



**HAL**  
open science

# Efficacité et tolérance des anti-CD20 dans la sclérose en plaques

Marine Perriguet

► **To cite this version:**

Marine Perriguet. Efficacité et tolérance des anti-CD20 dans la sclérose en plaques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03403536

**HAL Id: dumas-03403536**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03403536v1>**

Submitted on 26 Oct 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

**Efficacité et tolérance des anti-CD20 dans la sclérose en plaques**

# **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 7 Octobre 2021**

**Par Madame Marine PERRIGUEY**

**Née le 27 janvier 1995 à Valence (26)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de NEUROLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur PELLETIER Jean</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur AUDOIN Bertrand</b>	<b>Directeur</b>
<b>Monsieur le Professeur FAIVRE Anthony</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur (MCU-PH) MAAROUF Adil</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur RICO Audrey</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur BOUTIERE Clémence</b>	<b>Assesseur</b>





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Efficacité et tolérance des anti-CD20 dans la sclérose en plaques**

# **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 7 Octobre 2021**

**Par Madame Marine PERRIGUEY**

**Née le 27 janvier 1995 à Valence (26)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de NEUROLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur PELLETIER Jean</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur AUDOIN Bertrand</b>	<b>Directeur</b>
<b>Monsieur le Professeur FAIVRE Anthony</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur (MCU-PH) MAAROUF Adil</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur RICO Audrey</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur BOUTIERE Clémence</b>	<b>Assesseur</b>



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Assesseurs :</b>		
➤ 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



### ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

### ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> 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	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		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  
VIALETES 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	VIALETES 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

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

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
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)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
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  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (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	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	<i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry	JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTHET Marc	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence	LE CORROLLER Thomas
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BERBIS Julie	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier	MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BOYER Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	OLIVE Daniel
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	OLLIVIER Matthieu
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	OUAFIK L'Houcine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	PADOVANI Laetitia
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric	

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	TURRINI Olivier
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine	VALERO René
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	VAROQUAUX Arthur Damien
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	VELLY Lionel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	VEY Norbert
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VIDAL Vincent
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VIENS Patrice
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VILLANI Patrick
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VITON Jean-Michel
PHAM Thao	SCAVARDA Didier	VITTON Véronique
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric	VIVIER Eric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor	XERRI Luc
POINSO François	SIMON Nicolas	
RACCAH Denis	STEIN Andréas	
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal	
REGIS Jean	THUNY Franck	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick	
RICHERI Raphaëlle	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-TEMPS

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre



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

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

## 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

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
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)

**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)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (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)

**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)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (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)

**CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702**

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)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-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 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)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

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 PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)  
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (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)

**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)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (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)

**GENETIQUE 4704**

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

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

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

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

**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)

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

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

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601****HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

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

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)

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

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

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703****MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

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

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

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905****MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

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

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

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

*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)

**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 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

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 1/11/2020)

**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)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (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)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502****PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401****PHYSIOLOGIE 4402**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903****PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302****RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre***THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

PETIT Philippe (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)



# Remerciements

## Aux membres du jury

Au Pr PELLETIER, merci de me faire l'honneur de présider ma thèse, pour votre enseignement et votre soutien au cours de mon internat. Merci pour le semestre passé dans votre service.

Au Pr AUDOIN, sans qui cette thèse n'existerait pas, merci pour votre patience, votre bienveillance à tout égard, vos qualités humaines et pédagogiques. Enumérer l'ensemble des questions posées et des mails envoyés ferait doubler le nombre de pages de cette thèse, en bref merci pour tout le temps précieux que vous m'avez accordé. Ce fut un honneur et une fierté de vous avoir comme directeur de thèse.

Au Dr MAAROUF, merci pour ton aide généreuse et efficace tout le long de ce travail, pour tes lumières en informatique, pour ta réactivité et ta disponibilité et surtout merci pour ta bonne humeur communicative.

Au Dr RICO, merci pour tous tes mails et ton accompagnement au cours de ce travail, mais surtout merci d'être un exemple pour moi de ce qu'est un bon neurologue.

Au Dr BOUTIERE, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, pour ton accompagnement et ton soutien tout le long de mon semestre dans le service.

Au Pr FAIVRE, merci de me faire l'honneur d'être dans mon jury de thèse. J'ai beaucoup apprécié passer un semestre dans votre service avec toute votre équipe, j'ai appris beaucoup de votre enseignement. Ce stage restera certainement l'un des meilleurs de mon internat.

## A mes co-internes

A la meilleure des promotions de neurologie, à mes trois (quatre) co-internes que j'ai rencontré au début de l'internat, vous êtes devenus de véritables amis.

A Zélia, alias la poulette, merci pour ton enthousiasme à toute épreuve, merci pour cette première année d'internat passée à tes côtés, pour ces petites courses à pied et ces soirées à l'internat. Je suis heureuse de te compter parmi mes amis aujourd'hui.

A Clémence, alias la reine des karaokés, merci pour tes talents de chanteuse, tes apéros Chardonnay, et ton caractère affirmé qui font de toi l'amie que j'adore.

A JD, alias le Corse, merci d'être toujours prêt à aider, tu es un ami sur lequel on peut compter, sauf lorsqu'il s'agit de pagailler sur un canoé...

A Cécile, qui est pour moi l'adoptée de la promotion, l'interne des îles. Merci d'avoir choisi de faire un tour à Marseille et d'avoir agrandi notre promotion pendant quelques semestres, garde pour toujours ta bonne humeur et ta gentillesse, et à bientôt à la Réunion.

Merci à tous mes autres co-internes que j'ai pu croiser au cours de mon internat : Léa, Etienne, Alexandre A., Vincent, Bérengère, Florent, Tanguy, Fred, Valentin, Marine, Julie R., Julie P., Salomé, Camille, Luce, Marie, Lisa, Alexandre G., Constance, Hélène, Sacha.

A Bastieng, le cousing même si je ne suis plus sûre de te reconnaître avec tes cheveux plus longs que les miens sache que je suis contente que tu te sois égaré quelques mois en neurologie à mes côtés. Tu es plutôt un type bien et je suis heureuse que tu sois devenu mon ami.

A Jeanne et Thibault pour ce semestre en épileptologie qui a été mémorable, sans oublier notre chère Paola. Merci pour cette ambiance géniale tout au long de ces 6 mois, c'était un plaisir de travailler avec vous.

A Léon, Benjamin, Laure, Mathilde et Victoria merci pour ces semestres partagés.

A mes assistants :

A tous mes assistants qui ont su m'accompagner, m'aider tout au long de l'internat, à leur bienveillance et leur gentillesse : Stephan, Charline, Noelle, Marie, Ludivine, et Sofiene, un grand MERCI !

### Aux différentes équipes médicales de mes différents semestres :

Au Pr AZULAY, et à toute son équipe médicale, mention spéciale pour le Dr FLUCHERE qui a été le premier modèle que j'ai eu en arrivant en tant qu'interne, merci.

A l'équipe médicale de Toulon, Pr FAIVRE, Dr QUESNEL, Dr GAZZOLA, Dr SAHUC, Noelle, et Marie S., merci pour votre accueil chaleureux, votre apprentissage précieux et pour ce semestre dans la bonne humeur. Ce fut un plaisir de partager ce stage avec vous tous.

Au Pr ATTARIAN et à toute son équipe médicale, merci pour ce semestre et pour tout ce que j'ai pu apprendre au cours de ce stage.

Au Pr BARTOLOMEI et à toute son équipe médicale bienveillante, merci pour ce stage qui a été une véritable découverte de l'épileptologie.

A l'équipe médicale du Centre St Martin Camoins, merci pour votre accueil dans votre monde de la rééducation, et pour tout le savoir que vous avez partagé avec moi. Merci à Rémi, Fabrice, Maxime, Vincent, Sylvie, Jeanne.

Merci à Gloria et Hélène pour votre accueil bienveillant dans votre service. Merci à Emilie pour ces dernières semaines passées avec toi qui furent un véritable plaisir, je te souhaite tout le bonheur pour la suite.

Merci à Anne et à Karine pour m'avoir montré ce que voulait dire être un bon médecin, altruiste, empathique, investi et compétent. Ce fut un plaisir et un honneur de partager un moment à vos côtés dans le cadre de ma formation d'interne.

### Aux personnels paramédicaux :

Merci à tous les infirmiers, aides-soignants, kinésithérapeutes et l'ensemble des soignants qui sont dévoués à leur métier et nous accompagnent dans notre travail d'interne au quotidien. Mention spéciale à Gaele, Marie-Jo, Sofia, Timidou, Cindy, Stéphane, et Karima pour leur aide au cours de mon internat.

### A ma famille

A mon père, ma mère, mon frère et ma sœur, les cinq doigts d'une même main. A nos différences, à nos imperfections, à notre amour inconditionnel qui font notre force.

Cette thèse vous est dédiée, vous qui êtes les personnes les plus importantes à mes yeux, vous qui m'avez permis d'être là où je suis aujourd'hui.

Paps, merci pour tes mots justes et vrais, pour ton humour, et pour être toujours présent lors de mes innombrables moments de doute et de remise en question avec autant de patience et d'amour. Tu es un modèle au quotidien de force et de courage, tu es le pilier central de notre famille, le meilleur père dont je pouvais rêver. C'est bien peu de mots en comparaison à tout ce que tu m'as apporté depuis ma naissance. Je t'aime papa.

Mums, tu es la personne la plus gentille et généreuse que je connaisse, tu es ma maman d'amour, la personne qui m'a élevée, qui m'a accompagnée pendant toutes ces années dans une abnégation qui n'a pas d'égale. Merci pour ta patience et ta douceur, merci d'être mon réconfort au quotidien, merci pour toutes les fois où fille ingrate, j'oublie de te remercier pour ta présence. Merci de voir toujours le meilleur en tout le monde et d'avoir fait de tes trois enfants ce que nous sommes aujourd'hui. Je t'aime maman.

Toms, même si parfois nos conversations sont bien silencieuses, tu es la personne que j'admire le plus pour ton courage, ta détermination, tes connaissances astronomiques en culture générale, ta sensibilité et ton intelligence rare. Merci d'être mon grand frère avec tes qualités et tes défauts, merci de faire partie de notre famille. Je t'aime mon frère.

Cams, merci d'éclairer mes journées par ton positivisme constant et ta bonne humeur. Tu es un modèle pour moi de confiance en soi et de lâcher-prise. Toi et moi nous sommes bien différentes, mais tu es la personne en qui j'ai le plus confiance, tu es ma confidente, mon bras droit et ma force. Je serai toujours là à tes côtés. Je t'aime ma sœur.

A mon oncle Manu, et mes tantes Josiane et Brigitte, merci pour votre bienveillance et pour faire partie de cette grande famille.

A mon cousin Alexandre, pour toutes nos courses parcourues et celles à venir, pour notre passion commune qui nous a liés, à ce premier semi qu'on a couru ensemble et qui restera gravé dans ma mémoire.

A mes cousines, Céline, Vanessa, Ophélie, Clarisse, merci de faire partie de ma vie.  
A ma Louna et ma Jelly, pour leur tendresse pure, pour leur loyauté, pour leur amour désintéressé, pour toutes ces qualités qui n'ont d'égales chez les humains.

### A mes amis

A Julie, à notre longue et précieuse amitié. A nos années collège et lycée, à nos périples en Suède et à Londres, à ton soutien, et tes encouragements, merci.

A Plo, à nos passions pour le sport, l'aventure et la campagne Cévennoise, à nos soirées tisanes telles des mémés sans ride, à nos ballets de danse aux sourires d'enfer, merci d'être un exemple de force et de détermination pour moi.

A Laurène, merci de m'avoir tendu la main le premier jour au lycée, et d'avoir été depuis une amie en or. Merci pour ta joie de vivre que tu partages généreusement, pour ton humour grandiloquent et attachant, pour nos soirées rosé pamplemousse et nos week-ends de sudistes telles des cagoles. A la meilleure radiologue apprentie de Lorraine !

A Charlotte, à nos six années d'externat, à nos souvenirs de danseuses, nos vacances espagnoles et à tous ces moments passés ensemble. La vie peut parfois prendre des chemins différents mais notre amitié restera toujours chère à mon cœur.

A Olwen, Yannick, André, Paul-Emile, Nico, Acquier, Herzog, Dédé, Joanna, Paul, Emilie, Ezgu, Milène et Clara, merci pour ces moments passés ensemble.

A Quentin, merci d'avoir fait apparition dans ma vie et de l'avoir bouleversée à jamais...  
A notre aventure qui commence, à notre chemin à parcourir...

**Thèse : « Efficacité et tolérance des anti-CD20 dans la sclérose  
en plaques »**

Liste des abréviations.....	3
Introduction.....	5
Principe du système immunitaire.....	6
Introduction aux anticorps monoclonaux anti-CD20.....	10
I-Historique des anti-CD20.....	10
II-Mécanismes d'action des anti-CD20.....	11
III-Usages des anti-CD20 dans les pathologies non neurologiques.....	12
IV-Usages des anti-CD20 dans les pathologies neurologiques.....	20
V-Enjeu de l'utilisation des anti-CD20 : tolérance à courts, moyens et longs termes.....	28
Problématique.....	36
Article version anglaise.....	38
Abstract.....	39
Introduction.....	40
Methods.....	40
Results.....	42
Discussion.....	44
Figure.....	45
Table.....	47
Article version française.....	48
Résumé.....	48
Introduction.....	49

<b>Méthodologie.....</b>	<b>49</b>
<b>Résultats.....</b>	<b>51</b>
<b>Discussion.....</b>	<b>53</b>
<b>Figure.....</b>	<b>54</b>
<b>Tableau.....</b>	<b>56</b>
<b>Discussion.....</b>	<b>57</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>61</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>63</b>

## Liste des abréviations

- ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
- Anti-AQP4 : anti-aquaporine 4
- Anti-CCP : anti-protéines citrullinés
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- BCP : « B-cell precursor » précurseur de la lignée B
- BCR : « B-cell receptor », récepteur des LB
- CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
- CTLA4 : cytotoxic-T-lymphocyte-associated protein 4, antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique
- FR : facteur rhumatoïde
- FDA : Food and Drug Administration, administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments
- FcG : fragment c gamma
- FCGR : récepteur au fragment C gamma
- Ig : immunoglobuline
- IL : interleukine
- LED : lupus érythémateux disséminé
- LB : lymphocytes B
- LT : lymphocytes T
- L NK : lymphocytes natural killer
- LNH : lymphomes non Hodgkiniens
- MOGAD : maladie à anticorps anti-MOG
- MAI : myasthénie auto-immune
- NMO : neuromyéélite optique



- NMOSD : maladie du spectre des NMO
- OCR : Ocrélizumab
- PIDC : polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique
- PR : polyarthrite rhumatoïde
- PTI : purpura thrombopénique immunologique
- RCP : réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- RTX : Rituximab
- SEP : sclérose en plaques
- SFSEP : Société Francophone de la Sclérose En Plaques
- SNC : Système nerveux central
- TCR : « T-cell receptor », récepteur des LT
- TNF : Tumor Necrosis Facteur, facteur tumoral nécrotique

## Introduction

Le fonctionnement de tout organisme est sous-tendu par l'existence de plusieurs systèmes composés de forces agonistes et antagonistes en équilibre. Par exemple, lorsque l'on veut fléchir le coude, le biceps se contracte alors que le triceps se relâche, l'équilibre entre ces deux muscles antagonistes est déplacé de telle façon que le coude se fléchisse.

A l'état basal, notre corps n'est jamais au repos mais est le siège de multiples activations (rejet ou destruction) et inhibitions (tolérance) qui en crée son équilibre.

Lutter contre une infection crée par exemple, un déséquilibre entre nos capacités de rejet au détriment de nos capacités de tolérance, et ce de manière physiologique pour maintenir l'intégrité du corps attaqué par un agent étranger pathogène.

Parfois le déséquilibre est spontané ou en tout cas intrinsèque, sans cause exogène apparente. De manière schématique c'est le cas du cancer lorsque les capacités de tolérance prennent le dessus sur les capacités de rejet. C'est le cas de ce qu'on appelle les maladies auto-immunes lorsque le phénomène de rejet surpasse celui de tolérance.

Ce travail de thèse s'intéresse au traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 en particulier le Rituximab. Nous commencerons par définir le physiologique afin de comprendre le pathologique et la réflexion ayant conduit à l'élaboration de ce traitement immunosuppresseur. Nous aborderons ensuite quelques applications en pathologie clinique de ce traitement, avant de s'attarder aux enjeux de tolérance. Nous terminerons en réfléchissant à quelques alternatives de stratégies thérapeutiques visant à améliorer les problématiques soulevées avant de conclure ce travail.

## Principe du système immunitaire

On appelle système immunitaire l'ensemble des processus visant à maintenir l'intégrité de l'organisme en question. Le système immunitaire fait intervenir de nombreux acteurs aux diverses fonctions et interagissant les uns avec les autres à plusieurs niveaux.

On distingue deux types d'immunité (1) :

-*L'immunité innée* : rapide, non spécifique, médiée par les macrophages, les monocytes, les granulocytes, et les cellules lymphocytes natural killers (L NK).

-*L'immunité acquise* : lente, spécifique, centrée sur la distinction du soi et du non soi, adaptative, en lien avec la mémoire immunitaire, médiée par les lymphocytes B (LB) (immunité humorale), les lymphocytes T (LT) (immunité cellulaire).

### ***Lymphopoïèse B*** (1)

La lignée lymphoïde B comprend différents stades de maturation de cellules lymphoïdes B. A chaque stade est présent un élément appelé BCR « B-cell receptor », autrement dit le récepteur des cellules B, composé de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères soit de type M pour les lymphocytes naïfs, soit de type G, A ou E pour les lymphocytes dans les stades avancées de maturation, auquel s'associent les molécules CD79a et CD79b. Ce complexe BCR-CD79 est un élément fonctionnel majeur permettant la fixation de l'antigène au lymphocyte B.

Associées à ce BCR, différentes molécules transmembranaires s'ajoutent dont la présence varie en fonction du stade de la lymphopoïèse (CD19, CD21, CD20...).

Les premiers stades de la lymphopoïèse se déroulent au sein de la moelle osseuse avec à partir des cellules souches :

- transformation en un **premier géniteur lymphoïde B** (BCP B-cell precursor),
- puis passage au stade B1 **pro-B** (CD19, CD22, CD79b),
- puis au stade B2 **pré-B** (apparition du CD20),
- puis au stade B3 **B immature**.

A ce stade un premier phénomène de sélection au sein de la moelle osseuse a lieu entraînant l'élimination des lymphocytes réagissant avec des antigènes du soi, c'est ce qu'on appelle la tolérance immune. Ce concept de tolérance immune est primordial dans le maintien de l'intégrité de l'organisme.

Pour les lymphocytes restants, la maturation se poursuit avec l'adjonction d'une immunoglobuline (Ig) D à l'Ig M de surface, ce qui en fait des **lymphocytes B matures naïfs** (stade B4).

