proportion of patients showing sustained decrease (maintenance at the same level), partial reversibility (increase to a higher level), or complete normalization. IgA and IgM levels were also measured (normal levels ≥0.7 and 0.4 g/L, respectively). We also assessed the proportion of patients showing sustained decrease (maintenance under the normal level) or complete normalization of levels.

Statistical Analysis

The proportions of patients with hypogammaglobulinemia before and after RTX onset were compared by the Fisher exact test. The risk of symptomatic infections was assessed with multivariate Cox proportional hazard models for recurrent events. Variables tested were disease duration and age at RTX onset, sex, existence of urinary tract dysfunction defined as the presence of urinary urgency and/or voiding difficulties, swallowing dysfunction, immunoglobulin levels, and dosing intervals. Patient ID was included as a cluster variable to account for intraindividual correlation of observations. A similar multivariate model was used to investigate the occurrence of reduced IgG level during RTX treatment. Here, we computed hazard ratios (HRs) and 95% CIs for the following variables at the onset of the RTX treatment: age, sex, disease duration, Expanded Disability Status Scale score, previous immunosuppressive therapy before RTX, RTX induction regime, and dosing intervals. $p < 0.05$ was considered statistically significant. All analyses were performed with Statistics in R v4.0.2, including the survival package.

Data Availability

All data analyzed during this study will be shared anonymized by reasonable request of a qualified investigator to the corresponding author.

Results

Study Population

We included 31 (65%) patients with AQP4 antibodies and 17 (35%) with MOG antibodies. Results related to the clinical response to RTX in both diseases were previously published[8] and are not reported here (table 1).

RTX was the first-line therapy for 34 of 48 (71%) patients. In other patients, previous treatment included mycophenolate mofetil (n = 6), azathioprine (n = 3), methotrexate (n = 2), cyclophosphamide (n = 2), interferon beta (n = 2), and teriflunomide, natalizumab, glatiramer acetate, dimethyl fumarate, and fingolimod (n = 1 each). The median follow-up after RTX initiation was 3.6 years (range 0.9–8.1 years). The median number of RTX infusions was 8 (range 2–14). The median and mean duration between 2 RTX infusions was 6 and 5.89 months, respectively (range 1.7–13.7 months). RTX was used as monotherapy in most patients. Steroids were associated with RTX in only 7 of 48 patients and were stopped in 5 of them after several months.

Incidence, Grade, and Type of Infections After RTX Onset

After RTX onset, we observed 67 symptomatic infections (grade ≥2) in 26 of 48 (54%) patients, including 13 severe infections (grade ≥3) in 9 (19%). The median number of symptomatic infections was 1 (range 0–10) per patient. The first symptomatic infection occurred at a median of 15 months (range 0–86 months) after RTX onset. The mean annual rate of symptomatic infections after RTX in the whole group was 0.28 (SD = 0.39). Urinary tract infections (n = 28) were the most frequent and represented 42% of all symptomatic infections. Lower respiratory tract infections (n = 14) represented the second most frequent infection type (21%). All patients presented fever and lower respiratory tract signs. Chest X-ray or CT scan was performed in 8 of 14 episodes and confirmed lower respiratory tract infection in all. Nine skin infections were diagnosed clinically and included erysipelas (n = 2); 1 each of impetigo, folliculitis, genital herpes simplex, and herpes zoster; and mycosis (n = 2). One case of cellulitis was diagnosed clinically and microbiologically. Upper respiratory tract infections (n = 9) included otitis media (n = 2) diagnosed clinically; sinusitis (n = 3) diagnosed clinically and radiographically; sinusitis (n = 1) diagnosed clinically, radiographically and microbiologically; dental abscess (n = 2) diagnosed clinically and radiographically; and pharyngitis (n = 1) diagnosed clinically and microbiologically. Gastrointestinal infections included abscess of the ileum (n = 1) diagnosed clinically and by CT scan and candida esophagitis (n = 1) diagnosed clinically and microbiologically. One case each of genital infection, enterovirus meningitis, enterovirus meningoencephalitis, and parvovirus B19 infection were diagnosed clinically and microbiologically (table 2).

Serious Adverse Events

In total, 15 serious adverse events occurred and included 13 serious infectious events, 1 case of agranulocytosis and 1 of Crohn disease.

Incidence of Hypogammaglobulinemia

Reduced IgG level <7 g/L (level ≥1) was present in 3 of 48 (6%) patients (4.71, 6.39, and 5.81 g/L, respectively) before RTX and occurred in 28 of 48 (58%) during RTX after a mean of 17 months (range 0–64) ($p < 0.0001$). During RTX, reduced IgG level <7 g/L was sustained in 15 of 48 (31%) patients, partially recovered in 7 of 48 (15%) and completely recovered in 6 of 48 (13%). Reduced IgG level <6 g/L (level ≥2) was observed in 20 of 48 (42%) patients after a mean of 14 months (0–64), was sustained in 11 of 48 (23%), partially recovered in 7 of 48 (15%), and completely recovered in 2 of 48 (4%). Reduced IgG level <4 g/L (level ≥3) was observed in 5 of 48 (10%) patients after a mean of 1.6 months (0–5), was sustained in 3 of 48 (6%), partially recovered in 2 of 48 (4%), and completely recovered in none (0%). Reduced IgG level

Table 1 Patient Characteristics (n = 48)

Characteristics	Value
Age, y, mean (SD)	46.6 (14)
Sex ratio (F/M)	3.4 (37/11)
Disease type, no. (%) of patients	
AQP4-positive NMOSD	31 (65)
MOG-associated disorder	17 (35)
Disease duration, y, median (range)	6.2 (1.8–35.1)
EDSS score, median (range)	2 (0–6.5)
Urinary tract dysfunction, no. (%) of patients	21 (44)
Swallowing dysfunction, no. (%) of patients	0 (0)
RTX as first-line therapy, no. (%) of patients	34 (71)
Previous treatment, no. (%) of patients	
Mycophenolate mofetil	6 (13)
Azathioprine	3 (6)
Methotrexate	2 (4)
Cyclophosphamide	2 (4)
Interferon beta	2 (4)
Teriflunomide	1 (2)
Natalizumab	1 (2)
Glatiramer acetate	1 (2)
Dimethyl fumarate	1 (2)
Fingolimod	1 (2)
No. of RTX infusions, median (range)	8 (2–14)
Duration between 2 RTX infusions, mo, median (range)	6 (1.7–13.7)
Follow-up after RTX initiation, y, median (range)	3.6 (0.9–8.1)

Abbreviations: AQP4 = aquaporin 4; EDSS = Expanded Disability Status Scale; MOG = myelin oligodendrocyte glycoprotein; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorder; RTX = rituximab.

<2 g/L (level 4) was not observed in any patients. Reduced IgM level (<0.4 g/L) was present in 1 of 48 (2%) patients (0.26 g/L) before RTX and 22 of 48 (46%) after RTX after a mean of 13 months (range 0–54) ($p < 0.0001$). After RTX, reduced IgM level (<0.4 g/L) recovered in 1 of 48 (2%) patients. Reduced IgA level (<0.7 g/L) was present in 3 of 48 (6%) patients (0.57, 0.28, and 0.46 g/L, respectively) before RTX and persisted in the same 3 patients after RTX (0.30, 0.12, and 0.34 g/L, respectively) (table 3).