Ces derniers passent par la suite dans la circulation sanguine puis lymphatique et sondent l'organisme jusqu'à rencontrer l'antigène spécifique soit dans un organe lymphoïde soit par le biais d'une cellule présentatrice d'antigène (macrophage).

La rencontre de l'antigène entraîne sa liaison avec l'Ig de surface du LB mature, par laquelle découlent des phénomènes d'endocytose ainsi que des modifications biochimiques permettant l'expression de fragments d'Antigène en surface de ces LB.

Les **LB** ainsi **activés** présentent l'antigène via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) aux LT, ce qui entraîne la synthèse et la sécrétion de cytokines par les LT conduisant à la destruction de l'antigène.

Parallèlement les LB ayant rencontré leur antigène poursuivent leur maturation au niveau des ganglions dans la zone folliculaire primaire puis secondaire. Ces phénomènes de maturation avancée aboutissent à la transformation de l'IgM en IgG ou A ou E, afin de sélectionner des clones de lymphocytes avec le plus d'affinité envers l'antigène rencontré, c'est ce qu'on appelle les **lymphocytes B matures spécifiques**. Il y a prolifération de ces lymphocytes B matures spécifiques avec par la suite deux voies possibles soit la transformation en **plasmocytes** producteurs d'anticorps spécifiques de l'antigène, soit la transformation en **lymphocytes B mémoires** circulants.

### ***Lymphopoïèse T (1)***

La lymphopoïèse T prend source au niveau du thymus. Comme pour les LB, les LT présentent un dénominateur commun constitué du complexe TCR-CD3 (T-cell receptor) permettant la fixation des fragments d'antigène via le CMH, ainsi que la

présence d'autres molécules transmembranaires présentes en fonction du type de LT et du stade de maturation.

A partir d'un **progéniteur lymphoïde commun** présent dans la moelle osseuse, un **progéniteur lymphoïde T CD34+** migre vers le thymus où les cellules vont subir plusieurs étapes de maturation comprenant notamment :

-une *sélection positive* : survie des **LT réagissant avec les molécules du CMH 1 et 2** et apoptose des autres LT ;

-une *sélection négative* : survie des **LT ayant une interaction faible** avec des cellules dendritiques porteuses de complexe CMH1/peptide ou CMH2/peptide et apoptose des LT avec interaction forte (fortement réactifs avec les protéines du soi).

Une fois ces étapes passées, les LT se partagent en **LT CD4+ ou CD8+ naïfs** puis passent dans la circulation sanguine.

Les LT rencontrent leur antigène spécifique via les CMH.

On distingue :

-le *CMH 1* constitué d'une *chaîne a* et d'une *chaîne bêta2 microglobuline*, présent sur toutes les cellules de l'organisme sauf les globules rouges. En cas de présentation d'antigène par le CMH 1, ce sont les LT CD8+ qui s'activent.

-le *CMH 2* constitué d'une *chaîne a* et d'une *chaîne b*, présent notamment à la surface des macrophages, des lymphocytes B et des cellules dendritiques. Lorsque l'antigène est présenté via le CMH 2, l'interaction se fait avec les LT CD4+.

Selon le lymphocyte activé, différentes réponses (ex. Th1 ou Th2) sont initiées avec en particulier sécrétion de cytokines pro ou anti-inflammatoires aboutissant in fine à la destruction de l'antigène par différents mécanismes d'action.

### ***Molécule CD20***

En 1980, après immunisation de souris par des cellules tumorales issues d'un lymphome de Burkitt, un anticorps anti-lymphocyte B a été mis en évidence, appelé anti-B1. Cet anticorps anti-B1 a permis d'identifier pour la première fois la molécule CD20, comme marqueur des lymphocytes B. (2,3)

Il s'agit d'une molécule transmembranaire hydrophobe d'un poids moléculaire entre 33 et 37 kDa (4), présent dans la membrane des LB à différents stades

notamment au stade pré-B, sur les lymphocytes immatures, les lymphocytes matures, les lymphocytes activés matures spécifiques, et lymphocytes mémoires. Cette molécule est cependant absente dans les formes très précoces des LB à savoir les cellules souches, les BCP, les pro-B ainsi que les plasmocytes (3,5). Elle est codée par le gène MS4A1 situé sur le chromosome 11 (6).

Il est à noter que la molécule CD20 serait également présente chez une sous-population de LT CD3+CD20+ qui représenterait 3 à 5% des LT (7), bien que l'existence de cette population, son rôle pathogène, et l'effet thérapeutique des traitements anti-CD20 sur cette population soient méconnus et controversés. (3,6,8–10). Il semblerait que ces LT CD20+ soit plus nombreux chez les patients ayant une sclérose en plaques par rapport à la population générale (9,10).

Fonctionnellement, la molécule CD20 jouerait un rôle dans la signalisation calcique suite à la fixation du BCR avec l'antigène spécifique, mais sa fonction précise est mal comprise (3,4).

Cette introduction non exhaustive au système immunitaire souligne le fait que pour remplir sa fonction à savoir maintenir l'intégrité de l'organisme, le système immunitaire est un système basé sur des équilibres entre activation/destruction et inhibition/tolérance. Selon Stewart (11), le système immunitaire serait un système dit cognitif car son fonctionnement serait sous-tendu par des capacités de perception de l'environnement, d'adaptation de la réponse, d'apprentissage et de mémoire en lien avec l'identité du soi immunologique, c'est-à-dire en lien avec la distinction du soi et du non soi dans un souci de viabilité de l'organisme.

De façon très simplifiée, lorsque le phénomène de tolérance immune défini précédemment, est dysfonctionnel, c'est-à-dire, lorsque la distinction du soi et du non soi est défectueuse, certaines molécules endogènes sont attaquées par le système immunitaire de manière pathologique, c'est ce qu'on appelle les maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé.

De la même façon dans le cadre des cancers ou des hémopathies, il existe un défaut d'apoptose et d'élimination de certaines cellules par les voies classiques de

l'immunité, de manière pathologique, entraînant une prolifération non contrôlée d'une population cellulaire à l'origine des symptômes de la maladie cancéreuse.

Dans ces deux grands cas, le système immunitaire est dysfonctionnel, à un ou plusieurs niveaux, mettant en péril l'intégrité de l'organisme.

Afin de contrecarrer cette auto-destruction, plusieurs traitements ont été développés, ciblant des acteurs de l'immunité, appelées immunosuppresseurs.

Dans ce travail, nous nous intéresserons à une famille de traitements immunosuppresseurs, s'attaquant à la lignée des lymphocytes B via la molécule CD20, à savoir les anticorps monoclonaux anti-CD20, en particulier le Rituximab. Après un bref historique des anticorps monoclonaux anti-CD20, nous développerons ces mécanismes d'action, ces applications en pratique clinique, et ces enjeux sur la tolérance à courts, moyens et longs termes avant de conclure ce travail de thèse.

## **Introduction aux anticorps monoclonaux anti-CD20**

### **I-Historique des anti-CD20**

Le concept d'anticorps monoclonal a été initialement développé dans le cadre du traitement des cancers. En 1953, Pressman et Korngold ont démontré que certains anticorps s'attaquaient spécifiquement aux cellules tumorales (12). Les premiers modèles d'anticorps monoclonaux développés remontent aux années 70, avec notamment Köhler et Milstein qui développent une technique permettant de produire des anticorps monoclonaux en grande quantité (13,14). Les premières expérimentations d'administration d'anticorps anti-thymique murins à des souris leucémie datent des années 80 (14). De même, en 1980 une étude rapporte l'administration d'anticorps monoclonaux à un patient souffrant d'un lymphome (15).

De ces premières études expérimentales, est apparu le Rituximab (Mabthera) (RTX), un anticorps monoclonal chimérique (composé d'une fraction constante humaine IgG1 et de fractions variables en lieu de chaînes légères et lourdes murines) réagissant avec la molécule CD20 exprimée à la membrane des cellules B (5,16).

Il a été créé en 1991 par le groupe pharmaceutique IDEC (17,18). Les premières études cliniques de phase 1 à 3 se sont étendues de 1993 à 1996 avec une première autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'Agence Européenne en juin 1998 pour le traitement des lymphomes B non-Hodgkiniens réfractaires ou en rechute (17–19).

Par la suite le traitement par RTX a obtenu d'autres AMM comme pour la polyarthrite rhumatoïde, la leucémie lymphoïde chronique, la granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener), la polyangéite microscopique, et le pemphigus vulgaire (16) (20).

Le RTX est également utilisé hors AMM dans de nombreuses pathologies comme par exemple la sclérose en plaques (SEP), le lupus érythémateux disséminé (LED), les maladies du spectre des neuromyérites optiques (NMOSD), la myasthénie auto-immune (MAI), pour n'en citer que quelques-unes (18) (21) (22) (23) (24).

À la suite de l'expiration du brevet du RTX, il a été créé ces dernières années des traitements biosimilaires (exemple Truxima, Rixathon) dont la comparaison de l'efficacité et de la tolérance a fait l'objet de plusieurs études rassurantes (25–27).

L'Ocrélizumab (OCR) est un anticorps monoclonal anti-CD20 humanisé recombinant ayant obtenu l'AMM en 2018 pour les formes actives de sclérose en plaques, et les patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive. (28)

## **II-Mécanismes d'action des anti-CD20**

L'action des anti-CD20 monoclonaux naît de la liaison du traitement à la molécule CD20 des lymphocytes, selon plusieurs mécanismes d'action proposés (4,5,29) :

*-la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) :* fixation du fragment cristallisable des anti-CD20 à la protéine transmembranaire CD20 des LB, entraînant un changement de conformation, activant la voie classique du complément C1q et par voie de conséquence la phagocytose (4,29). Il s'agit du mécanisme d'action privilégié du RTX, du fait de mutations d'acides aminés du fragment Fc, qui favorise la liaison avec le complément C1q en comparaison avec l'OCR (6).



-*la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)* : fixation de l'anticorps anti-CD20 via son fragment cristallisable au fragment c-gamma (FcG) des lymphocytes NK, des macrophages, des granulocytes entraînant le relargage de cytokines, de chémokines et d'autres molécules, conduisant à la destruction des cellules cibles (4,29). Il s'agit du mécanisme d'action privilégié de l'OCR expliqué par l'affinité au FcG RIII des natural killers plus importante qu'avec le RTX (4,6).

-*Stimulation de l'apoptose* (uniquement pour le Rituximab)

Les LB par leur fonction présentatrice d'antigène jouent un rôle clé dans l'activation des LT. Ainsi le RTX induit indirectement une réduction de l'activation des LT et notamment des LT auto-réactifs (30).

### **III-Usages des anti-CD20 dans les pathologies non-neurologiques**

Devant l'explosion de l'utilisation du Rituximab que ce soit dans le cadre d'AMM ou d'utilisation hors AMM, nous développerons seulement quelques exemples de pathologies recourant au traitement par RTX.

***Les lymphomes non Hodgkiniens (LNH)*** sont un groupe hétérogène de maladies caractérisées par la prolifération anormale de cellules des lignées lymphoïdes B (85% des cas) ou T (15% des cas) à différents stades de maturation. Cette prolifération anormale se déroule au sein des ganglions mais dans 40% des cas une atteinte extra-ganglionnaire peut exister de manière concomitante ou isolée. L'âge médian de survenue est généralement de plus de 60 ans, mais le développement chez l'enfant ou l'adolescent est possible. Il existe une légère prédominance masculine (31).

Parmi les LNH on distingue les lymphomes dits « agressifs » (50-60% des LNH) et « indolents » (40-50% des LNH).

En tête de liste des lymphomes agressifs, le lymphome diffus à grandes cellules B correspond à 60% des cas. Il nécessite un traitement en urgence une fois le diagnostic établi.

De même le lymphome folliculaire domine les lymphomes indolents (80% des cas)

(14,31). L'évolution est généralement lente, avec un risque possible de passage à une forme agressive.

Plusieurs facteurs de risque ont été mis en évidence notamment certaines infections virales (EBV, VIH, hépatite C) ou bactériennes (*Helicobacter pylori*), l'immunodépression prolongée, et l'exposition à des substances toxiques (31).

La classification d'Ann Arbor est utilisée pour caractériser l'étendue de l'atteinte lymphomateuse et est déterminante pour la prise en charge thérapeutique qui en découle. Elle permet de caractériser la présence d'une seule (stade I) ou de plusieurs aires (stade II) ganglionnaires du même côté du diaphragme, ou des deux côtés du diaphragme (stade III), et la présence d'atteinte viscérale associée (stade IV) (31).

Les traitements proposés dépendent entre autres de l'histologie du lymphome qui en fait le pronostic, et du stade selon la classification d'Ann Arbor.

Parmi les lymphomes malins non Hodgkiniens à cellules B, la molécule CD20 a été identifiée comme étant une cible thérapeutique intéressante, en premier lieu dans cette indication anti-cancéreuse et a permis le développement de traitement ciblant cette molécule à savoir les anticorps anti-CD20.

Le traitement de première intention correspond à l'immunochimiothérapie R-CHOP : Rituximab- Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisolone en plusieurs cycles (31).

Le RTX a donc obtenu l'AMM chez l'adulte dans le traitement (16) :  
-des lymphomes non Hodgkiniens notamment dans le lymphome diffus à grandes cellules B agressif, CD20 positif en association avec la chimiothérapie CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisolone) ; (4,14)

-des lymphomes folliculaires soient répondant à un traitement d'induction, soient au stade III-IV en association avec une chimiothérapie, soient au stade III-IV en cas de chimiorésistance ou de rechute ;

Pour l'enfant (entre 6 mois et 18 ans), le RTX a l'AMM pour les stades avancés, non précédemment traités, de lymphomes diffus à grandes cellules B CD20 positif, le lymphome de Burkitt ou le lymphome de Burkitt-like (16).

La posologie utilisée dans cette indication est de plusieurs cycles associant des perfusions de 375mg/m<sup>2</sup> de RTX à la chimiothérapie. L'intercure et le nombre de cycles dépendent de l'histologie et de la sévérité du lymphome (16).

**La leucémie lymphoïde chronique** est la plus fréquente des leucémies de l'adulte en France. Elle touche préférentiellement les hommes âgés (âge moyen au diagnostic de 70ans) (32).

Il s'agit d'une prolifération anormale dans la moelle, dans le sang, dans les ganglions et dans la rate, de lymphocytes B monoclonaux matures avec un profil immunophénotypique spécifique. Le diagnostic est biologique et est défini par une hyperlymphocytose B > 5000/mm<sup>3</sup> (32).

L'évolution est chronique, mais dans 3 à 10% des cas la transformation en lymphome de haut grade est possible, c'est ce qu'on appelle le syndrome de Richter (32).

La prise en charge thérapeutique dépend de l'évolutivité clinique, du nombre d'aires ganglionnaires atteintes et de la répercussion sur les autres lignées hématologiques (anémie, thrombopénie). Si un traitement est décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), il pourra s'agir soit de chimiothérapies telles que les analogues des purines, des agents alkylants, et/ou d'immunothérapies avec notamment des anticorps monoclonaux comme le RTX par exemple (32).

Le RTX est validé comme traitement de la leucémie lymphoïde chronique en premier traitement, et en rechute ou réfractaire au traitement, en association à une chimiothérapie (16).

Le schéma thérapeutique validé est d'une perfusion de 375mg/m<sup>2</sup> à J0 du premier cycle de chimio, puis à J1 des cycles suivant (6 cycles) à la dose de 500mg/m<sup>2</sup>. La chimiothérapie est administrée au décours du RTX (16).

**Le purpura thrombopénique immunologique (PTI)** est une maladie auto-immune caractérisée par un taux sérique de plaquettes inférieurs à 100 G/L expliqué à la fois par la production d'auto-anticorps dirigés contre les plaquettes et entraînant

leur phagocytose par les macrophages au sein de la rate principalement, ainsi que par un défaut de production médullaire de plaquettes (22). Cette thrombopénie peut aboutir à des saignements sévères des patients atteints, pouvant selon la sévérité engager le pronostic vital.

Parmi les traitements de première ligne, les corticostéroïdes ont une place prépondérante. Dans les cas où ce traitement ne suffit pas au contrôle de la maladie, un traitement de seconde ligne est souhaitable notamment la splénectomie qui est le seul traitement potentiellement curatif (22).

Dans la littérature, plusieurs cas ont été rapportés d'efficacité du RTX chez des patients ayant un PTI réfractaire au traitement de première et seconde ligne notamment après splénectomie (33).

Le Rituximab possède une autorisation temporaire d'utilisation dans le cadre du purpura thrombopénique immunologique sévère et réfractaire aux autres traitements (22) chez l'adulte et l'enfant. Le schéma thérapeutique actuellement conseillé est celui d'une perfusion de 1000mg IV répétée à J15 (22).

**La polyarthrite rhumatoïde (PR)** est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques avec une prévalence entre 0,3 et 0,8 % de la population générale adulte (34). Elle débute généralement autour de 50 ans. Le sexe ratio est avec une prédominance féminine bien que celle-ci diminue avec le temps. Il s'agit d'une maladie inflammatoire multifactorielle associant des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux (34)

Le siège principal de l'inflammation est la synovie pouvant entraîner à terme en l'absence de traitement une destruction irréversible des articulations (35). L'expression clinique est constituée de douleurs rhumatismales d'horaire inflammatoire (en fin de nuit, raideur matinale > 30 minutes) au sein des articulations dont les localisations préférentielles sont les métacarpophalangiennes, les interphalangiennes proximales, les chevilles et les métatarsophalangiennes bien que l'atteinte d'autres articulations soient possibles (34).

Biologiquement, on peut retrouver de manière inconstante un syndrome inflammatoire biologique (CRP élevée, VS élevée) la présence dans le sang

d'anticorps anti-protéines citrullinées (anti-CCP) et de facteur rhumatoïde (FR) mais ces éléments ne sont ni spécifiques et ni indispensables au diagnostic (27,34).

A noter, que la PR peut avoir des atteintes systémiques et extra-articulaires, pouvant avoir un impact significatif sur l'espérance de vie en l'absence de traitement efficace, notamment en ce qui concerne la susceptibilité aux infections et aux cancers et le sur-risque cardiovasculaire (34,35).

La physiopathologie exacte de la PR est inconnue (34), mais il semblerait exister un emballement du système immunitaire à la fois inné et adaptatif responsable d'une réaction inflammatoire siégeant préférentiellement au sein de la synovie. Il y aurait accumulation de cellules immunitaires à savoir des lymphocytes T, B et macrophages, associées à la présence de cellules résidentes appelées synoviocytes. Ces dernières cellules par des voies différentes contribueraient à la production de cytokines pro-inflammatoires auxquelles appartiennent le TNF alpha (*Tumor Necrosis Factor alpha*), l'IL-1 et l'IL-6, et au recrutement de cellules immunitaires périphériques (lymphocytes, monocytes, PNN). Dans le cadre de la PR, il existerait donc un déséquilibre entre un excès de production de cytokines pro-inflammatoires et un déficit de production de cytokines anti-inflammatoires. Ce climat inflammatoire est le lit de la synovite rhumatoïde pouvant à terme être responsable de la destruction articulaire. La description du rôle de ces cellules de l'immunité et de ces cytokines pro-inflammatoires dans la genèse de la PR, a permis de développer des nouveaux traitements ayant pour cibles thérapeutiques ces différents agents (anti-TNF, anti-IL6R, anti-CD20) (34).

Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde utilise les critères EULAR ou ACR 2010 évaluant l'atteinte clinique articulaire, le profil sérologique, la biologie et la durée des symptômes. Le diagnostic peut être posé si le score est supérieur ou égal à 6 (36).

Concernant le suivi des patients et notamment l'évaluation de l'activité de la maladie et de l'efficacité des traitements, différents scores ont été développés dans le cadre des études cliniques comme le score ACR 20, 50 ou 70 (37), ou le score DAS 28 (27,38,39) par exemple, prenant en compte l'amélioration clinique des articulations inflammatoires, de la douleur, et des paramètres biologiques.

La société française de rhumatologie a publié un algorithme concernant les stratégies thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde en 2014, révisé en 2018 (40,41).

En première ligne, sont utilisés des traitements dits conventionnels avec en tête de liste le Méthotrexate, puis le Leflunomide, la Sulfasalazine et les corticoïdes. En deuxième ligne se trouve les traitements biologiques utilisés en cas d'inefficacité des traitements conventionnels seuls, à savoir les anti-TNF, les anti-IL6b, l'Abatacept, le Rituximab ou les inhibiteurs JAK (40,41).

### ***Place du Rituximab dans la stratégie thérapeutique***

Une première étude en open-label a testé un traitement associant du Rituximab, du Cyclophosphamide et de la Prednisolone chez 5 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde réfractaire. Les 5 patients ont atteint la réponse ACR50 (amélioration d'au moins 50% de la symptomatologie) à la 26<sup>ème</sup> semaine (42).

Edwards et collaborateurs ont montré une supériorité du traitement par 2 perfusions de 1000mg de Rituximab combiné au Méthotrexate ou au Cyclophosphamide par rapport à un traitement par Methotrexate seul chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde active (43).

Emery et collaborateurs (44) dans le cadre d'une étude de phase IIb ont réalisé un essai clinique randomisé, multicentrique, en double aveugle étudiant des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde active, définie comme un nombre d'articulations gonflées ou douloureuses supérieures ou égales à 8, une vitesse de sédimentation supérieure ou égale à 28 mm/heure, ou une CRP supérieure ou égale à 15mg/l. Les patients de cette étude avaient bénéficié au moins d'un autre traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde en plus du Méthotrexate avec une absence de réponse ou une réponse insuffisante.

Les patients étaient divisés en 9 groupes de traitements avec pour chaque groupe un traitement par Méthotrexate, puis soit un traitement par Rituximab 500mg, 1000mg ou placebo, et soit un traitement par Glucocorticoïdes IV, Glucocorticoïdes IV et PO, ou placebo.

A la 24<sup>ème</sup> semaine, 55% des patients avec Rituximab 500mg et 54% des patients avec Rituximab 1000mg ont atteint une réponse ACR20 contre 28% dans le groupe placebo ( $p < 0,0001$ ). A noter que le traitement par Glucocorticoïdes n'a pas eu d'influence statistiquement significative sur la réponse au traitement ( $p = 0,56$ ). Les effets secondaires en lien avec la perfusion étaient les plus fréquemment rapportés lors de la première perfusion avec une fréquence moindre dans le groupe ayant des Glucocorticoïdes IV en prémédication.

Récemment, l'étude AMARA (45), une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, a évalué l'association Rituximab-Leflunomide versus Placebo-Leflunomide chez des patients ayant une PR réfractaire à au moins un autre traitement de fond. L'association avec le Rituximab a montré une supériorité de réponse (ACR 50) à la 16<sup>ème</sup> semaine mais pas à la 24<sup>ème</sup> semaine, avec cependant un taux d'effets secondaires sévères supérieur (20% versus 2%).

En ce sens, le Rituximab a obtenu l'AMM pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le Méthotrexate dans les formes actives, sévères, chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) (16).

La posologie recommandée est de deux perfusions à J1 et J15 de 1000mg IV de RTX, avec réévaluation à la 24<sup>ème</sup> semaine et retraitement selon ce même schéma si persistance d'une activité de la maladie (16).

***Le lupus érythémateux disséminé (LED)*** est une maladie auto-immune systémique chronique caractérisé par la présence d'anticorps anti-nucléaires positifs, pouvant être sévère notamment devant l'atteinte néphrologique et cardiovasculaire possible. Le traitement repose principalement sur les corticoïdes, et l'hydroxychloroquine puis en fonction de la réponse à ces molécules et de la sévérité clinique, l'adjonction de traitements immunosuppresseurs ou d'immunothérapies est réalisée (21).

La place du RTX dans le LED a été évaluée dans plusieurs études cliniques randomisées versus placebo (35), mais sans montrer de différence statistiquement significative. Son indication dans le traitement du LED n'est pas validée et son utilisation hors AMM est réservée aux patients réfractaires aux traitements par

corticoïdes et immunosuppresseurs après avis d'un centre de compétence, de référence ou expert (21).

***Le pemphigus vulgaire*** est une dermatose bulleuse auto-immune rare, sévère, et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La physiopathologie de cette maladie est caractérisée par la présence d'auto-anticorps dirigés contre les molécules appelées desmogléines 1 ou 3, qui sont des molécules d'adhésion des kératinocytes de l'épiderme dans les tissus cutanés et muqueux (46,47).

Le traitement de référence est basé sur les corticostéroïdes à fortes doses. Dans les atteintes modérées à sévères, il existe parfois une cortico-dépendance avec une rechute lors de la décroissance du traitement, obligeant parfois le maintien d'une corticothérapie au long cours. Les effets secondaires d'une exposition prolongée aux corticostéroïdes ont été source de réflexion vers d'autres stratégies thérapeutiques à visée d'épargne cortisonique.

Une équipe française de dermatologie a mené une étude randomisée en double aveugle comparant le traitement par corticoïdes seuls versus l'association Rituximab et corticoïdes chez des patients présentant un pemphigus vulgaire nouvellement diagnostiqué (46). A la 24<sup>ème</sup> semaine, 41 patients sur 46 (89%) dans le groupe RTX + corticoïdes étaient en rémission sans traitement contre 15 patients sur 44 (34%) sous corticoïdes seuls ( $p < 0,0001$ ).

Plusieurs études ont évoqué l'intérêt d'un retraitement par RTX en monothérapie dans le but de maintenir la rémission (47,48). Le RTX a permis notamment de réduire la dose cumulée de corticoïdes et la durée d'exposition chez les patients atteints d'un pemphigus vulgaire, réduisant ainsi les effets secondaires induits par les corticoïdes (49).

En 2019, le Rituximab a obtenu l'AMM en France pour le traitement des pemphigus vulgaires modérés à sévères. La posologie est d'une perfusion de 1000mg répétée à J15, puis d'une perfusion d'entretien de 500mg à M12 et M18, puis tous les 6 mois en fonction de l'évolution clinique (16).



***La granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique*** sont des vascularites systémiques associées à la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) atteignant préférentiellement les poumons et les reins. Sans traitement, ces maladies sont responsables d'une forte mortalité (35). La physiopathologie de ces maladies est caractérisée par la présence d'un contingent de lymphocytes B CD20+ mémoires auto-réactifs ayant une affinité pour la protéine ANCA, au sein des granulomes notamment dans la granulomatose avec polyangéite aussi appelée maladie de Wegener (50).

Le traitement de référence comporte des corticoïdes associés au Cyclophosphamide, dont la cible est les lymphocytes B auto-réactifs (35,50). Ces deux éléments sont des arguments faisant dire que les vascularites à ANCA sont des maladies médiées par les LB.

Deux études cliniques randomisées (l'étude RAVE et l'étude RITUXVAS) (35,50,51) ont montré une non-infériorité du traitement par Rituximab et corticoïdes en comparaison avec le traitement de référence par Cyclophosphamide et corticoïdes.

Faisant suite à ces études, le Rituximab a obtenu l'AMM pour le traitement des formes sévères et actives des granulomatoses avec polyangéite et des polyangéites microscopiques chez l'adulte en association avec les glucocorticoïdes. L'AMM est également étendue aux formes pédiatriques sévères et actives (âge supérieur à 2 ans) pour l'induction à la rémission (16).

## **IV-Usage des anti-CD20 dans les pathologies neurologiques**

### ***La sclérose en plaques***

#### **Epidémiologie**

Il s'agit d'une maladie inflammatoire démyélinisante chronique affectant le système nerveux central (encéphale et moelle épinière) dont la prévalence en France est de 100 000 patients et dans le monde de 2,8 millions (52) (53).

Le sexe ratio est de 3 femmes pour 1 homme avec un âge de début moyen jeune entre 20 et 40 ans (53).

## **Clinique**

Il existe plusieurs phénotypes d'évolution de la maladie avec des formes dites rémittentes étant donné leur évolution par poussées et, des formes dites progressives marquées par une aggravation insidieuse du handicap. L'activité inflammatoire de la maladie est représentée par l'identification de poussées cliniques, et la présence à l'IRM d'une augmentation en taille et/ou en nombre des lésions démyélinisantes, et/ou par la prise de contraste de lésions.

Le score clinique utilisé le plus classiquement pour évaluer le handicap moteur dans les études cliniques est le score EDSS (Expanded Disability Status Scale) allant de 0 (examen normal) à 10 (décès) par intervalle de 0,5 selon la sévérité clinique (54).

## **Physiopathologie**

La sclérose en plaques est une maladie dysimmunitaire multifactorielle. Plusieurs facteurs de risque ont été mis en évidence comprenant des facteurs génétiques, et environnementaux comme la carence en vitamine D (gradient Nord-sud), le tabagisme, l'infection virale à EBV, certaines parasitoses (facteur protecteur), notamment (53).

Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas clairement connus mais semblent complexes et multiples.

Classiquement, la SEP était considérée comme une maladie médiée par les lymphocytes T pour lesquels de nombreux traitements ont été développés, mais la découverte de bandes oligoclonales, et de synthèse intrathécale d'immunoglobulines ont servi d'arguments pour évoquer une composante médiée par les lymphocytes B, ce qui sans aucun doute a été confirmée par l'efficacité spectaculaire des traitements par les anticorps monoclonaux anti-CD20 (8,55).

Concernant le rôle suspecté des lymphocytes B dans la genèse de la SEP, plusieurs pistes ont été évoquées :

-D'une part, le rôle lié à la sécrétion d'anticorps par les plasmocytes. En effet, certaines études autopsiques ont révélé la présence d'anticorps liés à des fragments de myéline dans certaines cellules phagocytaires du SNC, ainsi que la présence de compléments et d'immunoglobulines au sein des lésions démyélinisantes (4), mais aucune spécificité de ces anticorps n'a été mise évidence dans la sclérose en plaques, contrairement aux NMOSD (anticorps anti-AQP4) ou aux MOGAD (anticorps anti-MOG), et leur contribution en pathologie est non claire.

-De même, il y aurait accumulation de LB auto-réactifs au sein du SNC, dans les espaces périvasculaires sub-arachnoïdiens et dans les lésions démyélinisantes. Ces LB activeraient le recrutement des monocytes, de la microglie et des LT (6). Ils constituent ce qu'on appelle parfois le follicule lymphoïde tertiaire ou ectopique au sein de SNC et serait responsable en particulier de l'inflammation chronique des formes progressives de SEP (56).

-D'autre part, le rôle modulateur des lymphocytes B comme cellules présentatrices d'antigène aux lymphocytes T, eux-mêmes impliqués dans la physiopathologie de la SEP (4,8), via le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) est évoqué.

-Enfin, les lymphocytes B sécrètent également des cytokines qui peuvent avoir des caractéristiques pro ou anti-inflammatoires et permettent ainsi de réguler plusieurs réponses immunitaires (8,9). Certains éléments soulignent le rôle d'une sous population de LB mémoires CD27+ qui seraient pro-inflammatoires, en augmentant la sécrétion de TNF alpha (Tumor necrosis factor), d'IL-6 (Interleukine), et conduiraient à la réponse Th17 des LT (6). Notamment le profil cytokinique dans la sclérose en plaques montrerait un taux d'interleukine 6 plus élevé et d'interleukine 10 plus faible que chez le sujet sain (56). L'IL10 a des propriétés anti-inflammatoires, alors que l'IL6 stimule la différenciation des LT CD4+ en Lymphocytes Th17 (56). D'autres cytokines seraient sécrétées en plus grand nombre comme le facteur de stimulation des macrophages et granulocytes (GM-CSF), qui augmenterait le recrutement et l'activité des cellules myéloïdes ou le facteur d'activation des lymphocytes B (BAFF) qui favoriserait l'auto-propagation des lymphocytes B (56).

-Une hypothèse quant au rôle de l'infection EBV dans le développement de la SEP est suggérée. Il s'agirait d'un défaut de contrôle de l'infection EBV résultant en la présence de lymphocytes B infectés auto-réactifs au sein du SNC qui conduirait par interaction

avec les lymphocytes T auto-réactifs à l'inflammation du SNC (57). L'infection à EBV serait également un facteur de risque d'autres maladies auto-immunes et de pathologies cancéreuses comme certains lymphomes notamment (57).

De part ce rôle suspecté des lymphocytes B dans la genèse de la sclérose en plaques, des traitements ayant un effet déplétant des LB ont été étudiés et développés dans cette pathologie.

Parmi ces molécules, les anticorps anti-CD20 sont une classe thérapeutique intéressante.

### **Traitements :**

Concernant les traitements utilisés dans la sclérose en plaques, on distingue :

- les traitements de la poussée en phase aigüe : bolus de Solumédrol IV ou Médrol PO notamment utilisés pendant 3 à 5 jours.

- les traitements de fond que sont :

  - les traitements immunomodulateurs : l'interféron bêta 1a, l'acétate de Glatiramère.

  - les traitements immunosuppresseurs : le Diméthyl-fumarate, le Tériflunomide, le Fingolimod, le Natalizumab, la Mitoxanthrone, les anticorps anti-CD20 (OCR, RTX hors AMM, Ofatumumab), la Cladribine.

### **Les anticorps anti-CD20**

#### ***Rituximab (RTX) :***

Plusieurs études (4,58) ont été menées dans le cadre de la sclérose en plaques avec notamment une étude de phase 2 randomisée en double aveugle (l'étude HERMES) évaluant le traitement par Rituximab (1000mg à J1 et J15) versus placebo chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittentes actives. Les résultats montrent une réduction du nombre de lésions totales et de nouvelles lésions réhaussées au gadolinium à l'IRM à la semaine 12, 16, 20 et 24, et également 48 (p<0,001) et, une réduction des poussées significatives à la 24 (14,5% vs 34,3%,

p=0,02) et 48<sup>ème</sup> semaines (20,3% vs 40%, p=0,04). Faisant suite à cette étude de phase 2, de nombreuses études rétrospectives observationnelles ont été menées sur des patients SEP traités par RTX hors AMM (59,60), confirmant l'efficacité dans la population ayant une sclérose en plaques surtout dans les formes rémittentes. Notamment Durozard et collaborateurs (61) ont démontré une efficacité du RTX sur l'activité inflammatoire clinique et à l'IRM de manière significative chez les patients rémittents très actifs (actifs sous traitement de deuxième ligne Mitoxantrone, Natalizumab ou Fingolimod).

D'un point de vue physiopathologique, la déplétion des LB conduirait à une diminution de la réponse Th1 et Th17 des LT pro-inflammatoires (6). La repopulation de lymphocytes B après traitement par anti-CD20 seraient des lymphocytes moins auto-réactifs et par conséquent moins pathogènes (10).

Bien que son efficacité semble incontestable dans le traitement des SEP rémittentes actives, aucune étude clinique randomisée de phase 3 n'a été publiée à l'heure actuelle avec le RTX dans la SEP, et donc aucune AMM n'a été obtenue pour cette indication.

### ***Ocrélizumab (OCR) :***

Les études pilotes OPERA I et II (62) sont des études de phase 3 randomisées évaluant le traitement par OCR à la dose de 600mg IV toutes les 24 semaines en comparaison avec l'Interféron béta1a à la dose de 44ug trois fois par semaine, chez des patients ayant une sclérose en plaques rémittente.

Les résultats ont montré une réduction significative du taux annualisé de poussées avec le traitement par OCR comparé à l'Interféron (0,16 vs 0,29, p<0,001 pour les deux études). De même, le nombre moyen de lésions T1 réhaussées au Gadolinium était réduit respectivement de 94% (p<0,001), et de 95% (p<0,001) avec le traitement par OCR versus Interféron (62).

L'étude ORATORIO (63) étudie le traitement par OCR versus placebo chez des patients suivis pour une sclérose en plaques primitivement progressive. La progression du handicap était significativement moindre pour le traitement par OCR versus Placebo à la 12<sup>ème</sup>, et 24<sup>ème</sup> semaine (HR 0,76, p=0,03 et HR 0,75, p=0,04 respectivement).

L'extension de l'étude ORATORIO (64) dans la sclérose en plaques primitivement progressive a montré un taux moins important de progression clinique chez les patients ayant bénéficié d'un traitement d'emblée par OCR, comparativement aux patients ayant été traité par placebo puis par OCR.

A la suite de ces études pilotes, l'OCR a obtenu l'AMM en 2018 dans la sclérose en plaques rémittente et dans la forme primaire progressive (28).

### ***Les maladies du spectre des NMO***

La neuromyéélite optique est une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central touchant préférentiellement le nerf optique et la moelle épinière. Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée classiquement par la présence d'anticorps anti-aquaporines 4 (anti-AQP4). L'aquaporine 4 est un canal transportant des molécules d'eau formé par 6 domaines transmembranaires situé au niveau astrocytaire (65,66).

La physiopathologie de cette maladie découle de la production pathologique d'anticorps du soi, s'attaquant aux aquaporines 4 endogènes au niveau astrocytaire et générant une inflammation des astrocytes pouvant conduire à la destruction des oligodendrocytes et à la démyélinisation (66). Il s'agit donc d'une maladie auto-immune à médiation humorale.

Cette maladie affecte préférentiellement les femmes. Les populations asiatiques et africaines sont les plus touchées.

Cette pathologie évolue par poussées parfois très sévères, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et fonctionnel en l'absence de traitement adapté.

Concernant la thérapeutique, on distingue comme pour la sclérose en plaques :  
-les traitements de la poussée : échanges plasmatiques, corticoïdes IV et PO  
-les traitements de fond : Azathioprine, Mycophénolate de mofétil, Mitoxantrone, RTX, Eculizumab, Satralizumab, Tocilizumab mais leur utilisation se fait hors AMM à l'heure actuelle (23).

Le traitement par Rituximab utilisé hors AMM, découle de nombreuses études la plupart du temps rétrospectives, observationnelles et avec de faibles effectifs, rendant difficile l'élaboration de recommandations valides (65).

### ***La myasthénie auto-immune (MAI)***

La MAI est une maladie auto-immune chronique marquée par la production d'auto-anticorps s'attaquant à des protéines post-synaptiques situées à la jonction neuro-musculaire, comme les récepteurs à l'acétylcholine (anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine) ou la protéine Musk (muscle specific kinase, soit les anticorps anti-musk) (24,67).