Immunoglobulin replacement was started in 5 of 48 patients after a mean of 55 months (range: 24–95 months). In 3 patients, immunoglobulins replacement was started owing to severe hypogammaglobulinemia associated with 1 episode of infection. In the 2 remaining patients, hypogammaglobulinemia was not associated with infection but occurred in patients with MOG antibody–associated disorder. In these patients, we decided to initiate IV immunoglobulins for replacement but also as maintenance therapy according to the recent published results related to the limited clinical response to RTX of MOG-associated disease[8,9] and publications suggesting the efficacy of IV immunoglobulin in MOG antibody–associated disorder.[10]

Predictors of Symptomatic Infections After RTX

The main variables explaining the risk of symptomatic infections after RTX were the presence of urinary tract dysfunction (HR = 34, 95% CI 4–262, $p < 0.001$), the dosing intervals (HR = 0.98, 95% CI 0.97–0.99, $p < 0.001$), and the interaction between the IgG level and the presence of urinary tract dysfunction (HR = 0.67, 95% CI 0.53–0.85, $p < 0.005$). We did not use a cutoff for the IgG level in the model. IgG was

Table 2 Symptomatic Infections (Grade ≥2) After Rituximab

Type of infection	No. of episodes (%)
Urinary tract infections	28 (42)
Lower respiratory tract infections	14 (21)
Skin infections	10 (15)
Upper respiratory tract infections	9 (13)
Gastrointestinal infection	2 (3)
Enterovirus meningitis	1 (1.5)
Enterovirus encephalitis	1 (1.5)
Genital infection	1 (1.5)
Parvovirus B19	1 (1.5)
Total	67

included as a continuous variable. Applying a commonly used cutoff of 6 g/L to define hypogammaglobulinemia gives similar results. For patients with reduced IgG level <6 g/L after RTX (n = 20), the mean annual rate of symptomatic infections was 0.33 (SD = 0.52) before the emergence of reduced IgG level <6 g/L and was 1.1 (SD = 1.96) after.

Predictors of Hypogammaglobulinemia After RTX

We limited the analysis to potential predictors of reduced IgG level because only the IgG level interacted with the infection risk during RTX. The main variables explaining the risk of reduced IgG level <6 g/L after RTX onset were male sex (HR = 4, 95% CI 1.4–11.4, $p < 0.01$), previous immunosuppressive therapy before RTX (HR = 3.4, 95% CI 1.2–10, $p < 0.05$), and a trend for the dosing intervals (HR = 0.99, 95% CI 0.98–1, $p = 0.06$).

Discussion

In the present prospective study, patients with CNS inflammatory diseases treated with RTX used as maintenance therapy frequently showed reduced IgG level, which increased the risk of symptomatic infections of the most vulnerable patients. Male sex and the use of previous immunosuppressive therapy before RTX were the best predictors of reduced IgG level during RTX treatment.

Hypogammaglobulinemia after B cell–depleting therapy is now well recognized in patients with hematologic and autoimmune rheumatic diseases.[11] For patients with lymphoma, confounding factors such as chemotherapy, bone marrow transplantation, and lymphoma itself probably contribute to hypogammaglobulinemia after RTX. In contrast, in rheumatic and multisystem autoimmune diseases, RTX can be the main factor underlying hypogammaglobulinemia. In these diseases, the incidence of hypogammaglobulinemia is highly variable, ranging from 10% to 50% depending on the number of cycles and the disease. In fact, most studies have been retrospective, included patients with various RTX regimens and frequently associated other immunosuppressive drugs, which limits comparison.

In the present study, including mostly patients naive of immunosuppressive agents, the proportion of patients with persistent reduced IgG level <7, 6, and 4 g/L after RTX was 31%, 23%, and 6%, respectively. Few studies have provided data on the incidence of hypogammaglobulinemia during maintenance therapy with anti-CD20 agents for neuroinflammatory diseases. Pivotal randomized controlled trials of RTX and ocrelizumab have reported a low incidence of hypogammaglobulinemia during relatively short observational periods.[12–14] In the pivotal phase 2 study testing RTX in relapsing-remitting MS, 7.8% of patients showed hypogammaglobulinemia[12]: 2 infusions of RTX were administered at a 2-week interval and patients were followed for 12 months. In the phase 3 study testing ocrelizumab vs interferon beta-1a in relapsing-remitting MS, the incidence of hypogammaglobulinemia and reduced IgG level was 16.5% and 1.5% at 2 years after 4 doses at a 6-month interval.[13] In the phase 3 study testing ocrelizumab vs placebo in primary progressive MS, the incidence was 15.5% and 1.1%, respectively, at 2.5 years after 5 doses at a 6-month interval.[14] Recently, data were published from the 5-year open-label extension of the phase 3 study testing ocrelizumab vs interferon beta-1a in relapsing-remitting MS[15]: at 5 years, for 5.4% of the patients who completed the study (88.5%), the reduced IgG level was <5.68 g/L. Unfortunately, the study did not compare the incidence of reduced IgG level between patients who received ocrelizumab since the study onset (5 years) and after interferon beta-1a treatment (3 years). Moreover, a potential high incidence of reduced IgG level for patients who did not complete the study cannot be excluded. Nevertheless, potential generalization from randomized controlled trials is problematic because these studies subselected patients who tolerated the therapy,

Table 3 Reduced IgG Level After RTX Initiation

IgG level, g/L	Total (reduced IgG level at any time after RTX), no. (%) of patients	Sustained, no. (%) of patients	Partially recovered, no. (%) of patients	Completely recovered, no. (%) of patients
<7	28/48 (58)	15/48 (31)	NA	13/48 (27)
<6	20/48 (42)	11/48 (23)	7/48 (15)	2/48 (4)
<4	5/48 (10)	3/48 (6)	2/48 (4)	0/48 (0)
<2	0/48 (0)	0/48 (0)	0/48 (0)	0/48 (0)

Abbreviations: IgG = immunoglobulin G; NA = not applicable; RTX = rituximab.

whereas those with comorbidities or with previous treatment with immunosuppressive drugs were often excluded from trials. Therefore real-world data from cohort studies are necessary. Two real-word retrospective observational studies in patients with NMO receiving RTX demonstrated increased incidence of hypogammaglobulinemia close to the incidence we report.[16,17] For a group of 15 patients with NMOSD receiving a mean of 6 RTX infusions during a median of 70 months,[16] 73% showed reduced IgG level <7 g/L and 20% severe reduced IgG level, <4 g/L. Among 50 patients with NMOSD receiving RTX for several years, the proportion with hypogammaglobulinemia and reduced IgG level was 64% and 38%, respectively.[17] Probably that the relative long treatment period and the inclusion of patients with other immunosuppressive agents before RTX affect the incidence of reduced IgG level after RTX as evidenced here. Maintenance therapy with RTX during the long term may have a higher impact on humoral immunity because long-lived plasma cells that are not depleted by anti-CD20 therapies may depend on regular replenishment by the B-cell progenitor pool that is regularly depleted by maintenance therapy.

The second important result of the study relates to the high frequency of symptomatic and severe infections observed in 54% and 19% of patients, respectively. This high frequency is probably multifactorial. First, contrary to autoimmune rheumatic diseases, urinary tract or swallowing dysfunctions are common in patients with CNS inflammatory diseases and represent a major risk factor for infections. In the present study, urinary tract dysfunctions were present in 44% of patients, but no patient exhibited swallowing dysfunction. This finding explains why the presence of urinary tract dysfunction in patients was the main modulator of the infection risk in the present sample. Second, the reduced IgG level increased the risk of infection associated with the presence of urinary tract dysfunction. This interaction suggests that one of the most vulnerability factors of infection in neurologic patients represented by urinary tract dysfunction is modulated by RTX-induced hypogammaglobulinemia. The effect of RTX-induced hypogammaglobulinemia on the rate of infection was reported recently in 2 retrospective studies including large cohorts of patients with autoimmune rheumatic diseases[2] and CNS inflammatory diseases.[18] Similarly, these studies revealed an association between the reduced IgG level and the rate of infection. In patients with CNS inflammatory diseases, Vollmer et al.[18] found several other factors associated with risk of infection, including duration of RTX therapy, male sex, increased disability, prior exposure to immunosuppression, and lymphopenia. In the present study, prior exposure to immunosuppression and male sex were associated with only reduced IgG level during RTX treatment but not infection risk. These discrepancies are probably due to the limited sample size and the high homogeneity of the clinical characteristics of patients in our study. Particularly, most patients were included at the onset of the disease, received RTX as first-line therapy, and exhibited limited disability.

Finally, we evidenced that dosing intervals of RTX interacted with the risk of symptomatic infections and the risk of reduced IgG level. Patients with shorter dosing intervals due to earlier reemergence of memory B cells had a higher risk of symptomatic infection probably due to a higher risk of reduced IgG level. This suggests that extending dosing of anti-CD20 agents could improve their safety. In AQP4-positive NMOSD, intensive maintenance regimen with anti-CD20 agents seems necessary because relapses can occur when memory B cells are slightly repopulated,[8,19–21] but in MS, extending dosing of RTX is associated with a low risk of relapse or MRI activity, as suggested by recent studies.[22,23] Future prospective studies performed in large sample are required to confirm that extending dosing of anti-CD20 agents could improve safety in MS without significant loss of efficacy.

This prospective study confirms the safety signal reported recently in a large retrospective study relative to the infectious risk associated with anti-CD20 agents used as maintenance therapy in CNS inflammatory diseases.[1] Importantly, the present study showed that reduced level of IgG induced by anti-CD20 agents contributes to the emergence of infections and that the risk of infections is associated with dosing intervals.

Study Funding

No targeted funding reported.

Disclosure

All authors certify that there is no financial interest related to this study. Go to Neurology.org/NN for full disclosures.

Publication History

Received by *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation* September 25, 2020. Accepted in final form February 5, 2021.

Appendix Authors

Name	Location	Contribution
Alexandre Avouac, MD	La Timone Hospital, Aix-Marseille University, France	Major role in the acquisition of data
Adil Maarouf, MD, PhD	La Timone Hospital, Aix-Marseille University, France	Drafting/revision of the manuscript for content, including medical writing for content, and analysis or interpretation of data
Jan-Patrick Stellmann, MD, PhD	La Timone Hospital, Aix-Marseille University, France	Analysis or interpretation of data
Audrey Rico, MD, PhD	La Timone Hospital, Aix-Marseille University, France	Study concept or design
Clemence Boutiere, MD	La Timone Hospital, Aix-Marseille University, France	Study concept or design
Sarah Demortiere, MD	La Timone Hospital, Aix-Marseille University, France	Study concept or design
Romain Marignier, MD, PhD	Pierre Wertheimer Hospital, Lyon, France	Study concept or design
Jean Pelletier, MD, PhD	La Timone Hospital, Aix-Marseille University, France	Study concept or design
Bertrand Audoin, MD, PhD	La Timone Hospital, Aix-Marseille University, France	Drafting/revision of the manuscript for content, including medical writing for content; study concept or design; and analysis or interpretation of data

References

1. Luna G, Alping P, Burman J, et al. Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, natalizumab, rituximab, and injectable therapies. JAMA Neurol 2020;77:184–191.
2. Md Yusof MY, Vital EM, McElvenny DM, et al. Predicting severe infection and effects of hypogammaglobulinemia during therapy with rituximab in rheumatic and musculoskeletal diseases. Arthritis Rheumatol 2019;71:1812–1823.
3. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. Arthritis Rheumatol 2010;62:2625–2632.
4. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. JAMA Netw Open 2018;1:e184169.
5. Boleto G, Avouac J, Wipff J, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia during rituximab maintenance therapy in rheumatoid arthritis: a 12-year longitudinal multicenter study. Semin Arthritis Rheum 2018;48:149–154.
6. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13:106–111.
7. Wijetilleka S, Jayne D, Mukhtyar C, Karim MY. Iatrogenic antibody deficiency from B-cell targeted therapies in autoimmune rheumatic diseases. Lupus Sci Med 2019;6:e000337.
8. Durozard P, Rico A, Boutiere C, et al. Comparison of the response to rituximab between myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibody diseases. Ann Neurol 2020;87:256–266.
9. Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: an international study of 121 patients. Mult Scler Relat Disord 2020;44:102251.
10. Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. Neurology 2020;95:e111–e120.
11. Sacco KA, Abraham RS. Consequences of B-cell-depleting therapy: hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. Immunotherapy 2018;10:713–728.
12. Hauser SL, Arnold DL, Fox RJ, Sarkar N, Smith CH. B-cell depletion with rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis. N Engl J Med 2008;358:676–688.
13. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2017;376:221–234.
14. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med 2017;376:209–220.
15. Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, et al. Five-years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. Neurology 2020;95:e1854–e1867.
16. Marcinnò A, Marnetto F, Valentino P, et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018;5:e498.
17. Tallantyre EC, Whittam DH, Jolles S, et al. Secondary antibody deficiency: a complication of anti-CD20 therapy for neuroinflammation. J Neurol 2018;265:1115–1122.
18. Vollmer BL, Wallach AI, Corboy JR, Dubovskaya K, Alvarez E, Kister I. Serious safety events in rituximab-treated multiple sclerosis and related disorders. Ann Clin Transl Neurol 2020;7:1477–1487.
19. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. Arch Neurol 2011;68:1412–1420.
20. Kim SH, Huh SY, Lee SJ, Joung A, Kim HJ. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. JAMA Neurol 2013;70:1110–1117.
21. Kim SH, Jeong IH, Hyun JW, et al. Treatment outcomes with rituximab in 100 patients with neuromyelitis optica: influence of *FCGR3A* polymorphisms on the therapeutic response to rituximab. JAMA Neurol 2015;72:989–995.
22. Maarouf A, Rico A, Boutiere C, et al. Extending rituximab dosing intervals in patients with MS during the COVID-19 pandemic and beyond? Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7:e825.
23. Baker D, Pryce G, James LK, Marta M, Schmierer K. The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk: benefit balance in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2020;44:102279.

Neurology®
Neuroimmunology
& Neuroinflammation

Rituximab-Induced Hypogammaglobulinemia and Infections in AQP4 and MOG Antibody–Associated Diseases

Alexandre Avouac, Adil Maarouf, Jan-Patrick Stellmann, et al.

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8;
DOI 10.1212/NXI.0000000000000977

This information is current as of March 15, 2021

Updated Information & Services	including high resolution figures, can be found at: http://nn.neurology.org/content/8/3/e977.full.html
References	This article cites 23 articles, 3 of which you can access for free at: http://nn.neurology.org/content/8/3/e977.full.html##ref-list-1
Permissions & Licensing	Information about reproducing this article in parts (figures,tables) or in its entirety can be found online at: http://nn.neurology.org/misc/about.xhtml#permissions
Reprints	Information about ordering reprints can be found online: http://nn.neurology.org/misc/addir.xhtml#reprintsus

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm is an official journal of the American Academy of Neurology. Published since April 2014, it is an open-access, online-only, continuous publication journal. Copyright Copyright © 2021 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology.. All rights reserved. Online ISSN: 2332-7812.

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY®

VI - Article (Version française)

Abstract

Objectif : Déterminer s'il existe une potentielle association entre les infections et l'hypogammaglobulinémie induite par le Rituximab (RTX) chez les patients atteints de maladie inflammatoire du système nerveux central (SNC).

Méthodes : Dans cette étude observationnelle prospective, nous avons inclus tous les adultes consécutifs ayant une maladie associée aux anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) ou Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) traités par RTX. La fréquence d'administration du traitement était adaptée à la mesure des lymphocytes B mémoire.