Cette maladie peut évoluer par crises qui selon la sévérité peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Cliniquement, selon le groupe musculaire touché les patients présentent une fatigabilité plus ou moins importante, notamment au niveau des muscles oculomoteurs, de la sphère bulbaire ou respiratoire (24,67).

Les traitements reposent sur les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase, sur les corticoïdes per os, la thymectomie en cas de thymome ou d'hyperplasie thymique, ainsi que des traitements immunomodulateurs comme les immunoglobulines intraveineuses ou les échanges plasmatiques, ou immunosuppresseurs comme l'Azathioprine et le Mycophénolate de mofétil (24,67).

Dans le cas particulier où les patients sont réfractaires aux traitements de première ligne, suscités, ou en cas d'intolérance à ces mêmes traitements, des alternatives thérapeutiques de deuxième ligne dont font partie le RTX peuvent être discutées. Néanmoins, aucun essai clinique randomisé évaluant le RTX dans cette indication n'a été réalisé à notre connaissance, et aucune recommandation officielle n'existe à ce jour. Les études réalisées, le plus souvent observationnelles, ont montré une certaine efficacité du RTX dans ces cas réfractaires mais sans haut niveau de preuve, et aucun schéma thérapeutique consensuel n'a été validé. Le recours au RTX doit donc faire l'objet d'un avis auprès d'un centre de compétence au préalable pour les patients présentant une MAI réfractaire au traitement de première ligne (24,67).

### ***Les polyradiculonévrites chroniques démyélinisantes (PIDC)***

Les PIDC sont des maladies auto-immunes caractérisées par une atteinte inflammatoire touchant préférentiellement la gaine de myéline des nerfs périphériques (68). Chez 10 à 15% des patients souffrant de PIDC, des anticorps nodaux ou paranodaux sont retrouvés au diagnostic (68).

Cette maladie évolue par poussées, et peut malheureusement parfois aboutir à une dégénérescence axonale avec des lésions et un déficit irréversible, malgré les traitements (68).

Les traitements utilisés en première ligne sont les corticoïdes per os, les immunoglobulines intraveineuses, et les échanges plasmatiques.

Ces derniers sont utilisés en première intention en traitement d'attaque au moment des poussées, mais en cas de dépendance ou de rechute à l'arrêt, un traitement d'entretien est parfois nécessaire (68,69).

L'utilisation prolongée de ces trois traitements, et leurs effets secondaires respectifs ont fait réfléchir à l'utilisation de traitements immunosuppresseurs dans une visée d'épargne. Il en est de même pour les patients échappant à ces thérapeutiques de première ligne. En ce sens, il a été envisagé l'utilisation de traitements immunosuppresseurs tel que l'Azathioprine, le Mycophénolate de Mofétil, la Ciclosporine, le Méthotrexate, le Cyclophosphamide ou le Rituximab.

Cependant, aucun de ces traitements n'a été validés par des essais cliniques randomisés de haut grade, et donc leur efficacité dans cette indication n'est pas prouvée de manière certaine (68,69). En conséquence, le recours à ces médicaments doit faire l'objet d'une RCP ou d'un avis auprès d'un centre de compétence chez les patients sévères ou réfractaires au traitement de première ligne (69).

### ***Les encéphalites dysimmunes***

Les encéphalites dysimmunes sont des maladies inflammatoires non infectieuses affectant le cortex cérébral. Elles regroupent un nombre important de maladies définies par des critères diagnostiques cliniques, biologiques, radiologiques, physiologiques. On distingue les encéphalites dysimmunes idiopathiques, des



encéphalites dysimmunes paranéoplasiques. La présence d'anticorps dits onconeuronaux est retrouvée de manière inconstante, et définit des phénotypes cliniques différents pouvant se recouper (70).

Concernant le traitement, le consensus d'expert préconise soit un traitement étiologique lorsqu'il est possible (traitement du cancer), soit un traitement immunosuppresseur avec en première ligne les corticoïdes, les immunoglobulines intraveineuses ou les échanges plasmatiques. En cas d'échappement à ces traitements, le Rituximab ou le Cyclophosphamide pourront être envisagés après discussion collégiale, devant des arguments dans la littérature en faveur d'une efficacité. Cependant aucune étude randomisée de haut grade n'a été menée pour l'heure et ainsi aucune recommandation officielle validée n'est disponible actuellement (70).

## **V-Enjeu de l'utilisation des anti-CD20 : tolérance à courts, moyens et longs termes**

L'étude de la tolérance des anti-CD20 dans la sclérose en plaques s'appuie en partie sur l'expérience depuis ces dernières années de l'utilisation du RTX dans la SEP et plus récemment de l'OCR, mais également sur le recul plus important de son utilisation dans les autres pathologies hématologiques et auto-immunes.

### ***Réactions lors de la perfusion***

Concernant la tolérance, dans la population SEP, l'effet secondaire le plus fréquemment décrit dans les études pilotes et observationnelles dans le groupe RTX était les *réactions à la perfusion* (fièvre, hypotension, éruption cutanée) (8,55,58–60,71), survenant environ 30 à 120 minutes après la première perfusion. Ces réactions sont en rapport avec la décharge cytokinique immédiate. Le risque de réaction est au plus haut lors de la première perfusion, avec une diminution du risque dès la deuxième perfusion. Elles sont généralement d'intensité légère à modérée. Afin de limiter cet

effet indésirable, l'utilisation d'une prémédication à base de corticoïdes, de paracétamol et d'antihistaminiques est de rigueur avant chaque perfusion d'anti-CD20 (55).

## ***Infections***

*Dans les populations hors SEP utilisant le RTX :*

Dans la population ayant une PR, plusieurs études ont montré l'existence d'un probable sur-risque infectieux des patients exposés au RTX (27).

Dans l'étude pilote RITUXVAS évaluant le traitement par RTX en comparaison au traitement par Cyclophosphamide pour la vascularite à ANCA, 3 patients sur 33 sont décédés dans le groupe RTX au cours du suivi dans les suites d'une infection sévère (50). L'âge et la clairance de la créatinine sont des facteurs de risque d'infections associés au traitement par RTX dans cette population selon une cohorte Chinoise, où l'infection pulmonaire était en tête de liste des infections sévères (72).

Heusele et collaborateurs (73) ont identifié quatre facteurs contribuant à un risque d'infections sévères plus important chez des patients traités par RTX pour des maladies auto-immunes, à savoir à l'initiation du traitement, la présence :

- d'une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 45ml/min,
- d'un traitement par Corticostéroïdes à forte dose (au moins 15mg/jour),
- d'un faible taux basal d'immunoglobuline G et,
- d'un faible taux basal de LB CD19+.

La vaccination antipneumococcique semble être un facteur protecteur (73).

Néanmoins, les patients ayant présenté une infection sévère dans cette étude étaient le plus souvent âgés, avec des comorbidités (diabète) et prenaient des traitements par corticostéroïdes à fortes doses, ce qui en rend l'extrapolation avec la population de la sclérose en plaques difficile (73).

*Dans la population ayant une SEP :*

Du fait du caractère immunosuppresseur du RTX, un signal a été porté sur le sur-risque infectieux, bien que celui-ci n'ait pas été démontré de manière

statistiquement significative sur les études de phase 2 dans la SEP (5,8,58). Il s'agit de l'effet secondaire le plus fréquent après les réactions en lien avec la perfusion (59,60). Les *infections urinaires, les nasopharyngites, les infections des voies respiratoires supérieures et les sinusites* étaient les plus représentées chez les patients traités par RTX (4,58,65). Concernant l'OCR les *infections urinaires et des voies respiratoires hautes* étaient les plus fréquentes (74).

Récemment, Luna et collaborateurs (75) ont démontré que le traitement par RTX dans la SEP constituait un facteur de risque de développer des infections sévères en comparaison avec l'interféron et l'acétate de Glatiramère, et contrairement aux autres traitements hautement actifs que sont le Natalizumab et le Fingolimod dont les résultats n'étaient pas significatifs.

Jusqu'en décembre 2020, 10 cas de *leucoencéphalopathie multifocale progressive* ont été rapportés dans la littérature associés à un traitement par OCR (76). Parmi ces 10 cas, 9 avaient été exposés précédemment à un traitement par Natalizumab ou Fingolimod.

Certaines données soulignent le risque de réactivation d'infections comme *l'hépatite B* chez les patients ayant une infection latente chronique voire une infection guérie, lors d'un traitement par RTX. En ce sens, il est préconisé de réaliser une sérologie avant de débuter tout traitement anti-CD20 et en cas de séronégativité de proposer une vaccination avant traitement si possible. En cas de cicatrice immunologique, ou d'infection chronique latente, une thérapie anti-virale concomitante au traitement est à envisager (4,5,55). Dans la PR, certains cas de réactivation ont été rapportés également (27).

Ce risque de réactivation a été, de la même façon, décrit dans le cadre de la *tuberculose* (8) nécessitant une surveillance renforcée chez les patients à risque, et devant faire envisager un traitement anti-infectieux concomitant au RTX.

### **Maladie à Coronavirus 2019, (COVID-19)**

Dans le cadre de la pandémie mondiale à la *COVID-19* qui sévit depuis fin 2019, des préoccupations ont été soulevées concernant le traitement par anti-CD20 et

notamment par RTX, devant la déclaration de plusieurs cas *d'infection à COVID-19* sévères chez des patients exposés au RTX (77,78).

Bien que la cohorte française (79), ne retrouvait pas de facteur de risque *d'infection COVID-19* sévère en lien avec la prise de traitement hautement actif, les études italienne (80) puis franco-italienne (81) publiées récemment soulignent que les anti-CD20 sont un facteur de risque d'infection sévère à *la COVID-19*.

Certaines données soulignent le fait qu'après une infection à *COVID-19* chez les patients traités par RTX, certains ne produiraient pas d'anticorps anti-COVID, ce qui serait expliqué par un défaut de réponse humorale (82). En ce sens, les recommandations nationales de la Société Francophone de la sclérose en plaques (SFSEP) préconisent chez les patients ayant une SEP traités par anti-CD20 la réalisation d'une troisième dose de vaccination anti-COVID-19 (83).

### ***Neutropénie***

La survenue d'une *neutropénie* est un effet secondaire possible d'un traitement par RTX (55,65,71).

### ***Hypogammaglobulinémie***

#### *Dans les pathologies hors SEP*

Plusieurs études observationnelles ont mis en lumière le risque d'*hypogammaglobulinémie* induite par un traitement par RTX (84–89).

Par exemple une étude (89) a montré dans une cohorte de patients présentant des PR, des vascularites à ANCA ou des connectivites, la survenue d'*hypogammaglobulinémie* post-traitement chez 21,2% de la population totale. L'incidence de l'*hypogammaglobulinémie* était plus importante pour les patients ayant une vascularite à ANCA (37,9%), en comparaison avec la PR (21,7%) et les connectivites (10,7%). Les patients dans le groupe vascularite à ANCA avaient plus fréquemment un traitement par Corticostéroïdes forte dose concomitant, ainsi qu'un traitement antérieur par Cyclophosphamide comparé aux deux autres groupes de

pathologies, ce qui pourrait en partie expliquer les différences sur la survenue de l'hypogammaglobulinémie.

Boleto et collaborateurs (87) ont montré dans une cohorte de patients traités par RTX pour une PR qu'un taux d'IgG avant traitement  $<8\text{g/l}$  et qu'un traitement concomitant par Méthotrexate constituaient des facteurs prédictifs indépendants de développer une hypogammaglobulinémie post-traitement. De manière intéressante, cette étude a démontré que les patients ayant une hypogammaglobulinémie étaient plus à risque de faire une infection sévère.

Une autre étude (84) a mis en évidence ce risque d'hypogammaglobulinémie dans les pathologies lymphomateuses traitées par RTX, avec parfois nécessité de supplémenter en immunoglobulines intraveineuses.

Avouac et collaborateurs (86) ont réalisé une étude de cohorte dans le cadre des NMOSD et des MOGAD traitées par RTX. Avant traitement 3 patients sur 48 (6%) avaient une hypogammaglobulinémie, alors qu'après traitement 15 (31%), 11 (23%) et 3 (6%) sur 48 patients avaient un taux d'immunoglobulines G respectivement  $<7$ ,  $<6$  et  $<4\text{ g/l}$ .

### *Dans la SEP*

Parmi les études s'intéressant au profil de tolérance du RTX dans la SEP, peu de données sont rapportées sur le risque d'*hypogammaglobulinémie*.

Torgauten et collaborateurs (60) ont étudié l'efficacité et la tolérance d'un traitement par RTX au sein d'une cohorte de 365 patients ayant une SEP. 19 patients soit 5,2% de la cohorte ont développé une hypogammaglobulinémie. Mais dans cette étude aucune précision n'est donnée sur les seuils d'hypogammaglobulinémie, sur la cinétique par rapport au taux initial, ni sur le délai de survenue par rapport au début du traitement.

Une étude américaine (90) a étudié une cohorte de patients suivis soit pour une SEP soit pour une autre pathologie inflammatoire du SNC telle que les NMOSD traités par RTX. 907 patients présentant une SEP ont été inclus, parmi ces patients 25 ont développé une hypogammaglobulinémie IgG au cours du traitement  $< 500\text{ mg/dl}$ , et 1 patient  $<30\text{ mg/dl}$ . La médiane de survenue était de 42 mois toutes pathologies

confondues (<1 mois à 137 mois). Les taux d'IgG initiaux n'étaient pas précisés. De manière intéressante, dans cette étude, le fait d'avoir un taux d'IgG < 500 mg/dl était un facteur de risque de développer une infection sévère (OR 3,15 avec intervalle de confiance à 95% de 1,16-8,55).

Zoehner et collaborateurs (91) ont analysé rétrospectivement deux cohortes européennes de patients présentant une SEP comparées à une cohorte de sujets présentant des céphalées ou cervicalgies considérés comme contrôles. Ils ont démontré que les patients ayant une SEP avaient une tendance à avoir un taux d'IgG inférieurs aux sujets contrôles à la limite de la significativité. En comparant les patients ayant une SEP non traités par un traitement hautement efficace aux sujets contrôles il n'y avait pas de différence significative du taux d'IgG. Au contraire, parmi les patients traités par RTX, Natalizumab, Fingolimod ou Corticostéroïdes intraveineux, les taux d'IgG étaient significativement plus bas que pour les patients SEP non traités.

Malgré ces quelques études, peu de données sont disponibles actuellement dans la littérature concernant le risque d'hypogammaglobulinémie, et en particulier son impact sur le risque infectieux chez les patients traités par RTX dans la population de la SEP. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux appréhender cet effet secondaire et ces potentielles conséquences chez cette population spécifique.

### ***Vaccination***

Au sujet de la vaccination, le traitement par RTX diminuerait le taux de séroconversion par défaut de réponse humorale notamment pour le vaccin de la grippe (27), ou pour celui de la COVID-19, faisant préconiser un rappel supplémentaire du vaccin dans cette population spécifique des patients ayant une SEP traités par RTX (83).

Avant d'initier un traitement par RTX, il est nécessaire de mettre à jour le calendrier vaccinal dans la mesure du possible (8) notamment pour les vaccins vivants atténués qui seront contre-indiqués une fois le traitement débuté.

## ***Néoplasies***

Un signal a été porté sur le risque de *néoplasies* associées au traitement par RTX notamment le mélanome et le cancer du sein (71). Néanmoins, au sein de la cohorte Suédoise de patients SEP traités par RTX, aucun sur-risque significatif n'a été démontré par rapport à la population générale concernant le taux de survenu de néoplasie (55,65).

Quant à l'OCR, quelques études ont rapporté des cas de cancers du sein ou de mélanome (92), mais l'incidence de cancers dans cette population n'est pas différente que celle dans les registres Danois et Etats-uniens en population générale et donc aucun sur-risque significatif néoplasique spécifique à ce traitement n'a été mis en évidence (65).

## ***Immunisation***

Du fait de la nature chimérique du RTX, le risque de développer des anticorps anti-RTX semblerait plus important que pour l'OCR. Néanmoins, la présence d'anticorps anti-RTX n'impose pas systématiquement une réduction de l'efficacité du traitement, et doit être considérée avec prudence (10).

## ***Autres effets secondaires***

De nombreux autres effets secondaires plus anecdotiques ont été rapportés pour le RTX et l'OCR pouvant avoir un impact sur la stratégie de prise en charge du patient.

A titre d'exemple, quelques cas rares ont été rapportés de survenue de psoriasis ou d'aggravation de psoriasis préexistant au cours d'un traitement par RTX ou OCR (93,94). Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique médiée par les lymphocytes T et certaines cytokines pro-inflammatoires, conduisant à une prolifération des kératinocytes et des cellules endothéliales à l'origine des lésions cutanées (93).

Les hypothèses étiologiques évoquées sont :

- l'inhibition du rôle modulateur des LB auprès des LT après déplétion par les anti-

CD20,

- le relargage de cytokines pro-inflammatoires après perfusion d'anti-CD20 (IL6, IL8 et TNFalpha) et,
- la susceptibilité aux agents infectieux devant le caractère immunosuppresseurs des anti-CD20 (93).

Un autre exemple, est celui du développement de troubles cardio-vasculaires induits par le traitement par anti-CD20. Les effets secondaires les plus fréquents sont les œdèmes, les hypo ou hypertensions au cours de la perfusion, et des arythmies (95). Quelques cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés que ce soit sous forme de case report (95) ou au sein des études pilotes : un cas dans l'étude de phase 2 du RTX dans la SEP (58), et un cas sur 33 patients dans l'étude RITUXVAS du RTX dans les vascularites à ANCA (50). Les cas sont le plus souvent des hommes, avec des facteurs de risque cardiovasculaire inconstants, survenant au cours de la première perfusion ou proche de celle-ci le plus souvent. Les hypothèses étiologiques proposées sont également en rapport avec l'activation du complément et la production de cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL8 et TNFalpha) favorisant l'agrégation plaquettaire et la fragilisation de la paroi vasculaire (95).

### ***Différences entre Rituximab et Ocrélizumab***

Caldito et collaborateurs (71) rapportent une différence d'effets secondaires rapportés pour le RTX et l'OCR, avec respectivement des réactions à la perfusion et des infections de l'appareil urinaire comme effet secondaire principal. De même dans cette étude, il est évoqué un nombre plus important d'infections peu sévères avec l'OCR qu'avec le RTX. Cependant ces résultats sont basés sur une revue des déclarations d'effets secondaires au sein de l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (FDA). Or seul l'OCR est un médicament validé par la FDA, ce qui génère probablement un biais de sélection par des déclarations plus systématiques avec l'OCR qu'avec le RTX.

Autre fait intéressant pouvant être un argument pour cette différence de tolérance est leurs profils de déplétion lymphocytaire B CD19 sensiblement différents avec pour l'OCR une déplétion rapide de plus de 99% des lymphocytes sanguins à 2 semaines de la perfusion contre plus de 95% pour le RTX. De même, à 6 mois de la



perfusion, 20% des patients ont commencé leur repopulation avec le RTX contre 5% avec l'OCR (71).