Résultats : Nous avons inclus 48 patients (âge moyen de 47 [DS:14] ans; 77% de femmes; 31 patients ayant des anticorps anti-AQP4; 17 patients ayant des anticorps anti-MOG). La durée moyenne de suivi était de 3,6 années [valeurs limites : 0,9-8,1]. Le nombre médian de perfusions de RTX était de 8 [valeurs limites : 2-14]. L'intervalle median entre deux cures était de 6 mois [valeurs limites : 1,7-13,7]. 67 infections symptomatiques (IS) ont été observées chez 26 des 48 patients (54%), dont 13 infections sévères chez 9 d'entre eux (19%). Les infections urinaires et respiratoires basses étaient les plus fréquentes, représentant respectivement 42 et 21% des IS. A l'initiation du RTX, le taux d'IgG était anormal chez 3 des 48 patients (6%). Après RTX, 15 (31%), 11 (23%), 3 (6%) et 0 des 48 patients avaient une diminution soutenue du taux d'IgG respectivement <7, <6, <4 et <2g/L. Sur une analyse multivariée des risques proportionnels de Cox, les variables expliquant le plus le risque d'IS étaient la présence de troubles vésico-sphinctériens (HR=34, IC:2-262, p<0,001), les intervalles intercures (HR=0,98, IC:0,97-0,99, p<0,001) et l'association du taux d'IgG avec des troubles vésico-sphinctériens (HR=0,67, CI:0,53-0,85, p<0,005). Un taux d'IgG <6g/L pendant le traitement par RTX était associé au sexe masculin (HR=4, IC 95%:1,4-11,4, p<0,01) et à une prise de traitement immunosuppresseur dans le passé (HR=3,4, IC:1,2-10, p<0,05).

Conclusion : L'utilisation du RTX au long cours dans les maladies inflammatoires du SNC est fréquemment associée à des taux abaissés d'IgG ainsi qu'à une augmentation du risque infectieux chez les patients les plus vulnérables.

Introduction

Les thérapies anti-CD20, induisant une déplétion lymphocytaire B, sont largement utilisées dans les pathologies inflammatoires du système nerveux central (SNC) comme la sclérose en plaques (SEP) et les maladies du spectre de la neuromyélite optique (NMOSD) associées aux anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4). Ces thérapies induisant une déplétion lymphocytaire B sont typiquement utilisées en tant que traitements d'entretien dans les maladies inflammatoires du SNC, ce qui contraste avec leur utilisation en tant qu'agents induisant une rémission à court terme dans de nombreuses maladies non-neurologiques.

Récemment, une étude de cohorte basée sur un registre national a soulevé des problèmes de sécurité en lien avec l'utilisation des agents anti-CD20 en traitement d'entretien de la SEP. En effet, en comparaison à d'autres traitements de fond très efficaces, le Rituximab (RTX) administré tous les 6 à 12 mois semble présenter un plus haut risque infectieux.[46] Ainsi, la sécurité à long terme des agents anti-CD20 utilisés comme traitements d'entretien dans les maladies inflammatoires du SNC reste à être pleinement établie. En particulier, les mécanismes expliquant les infections liées à ces traitements doivent être identifiés. Dans les pathologies non-neurologiques, parmi lesquelles le lymphome de l'adulte et certaines pathologies rhumatologiques, l'hypogammaglobulinémie, et plus particulièrement la réduction des taux sériques d'immunoglobuline G (IgG), se sont avérés être des facteurs prédictifs d'infection chez les patients sous RTX.[47–51] C'est ainsi que sont nées des lignes de conduite pour les pathologies rhumatologiques auto-immunes concernant la prise en charge de l'hypogammaglobulinémie secondaire aux anti-CD20.[55]

Nous rapportons ici les données de sécurité d'une étude observationnelle prospective récemment publiée, comparant l'efficacité à moyen terme du RTX en tant que traitement de fond des NMOSD associés aux anticorps anti-AQP4 et des maladies associées aux anticorps anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG).[56] Les objectifs de notre travail étaient doubles: Premièrement, déterminer l'incidence et le(s) facteur(s) prédictif(s) d'une hypogammaglobulinémie chez les patients ayant une maladie inflammatoire du SNC recevant un traitement d'entretien par RTX. Deuxièmement, déterminer l'incidence et le(s) facteur(s) prédictif(s) d'infection au cours de ce traitement.

Matériel et méthodes

Population à l'étude et schéma d'administration du RTX

A partir de 2012, nous avons inclus dans une étude observationnelle prospective tous les adultes ayant une maladie associée aux anticorps anti-MOG et AQP4 sous RTX suivis dans le centre de neuroinflammation tertiaire de Marseille, en utilisant un protocole standardisé (voir Durozard et al.[56] pour plus de détails). Les critères d'inclusion étaient un âge > 18 ans, au moins un évènement démyélinisant du SNC dans les 18 derniers mois, la présence dans le sérum d'anticorps anti-MOG ou AQP4 et la mise en place d'un traitement par RTX selon un protocole individualisé, adapté au dosage des lymphocytes B mémoires. Le traitement d'induction consistait soit en deux perfusions de 1000mg espacées de deux semaines, soit en une perfusion de 375mg/m² par semaine pendant 4 semaines. Le traitement d'entretien consistait en une perfusion unique de 1000mg. La fréquence des perfusions était adaptée à la réémergence des lymphocytes B mémoire (lymphocytes B CD27 positifs).[56]

Protocole standard d'approbation, enregistrements et consentement du patient

Chaque participant a donné un consentement libre et éclairé pour l'utilisation anonymisée des données cliniques, IRM et biologiques à des fins de recherche (cohorte NOMADMUS). Dans cette étude, nous avons uniquement rapporté les données de patients inclus avant Décembre 2018 et analysé les données recueillies avant le printemps 2020. Lorsqu'une une supplémentation par immunoglobulines était mise en place, nous arrêtions l'analyse des données à la date de l'initiation.

Visites médicales

Un examen clinique a été réalisé à chaque perfusion de RTX, 3 mois après, à chaque nouvelle poussée et en cas d'apparition d'événements indésirables. Lors de l'inclusion dans cette étude prospective, nous avons donné le numéro de téléphone de notre service—ouvert 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7—à tous les participants. Nous les avons informés de la nécessité d'appeler le centre en cas de fièvre ou d'apparition de nouveaux symptômes. A chaque visite, au moins tous les 3 mois, l'examen clinique était réalisé par le même neurologue expérimenté (AR, CB, AM ou BA) du Centre Hospitalo-Universitaire de Marseille (France). Selon un protocole pré-défini, un questionnaire était réalisé concernant les effets indésirables potentiels les plus

fréquemment associés au traitement par RTX, à savoir les infections. Un examen clinique complet, dont une prise de température, était également réalisé à chaque venue. Toutes les infections étaient notées et classées selon Critères Communs de Terminologie des Effets Indésirables (CTCAE) v4.0: grade 1 : asymptomatique, résultats pathologiques ou radiologiques uniquement; grade 2 : indication à une prise en charge localisée, locale ou non-invasive; grade 3 : indication à un traitement par antibiotique, antifongique ou antiviral par voie intraveineuse; grade 4 : engagement du pronostic vital (par exemple : choc septique, hypotension, acidose, nécrose); grade 5 : mort. Le diagnostic d'infection symptomatique (grade ≥ 2) était retenu sur les critères suivants: signes cliniques évocateurs d'une infection associés soit à de la fièvre, soit à des résultats radiographiques ou biologiques positifs.