## **Problématique**

A l'ère où le traitement par anti-CD20 est de plus en plus utilisé en pratique clinique, la problématique de la tolérance est un enjeu de taille, notamment dans la population de patients présentant une sclérose en plaques, souvent jeunes et sans autre comorbidité.

Comme nous avons pu le développer précédemment, il existe peu de données dans la littérature à ce jour sur le risque d'hypogammaglobulinémie dans la population spécifique de la sclérose en plaques. Déterminer les facteurs de risque d'hypogammaglobulinémie et notamment son lien avec le risque infectieux est primordial dans cette population, pour mieux monitorer le suivi des patients sur le long terme. Des études traitant du sujet sont nécessaires pour mieux appréhender ce risque.

En cela, notre travail s'est intéressé justement au risque d'hypogammaglobulinémie chez des patients traités par RTX pour une SEP et notamment son lien avec un éventuel sur-risque infectieux.

Christou et collaborateurs (30) évoquent plusieurs hypothèses sur l'origine de l'hypogammaglobulinémie chez les patients traités par Rituximab toutes indications confondues.

L'hypogammaglobulinémie précoce serait le fruit de la maladie princeps, de l'inflammation systémique éventuelle et des traitements antérieurs ou associés.

L'hypogammaglobulinémie tardive serait en lien avec la déplétion des LB, notamment des lymphocytes B mémoires et des précurseurs B naïfs.

Cette hypogammaglobulinémie peut persister malgré la repopulation des LB et l'arrêt des anti-CD20, et pourrait favoriser un sur-risque infectieux, faisant préconiser dans certains cas un traitement substitutif par immunoglobulines intraveineuses notamment. Ce risque d'hypogammaglobulinémie serait en lien avec le nombre de perfusions, les traitements antérieurs et concomitants au traitement par Rituximab.

Nous présentons, ci-après, les résultats d'une étude observationnelle réalisée au sein de la cohorte de patients suivis au centre hospitalo-universitaire de Marseille pour une sclérose en plaques, traités par RTX.

**Article version anglaise**

# **Hypogammaglobulinemia and infections in patients with multiple sclerosis treated with rituximab**

Marine Perriguet (MD)<sup>1</sup>, Adil Maarouf (MD, PhD)<sup>1 3</sup>, Jan-Patrick Stellmann (MD)<sup>2 3</sup>, Audrey Rico (MD, PhD)<sup>1 3</sup>, Clémence Boutiere (MD)<sup>1 3</sup>, Sarah Demortiere (MD)<sup>1 3</sup>, Pierre Durozard (MD)<sup>1 3</sup>, Jean Pelletier (MD, PhD)<sup>1 3</sup>, Bertrand Audoin (MD, PhD)<sup>1 3</sup>

1 Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Timone, Pôle de Neurosciences Cliniques, Service de Neurologie, 13005 Marseille, France

2 Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Timone, Département de neuroradiologie, 13005 Marseille, France

3 Aix-Marseille University, CRMBM UMR 7339, CNRS, Marseille, France

Corresponding author: Bertrand Audoin, Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Timone, Pôle de Neurosciences Cliniques, Service de Neurologie, 13005 Marseille, France; [bertrand.audoin@ap-hm.fr](mailto:bertrand.audoin@ap-hm.fr)

## Abstract

**Objective:** To determine the frequency of hypogammaglobulinemia and infections in patients with multiple sclerosis (PwMS) receiving rituximab (RTX).

**Methods:** This prospective observational study included all consecutive PwMS receiving RTX at the university hospital of Marseille, France, between 2015 and 2020. Patient visits occurred at least every 6 months.

**Results:** We included 188 patients (151 with relapsing-remitting MS; the mean age was 43.4 years [SD 12.9], median disease duration 10 years [range 0-36], median EDSS 5 [range 0-8], median follow-up 3.5 years [range 1-5.8] and median number of RTX infusions 5 [range 1-9]). Overall, 317 symptomatic infections and 13 severe infections occurred in 133/188 (70.7%) and 11/188 (5.9%) patients, respectively. After 4 years, 24.4% of patients (95% CI 18.0-33.1) were free of any infection and 92.0% (95% CI 87.1-97.1) had not experienced a severe infection. At RTX onset, IgG level was abnormal in 32/188 (17%) patients. After RTX, IgG level was <7, <6, <4 and <2 g/L for 83 (44%), 44 (23.4%), 8 (4.2%) and 1 (0.53%) patients, respectively. The risk of infection was associated with reduced IgG level (multivariate Cox proportional-hazards hazard ratio [HR] =0.86, 95% CI 0.75-0.98, p=0.03). The risk of reduced IgG level <6 g/L increased with age (HR=1.36, 95% CI 1.05-1.75, p=0.01).

**Conclusions:** In PwMS receiving RTX, reduced IgG level was frequent and interacted with the risk of infection.

## **Introduction**

B-cell depleting therapy is highly effective against relapsing forms of multiple sclerosis (MS) (58,62). Nonetheless, among disease-modifying therapies for MS, B-cell depleting therapy is associated with the highest risk of infection (75). Treatment-induced hypogammaglobulinemia contributes to infections in patients with rheumatologic and hematological diseases and neuromyelitis optica disorders treated with B-cell depleting therapy (85,86,96). We do not know whether treatment-induced hypogammaglobulinemia could also be involved and be harmful in patients with MS (PwMS), who are generally younger and with fewer comorbidities than those with other diseases. Pivotal studies (58,63) have demonstrated that hypogammaglobulinemia is infrequent in PwMS during the first years of treatment, but little is known about its potential medium-term incidence in non-selected patients nor about its interaction with risk of infection.

Here we report the incidence of hypogammaglobulinemia and infections in PwMS receiving rituximab (RTX) in the MS center of Marseille, France, and followed since their first infusion.

## **Methods**

### **Study population**

We started to use RTX off-label for PwMS in the MS centre of Marseille in 2015. All consecutive patients were prospectively included in an observational study. The induction treatment consisted of 1000 mg infused twice at 2-week intervals. The maintenance regimen consisted of a single infusion of 1000 mg administered every 6 months until 2018. After 2018, our department changed the clinical practice concerning the dosing interval used for off-label RTX in relapsing-remitting MS (see (97) for more details). We extended the interval between two infusions beyond 6 months and up to 24 months, maintaining clinical visits every 6 months and MRI monitoring at least annually.

### **Medical visits**

Patients visited the centre for each RTX infusion, in case of relapse or adverse events, and at least every 6 months. In case of fever, patients had to inform our department at any time. All examinations were performed by the same neurologist of our department (AR, CB, AM, JP or BA) and included a standardized screening for infection, the most frequent potential adverse event associated with RTX. All infections were graded by using the Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0: grade 1, asymptomatic; grade 2, localized or non-invasive intervention indicated; grade 3, intravenous antibiotic, antifungal, or antiviral drugs indicated, interventional radiology or surgical intervention indicated; grade 4, life-threatening events; grade 5, death. To be retained as a symptomatic infection (grade  $\geq 2$ ), a clinical event must be characterized by physical signs suggestive of infection and fever or positive radiographic or positive laboratory findings.

### **Serum levels of immunoglobulins**

Immunoglobulin (Ig) levels were measured before RTX onset and at least every 6 months. Four categories of IgG level were defined: normal level,  $\geq 7$  g/L; reduced IgG level 1, 6-7 g/L; reduced IgG level 2, 4-6 g/L; reduced IgG level 3, 2-4 g/L and reduced IgG level 4,  $\leq 2$  g/L.

Corresponding levels for IgM were  $< 0.4$  g/L and for IgA  $< 0.7$  g/L.

### **Statistical analysis**

Multivariate Cox proportional-hazard models for recurrent events were used to assess the risk of symptomatic infection. Variables tested were age, disease duration, Expanded Disability Status Scale (EDSS) score, sex, and levels of Igs. To account for intra-individual correlation of observations, we included patient ID as a cluster variable. We investigated the occurrence of reduced Ig levels during RTX treatment with similar multivariate models. Here, hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were computed for the following variables: age, sex, and disease-modifying therapy with an immunosuppressive action before RTX. We used the Schoenfeld test to check for possible violations of the proportional hazard model. R v4.0.2, including the *survival*

package, was used for statistical analysis, and  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### **Ethical approval**

The authors obtained ethical approval of the institutional review board of the university hospital of Marseille, France (approval no.: RGPD/Ap-Hm 2021-19) to conduct the present study.

### **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**

In total, 188 patients received RTX and were followed in our department since 2015; 151 (80.5%) had relapsing remitting MS, 20 (10.5%) secondary progressive MS and 17 (9%) primary progressive MS. RTX was used as first-line therapy in 18 patients; 159 (84.6%) patients received at least one disease-modifying therapy with an immunosuppressive action before RTX. At RTX onset, the mean age of patients was 43.4 years (SD 12.9), sex ratio 1.7 (F/M; 118/70), median disease duration 10 years (range 0-36) and median EDSS score 5 (range 0-8). Median follow-up after the first RTX infusion was 3.5 years (range 1-5.8) and median number of RTX infusions 5 (range 1-9).

Eleven patients stopped RTX during the follow-up because of severe infection (n=5), hypogammaglobulinemia (n=1), psoriasis (n=1), inflammatory bowel disease (n=1), stroke (n=1), myocardial infarction (n=1), and toxidermia (n=1). Eight patients were lost to follow-up.

### **Frequency of reduced levels of Igs (Figure)**

Before and after RTX onset, 32 (17%) and 83 (44%) of the 188 patients showed reduced IgG level < 7 g/L; 14 (7.4%) and 44 (23.4%) reduced IgG level < 6 g/L; 1 (0.53%) and 8 (4.2%) reduced IgG level < 4 g/L; and none and 1 (0.53%) reduced IgG level < 2 g/L. At baseline, 26 (14.1%) patients had an IgM level < 0.4 g/L, but no patient had a level < 0.2 g/L. During follow-up, 16 (8.6%) patients had an IgM < 0.2 g/L and 67 (35.8%) from 0.2 to 0.4 g/L. Reduced IgA level < 0.7 g/L was uncommon at baseline (n=10, 5.4%) and during follow-up (n=23, 12.3%).

### **Frequency of infections after RTX onset (Table)**

After RTX onset, 133/188 (70.7%) and 11/188 (5.9%) patients had 317 symptomatic infections (grade  $\geq 2$ ) and 13 severe infections (grade  $\geq 3$ ), respectively, with a median number of symptomatic infections per patient of 1 (range 0-16). Half of the patients had at least one infection after 1.5 years. After 4 years, 24.4% of patients (95% CI 18.0-33.1) were free of any infection and 92.0% (95% CI 87.1-97.1) had not experienced a severe infection.

### **Predictors of symptomatic infection and hypogammaglobulinemia after RTX**

High IgG level was associated with reduced risk of infection (HR=0.86, 95% CI 0.75-0.98, p=0.029), with no predictive value of age (HR=0.89, 95% CI 0.75-1.05, p=0.162), EDSS score (HR=0.83, 95% CI 0.64-1.07, p=0.143), male sex (HR=0.86, 95% CI 0.60-1.24, p=0.415) or interaction between IgG level and EDSS score (HR=1.02, 95% CI 0.99-1.05, p=0.122). Similar models for IgM did not detect any association between serum levels and infections. The risk of reduced IgG level <6 g/L increased with age (HR=1.36, 95% CI 1.06-1.75, p=0.016) but was not associated with sex (HR=1.05, 95% CI 0.52-2.11, p=0.902) or history of immunosuppressive treatment (HR=1.17, 95% CI 0.46-3.02, p=0.742). IgM level < 0.4 g/L was more common in males versus females (HR=1.98, 95% CI 1.28-3.04, p=0.002) but was not associated with age (HR=1.07, 95% CI 0.90-1.28, p=0.421) or history of immunosuppressive treatment (HR=1.33, 95% CI 0.69-2.56, p=0.392). All patients with IgA level < 0.7 g/L had a



history of immunosuppression, but sex and age were not associated. All HRs were stable over time.

## Discussion

In our study, 23.4% and 4.2% of PwMS, who received a median number of 5 RTX cycles (range 1-9), showed reduced IgG level  $< 6$  and  $< 4$  g/L. During this period, 70.7% of patients experienced at least one symptomatic infection and 5.9% at least one severe infection. Importantly, we demonstrate that IgG level interacted with risk of infection.

Recently, data were published from the open-label extension of the phase 3 study testing ocrelizumab in relapsing-remitting MS (74). The study revealed that at 5 years, 5.4% of the patients who completed the study had an IgG level  $< 5.68$  g/L. However, the authors did not compare the incidence of reduced IgG level between patients who received ocrelizumab from the study onset (5 years) or after 3 years. Moreover, the frequency of hypogammaglobulinemia reported at 5 years may be underestimated owing to a potential high incidence of reduced IgG level in patients who did not complete the study. In a recent retrospective study of a large sample of PwMS receiving RTX or ocrelizumab, 3.7% showed a reduced IgG value  $< 5$  g/L after a mean exposure of 29.7 months (SD 21) (90). As we demonstrated, this study found that IgG level interacted with risk of infection.

The observational design of the present study and the absence of a control group prevent firm conclusions about the incidence of hypogammaglobulinemia and infections directly related to treatment. Moreover, the rather short observation time might have restricted the ability to detect an increase in risk of hypogammaglobulinemia with longer treatment duration. However, the present findings highlight the need to regularly monitor Ig levels in PwMS receiving B-cell depleting therapy to potentially reduce the risk of infection.

Figure: Time in years to first symptomatic infection (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 grade  $\geq 2$ ) (A), first severe infection (grade  $\geq 3$ ) (C), first reduced serum immunoglobulin G (IgG) level  $< 6$  g/L (D) and first reduced serum immunoglobulin M (IgM) level  $< 0.4$  g/L in patients with multiple sclerosis treated with rituximab (RTX). Predictors of symptomatic infections (B), severe infections (D), hypogammaglobulinemia of IgG (F) and IgM (H) after RTX onset. Reduced IgA level  $< 0.7$  g/L was uncommon at baseline and during follow-up (figure not reported). A similar model for IgM did not detect any association between serum level and infections (figure not reported). Data in D and E are hazard ratios (95% confidence intervals). SEXM: sex male; TRT IS preO: treatment with an immunosuppressive action before RTX onset; AgeDec: age per decade; EDSS, Expanded Disability Status Scale score.

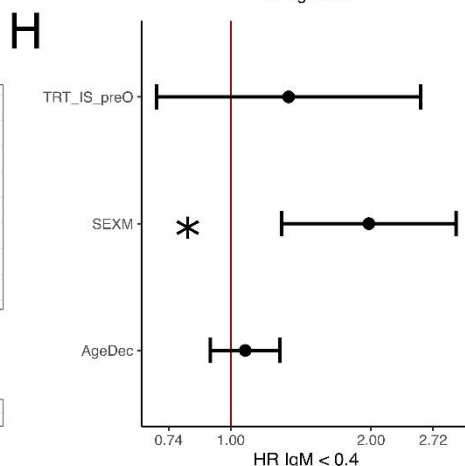
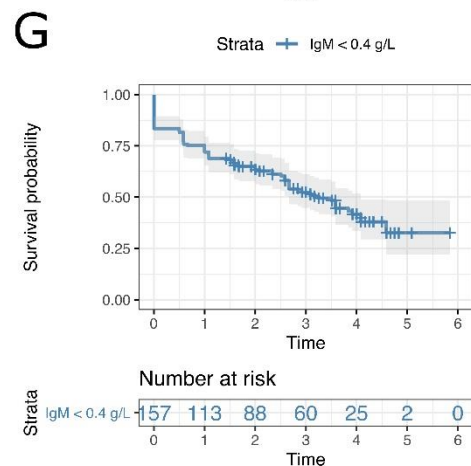
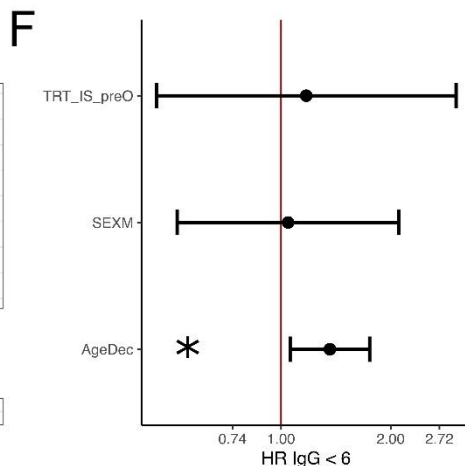
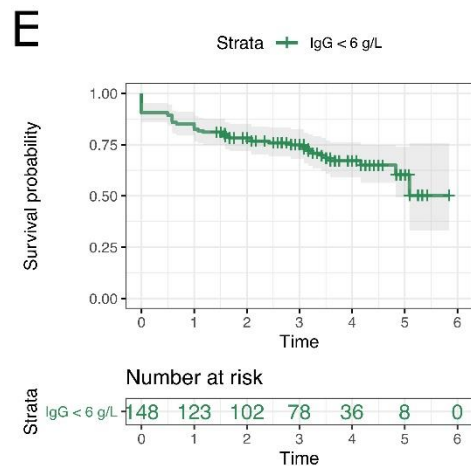
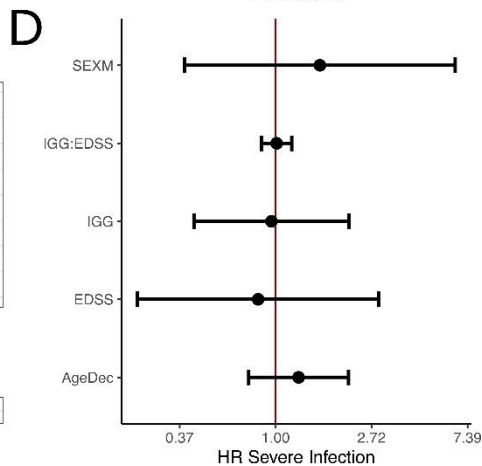
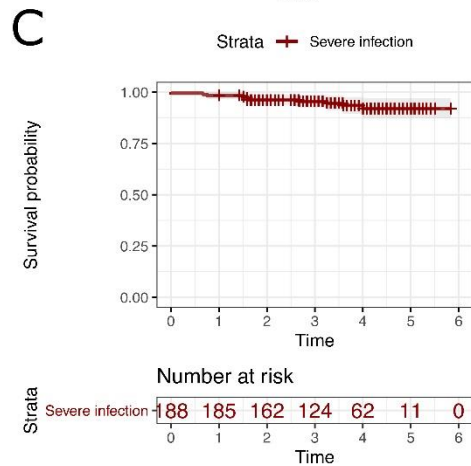
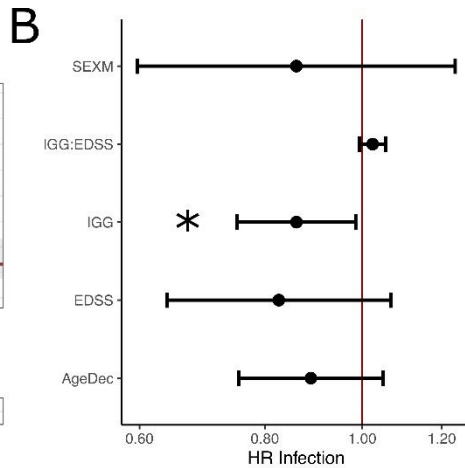
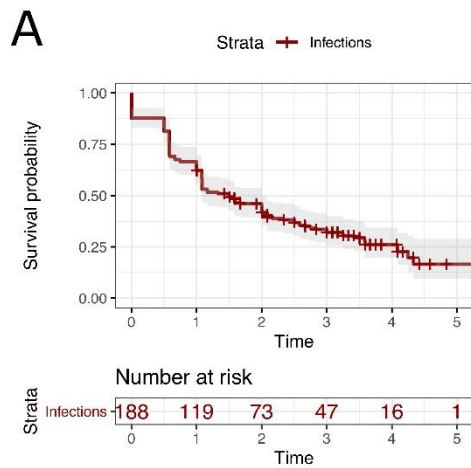


Table: Symptomatic infections (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 grade  $\geq 2$ ), including 13 severe infections (grade  $\geq 3$ ), after rituximab (RTX) treatment. Severe infections included 5 urinary tract infections, 3 lower respiratory-tract infections, 1 ocular infection, 1 enterovirus meningitis, 1 upper respiratory tract infection, 1 gastro-intestinal infection and 1 skin infection.