Dosage des immunoglobulines

Les taux d'immunoglobulines étaient mesurés dans le même laboratoire (Centre Hospitalo-Universitaire de Marseille), avant la mise en place du traitement par RTX et avant chaque perfusion. Nous avons défini 4 niveaux d'IgG : taux normal, ≥7 g/L; hypo-IgG grade 1, 6-7 g/L; hypo-IgG grade 2, 4-6 g/L; hypo-IgG grade 3, 2-4 g/L et hypo-IgG grade 4 ≤ 2 g/L. Le taux d'IgG était gradé après initiation du RTX sur la base du nadir de concentration sérique d'IgG durant le suivi. Nous avons également évalué la proportion de patients présentant une diminution soutenue (maintien à un même niveau), une réversibilité partielle (augmentation à un niveau supérieur) ou une normalisation complète. Les taux d'IgA et IgM étaient aussi mesurés (taux normaux ≥ 0,7 et 0,4 g/L, respectivement). Nous avons également évalué la proportion de patients présentant une diminution soutenue (maintien en dessous du taux normal) ou une normalisation complète de ces taux.

Analyse statistique

La proportion de patients avec une hypogammaglobulinémie avant et après initiation du RTX a été comparée par le test exact de Fisher. Le risque d'infection symptomatique était évalué par les modèles multivariés à risque proportionnels de Cox pour les événements récurrents. Les variables testées étaient la durée de la maladie et l'âge lors de l'initiation du RTX, le sexe, l'existence de troubles vésico-sphinctériens (définis comme la présence d'urgences urinaires et/ou de difficultés mictionnelles), de troubles de la deglutition, les taux d'immunoglobulines et les intervalles intercures. L'ID

du patient était inclue comme une variable cluster pour tenir compte de la correlation intraindividuelle des observations. Un modèle multivarié similaire était utilisé pour étudier l'apparition d'une diminution du taux d'IgG durant le traitement par RTX. Lors de l'initiation du traitement par RTX, nous avons calculé des Hazard Ratios (HRs) et les Intervalles de Confiance 95% (IC) pour les variables suivantes : âge, sexe, durée de la maladie, score EDSS (Expanded Disability Status Scale), traitement immunosuppresseur précédent la mise sous RTX, protocole d'induction du RTX et intervalles intercures. P<0,05 était considéré comme statistiquement significatif. Toutes les analyses ont été réalisées en utilisant *Statistics in R v4.0.2*, dont le *survival package*.

Disponibilité des données

L'auteur correspondant pourra partager toutes les données analysées au cours de cette étude, de manière anonymisée, sur demande justifiée d'un enquêteur qualifié.

Résultats

Population à l'étude (Tableau 1)

Nous avons inclus 31 (65%) patients avec des anticorps anti-AQP4 et 17 (35%) avec des anticorps anti-MOG. Les résultats concernant la réponse clinique au RTX dans ces deux pathologies ont été publiés précédemment[56], et ne sont par rapportés ici.

Le RTX était le traitement de première ligne pour 34 des 48 (71%) patients. Les autres patients avaient précédemment été traités par mycophénolate mofétil (n=6), azathioprine (n=3), methotrexate (n=2), cyclophosphamide (n=2), interferon beta (n=2) et teriflunomide, natalizumab, acétate de glatiramère, diméthyle fumarate et fingolimod

(n=1 pour chacun). La durée de suivi médiane après initiation du RTX était de 3,6 années (valeurs limites : 0,9-8,1). Le nombre médian de perfusions de RTX était de 8 (valeurs limites : 2-14). Les durées médiane et moyenne entre 2 perfusions de RTX étaient respectivement de 6 et 5,89 mois (valeurs limites : 1,7-13,7). Le RTX était utilisé
en monothérapie chez la plupart des patients. Une corticothérapie était associée au RTX chez 7 des 48 patients et arrêtée au bout de quelques mois chez 5 d'entre eux.

Incidence, grade et type d'infections après initiation du RTX (tableau 2)

Après initiation du RTX, nous avons observé 67 infections symptomatiques (grade ≥ 2) chez 26 des 48 (54%) patients, dont 13 infections sévères (grade ≥ 3) chez 9 des 48 (19%) patients. Le nombre médian d'infections symptomatiques était de 1 (valeurs limites : 0-10) par patient. La première infection symptomatique avait lieu en médiane 15 mois (valeurs limites : 0-86) après initiation du RTX. La moyenne annuelle d'infections symptomatiques après RTX sur l'ensemble du groupe était de 0,28 (DS=0,39). Les infections des voies urinaires (n=28) étaient les plus fréquentes et représentaient 42% de toutes les infections symptomatiques. Les infections respiratoires basses (n=14) représentaient le deuxième type d'infection le plus frequent (21%). Pour retenir ce diagnostic, de la fièvre et des signes cliniques d'infection respiratoire basse devaient être présents. Une radiographie pulmonaire ou un scanner thoracique a été effectué pour 8 des 14 épisodes, confirmant une infection respiratoire basse dans chacun de ces cas. Des infections cutanées (n=9) ont été diagnostiquées cliniquement parmi lesquelles des erysipèles (n=2), des mycoses (n=2), un impetigo, une folliculite, une infection génitale herpétique et un zona. Un cas de cellulite a été diagnostiqué cliniquement et microbiologiquement. Des infections ORL (n=9) ont été observées, dont des otites moyennes aiguës (n=2) diagnostiquées cliniquement; des sinusites (n=3) diagnostiquées cliniquement et radiologiquement; une sinusite diagnostiquée cliniquement, radiologiquement et microbiologiquement; des abcès dentaires (n=2) diagnostiqués cliniquement et radiologiquement; et une phraryngite diagnostiquée cliniquement et microbiologiquement. Des infections gastro-intestinales (n=2) ont été observées, dont un abcès iléal diagnostiqué cliniquement et par scanner abdominal et une oesophagite à Candida Albicans diagnostiquée cliniquement et microbiologiquement. Par ailleurs, il y a eu un cas d'infection génitale, de méningite à entérovirus, de méningo-encéphalite à entérovirus et d'infection à

Parvovirus B19 diagnostiquées cliniquement et microbiologiquement pour chacune d'entre elles.

Evénements indésirables graves

15 événements indésirables graves ont eu lieu, dont 13 infections graves, un cas d'agranulocytose et un cas de maladie de Crohn.

Incidence de l'hypogammaglobulinémie (tableau 3)

Un taux abaissé d'IgG < 7 g/L (grade ≥ 1) était présent chez 3 des 48 (6%) patients (4,71, 6,39 et 5,81 g/L respectivement) avant RTX et est apparu chez 28 des 48 (58%) patients durant le traitement par RTX, après 17 mois en moyenne (valeurs limites : 0-64) (p<0,0001). Durant le traitement par RTX, un taux abaissé d'IgG < 7g/L de manière soutenue était observé chez 15 des 48 (31%) patients, partiellement réversible chez 7 des 48 (15%) et complètement réversible chez 6 des 48 (13%). Un taux abaissé d'IgG < 6g/L (grade ≥ 2) était observé chez 20 des 48 (42%) patients après 14 mois en moyenne (valeurs limites : 0-64), de manière soutenue chez 11 des 48 (23%), partiellement réversible chez 7 des 48 (15%) et complètement reversible chez 2 des 48 (4%). Un taux d'IgG < 4g/L (grade ≥3) était observé chez 5 des 48 (10%) patients, après 1.6 mois en moyenne (valeurs limites : 0-5), de manière soutenue chez 3 des 48 (6%), partiellement reversible chez 2 des 48 (4%) et complètement reversible chez aucun d'entre eux (0%). Un taux abaissé d'IgG < 2 g/L (grade 4) n'a été observé chez aucun patient. Un taux abaissé d'IgM (<0,4 g/L) était present chez 1 des 48 (2%) patients (0,26 g/L) avant RTX et chez 22 des 47 (46%) après 13 mois en moyenne (valeurs limites : 0-54) (p<0,0001). Après RTX, une normalisation du taux d'IgM a été observée chez 1 des 48 (2%) patients. Un taux abaissé d'IgA (<0,7 g/L) était présent chez 3 des 48 (6%) patients (0,57, 0,28 et 0,46 g/L respectivement) avant RTX et a persisté chez ces 3 mêmes patients après RTX (0,30, 0,12 et 0,34 g/L, respectivement).