<b>Type of infection</b>	<b>Episodes</b>
Urinary tract infection	132 (41.5%)
Upper respiratory tract infection	82 (26%)
Lower respiratory tract infection	44 (14%)
Skin infection	24 (7.5%)
Gastro-intestinal infection	10 (3%)
Genital infection	10 (3%)
Non localized infectious syndrome	7 (2%)
Bucco-dental infection	6 (2%)
Ocular infection	1 (0.5%)
Enterovirus meningitis	1 (0.5%)
<b>Total</b>	<b>317</b>

# Hypogammaglobulinémie et infections chez les patients ayant une sclérose en plaques traités par Rituximab

## Résumé

**Objectif :** Déterminer la fréquence de l'hypogammaglobulinémie et des infections chez des patients ayant une sclérose en plaques (SEP) traités par Rituximab (RTX)

**Méthodologie :** Cette étude prospective observationnelle inclut consécutivement tous les patients ayant une sclérose en plaques traités par RTX au centre hospitalo-universitaire de Marseille, en France, entre 2015 et 2020. Les patients étaient réévalués au minimum une fois par semestre.

**Résultats :** Nous avons inclus 188 patients (151 patients avec une SEP rémittente récurrente; l'âge moyen était de 43,4 ans [ET 12,9], la durée médiane de la maladie était de 10 ans [0-36], le score EDSS median était de 5 [1,5-8], et le nombre median de perfusion de RTX était de 5 [1-9]). Au total, 317 infections symptomatiques et 13 infections sévères sont survenues chez 133/188 (70,7%) et 11/188 (5,9%) patients, respectivement. Après 4 ans, 24,4% des patients (IC à 95% 18,0-33,1) n'avaient jamais présenté d'infection, et 92% des patients (IC à 95% 87,1-97,1) étaient libres de toute infection sévère. A l'initiation du RTX, le taux sérique d'IgG était anormal chez 32/188 (17%) des patients. Après traitement par RTX, le taux sérique d'IgG était <7, <6, <4 et <2 g/L chez 83 (44%), 44 (23,4%), 8 (4,2%) et 1 (0,53%) des patients, respectivement. Le risque infectieux était associé à l'hypogammaglobulinémie IgG (analyse multivariée par le modèle à risque proportionnel de Cox [HR] = 0,86, IC à 95% 0,75-0,98, p=0,03). Le risque d'hypogammaglobulinémie IgG < 6 g/L augmentait avec l'âge (HR = 1,36, IC à 95% CI 1,05-1,75, p=0,01).

**Conclusion :** Chez les patients ayant une sclérose en plaques traités par RTX, la survenue d'une hypogammaglobulinémie IgG était fréquente et était associée au risque infectieux.

## Introduction

Les anticorps monoclonaux anti-CD20 sont des traitements très efficaces dans les formes rémittentes de la sclérose en plaques (58,62). Néanmoins, parmi les traitements les plus hautement actifs dans la sclérose en plaques, les anti-CD20 sont associés au plus haut risque d'infections (75). Les hypogammaglobulinémies iatrogènes sont associées au risque infectieux chez les patients souffrant de pathologies rhumatologiques ou hématologiques, ainsi que chez les patients ayant une NMOSD, traités par anti-CD20 (85,86,96). A l'heure actuelle, nous ne connaissons pas la prévalence de ce risque d'hypogammaglobulinémie induite par les anti-CD20 de même que sa potentielle nocivité dans la population de la SEP, qui comprend des patients plus jeunes et avec peu de comorbidités a contrario des autres pathologies. Les études pilotes (58,63) ont montré que la survenue d'hypogammaglobulinémie chez les patients ayant une SEP était peu fréquente au cours des 5 premières années de traitement, mais l'incidence à moyen-terme chez des patients non sélectionnés ainsi que sa potentielle interaction avec le risque infectieux ne sont pas bien connues à l'heure actuelle. Dans cette étude, nous rapportons l'incidence d'hypogammaglobulinémie et d'infections chez des patients ayant une sclérose en plaques traités par RTX, au centre hospitalo-universitaire de Marseille, en France, et suivis depuis leur première perfusion.

## Méthodologie

### Population d'étude

Nous avons commencé à utiliser le RTX hors AMM pour le traitement de la sclérose en plaques dans le service des maladies inflammatoires de l'encéphale et de la moelle épinière de Marseille, en 2015. Tous les patients étaient consécutivement inclus de manière prospective dans une étude observationnelle. Le schéma d'induction consistait en une perfusion de 1000 mg de RTX répétée à 15 jours d'intervalle. Le schéma d'entretien était d'une perfusion de 1000 mg tous les 6 mois jusqu'en 2018. Après 2018, notre service a changé de pratique clinique concernant l'intervalle entre chaque cure de RTX utilisé hors AMM dans la sclérose en plaques (voir (97) pour plus de détails). Nous avons repoussé les intervalles entre chaque perfusion au-delà de 6

mois, et jusqu'à un maximum de 24 mois d'inter-cure, en maintenant les visites médicales tous les 6 mois et les réévaluations radiologiques par IRM au moins annuellement.

### **Visites médicales**

Les patients étaient vus dans le service à chaque perfusion de RTX, en cas de poussée ou de survenue d'effet indésirable, ou à défaut au moins semestriellement. En cas de survenue de fièvre, les patients devaient prendre contact avec le service au plus vite. Toutes les réévaluations cliniques étaient effectuées par l'un des neurologues du service (AR, CB, AM, JP ou BA), et incluaient une recherche systématique d'infections, en tant qu'effet indésirable le plus fréquent associé au traitement par RTX. Toutes les infections étaient classées selon les Critères de la Terminologie Commune des Effets Secondaires v4.0 (CTCAE v4.0) : niveau 1, asymptomatique ; niveau 2, infection localisée ou ne requérant pas d'intervention invasive ; niveau 3, infection requérant un traitement antibiotique ou anti-viral ou anti-fongique intra-veineux, ou un traitement par radiologie interventionnelle ou chirurgie indiqué ; niveau 4, infection mettant en jeu le pronostic vital ; niveau 5, décès. Pour retenir une infection symptomatique (niveau  $\geq 2$ ), un évènement clinique devait être associé à la présence de signes physiques ou de fièvre, ou de résultats radiologiques ou biologiques évocateurs d'infections.

### **Taux sérique d'immunoglobulines**

Le taux sérique d'immunoglobulines (Ig) était dosé en pré-thérapeutique et au moins semestriellement après le début du RTX. Quatre catégories d'IgG ont été définies : taux normal,  $\geq 7$ g/L ; niveau 1 d'hypogammaglobulinémie IgG, 6-7 g/L ; niveau 2 d'hypogammaglobulinémie IgG, 2-4 g/L ; niveau 3 d'hypogammaglobulinémie IgG,  $\leq 2$  g/L. Les seuils d'hypogammaglobulinémie IgM et IgA étaient respectivement de  $< 0,4$  g/L et  $< 0,7$  g/L.

### **Analyses statistiques**

Le risque de développer une infection symptomatique a été analysée de manière multivariée en utilisant le modèle des risques proportionnels de Cox. Les variables testées étaient l'âge, la durée de la maladie, le score EDSS, le sexe, et les taux d'Ig. Pour évaluer la corrélation intra-individuelle des différentes observations, l'identité des patients était incluse comme une variable de groupe. Nous avons mesuré l'occurrence de la réduction des taux d'Ig au cours du traitement par RTX par les mêmes analyses multivariées. Les risques proportionnels (HRs), et les intervalles de confiance à 95% (IC) étaient calculés pour les variables suivantes : âge, sexe, traitements immunosuppresseurs antérieurs au RTX. Nous avons utilisé le test de Schoenfeld pour vérifier la reproductibilité du modèle des risques proportionnels. R v4.0.2, incluant l'analyse de survie a été utilisé pour l'analyse statistique, et le  $p < 0,05$  a été défini comme le seuil de significativité statistique.

### **Autorisations éthiques**

Les auteurs ont obtenu l'autorisation éthique par les délégués à la protection des données de l'Assistance Publique des Hôpitaux Marseillais, France (numéro RGPD/Ap-Hm 2021-19) pour conduire cette étude.

### **Consultation des données**

Toutes les données analysées pendant cette étude pourront être transmises de manière anonymisée après demande raisonnable d'un investigateur confirmé auprès de l'auteur correspondant principal.

## **Résultats**

### **Population d'étude**

Au total, 188 patients ont été traités par RTX et suivis dans le service pour une SEP depuis 2015 ; 151 (80,5%) patients avaient une forme rémittente récurrente de SEP, 20 (10,5%) patients avaient une forme secondairement progressive et 17 (9%) patients



avaient une forme primaire progressive. Le RTX a été utilisé en première intention chez 18 patients ; 159 (84,6%) patients avaient reçu antérieurement au RTX un traitement immunosuppresseur. Au début du RTX, l'âge médian des patients était de 43,4 ans (ET 12,9), le sexe ratio de 1,7 (F/H, 118/70), la durée médiane de la maladie était de 10 ans (0 à 36), et le score EDSS médian était de 5 (0 à 8). La durée médiane de suivi après la première perfusion était de 3,5 ans (1 à 5,8 ans) et le nombre médian de perfusion du RTX était de 5 (1 à 9).

Onze patients ont arrêté le traitement par RTX au cours du suivi pour cause de la survenue d'une infection sévère (n=5), d'une hypogammaglobulinémie (n=1), d'un psoriasis (n=1), d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (n=1), d'un accident vasculaire cérébral (n=1), d'un infarctus du myocarde (n=1), et d'une toxidermie (n=1). Huit patients ont été perdus de vue au cours du suivi.

#### **Fréquence d'hypogammaglobulinémie (Figure)**

Avant et après début du RTX, 32 (17%) et 83 (44%) des 188 patients ont présenté un taux d'Ig réduit < 7 g/L ; 14 (7,4%) et 44 (23,4%) un taux d'Ig réduit < 6 g/L ; 1 (0,53%) et 8 (4,2%) un taux d'Ig réduit < 4 g/L ; 0 et 1 (0,53%) un taux d'Ig réduit < 2 g/L. A l'initiation, 26 (14,1%) patients avaient un taux d'IgM < 0,4 g/L, mais aucun patient n'avait un taux < 0,2 g/L. Au cours du suivi, 26 (14,1%) patients avaient un taux d'IgM < 0,2 g/L, et 67 (35,8%) un taux d'IgM entre 0,2 et 0,4 g/L. Un taux réduit d'IgA < 0,7 g/L à l'initiation était non commun (n=10, 5,4%) de même qu'au cours du suivi (n=23, 12,3%).

#### **Fréquence des infections après RTX (Tableau)**

Après début du RTX, 133/188 (70,7%) et 11/188 (5,9%) patients ont présenté 317 infections symptomatiques (niveau  $\geq 2$ ) et 13 infections sévères (niveau  $\geq 3$ ), respectivement, avec un nombre médian d'infections par patient de 1 (0 à 16). La moitié des patients avait présenté au moins une infection après 1,5 ans de suivi. Après 4 ans, 24,4% des patients (IC à 95%, 18-33,1) étaient libres de toute infection, et 92% des patients (IC à 95%, 87,1-97,1) n'avaient jamais présenté d'infection sévère.

## Facteurs de risque prédictifs de survenue d'infections ou d'hypogammaglobulinémie après RTX

Un taux d'IgG important était associé de manière significative à un risque infectieux moindre (HR=0,86, IC à 95% 0,75-0,98, p=0,029), sans lien retrouvé avec l'âge (HR=0,89, IC à 95% 0,75-1,05, p=0,162), ni le score EDSS (HR=0,83, IC à 95% 0,64-1,07, p=0,143), ni le sexe masculin (HR=0,86, IC à 95% 0,6-1,24, p=0,415), ni l'interaction entre le score EDSS et le taux d'IgG (HR=1,02, IC à 95% 0,99-1,05, p=0,122). Des analyses similaires ont été effectuées pour le taux d'IgM sans montrer de corrélation avec le risque infectieux. Le risque d'IgG < 6 g/L augmentait avec l'âge (HR=1,36, IC à 95% 1,06-1,75, p=0,016), mais n'était pas associé au sexe (HR=1,05, IC à 95% 0,52-2,11, p=0,902), ni à la notion de traitement immunosuppresseurs antérieurs (HR=1,17, IC à 95% 0,46-3,02, p=0,742). Le taux d'IgM < 0,4 g/L était plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (HR=1,98, IC à 95% 1,28-3,04, p=0,002), mais sans association avec l'âge (HR=1,07, IC à 95% 0,90-1,28, p=0,421) ou la notion de traitement immunosuppresseurs antérieurs (HR=1,33, IC à 95% 0,69-2,56, p=0,392). Tous les patients avec un taux d'IgA < 0,7 g/L avaient un passif de traitement immunosuppresseurs mais le sexe et l'âge n'étaient pas corrélés au taux sérique. Tous les risques proportionnels (HR) étaient stables dans le temps.

## **Discussion**

Dans notre étude, 23,4% et 4,2% des patients ayant une sclérose en plaques et ayant reçu un nombre médian de 5 cures de RTX (1 à 9), ont présenté une réduction de leur taux sérique d'IgG < 6 g/L et < 4 g/L, respectivement. Au cours du suivi, 70,7% des patients ont souffert d'au moins d'une infection symptomatique, et 5,9% des patients d'au moins d'une infection sévère. De manière importante, nous avons démontré que le taux d'IgG était corrélé au risque infectieux. Récemment, l'extension en ouvert de l'étude de phase 3 évaluant le traitement par OCR dans la SEP a publié ses données (74). L'étude a révélé qu'après 5 ans de suivi, 5,4% des patients qui ont complété l'étude avaient un taux d'IgG sérique < 5,68 g/L. Cependant les auteurs n'ont pas comparé l'incidence d'hypogammaglobulinémie dans les groupes des patients ayant bénéficié du traitement par OCR depuis le début de l'étude soit pendant 5 ans comparé à ceux ayant bénéficié d'un traitement pendant 3

ans. De plus, l'incidence de l'hypogammaglobulinémie rapportée à 5 ans a pu être sous-estimée, devant la potentielle grande incidence de réduction du taux d'IgG chez les patients n'ayant pas complété l'étude. Dans une récente étude rétrospective suivant une large cohorte de patients ayant une sclérose en plaques traités par RTX ou OCR, 3,7% des patients ont présenté une hypogammaglobulinémie IgG < 5 g/L, après une exposition moyenne de 29,7 mois (ET 21) (90). Comme nous l'avons démontré, cette étude met également en lumière l'interaction entre le taux sérique d'IgG et le risque infectieux.

L'analyse rétrospective et l'absence de groupe contrôle dans notre étude empêchent de conclure solidement au sujet de l'incidence de l'hypogammaglobulinémie et du risque infectieux directement en lien avec le traitement par anti-CD20. De même, la courte durée de suivi dans notre étude, a certainement restreint les capacités à détecter un risque accru d'hypogammaglobulinémie après une plus longue exposition au traitement. Néanmoins, ces présents résultats mettent en avant l'importance de monitorer le dosage des immunoglobulines intraveineuses au cours d'un traitement par anti-CD20 chez les patients ayant une SEP, afin de limiter le risque infectieux.

Figure : Temps en année jusqu'à la première infection (Critère de la Terminologie Commune pour les Effets Indésirables v4.0 niveau  $\geq 2$ ) (A), la première infection sévère (niveau  $\geq 3$ ) (C), la première réduction du taux sérique d'immunoglobulines G (IgG) < 6 g/L (D) et la première réduction du taux sérique d'Immunoglobulines M (IgM) level < 0.4 g/L chez les patients ayant une sclérose en plaques traités par Rituximab (RTX). Facteurs prédictifs d'infections symptomatiques (B), d'infections sévères (D), d'hypogammaglobulinémie IgG (F) et IgM (H) après début du traitement par RTX. La réduction du taux d'IgA < 0.7 g/L était peu commune à l'initiation du traitement et au cours du suivi (figure non représentée). Un modèle similaire pour l'étude des IgM a été réalisé, ne retrouvant pas d'association entre le taux sérique d'IgM et le risque infectieux (figure non représentée). Les données de D et E sont des risques proportionnels (HR avec intervalles de confiance à 95%). SEXM: sexe masculin; TRT\_IS\_preO: traitement immunosuppresseur avant le RTX; AgeDec: âge par décennie; EDSS, Expanded Disability Status Scale score.