Un traitement substitutif par immunoglobulines intraveineuses a été débuté chez 5 des 48 patients après 55 mois en moyenne (valeurs limites : 24-95). Chez 3 des patients, ce traitement a été débuté en raison d'une hypogammaglobulinémie sévère associée à un épisode infectieux. Chez les 2 autres, l'hypogammaglobulinémie n'était pas associée à une infection mais était apparue chez des patients présentant une maladie

associée aux anticorps anti-MOG. Chez eux, nous avons débuté des immunoglobulines intraveineuses à la fois à visée substitutive et comme traitement de fond. En effet, des informations récemment publiées suggèrent une réponse clinique limitée des patients ayant une maladie associée aux anticorps anti-MOG sous RTX.[56,57] De plus, des travaux suggèrent une efficacité des immunoglobulines intraveineuses dans ces mêmes pathologies.[33]

Facteurs prédictifs d'infections symptomatiques sous RTX

Les principales variables prédictives du risque d'infection symptomatique sous RTX étaient la présence de troubles vésico-sphinctériens (HR=34, IC: 4-262, p<0,001), les intervalles intercures (HR=0,98, IC: 0,97-0,99, p<0.001) et l'association du taux d'IgG avec la présence de troubles vésico-sphinctériens (HR=0,67, IC: 0,53-0,85, p<0,005). Nous n'avons pas utilisé de cut-off pour le taux d'IgG dans ce modèle. Ce dernier était considéré comme une variable continue. L'utilisation du cut-off habituel de 6 g/L pour définir l'hypogammaglobulinémie donnait des résultats similaires. Chez les patients avec un taux abaissé d'IgG < 6 g/L après RTX (n=20), le taux annuel moyen d'infections symptomatiques était de 0,33 (SD=0,52) avant l'émergence d'une hypo-IgG < 6 g/L et de 1,1 (SD=1,96) après.

Facteurs prédictifs d'hypogammaglobulinémie sous RTX

Nous avons limité notre analyse aux potentiels facteurs prédictifs de baisse du taux d'IgG. En effet, ce dernier était le seul à avoir un lien avec le risque d'infection sous RTX. Les principales variables prédictives du risque de diminution du taux d'IgG < 6 g/L sous RTX étaient le sexe masculin (HR=4, IC: 1,4-11,4, p<0,01), un traitement immunosuppresseur précédent le RTX (HR=3,4, IC: 1,2-10, p<0,05) et les intervalles intercures de manière non significative (HR=0,99, IC: 0,98-1, p=0,06).

Discussion

Dans cette étude prospective, les patients ayant une maladie inflammatoire du SNC bénéficiant d'un traitement de fond par RTX avaient fréquemment un taux abaissé d'IgG, augmentant le risque d'infection symptomatique chez les plus vulnérables d'entre eux. Le sexe masculin et l'utilisation précédente d'un traitement

immunosuppresseur étaient les meilleurs facteurs prédictifs d'une baisse du taux d'IgG au cours du traitement par RTX.

L'hypogammaglobulinémie consécutive à l'utilisation d'agents induisant une déplétion lymphocytaire B est désormais bien reconnue chez les patients atteints de pathologie hématologique ou rhumatologique auto-immune.[58] Pour ceux atteints de lymphome, il existe des facteurs de confusion comme la chimiothérapie, la greffe de moëlle et le lymphome lui-même, qui contribuent probablement à l'hypogammaglobulinémie observée après RTX. En revanche, dans les maladies rhumatologiques et systémiques auto-immunes, le RTX pourrait être le principal facteur expliquant l'hypogammaglobulinémie. Son incidence est très variable, pouvant aller de 10 à 50% en fonction du nombre de cures et de la maladie sous-jacente. Il convient de souligner que la plupart des études dont sont tirées les informations précédentes sont retrospectives. De plus, les patients sont traités par des protocoles variés de RTX, fréquemment associés à d'autres traitements immunosuppresseurs, ce qui limite leur comparabilité.

Dans notre étude prospective, nous avons inclus des patients naïfs de traitements immunosuppresseurs pour la plupart. La proportion de patients avec un taux abaissé d'IgG <7, 6 et 4 g/L de manière persistante après RTX était respectivement de 31%, 23% et 6%. Peu d'études ont fourni des données, dans le cadre de pathologies neuroinflammatoires, sur l'incidence de l'hypogammaglobulinémie au cours du traitement d'entretien par anti-CD20. Des études-pivot contrôlées et randomisées du RTX et de l'ocrelizumab ont rapporté une incidence basse de l'hypogammaglobulinémie, et ce durant des périodes d'observation relativement courtes.[42,43,59] Dans l'étude pivot de phase 2 testant le RTX dans la SEP récurrente-rémittente, 7,8% des patients ont développé une hypogammaglobuliémie:[59] 2 cures de RTX étaient administrées à un intervalle de 2 semaines et les patients étaient suivis pendant 12 mois. Dans l'étude de phase 3 testant l'ocrelizumab versus interferon beta-1a dans la SEP récurrente-rémittente, l'incidence de l'hypogammaglobulinémie et de la diminution du taux d'IgG était de 16,5% et de 1,5% à 2 ans, après 4 cures à 6 mois d'intervalle.[42] Dans l'étude de phase 3 testant l'ocrelizumab versus placebo dans la SEP primaire progressive, l'incidence était respectivement de 15,5% et de 1,1% à 2,5 ans, après 5 cures à 6 mois d'intervalle.[43] Récemment, des données ont été publiées

à partir de l'extension en ouvert de 5 ans de l'étude de phase 3 testant l'ocrelizumab versus interferon beta-1a dans la SEP récurrente-rémittente:[60] à 5 ans, 5,4% des patients ayant terminé l'étude (88,5%) avaient un taux abaissé d'IgG <5,68 g/L. Malheureusement, l'étude n'a pas comparé l'incidence de la réduction du taux d'IgG entre les patients ayant été traités par ocrelizumab pendant 5 ans et ceux n'en ayant reçu que pendant 3 ans (traitement initial par interferon beta-1a pendant les 2 premières années). De plus, nous ne pouvons pas exclure une potentielle incidence élevée de taux abaissé d'IgG chez les patients n'ayant pas terminé l'étude. Ensuite, une généralisation à partir de ces essais contrôlés randomisés semble problématique. D'une part, en raison de la sélection de patients tolérant bien le traitement. D'autre part, du fait de l'exclusion fréquente de patients présentant des comorbidités ou ayant précédemment reçu des traitements immunosuppresseurs. Des données issues d'études de cohorte en situation réelle semblent donc nécessaires. Deux études rétrospectives observationnelles en situation réelle s'intéressant aux patients atteints de NMO traités par RTX ont montré une incidence accrue d'hypogammaglobulinémie proche de celle que nous rapportons.[61,62] La première a étudié un groupe de 15 patients atteints de NMOSD recevant en moyenne 6 cures de RTX durant une médiane de 70 mois. 73% d'entre eux ont présenté une diminution du taux d'IgG < 7g/L et 20% une diminution sévère < 4g/L.[61] La seconde a étudié 50 patients atteints de NMOSD recevant du RTX pendant plusieurs années. La proportion de ceux ayant présenté une hypogammaglobulinémie et une reduction du taux d'IgG était de 64% et 38% respectivement.[62] Il est probable que la période de traitement relativement longue ainsi que l'inclusion de patients ayant précédemment reçu d'autres immunosuppresseurs aient eu une influence sur la diminution du taux d'IgG après RTX. Un traitement au long cours par RTX pourrait donc avoir un effet plus important sur l'immunité humorale. En effet, le traitement anti-CD20 n'induirait pas directement une diminution des plasmocytes à longue durée de vie, mais diminuerait le pool de cellules B progénitrices assurant leur répprovisionnement régulier.