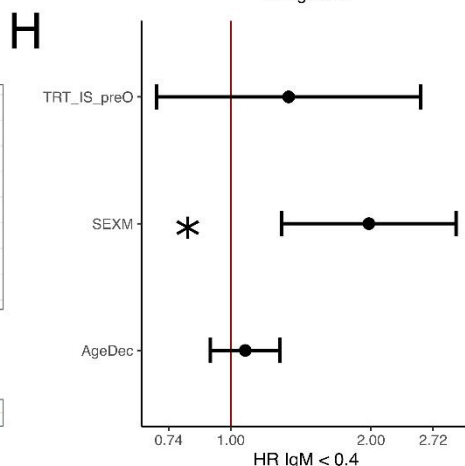
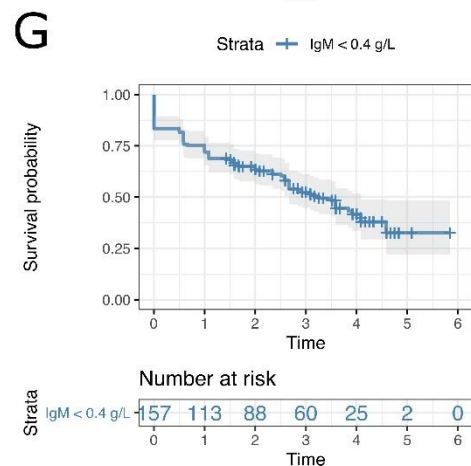
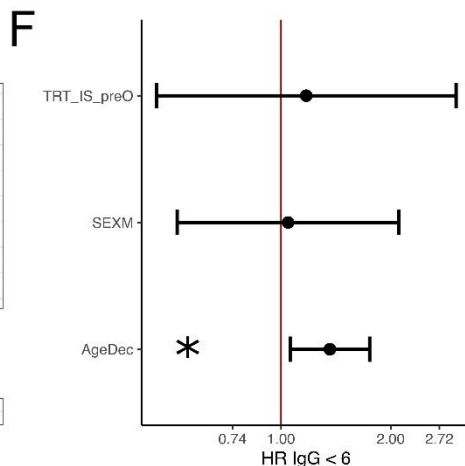
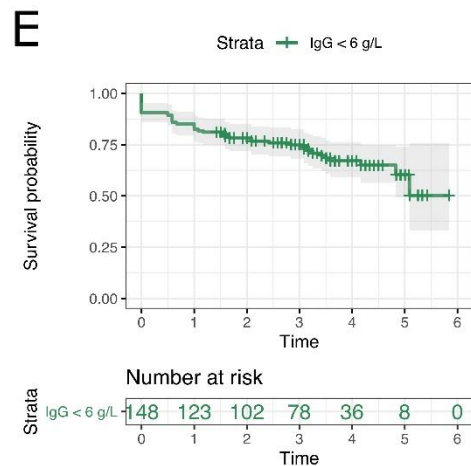
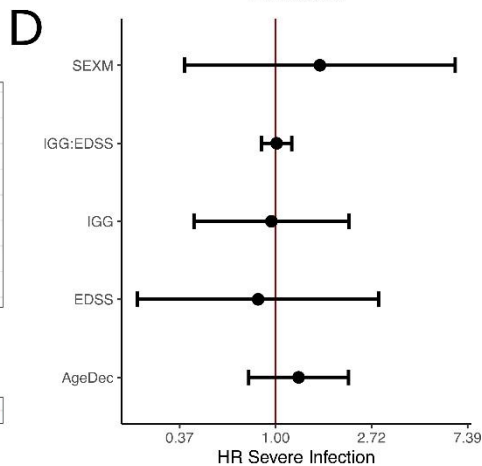
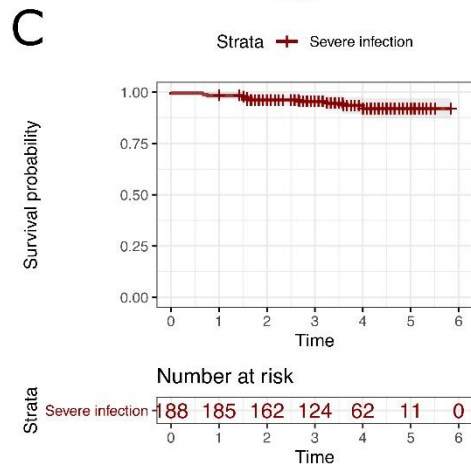
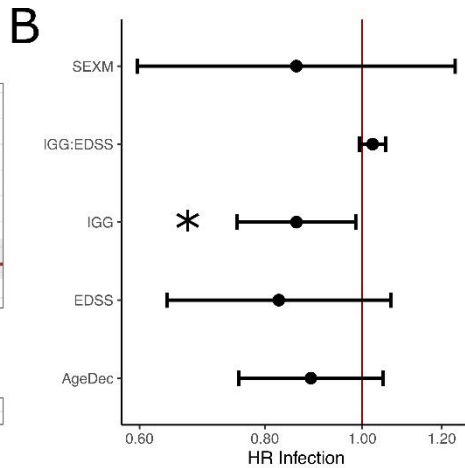
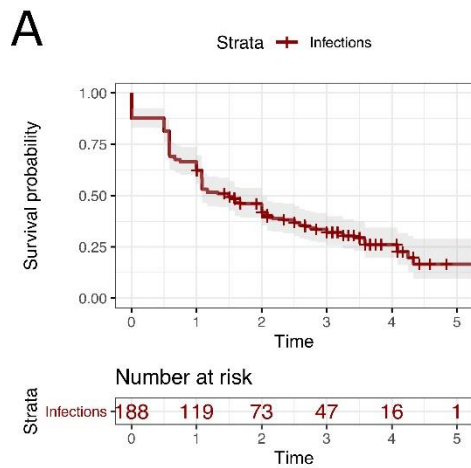


Tableau : Infections symptomatiques (Critères de la Terminologie Commune des Effets Indésirables v4.0 niveau  $\geq 2$ ), incluant 13 infections sévères (niveau  $\geq 3$ ) après traitement par RTX. Les infections sévères incluaient 5 infections de l'appareil urinaire, 3 infections des voies respiratoires inférieures, une infection oculaire, une méningite à enterovirus, une infection des voies respiratoires supérieures, une infection gastro-intestinale et une infection cutanée.

Type d'infections	Episodes
Infection de l'appareil urinaire	132 (41.5%)
Infection des voies respiratoires supérieures	82 (26%)
Infection des voies respiratoires inférieures	44 (14%)
Infection cutanée	24 (7.5%)
Infection gastro-intestinale	10 (3%)
Infection génitale	10 (3%)
Syndrome infectieux non localisé	7 (2%)
Infection bucco-dentaire	6 (2%)
Infection oculaire	1 (0.5%)
Méningite à entérovirus	1 (0.5%)
<b>Total</b>	<b>317</b>

## Discussion

L'efficacité des anticorps anti-CD20 dans les différentes indications et notamment dans la sclérose en plaques ne semble pas faire de doute, devant les multiples données de la littérature sur le sujet.

Cependant l'utilisation du Rituximab et des autres anti-CD20 est encore récente dans la population de la sclérose en plaques. Les données de tolérance dans les autres indications mettent en alerte sur le risque infectieux et d'hypogammaglobulinémie, mais les populations d'étude ne sont pas comparables selon les pathologies. En effet, les patients ayant une hémopathie ou une polyarthrite rhumatoïde ont souvent un âge plus élevé, et ont d'autres traitements immunosuppresseurs associés comme le Méthotrexate, d'autres chimiothérapies, ou des corticoïdes par exemple. En ce sens, il est difficile de transposer les données de la littérature à la population jeune et souvent sans autre comorbidité qu'est la population de patients atteints de sclérose en plaques.

L'enjeu est donc, aujourd'hui, de trouver des stratégies pour mieux monitorer l'administration du RTX à l'échelle individuelle afin de réduire l'impact à long terme d'une exposition prolongée et donc d'une immunosuppression chronique.

Pour cela, nous pouvons réfléchir à des stratégies thérapeutiques afin d'adapter le traitement individuellement pour améliorer la tolérance, tout en cherchant à maintenir l'efficacité.

### ***Déterminer la dose minimale efficace***

Une première question soulevée est de déterminer la dose minimale efficace et le schéma thérapeutique à utiliser. Par exemple dans la polyarthrite rhumatoïde, le schéma classique est d'une perfusion de 1000mg par semaine à 2 semaines d'intervalle (27), dans la sclérose en plaques le schéma est de 1000mg par semaine à 2 semaines d'intervalle pour le cycle d'induction, puis d'une perfusion semestrielle de 1000mg. Dans les hémopathies la dose souvent utilisée est celle de 375mg/m<sup>2</sup> par cycles itératifs.

Plusieurs études ont évalué d'autres schémas thérapeutiques avec des résultats intéressants. Par exemple dans la polyarthrite rhumatoïde la dose de 500mg fois deux au lieu de 1000mg fois deux n'a pas montré de différence statistiquement significative sur l'efficacité du traitement (27).

Dans l'étude de phase 2 comparant le Rituximab au placebo (58) chez les patients ayant une sclérose en plaques, le schéma employé était d'une perfusion de 1000mg à J1 et J15 sans retraitement avec un suivi jusqu'à la 48<sup>ème</sup> semaine soit presque un an après la perfusion avec une efficacité largement significative en comparaison avec le placebo.

Une étude clinique randomisée de phase 3 RIDOSE MS (98) (*ClinicalTrial.gov NCT03979456*) est conduite actuellement pour comparer chez des patients ayant une sclérose en plaques deux schémas thérapeutiques de Rituximab soit une perfusion de 500mg annuelle, soit une perfusion de 500mg semestrielle.

Ainsi, réduire la dose administrée aux patients constituerait, peut-être, une première stratégie d'épargne des anti-CD20 dans un souci d'améliorer la tolérance sur le long terme sans diminuer l'efficacité.

### ***Allonger les intervalles entre chaque cure***

Une seconde piste serait de modifier l'intervalle entre chaque perfusion. Contrairement au Natalizumab ou au Fingolimod, les anti-CD20 et notamment le RTX ne semblerait pas présenter d'effet rebond à l'arrêt du traitement (99).

Au sein du service de neurologie et maladies inflammatoires de l'encéphale et de la moelle épinière du centre hospitalo-universitaire de Marseille, une étude préliminaire a permis de montrer l'absence de reprise d'activité clinique ou radiologique, ni de progression du handicap après allongement des intercures de RTX chez une trentaine de patients suivis pour une SEP active avant l'instauration du traitement (97). La médiane de suivi entre la dernière perfusion de RTX et la dernière réévaluation clinique était de 11 mois (8 à 31 mois) et la dernière évaluation radiologique était de 10 mois (8 à 31 mois).

De même, Borealm et collaborateurs (100) ont montré chez des patients stables suivis pour une SEP rémittente ou ayant un syndrome clinique isolé traités par

RTX, qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les périodes de traitement à dose standard et celle à dose réduite (<1000mg par an) ou sans traitement pour le taux annuel de poussée (0,02 vs < 0,01 et 0,02, p= 0,09), le nombre de nouvelles lésions T2 ou d'élargissement des lésions T2 à l'IRM (0,03 vs 0,01 et 0,03, p= 0,37), et le nombre de lésions réhaussées (<0,01 vs 0 et 0,02, p= 0,22).

Ces arguments sont en faveur d'un effet rémanent des anti-CD20, ce qui permettrait de réaliser une épargne de ces traitements chez les patients stabilisés dans le but d'améliorer la tolérance en limitant l'exposition au RTX.

Généralement, la réascension du taux de lymphocytes B après déplétion se fait de manière progressive jusqu'à atteindre la normale avec une médiane à 12 mois. Néanmoins certains patients réascensionneraient de manière plus rapide, ou plus lente avec une normalisation pouvant atteindre les 24 mois après la perfusion (5).

Devant cette variabilité pharmacocinétique inter-individuelle, définir un schéma thérapeutique universel semble difficile dans ce cas précis. Ainsi pour guider le retraitement des patients, il conviendrait de trouver des biomarqueurs individuels fiables et adaptés.

### ***Définir des biomarqueurs individuels guidant le retraitement***

L'effet déplétant des anti-CD20 est mesuré en pratique clinique par le dosage des LB CD19+, et non des CD20 pour éviter un dosage croisé avec les anticorps anti-CD20 (8). Cette déplétion est généralement rapide avec un nadir évalué autour de 8 semaines après la perfusion (4), avec une persistance de la déplétion pendant au moins plusieurs mois. Bien que le suivi des CD19 a été étudié pour guider le retraitement par RTX (101), la variabilité inter-individuelle de repopulation et de reprise d'activité inflammatoire ne semble pas en faire un biomarqueur idéal pour guider le retraitement des patients ayant une SEP traités par RTX.

Certains papiers (29) proposent le dosage de biomarqueurs permettant d'évaluer l'efficacité du traitement comme le phénotypage lymphocytaire des sous-populations des lymphocytes B notamment les lymphocytes B immatures (CD38++/CD24++/IgD+/-) et les lymphocytes B mémoires



(CD19+/CD20+/CD27+/IgD-/CD38+/-), mais proposent également le monitoring de la voie lymphoïde T devant le rôle modulateur des LB sur les LT.

Dans le cadre du spectre des NMO, Kim a proposé de monitorer le retraitement par RTX individuellement en fonction du seuil des lymphocytes B mémoires (CD27+) (102).

Une étude (103) propose de suivre le taux de lymphocytes NK CD16+ et de lymphocytes B CD19+ et suggère que les lymphocytes NK puissent être un biomarqueur de réponse au traitement par RTX chez les patients suivis pour un LED ou une PR. En effet, les lymphocytes NK participeraient via leur protéine CD16 à la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, et en pathologie la réduction du taux de L NK sous-tendrait un défaut de régulation immunitaire par diminution de l'activité ADCC.

On définit la pharmacogénétique comme l'étude des polymorphismes des gènes sur la réponse à un traitement. Plusieurs études se sont intéressées à la question dans le cadre du RTX afin d'essayer de prédire l'efficacité et la tolérance chez ces populations spécifiques.

Par exemple, une étude (104) sur des patients suivis pour un pemphigus recevant un traitement par RTX a mis en évidence une diminution d'expression de certains gènes avant traitement par rapport aux sujets sains (gènes de l'IL22, IL9, EBI3, TNFSF13B, FCGR3A, CTLA4 et PDC1), avec une augmentation de leur expression à 3 mois post-traitement pour l'EBI3, le PDC1 et l'IL22 notamment. De plus, ils ont montré que l'expression du gène FCGR3A (récepteur du fragment C gamma) était corrélé positivement au score de sévérité clinique du pemphigus à 3 mois du traitement par RTX, et que l'expression du gène CTLA4 (antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique) avant traitement était inversement corrélé au dosage des corticostéroïdes à 3 mois du traitement par RTX, ce qui pourrait suggérer leur utilisation en tant que biomarqueurs d'efficacité du traitement.

La protéine CTLA4 est une protéine présente à la surface des LT régulateurs et des LT activés. Son activation enverrait des signaux inhibiteurs permettant de moduler la réponse immunitaire (105).

Concernant le gène FCGR3A, il existerait des polymorphismes associés à une faible réponse au traitement par RTX que ce soit pour des pathologies hématologiques ou les NMOSD par exemple (102), ou la polyarthrite rhumatoïde (56).

D'autres polymorphismes du gène FCGR pourraient être associés à des marqueurs de tolérance du traitement. Notamment dans les lymphomes non-Hodgkiniens, les risques d'hypogammaglobulinémie post-RTX ou de neutropénie tardive seraient prédictibles suivant le statut du gène FCGR3A-158 (56).

Ces quelques exemples illustrent la volonté actuelle de trouver des outils pour une médecine individuelle et personnalisée. Cependant à cette heure, aucun biomarqueur de monitoring individuel spécifique et adapté à la population SEP n'a été découvert, de même que les connaissances en pharmacogénétique des patients atteints de SEP restent très limitées.

## **Conclusion**

Au total, la fin du siècle dernier a été marqué par l'avènement de l'immunothérapie telle que les anticorps monoclonaux anti-CD20. Bien que son utilisation fût initialement réservée aux pathologies néoplasiques hématologiques, le début du XXIème siècle a connu l'explosion des applications cliniques du RTX.

De nombreuses pathologies, telles que la sclérose en plaques, ont vu un tournant dans la prise en charge thérapeutique des patients avec l'arrivée de ces molécules hautement actives comme le RTX en particulier.

Bien que l'efficacité ne puisse être remise en question dans la SEP, la problématique actuelle s'attarde sur des enjeux de tolérance à courts, moyens et longs termes. De ces dernières décennies d'utilisation du RTX, plusieurs signaux ont émergé concernant le risque infectieux et plus récemment le risque d'hypogammaglobulinémie, qui mettent en alerte sur l'utilisation prolongée de ce traitement chez une population jeune, sans comorbidité, et interrogent sur la stratégie thérapeutique à adopter, notamment concernant la durée du traitement, le schéma d'administration au cours du temps par exemple.

L'expérience de ces dernières années laisse sous-entendre des variabilités inter-individuelles de réponse au traitement, de données pharmacocinétiques et de tolérance médicamenteuse rendant difficile la standardisation d'un seul schéma thérapeutique.

En cela, l'objectif de ces prochaines années serait de s'orienter vers une médecine individuelle où l'administration des traitements hautement actifs comme le RTX serait monitorée à l'aide de biomarqueurs de suivi fiables et adaptés.

Plusieurs pistes ont commencé à être explorées dans le cadre des pathologies hématologiques et des autres pathologies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, concernant l'étude de la pharmacogénétique, ou la recherche de biomarqueurs tels que le dosage de sous-populations lymphocytaires par exemple. Néanmoins, l'extrapolation à la population de la SEP est difficile, devant des disparités trop importantes des patients.

La recherche de biomarqueurs pour guider le retraitement de manière individuelle est donc un enjeu pour améliorer la prise en charge des patients atteints d'une SEP, d'autant plus dans le contexte sanitaire de la pandémie à COVID-19 actuel où le risque infectieux est important.

## Bibliographie

1. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/96-physiologie-des-lymphocytes-b-t-et-nk>
2. Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, Schlossman SF. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol Baltim Md* 1950. oct 1980;125(4):1678-85.
3. Gamonet C. Identification de nouveaux transcrits alternatifs du gène CD20 humain, différemment exprimés dans les hémopathies impliquant le lymphocyte B. :210.
4. Ancau M, Berthele A, Hemmer B. CD20 monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis: up-to-date. *Expert Opin Biol Ther*. août 2019;19(8):829-43.
5. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mai 2006;6(5 Pt 1):859-66.
6. Graf J, Mares J, Barnett M, Aktas O, Albrecht P, Zamvil SS, et al. Targeting B Cells to Modify MS, NMOSD, and MOGAD: Part 1. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. janv 2021;8(1):e918.
7. Schuh E, Berer K, Mulazzani M, Feil K, Meinel I, Lahm H, et al. Features of Human CD3+CD20+ T Cells. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 août 2016;197(4):1111-7.
8. Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. oct 2017;14(4):835-41.
9. Roach CA, Cross AH. Anti-CD20 B Cell Treatment for Relapsing Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2020;11:595547.
10. Myhr K-M, Torkildsen Ø, Lossius A, Bø L, Holmøy T. B cell depletion in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther*. mars 2019;19(3):261-71.
11. Stewart JR. Un système cognitif sans neurones : les capacités d'adaptation, d'apprentissage et de mémoire du système immunitaire. *Intellectica Rev Assoc Pour Rech Cogn*. 1994;18(1):15-43.
12. Pressman D, Korngold L. The in vivo localization of anti-Wagner-osteogenic-sarcoma antibodies. *Cancer*. 1953;6(3):619-23.
13. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. août 1975;256(5517):495-7.
14. Harrison AM, Thalji NM, Greenberg AJ, Tapia CJ, Windebank AJ. Rituximab for non-Hodgkin's lymphoma: a story of rapid success in translation. *Clin Transl Sci*. févr 2014;7(1):82-6.
15. Nadler LM, Stashenko P, Hardy R, Kaplan WD, Button LN, Kufe DW, et al. Serotherapy of a Patient with a Monoclonal Antibody Directed against a Human Lymphoma-associated Antigen. :9.

16. mabthera-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_fr.pdf)
17. Grillo-López AJ. Rituximab: an insider's historical perspective. *Semin Oncol.* déc 2000;27(6 Suppl 12):9-16.
18. Storz U. Rituximab: how approval history is reflected by a corresponding patent filing strategy. *mAbs.* août 2014;6(4):820-37.
19. Petryk M, Grossbard ML. Rituximab therapy of B-cell neoplasms. *Clin Lymphoma.* déc 2000;1(3):186-94; discussion 195-196.
20. Rituximab (MABTHERA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Mai 2021] [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/Rituximab\\_\\_MABTHERAJ\\_.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Rituximab__MABTHERAJ_.html)
21. pnds\_-\_lupus\_systemique.pdf [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds\\_-\\_lupus\\_systemique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_lupus_systemique.pdf)
22. pnds-\_purpura\_thrombopenique\_immunologique.pdf [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds-\\_purpura\\_thrombopenique\\_immunologique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds-_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf)
23. les\_maladies\_du\_spectre\_de\_la\_neuromyelite\_optique\_-\_pnds.pdf [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/les\\_maladies\\_du\\_spectre\\_de\\_la\\_neuromyelite\\_optique\\_-\\_pnds.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/les_maladies_du_spectre_de_la_neuromyelite_optique_-_pnds.pdf)
24. Myasthénie autoimmune [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2048406/fr/myasthenie-autoimmune](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2048406/fr/myasthenie-autoimmune)
25. Perez T, Rico A, Boutière C, Maarouf A, Roudot M, Honoré S, et al. Comparison of rituximab originator (MabThera®) to biosimilar (Truxima®) in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* avr 2021;27(4):585-92.
26. Stubbs MJ, Low R, McGuckin S, Newton R, Thomas M, Westwood JP, et al. Comparison of Rituximab originator (MabThera) to biosimilar (Truxima) in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* juin 2019;185(5):912-7.
27. Tavakolpour S, Alesaeidi S, Darvishi M, GhasemiAdl M, Darabi-Monadi S, Akhlaghdoust M, et al. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* nov 2019;38(11):2977-94.
28. ocrevus-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_fr.pdf)

29. Bergantini L, d'Alessandro M, Cameli P, Vietri L, Vagaggini C, Perrone A, et al. Effects of rituximab therapy on B cell differentiation and depletion. *Clin Rheumatol*. mai 2020;39(5):1415-21.
30. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *Int Rev Immunol*. 2 nov 2017;36(6):352-9.
31. ald\_30\_guide\_inh\_final\_web\_2012-06-11\_13-25-17\_16.pdf [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald\\_30\\_guide\\_inh\\_final\\_web\\_2012-06-11\\_13-25-17\\_16.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald_30_guide_inh_final_web_2012-06-11_13-25-17_16.pdf)
32. ald\_30\_\_gm\_llc\_web\_2vf.pdf [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald\\_30\\_\\_gm\\_llc\\_web\\_2vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald_30__gm_llc_web_2vf.pdf)
33. Narang M, Penner JA, Williams D. Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura: responses to treatment with a recombinant antibody to lymphocyte membrane antigen CD20 (rituximab). *Am J Hematol*. déc 2003;74(4):263-7.
34. Polyarthrite rhumato [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-objectifs-0-17-0.php>
35. Faurchou M, Jayne DRW. Anti-B cell antibody therapies for inflammatory rheumatic diseases. *Annu Rev Med*. 2014;65:263-78.
36. Le Loët X, Nicolau J, Boumier P, Daragon A, Mejjad O, Pouplin S, et al. Validation of the 2010-ACR/EULAR -classification criteria using newly EULAR-defined erosion for rheumatoid arthritis on the very early arthritis community-based (VErA) cohort. *Joint Bone Spine*. janv 2015;82(1):38-41.
37. American College of Rheumatology Committee to Reevaluate Improvement Criteria. A proposed revision to the ACR20: the hybrid measure of American College of Rheumatology response. *Arthritis Rheum*. 15 mars 2007;57(2):193-202.
38. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. nov 1990;49(11):916-20.
39. Wells G, Becker J-C, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*. juin 2009;68(6):954-60.
40. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. juill 2014;81(4):287-97.

41. Daïen C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. mars 2019;86(2):135-50.
42. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatol Oxf Engl*. févr 2001;40(2):205-11.
43. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 17 juin 2004;350(25):2572-81.
44. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. mai 2006;54(5):1390-400.
45. Behrens F, Koehm M, Rossmann T, Alten R, Aringer M, Backhaus M, et al. Rituximab plus leflunomide in rheumatoid arthritis: a randomized, placebo-controlled, investigator-initiated clinical trial (AMARA study). *Rheumatol Oxf Engl*. 19 mars 2021;keab153.
46. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 20 mai 2017;389(10083):2031-40.
47. Sanchez J, Ingen-Housz-Oro S, Chosidow O, Antonicelli F, Bernard P. Rituximab as Single Long-term Maintenance Therapy in Patients With Difficult-to-Treat Pemphigus. *JAMA Dermatol*. 1 mars 2018;154(3):363-5.
48. Baum S, Raviv T, Gilboa S, Pavlotsky F, Barzilai A. Efficacy of Repeated Courses of Rituximab as Treatment for Pemphigus Vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 6 oct 2020;100(17):adv00286.
49. Chen DM, Oduyungbo A, Csinady E, Gearhart L, Lehane P, Cheu M, et al. Rituximab is an effective treatment in patients with pemphigus vulgaris and demonstrates a steroid-sparing effect. *Br J Dermatol*. mai 2020;182(5):1111-9.
50. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909169>. Massachusetts Medical Society; 2010 [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0909169>
51. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 15 juill 2010;363(3):221-32.
52. Définition et chiffres - Fondation Sclérose en plaques [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/fr/168d%C3%A9finition%20et%20chiffres.html>

53. Sclérose en plaques [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxi%C3%A8me-cycle/scl%C3%A9rose-plaques>
54. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. nov 1983;33(11):1444-52.
55. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol*. 8 janv 2021;
56. Zhong M, van der Walt A, Campagna MP, Stankovich J, Butzkueven H, Jokubaitis V. The Pharmacogenetics of Rituximab: Potential Implications for Anti-CD20 Therapies in Multiple Sclerosis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. oct 2020;17(4):1768-84.
57. Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, Steinman L, Hartung H-P, Maniar T, et al. Epstein-Barr Virus in Multiple Sclerosis: Theory and Emerging Immunotherapies: (Trends in Molecular Medicine, 26:3 p:296-310, 2020). *Trends Mol Med*. avr 2021;27(4):410-1.
58. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 14 févr 2008;358(7):676-88.
59. Yamout BI, El-Ayoubi NK, Nicolas J, El Kouzi Y, Khoury SJ, Zeineddine MM. Safety and Efficacy of Rituximab in Multiple Sclerosis: A Retrospective Observational Study. *J Immunol Res*. 2018;2018:9084759.
60. Torgauten HM, Myhr K-M, Wergeland S, Bø L, Aarseth JH, Torkildsen Ø. Safety and efficacy of rituximab as first- and second line treatment in multiple sclerosis - A cohort study. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. mars 2021;7(1):2055217320973049.
61. Durozard P, Maarouf A, Boutiere C, Ruet A, Brochet B, Vukusic S, et al. Efficacy of rituximab in refractory RRMS. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. mai 2019;25(6):828-36.
62. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 19 janv 2017;376(3):221-34.
63. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 19 janv 2017;376(3):209-20.
64. Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, Hartung H-P, Montalban X, Naismith RT, et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. déc 2020;19(12):998-1009.
65. Graf J, Mares J, Barnett M, Aktas O, Albrecht P, Zamvil SS, et al. Targeting B cells to modify MS, NMOSD, and MOGAD: Part 2. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. janv 2021;8(1):e919.
66. Banerjee S, Butcher R. Rituximab for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021 [cité 10



- août 2021]. (CADTH Health Technology Review). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571350/>
67. Young C, McGill SC. Rituximab for the Treatment of Myasthenia Gravis: A 2021 Update [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021 [cité 10 août 2021]. (CADTH Health Technology Review). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571915/>
  68. Muley SA, Jacobsen B, Parry G, Usman U, Ortega E, Walk D, et al. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. mai 2020;61(5):575-9.
  69. polyradiculoneuropathie\_inflammatoire\_demyelinisante\_chronique\_-\_pnlds.pdf [Internet]. [cité 13 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/polyradiculoneuropathie\\_inflammatoire\\_demyelinisante\\_chronique\\_-\\_pnlds.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/polyradiculoneuropathie_inflammatoire_demyelinisante_chronique_-_pnlds.pdf)
  70. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2021;92(7):757-68.
  71. Caldito NG, Shirani A, Salter A, Stuve O. Adverse event profile differences between rituximab and ocrelizumab: Findings from the FDA Adverse Event Reporting Database. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. juin 2021;27(7):1066-76.
  72. Li Z-Y, Chen M, Zhao M-H. Severe Infections following Rituximab Treatment in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Kidney Dis Basel Switz*. janv 2021;7(1):50-6.
  73. Heusele M, Clerson P, Guery B, Lambert M, Launay D, Lefevre G, et al. Risk factors for severe bacterial infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving rituximab. *Clin Rheumatol*. juin 2014;33(6):799-805.
  74. Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Brochet B, Naismith RT, et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology*. 29 sept 2020;95(13):e1854-67.
  75. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol*. 1 févr 2020;77(2):184-91.
  76. Brancati S, Gozzo L, Longo L, Vitale DC, Drago F. Rituximab in Multiple Sclerosis: Are We Ready for Regulatory Approval? *Front Immunol*. 2021;12:661882.
  77. D'Abramo A, Vita S, Maffongelli G, Mariano A, Agrati C, Castilletti C, et al. Prolonged and severe SARS-CoV-2 infection in patients under B-cell-depleting drug successfully treated: A tailored approach. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. juin 2021;107:247-50.
  78. Daoussis D, Leonidou L, Kalogeropoulou C, Paliogianni F, Tzouvelekis A. Protracted severe COVID-19 pneumonia following rituximab treatment: caution needed. *Rheumatol Int*. 19 août 2021;

79. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, Giannesini C, Papeix C, Bensa C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* sept 2020;77(9):1-10.
80. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, Carmisciano L, Cordioli C, Moiola L, et al. Disease-Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* avr 2021;89(4):780-9.
81. Sormani MP, Salvetti M, Labauge P, Schiavetti I, Zephir H, Carmisciano L, et al. DMTs and Covid-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France. *Ann Clin Transl Neurol.* 7 juill 2021;8(8):1738-44.
82. Klineova S, Harel A, Straus Farber R, DeAngelis T, Zhang Y, Hentz R, et al. Outcomes of COVID-19 infection in multiple sclerosis and related conditions: One-year pandemic experience of the multicenter New York COVID-19 Neuroimmunology Consortium (NYCNIC). *Mult Scler Relat Disord.* oct 2021;55:103153.
83. Recommandations vaccinales Anti-COVID – 16 juin 2021 – sfsep.org [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://sfsep.org/recommandations-vaccinales-anti-covid-16-juin-2021/>
84. 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.* avr 2013;13(2):106-11.
85. 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.* 2 nov 2018;1(7):e184169.
86. Avouac A, Maarouf A, Stellmann J-P, Rico A, Boutiere C, Demortiere S, et al. Rituximab-Induced Hypogammaglobulinemia and Infections in AQP4 and MOG Antibody-Associated Diseases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* mai 2021;8(3):e977.
87. Boleto G, Avouac J, Wipff J, Forien M, Dougados M, Roux C, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia during rituximab maintenance therapy in rheumatoid arthritis: A 12-year longitudinal multi-center study. *Semin Arthritis Rheum.* oct 2018;48(2):149-54.
88. Md Yusof MY, Vital EM, McElvenny DM, Hensor EMA, Das S, Dass S, et al. Predicting Severe Infection and Effects of Hypogammaglobulinemia During Therapy With Rituximab in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* nov 2019;71(11):1812-23.
89. Wade SD, Kyttaris VC. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia in autoimmune rheumatic diseases: a single-center retrospective cohort study. *Rheumatol Int.* juin 2021;41(6):1115-24.
90. 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.* sept 2020;7(9):1477-87.

91. Zoehner G, Miclea A, Salmen A, Kamber N, Diem L, Friedli C, et al. Reduced serum immunoglobulin G concentrations in multiple sclerosis: prevalence and association with disease-modifying therapy and disease course. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419878340.
92. Jalkh G, Abi Nahed R, Macaron G, Rensel M. Safety of Newer Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Vaccines*. 26 déc 2020;9(1):12.
93. Guidelli GM, Fioravanti A, Rubegni P, Feci L. Induced psoriasis after rituximab therapy for rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int*. nov 2013;33(11):2927-30.
94. Darwin E, Romanelli P, Lev-Tov H. Ocrelizumab-induced psoriasiform dermatitis in a patient with multiple sclerosis. *Dermatol Online J [Internet]*. 2018 [cité 21 août 2021];24(7). Disponible sur: <https://escholarship.org/uc/item/220859qb>
95. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Asher E, Abu Much A, Horowitz Y, et al. Anterior ST-elevation myocardial infarction induced by rituximab infusion: A case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. juin 2017;42(3):356-62.
96. Marcinnò A, Marnetto F, Valentino P, Martire S, Balbo A, Drago A, et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. nov 2018;5(6):e498.
97. Maarouf A, Rico A, Boutiere C, Perriguet M, Demortiere S, Pelletier J, et al. Extending rituximab dosing intervals in patients with MS during the COVID-19 pandemic and beyond? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. sept 2020;7(5):e825.
98. Svenningsson A. Rituximab Long-Term DOSE Trial in Multiple Sclerosis - RIDOSE-MS. A Randomized Trial of Long-term Dosage of Rituximab in Multiple Sclerosis [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 avr [cité 5 août 2021]. Report No.: NCT03979456. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03979456>
99. Juto A, Fink K, Al Nimer F, Piehl F. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis; no evidence of rebound disease activity. *Mult Scler Relat Disord*. janv 2020;37:101468.
100. Boremalm M, Sundström P, Salzer J. Discontinuation and dose reduction of rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. juin 2021;268(6):2161-8.
101. Ellrichmann G, Bolz J, Peschke M, Duscha A, Hellwig K, Lee D-H, et al. Peripheral CD19+ B-cell counts and infusion intervals as a surrogate for long-term B-cell depleting therapy in multiple sclerosis and neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol*. janv 2019;266(1):57-67.
102. Kim S-H, Hyun J-W, Kim HJ. Individualized B cell-targeting therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurochem Int*. nov 2019;130:104347.

103. Zecevic L, Mekic M, Subasic D, Hadziabulic M, Isak E, Subasic E, et al. Expression of NK (CD16+56+) and B cells (CD19) Receptor Molecules as a Reliable Clinical Response Biomarkers of SLE and RA Patients Under the Rituximab Treatment. *Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg.* déc 2019;73(6):374-7.
104. Tavakolpour S, Mahmoudi H, Karami F, Elikaei Behjati S, Balighi K, Abbasi M, et al. Investigating expression pattern of eight immune-related genes in pemphigus patients compared with the healthy controls and after rituximab therapy: Potential roles of CTLA4 and FCGR3A genes expression in outcomes of rituximab therapy. *Dermatol Ther.* nov 2020;33(6):e14380.
105. Olive D, Thi S le, Xerri L, Hirsch I, Nunès JA. Rôle de CTLA-4 dans la cosignalisation négative du système immunitaire. *médecine/sciences.* 1 oct 2011;27(10):842-9.

## 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 mœurs.

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

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

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

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



## Abstract

**Objective:** To determine the frequency of hypogammaglobulinemia and infections in patients with multiple sclerosis (PwMS) receiving rituximab (RTX).

**Methods:** This prospective observational study included all consecutive PwMS receiving RTX at the university hospital of Marseille, France, between 2015 and 2020. Patient visits occurred at least every 6 months.

**Results:** We included 188 patients (151 with relapsing-remitting MS; the mean age was 43.4 years [SD 12.9], median disease duration 10 years [range 0-36], median EDSS 5 [range 0-8], median follow-up 3.5 years [range 1-5.8] and median number of RTX infusions 5 [range 1-9]). Overall, 317 symptomatic infections and 13 severe infections occurred in 133/188 (70.7%) and 11/188 (5.9%) patients, respectively. After 4 years, 24.4% of patients (95% CI 18.0-33.1) were free of any infection and 92.0% (95% CI 87.1-97.1) had not experienced a severe infection. At RTX onset, IgG level was abnormal in 32/188 (17%) patients. After RTX, IgG level was <7, <6, <4 and <2 g/L for 83 (44%), 44 (23.4%), 8 (4.2%) and 1 (0.53%) patients, respectively. The risk of infection was associated with reduced IgG level (multivariate Cox proportional-hazards hazard ratio [HR] =0.86, 95% CI 0.75-0.98, p=0.03). The risk of reduced IgG level <6 g/L increased with age (HR=1.36, 95% CI 1.05-1.75, p=0.01).

**Conclusions:** In PwMS receiving RTX, reduced IgG level was frequent and interacted with the risk of infection.

## Résumé

**Objectif :** Déterminer la fréquence de l'hypogammaglobulinémie et des infections chez des patients ayant une sclérose en plaques (SEP) traités par Rituximab (RTX)

**Méthodologie :** Cette étude prospective observationnelle inclut consécutivement tous les patients ayant une sclérose en plaques traités par RTX au centre hospitalo-universitaire de Marseille, en France, entre 2015 et 2020. Les patients étaient réévalués au minimum une fois par semestre.

**Résultats :** Nous avons inclus 188 patients (151 patients avec une SEP rémittente récurrente; l'âge moyen était de 43,4 ans [ET 12,9], la durée médiane de la maladie était de 10 ans [0-36], le score EDSS median était de 5 [1,5-8], et le nombre median de perfusion de RTX était de 5 [1-9]). Au total, 317 infections symptomatiques et 13 infections sévères sont survenues chez 133/188 (70,7%) et 11/188 (5,9%) patients, respectivement. Après 4 ans, 24,4% des patients (IC à 95% 18,0-33,1) n'avaient jamais présenté d'infection, et 92% des patients (IC à 95% 87,1-97,1) étaient libres de toute infection sévère. A l'initiation du RTX, le taux sérique d'IgG était anormal chez 32/188 (17%) des patients. Après traitement par RTX, le taux sérique d'IgG était <7, <6, <4 et <2 g/L chez 83 (44%), 44 (23,4%), 8 (4,2%) et 1 (0,53%) des patients, respectivement. Le risque infectieux était associé à l'hypogammaglobulinémie IgG (analyse multivariée par le modèle à risque proportionnel de Cox [HR] = 0,86, IC à 95% 0,75-0,98, p=0,03). Le risque d'hypogammaglobulinémie IgG < 6 g/L augmentait avec l'âge (HR = 1,36, IC à 95% CI 1,05-1,75, p=0,01).

**Conclusion :** Chez les patients ayant une sclérose en plaques traités par RTX, la survenue d'une hypogammaglobulinémie IgG était fréquente et était associée au risque infectieux.