Le deuxième résultat important de notre étude concerne la fréquence élevée des infections symptomatiques et sévères observées chez 54% et 19% des patients, respectivement. Cette fréquence élevée est multifactorielle. Premièrement, contrairement aux pathologies rhumatologiques auto-immunes, les troubles vésico-sphinctériens et de la déglutition sont fréquents chez les patients ayant des

pathologies inflammatoires du SNC, ce qui représente un risque majeur d'infection. Dans notre étude, 44% des patients présentaient des troubles vésico-sphinctériens mais aucun n'avait de troubles de la deglutition. Cela explique pourquoi la présence de troubles vésico-sphinctériens était le principal facteur prédictif de risque infectieux dans notre échantillon. Deuxièmement, un taux d'IgG bas associé à la présence de troubles vésico-sphinctériens augmentait le risque d'infection. Cette intéraction nous suggère que l'un des principaux facteurs de vulnérabilité infectieuse de patients atteints de pathologies neurologiques, à savoir les troubles vésico-sphinctériens, est affecté par l'hypogammaglobulinémie induite par le RTX. L'effet de cette dernière sur la fréquence des infections a récemment été rapportée dans deux larges études de cohorte rétrospectives de patients atteints de pathologies auto-immunes rhumatologiques[47] et inflammatoires du SNC.[54] De manière similaire, ces études ont montré une association entre la réduction du taux d'IgG et de la fréquence des infections. Chez les patients avec des pathologies inflammatoires du SNC, l'équipe de Vollmer et al.[54] a mis en évidence d'autres facteurs associés au risque infectieux, dont la durée du traitement par RTX, le sexe masculin, le taux d'incapacité, un traitement précédent par immunosuppresseur et la lymphopénie. Dans notre étude, un traitement précédent par immunosuppresseur et le sexe masculin étaient associés à la réduction du taux d'IgG au cours du traitement par RTX mais pas au risque infectieux. Ces différences sont probablement dues à la taille limitée de notre échantillon et à l'homogénéité importante des caractéristiques cliniques de nos patients. En particulier, la plupart d'entre eux ont été inclus au début de leur maladie, ont reçu du RTX comme traitement de première ligne et avaient un faible taux d'incapacité.

Enfin, nous avons mis en évidence que les intervalles intercures de RTX influençaient le risque d'infection symptomatique et de diminution du taux d'IgG. Les patients qui avaient des intervalles intercures plus courts en raison d'une réémergence précoce des lymphocytes B mémoires présentaient un risque plus élevé d'infection symptomatique, probablement en lien avec un risque plus élevé de diminution du taux d'IgG. Cela suggère que l'augmentation des intervalles intercures des anti-CD20 pourrait améliorer leur sécurité d'utilisation. Toutefois, un traitement par cures rapprochées semble nécessaire dans la cadre des NMOSD AQP4 positives car des poussées peuvent avoir lieu dès qu'il existe une repopulation discrète des lymphocytes B mémoire.[56,63–65] En revanche, dans la SEP, une augmentation des intervalles

intercures semble associée à un faible risque de poussée ou d'activité à l'IRM comme suggéré par des études récentes.[66,67] D'autres études prospectives de plus grande envergure sont nécessaires afin de confirmer que l'augmentation des intervalles intercures des traitements anti-CD20 pourrait améliorer leur sécurité d'utilisation dans la SEP, sans baisse d'efficacité.

Notre étude prospective confirme l'alerte de sécurité rapportée récemment dans une large étude rétrospective s'intéressant au risque infectieux lié à l'utilisation des anti-CD20 en traitement d'entretien dans les maladies inflammatoires du SNC.[46] En particulier, notre travail montre qu'une diminution du taux d'IgG induit par les anti-CD20 a un impact sur l'apparition d'infections et que le risque infectieux est associé à la durée des intervalles intercures.

Annexes

Tableau 1 : Caractéristiques de la population (n=48)

Caractéristiques	Valeurs
Age, années (DS)	46,6 (14)
Sex ratio (F/M)	3,4 (37/11)
Type de pathologie, no.(%) de patients	
NMOSD AQP4-positifs	31 (65%)
Maladie associée aux anti-MOG	17 (35%)
Durée de la maladie, médiane, âge (valeurs limites)	6,2 (1,8–35,1)
Score EDSS, médiane (valeurs limites)	2 (0–6,5)
Troubles vésico-sphinctériens, no.(%) de patients	21 (44%)
Troubles de la déglutition, no.(%) de patients	0 (0%)
RTX comme première ligne no.(%) de patients	34 (71%)
Traitement précédent, no.(%) de patients	
Mycophénolate mofétil	6 (13%)
Azathioprine	3 (6%)
Methotrexate	2 (4%)
Cyclophosphamide	2 (4%)
Interferon beta	2 (4%)
Teriflunomide	1 (2%)
Natalizumab	1 (2%)
Acétate de glatiramère	1 (2%)
Diméthyle fumarate	1 (2%)
Fingolimod	1 (2%)
Nombre de cure de RTX, médiane (valeurs limites)	8 (2–14)
Durée entre 2 perfusions de RTX, médiane, mois (valeurs limites)	6 (1,7–13,7)
Durée de suivi après initiation du RTX, médiane, années (valeurs limites)	3,6 (0,9–8,1)

Abréviations: AQP4 = Aquaporin 4, MOG = Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein, NMOSD = Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, RTX = Rituximab, EDSS = Expanded Disability Status Scale.

Tableau 2 : Infections symptomatiques (grade ≥ 2) après RTX

Type d'infection	**Nombre d'épisodes, no. (%)**
Infections urinaires	28 (42%)
Infections respiratoires basses	14 (21%)
Infections cutanées	10 (15%)
Infections ORL	9 (13%)
Infections gastro-intestinales	2 (3%)
Méningite à entérovirus	1 (1,5%)
Encéphalite à entérovirus	1 (1,5%)
Infection génitale	1 (1,5%)
Parvovirus B19	1 (1,5%)
Total	**67**

Tableau 3 : Diminution du taux d'IgG après initiation du RTX

Taux d'IgG (g/L)	**Total (Taux d'IgG abaissé à n'importe quel moment après initiation du RTX)** no. (%) de patients	**Soutenu** no. (%) de patients	**Réversibilité partielle** no. (%) de patients	**Réversibilité complète** no. (%) de patients
< 7	28/48 (58%)	15/48 (31%)	NA	13/48 (27%)
< 6	20/48 (42%)	11/48 (23%)	7/48 (15%)	2/48 (4%)
< 4	5/48 (10%)	3/48 (6%)	2/48 (4%)	0/48 (0%)
< 2	0/48 (0%)	0/48 (0%)	0/48 (0%)	0/48 (0%)

Abréviations : IgG = Immunoglobulines G, RTX = Rituximab, NA = Non Applicable

VII - References

1. Devic E. Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. *Bull Med Paris* 1894;**8**:1033–1034.

2. Gault F. De la neuromyélite optique aiguë. *Thèse: Faculté de Médecine et de Pharmacie* 1894.

3. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation* 2013;**10**:1-12.

4. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;**53**:1107–1107.

5. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet* 2004;**364**:2106–2112.

6. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;**66**:1485–1489.

7. 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* 2015;**2015**:1–8.

8. Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum: Aquaporin-4-IgG Seroprevalence. *Ann Neurol* 2016;**79**:775–783.

9. Matiello M, Kim HJ, Kim W, et al. Familial neuromyelitis optica. *Neurology* 2010;**75**:310–315.

10. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;**85**:177–189.

11. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody- positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014;**82**(6):474-481.

12. Houzen H, Kondo K, Niino M, et al. Prevalence and clinical features of neuromyelitis optica spectrum disorders in northern Japan. *Neurology* 2017;**89**:1995–2001.

13. Bradl M, Misu T, Takahashi T, et al. Neuromyelitis optica: Pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol* 2009;**66**:630–643.

14. Matiello M, Schaefer-Klein J, Sun D, Weinshenker BG. Aquaporin 4 Expression and Tissue Susceptibility to Neuromyelitis Optica. *JAMA Neurol* 2013;**70**:1118-1125.

15. Saini H, Fernandez G, Kerr D, Levy M. Differential expression of aquaporin-4 isoforms localizes with neuromyelitis optica disease activity. *J Neuroimmunol* 2010;**221**:68–72.

16. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurol* 2007;**6**:805-815.

17. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc* 2017;**92**:663–679.

18. Iglesias A, Bauer J, Litzenburger T, Schubart A, Linington C. T- and B-cell responses to myelin oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Glia* 2001;**36**:220–234.

19. Reindl M, Di Pauli F, Rostásy K, Berger T. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nat Rev Neurol* 2013;**9**:455–461.

20. Zhou D, Srivastava R, Nessler S, et al. Identification of a pathogenic antibody response to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 2006;**103**:19057–19062.

21. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 2012;**9**:1-17.

22. Sherman E, Han MH. Acute and Chronic Management of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Curr Treat Options Neurol* 2015;**17**:1-14.

23. Abboud H, Petrak A, Mealy M, Sasidharan S, Siddique L, Levy M. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler J* 2016;**22**:185–192.

24. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Opt in Neurol* 2008;**10**:55-56.

25. Papeix C, Vidal J-S, Seze JD, et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler J* 2007;**13**:256–259.

26. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of Relapse and Treatment Failure Rates Among Patients With Neuromyelitis Optica: Multicenter Study of Treatment Efficacy. *JAMA Neurol* 2014;**71**:324-330.

27. Torres J, Pruitt A, Balcer L, Galetta S, Markowitz C, Dahodwala N. Analysis of the treatment of neuromyelitis optica. *J Neurol Sci* 2015;**351**:31–35.

28. Huh S-Y, Kim S-H, Hyun J-W, et al. Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol* 2014;**71**:1372-1378.

29. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, et al. Treatment of Neuromyelitis

Optica With Mycophenolate Mofetil. *Arch Neurol* 2009;**66**:1128-1133.

30. Elsone L, Kitley J, Luppe S, et al. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler J* 2014;**20**:1533–1540.

31. Baerenwaldt A, Biburger M, Nimmerjahn F. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulins. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;**6**:425–434.

32. Yu Z, Lennon VA. Mechanism of Intravenous Immune Globulin Therapy in Antibody-Mediated Autoimmune Diseases. *N Engl J Med* 1999;**340**:227–228.

33. Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology* 2020;**95**:e111-e120.

34. Onrust SV, Lamb HM, Barman Balfour JA. Rituximab. *Drugs* 1999;**58**:79–88.

35. Renaudineau Y, Devauchelle-Pensec V, Hanrotel C, Pers J-O, Saraux A, Youinou P. Monoclonal anti-CD20 antibodies: Mechanisms of action and monitoring of biological effects. *Joint Bone Spine* 2009;**76**:458–463.

36. Taylor RP, Lindorfer MA. Drug Insight: the mechanism of action of rituximab in autoimmune disease—the immune complex decoy hypothesis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;**3**:86–95.

37. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003;**22**:7359–7368.

38. Noss EH, Hausner-Sypek DL, Weinblatt ME. Rituximab as Therapy for Refractory Polymyositis and Dermatomyositis. *J Rheumatol* 2006;**33**:1021-1026.

39. Edwards JCW, Szechinski J, Emery P, Shaw T. Efficacy of B-Cell–Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004;**350**:2572-2581.

40. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2014;**371**:1771–1780.

41. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology* 2011;**76**:1310–1315.

42. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;**376**:221–234.

43. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;**376**:209–220.

44. Maloney DG, Neidhart JA, Janakiraman N, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) Anti-

CD20 Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Relapsed Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1997;**90**:2188-2195.

45. Kim S-H, Huh S-Y, Lee SJ, Joung A, Kim HJ. A 5-Year Follow-up of Rituximab Treatment in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol* 2013;**70**:1110-1117.

46. Luna G, Alping P, Burman J, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol* 2020;**77**:184-191.

47. Md Yusof MY, Vital EM, McElvenny DM, et al. Predicting Severe Infection and Effects of Hypogammaglobulinemia During Therapy With Rituximab in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2019;**71**:1812–1823.

48. Gottenberg J-E, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;**62**:2625–2632.

49. Barmettler S, Ong M-S, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open* 2018;**1**:e184169.

50. Boleto G, Avouac J, Wipff J, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia during rituximab maintenance therapy in rheumatoid arthritis: A 12-year longitudinal multi-center study. *Semin Arthritis Rheum* 2018;**48**:149–154.

51. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of Hypogammaglobulinemia in Patients Receiving Rituximab and the Use of Intravenous Immunoglobulin for Recurrent Infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;**13**:106–111.

52. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy* 2005;**94**:S1-S63.

53. van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH, van Oers MHJ. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood* 2002;**100**:2257–2259.

54. Vollmer BL, Wallach AI, Corboy JR, Dubovskaya K, Alvarez E, Kister I. Serious safety events in rituximab-treated multiple sclerosis and related disorders. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;**7**:1477–1487.

55. Wijetilleka S, Jayne D, Mukhtyar C, Karim MY. Iatrogenic antibody deficiency from B-cell targeted therapies in autoimmune rheumatic diseases. Lupus Sci Med 2019;**6**:e000337.

56. Durozard P, Rico A, Boutiere C, et al. Comparison of the Response to Rituximab between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibody Diseases. *Ann Neurol* 2020;**87**:256–266.

57. Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: An international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord* 2020;**44**:102251.

58. Sacco KA, Abraham RS. Consequences of B-cell-depleting therapy: hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. *Immunotherapy* 2018;**10**:713–728.

59. Hauser SL, Arnold DL, Fox RJ, Sarkar N, Smith CH. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2008;**358**:676-688.

60. Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, et al. Five-years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology* Epub 2020 Jul 20.

61. Marcinnò A, Marnetto F, Valentino P, et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* 2018;**5**:e498.

62. Tallantyre EC, Whittam DH, Jolles S, et al. Secondary antibody deficiency: a complication of anti-CD20 therapy for neuroinflammation. *J Neurol* 2018;**265**:1115–1122.

63. Kim S-H, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated Treatment With Rituximab Based on the Assessment of Peripheral Circulating Memory B Cells in Patients With Relapsing Neuromyelitis Optica Over 2 Years. *Arch Neurol* 2011;**68**:1412-1420.

64. Kim S-H, Huh S-Y, Lee SJ, Joung A, Kim HJ. A 5-Year Follow-up of Rituximab Treatment in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol* 2013;**70**:1110-1117.

65. Kim S-H, Jeong IH, Hyun J-W, et al. Treatment Outcomes With Rituximab in 100 Patients With Neuromyelitis Optica: Influence of *FCGR3A* Polymorphisms on the Therapeutic Response to Rituximab. *JAMA Neurol* 2015;**72**:989-995.

66. Maarouf A, Rico A, Boutiere C, et al. Extending rituximab dosing intervals in patients with MS during the COVID-19 pandemic and beyond? *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* 2020;**7**:e825.

67. Baker D, Pryce G, James LK, Marta M, Schmierer K. The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk: Benefit balance in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* Epub 2020 Jun 8.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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(e) 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 moeurs.

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre