



**HAL**  
open science

# Évaluation du dosage sanguin des immunoglobulines chez les patients atteints de sclérose en plaques traités par immunosuppresseurs anti-CD20

Valentine Kulifaj

► **To cite this version:**

Valentine Kulifaj. Évaluation du dosage sanguin des immunoglobulines chez les patients atteints de sclérose en plaques traités par immunosuppresseurs anti-CD20. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03879441

**HAL Id: dumas-03879441**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03879441v1>**

Submitted on 30 Nov 2022

**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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

KULIFAJ Valentine

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2022

**Évaluation du dosage sanguin des immunoglobulines chez les patients atteints de  
Sclérose en Plaques traités par immunosuppresseurs anti-CD20**

**Directeur de thèse :** Monsieur MOISSET Xavier, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

**Président du jury :** Monsieur CLAVELOU Pierre, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

**Membres du jury :**

Monsieur LEMAL Richard, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, HLA

Monsieur MATHIEU Sylvain, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, Rhumatologie

Monsieur TAITHE Frédéric, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, Neurologie



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

KULIFAJ Valentine

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2022

**Évaluation du dosage sanguin des immunoglobulines chez les patients atteints de  
Sclérose en Plaques traités par immunosuppresseurs anti-CD20**

**Directeur de thèse :** Monsieur MOISSET Xavier, Professeur, UFR de Médecine et  
des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

**Président du jury :** Monsieur CLAVELOU Pierre, Professeur, UFR de Médecine et  
des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

**Membres du jury :**

Monsieur LEMAL Richard, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, HLA

Monsieur MATHIEU Sylvain, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, Rhumatologie

Monsieur TAITHE Frédéric, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, Neurologie

## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE  
PREMIERE VICE-PRESIDENTE  
CHARGEE DU PILOTAGE ET DES MOYENS  
VICE PRESIDENTE CHARGEE DE LA FORMATION  
VICE-PRESIDENTE CHARGEE DE LA RECHERCHE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **FOGLI** Anne  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PREVOT** Vanessa  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## **LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT**

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOIRE Jean-Yves - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAMOUX Alain - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - CLEMENT Gilles - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - M. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mme VEYRE Annie

### **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. AUMAITRE Olivier - AVAN Paul - BAZIN Jean-Etienne - CAILLAUD Denis - DAPOIGNY Michel - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - POULY Jean-Luc

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

### ***CLASSE EXCEPTIONNELLE***

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENNAULT-LLOORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. LLOORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie

M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mme	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

***1ère CLASSE***

M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

## 2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. GAGNIERE Johan	Chirurgie Viscérale et Digestive
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. MOISSET Xavier	Neurologie
M. SAMALIN Ludovic	Psychiatrie d'Adultes
M. THAVEAU Fabien	Chirurgie Vasculaire

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

### 1ère CLASSE

M. VORILHON Philippe	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

### *2ème CLASSE*

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne      Nutrition Humaine

## PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne      Médecine Générale  
M. CAMBON Benoît      Médecine Générale  
M. TANGUY Gilles      Médecine Générale  
M. BERNARD Pierre      Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### *HORS CLASSE*

Mme CHAMBON Martine      Bactériologie Virologie  
Mme BOUTELOUP Corinne      Nutrition  
Mme FOGLI Anne      Biochimie Biologie Moléculaire  
Mme GOUAS Laetitia      Cytologie et Histologie, Cytogénétique

### *1ère CLASSE*

M. MORVAN Daniel      Biophysique et Traitement de l'Image  
Mme GOUMY Carole      Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
M. MARCEAU Geoffroy      Biochimie Biologie Moléculaire  
Mme MINET-QUINARD Régine      Biochimie Biologie Moléculaire  
M. ROBIN Frédéric      Bactériologie  
Mme VERONESE Lauren      Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
M. DELMAS Julien      Bactériologie  
Mme MIRAND Audrey      Bactériologie Virologie  
M. OUCHCHANE Lemlih      Biostatistiques, Informatique Médicale  
et Technologies de Communication  
M. LIBERT Frédéric      Pharmacologie Médicale  
Mme COSTE Karen      Pédiatrie  
Mme AUMERAN Claire      Hygiène Hospitalière  
Mme NOURRISSON Céline      Parasitologie - Mycologie  
Mme PONS Hanaë      Biologie et Médecine du Développement  
et de la Reproduction

**2ème CLASSE**

M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence
M. CHENAF Chouki	Pharmacologie Clinique

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES  
DE MEDECINE GENERALE**

**1ère CLASSE**

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
-----------------------------	-------------------

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

**HORS CLASSE**

M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

**CLASSE NORMALE**

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mme AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mme GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. PIZON Frank	Santé Publique
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale
Mme BERTRAND-JARROUSSE Véronique	Médecine Générale
Mme VICARD-OLAGNE Mathilde	Médecine Générale

## REMERCIEMENTS ET DEDICACES

**Au président du jury, Monsieur le Professeur CLAVELOU,**

Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance pour effectuer ce travail de thèse. Je vous exprime toute ma gratitude pour votre accompagnement durant ces années d'externat et internat.

**A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur MOISSET,**

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Tes conseils avisés ont fortement contribué à mon parcours d'interne. Ta rigueur, ta disponibilité et ton écoute sont des qualités précieuses.

**Aux membres du jury,**

**Monsieur le Docteur LEMAL,**

Je suis ravie que vous fassiez partie de mon jury de thèse. Vous aurez pu assister à mes premiers pas d'externe en hématologie jusqu'à l'aboutissement de mon internat. Merci d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

**Monsieur le Docteur MATHIEU,**

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Votre expérience sur les traitements immunosuppresseurs est une aide précieuse pour ce jury.

**Monsieur le Docteur TAITHE,**

Je te remercie d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse. J'apprécie ta bienveillance, ta disponibilité et ton énergie débordante. Merci d'avoir su éveiller ma curiosité et mon esprit critique. Me voilà prête à endosser le rôle de « castor junior ».

**A Madame Céline LAMBERT,** biostatisticienne pour son aide au traitement des données et à l'élaboration de ce projet de recherche.

**A Madame Emilie DUMONT et Madame Alicia LAVEYSSIERE,** attachées de recherche clinique au sein du service de neurologie, pour leur disponibilité, leur gentillesse et leurs appréciables conseils.

**A Camille, ma famille et mes amis,** pour votre soutien inconditionnel.

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX .....	13
LISTE DES ABREVIATIONS .....	14
INTRODUCTION.....	15
1. Contexte scientifique et médical .....	15
2. Enjeu de l'utilisation des anti-CD20 : tolérance .....	16
2.1. Hypogammaglobulinémie.....	16
2.2. Infections .....	17
2.3. Pneumopathie à SARS-CoV-2 .....	18
2.4. Neutropénie.....	18
3. Objectifs de travail .....	18
METHODOLOGIE .....	20
1. Population de l'étude .....	20
2. Schéma posologique .....	20
3. Consultation médicale pré-cure .....	21
4. Critère de jugement principal (CJP) : taux sérique d'immunoglobulines.....	21
5. Critère de jugement secondaire (CJS) : infections graves symptomatiques .....	21
RESULTATS .....	24
1. Population de l'étude .....	24
2. Variation du taux d'immunoglobulines .....	26
3. Fréquence d'hypogammaglobulinémie.....	31
4. Facteurs associés à une variation du taux d'immunoglobulines .....	33
5. Fréquence des infections après traitement par anti-CD20 .....	34
6. Facteurs de risque d'infections graves : analyse multivariée.....	37
DISCUSSION .....	37
CONCLUSION .....	43
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	44
ANNEXE.....	47
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	49

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau I.** Description de la population de l'étude.

**Tableau II.** Variation IgG (%) entre la 1<sup>re</sup> valeur (IgG1) et la valeur pré dernière cure.

**Tableau III.** Variation IgA (%) entre la 1<sup>re</sup> valeur (IgA1) et la valeur pré dernière cure.

**Tableau IV.** Variation IgM (%) entre la 1<sup>re</sup> valeur (IgM1) et la valeur pré dernière cure.

**Tableau V.** Corrélation entre hypogammaglobulinémie IgG (<6.1 g/L) et traitement par RTX (p=0.002).

**Tableau VI.** Analyse multivariée sur les facteurs associés à la variation d'immunoglobulines IgG, chez les patients sous OCR (n=127).

**Tableau VII.** Analyse multivariée sur les facteurs associés à la variation d'immunoglobulines IgG, chez les patients sous RTX (n=118).

**Tableau VIII.** Facteurs associés aux infections graves.

**Tableau IX :** Corrélation entre hypogammaglobulinémie finale (g/L) et infection grave p=0.038).

**Tableau X.** Facteurs de risque de survenue d'infections graves après traitement par anti-CD20 (n= 207).

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**CJP** : Critère de Jugement Principal

**CJS** : Critère de Jugement Secondaire

**CTCAE** : Critères de la Terminologie Commune des Effets Secondaires

**EDMUS** : European Database for Multiple Sclerosis

**EDSS** : Echelle de Cotation du Handicap

**Ig** : Immunoglobulines

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IS** : Immunosuppresseur

**LED** : Lupus Érythémateux Disséminé

**NMO** : NeuroMyélite Optique

**MOGAD** : Maladie du spectre des anticorps anti-MOG

**OCR** : Ocrelizumab

**PNN** : PolyNucléaires Neutrophiles

**PR** : Polyarthrite Rhumatoïde

**RR** : Récurrente-Rémittente

**RTX** : Rituximab

**SEP** : Sclérose En Plaques

**SNC** : Système Nerveux Central

**SP** : Secondairement Progressive

## INTRODUCTION

### 1. Contexte scientifique et médical

Au cours de la dernière décennie, un groupe diversifié de nouvelles thérapies pour le traitement de la Sclérose en Plaques (SEP) sont arrivés sur le marché. Ces traitements ont des modes d'action différents, mais tous modulent et interfèrent avec la réponse immunitaire du patient, ce qui soulève des inquiétudes quant aux effets indésirables, tels qu'une susceptibilité accrue aux infections (1).

L'utilisation des anti-CD20 : Rituximab (RTX) et Ocrelizumab (OCR) dans la SEP est une réelle avancée thérapeutique (1–5). L'adoption d'une surveillance biologique homogène avant et après un traitement par anti CD20 n'a pas été généralisée. Cependant, il existe un sous-ensemble de patients qui développent une hypogammaglobulinémie prolongée pouvant entraîner une susceptibilité accrue aux infections après l'administration de ces thérapeutiques (6). La fréquence réelle de l'hypogammaglobulinémie après l'administration de RTX et OCR dans la population SEP est inconnue en raison du manque d'études prospectives et rétrospectives dans différentes cohortes de patients. La signification clinique reste controversée ; certains patients présentent des infections tandis que d'autres sont asymptomatiques.

L'étude de leur tolérance s'appuie en partie sur l'expérience de l'utilisation du RTX dans la SEP et plus récemment de l'OCR, mais surtout sur le recul plus important de l'utilisation du RTX dans les autres pathologies notamment hématologiques et auto-immunes.



Une meilleure connaissance de leur tolérance permettrait de mieux encadrer leur prescription, et d'assurer une standardisation de la surveillance biologique et du schéma posologique.

## **2. Enjeu de l'utilisation des anti-CD20 : tolérance**

### *2.1. Hypogammaglobulinémie*

Plusieurs études observationnelles ont démontré que les patients atteints de pathologies hématologiques ou auto-immunes développent une hypogammaglobulinémie sous RTX (7,8). L'utilisation à long terme du RTX entraînerait une diminution toute particulière des IgM (9).

Une étude sur le risque d'hypogammaglobulinémie et RTX a été présentée à l'ECTRIMS 2019 par Hallberg et collaborateurs (10), sur 1933 patients SEP traités par RTX suivis sur trois sites différents en Suède (Stockholm et Umea). Il est observé une diminution moyenne du taux d'IgG de 0.2 g/L par 1000mg de RTX (diminution significative chez la femme 0.24g/L et non significative chez l'homme). La durée moyenne du traitement par RTX est de 954 jours et une dose moyenne cumulée de 3500mg. Il est retrouvé une hypogammaglobulinémie (considérée avec un taux d'IgG <6.7 g/L) chez 9% des patients.

Zoehner et collaborateurs (11) ont analysé rétrospectivement deux cohortes européennes (Bern et Athènes) de patients présentant une SEP comparées à une cohorte de sujets présentant des céphalées ou cervicalgies considérés comme contr. les. 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 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.

L'OCR semble avoir un effet plus important sur le niveau d'IgG que RTX alors que RTX et OCR affectent de manière similaire les IgM. Tout de même la sécurité et la tolérance du RTX ne semble pas inférieure à l'OCR (12).

## *2.2.Infections*

Dans la SEP, il a été mis en lumière que le RTX est associé à un risque infectieux plus élevé que natalizumab, fingolimod, interféron et acétate de glatiramère (1).

Une étude norvégienne (13) a montré sur une cohorte de 365 patients SEP, avec une durée moyenne d'observation de 610 jours, que 18 patients ont présenté des effets indésirables graves non liés à la perfusion (Critères de la Terminologie Commune des Effets Secondaires CTCAE grade 3-5), dont la majorité (n=16 soit 4.4%) étaient des infections. 19 patients soit 5,2% avait une hypogammaglobulinémie IgG à n'importe quel moment de l'étude. Les IgG étaient dosées tous les 6 mois, nous n'avons pas plus de précision sur le cut-off ou la date exacte de recueil. Parmi les 365 patients, 44 patients ont reçu une dose initiale de RTX de 2000mg contre 321 patients qui ont reçu 1000mg. 6 patients sur les 44 (13.6%) ont été enregistré avec une hypogammaglobulinémie à n'importe quel moment de l'étude contre 13/321 (4.0%).

Une étude récente marseillaise (14), portée sur 188 patients SEP traités par RTX, a montré que la survenue d'une hypogammaglobulinémie IgG était fréquente et était associée à un risque infectieux (analyse multivariée par le modèle à risque proportionnel de Cox [HR] = 0,86, IC à 95% 0.75-0.98, p=0.03). De plus, à 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.

### *2.3. Pneumopathie à SARS-CoV-2*

Dans le cadre de la pandémie, des préoccupations concernant l'utilisation des anti-CD20 ont été soulevées. En effet, l'OCR peut réduire la réponse humorale protectrice contre une protéine virale ou un vaccin inactivé (15). Certaines études mettent en avant le fait qu'après une infection à SARS-CoV-2 chez les patients sous RTX, certains ne produiraient pas d'anticorps anti-COVID, ce qui est expliqué par une faible réponse humorale (16).

### *2.4. Neutropénie*

Une étude prospective récente (17), expose le risque de neutropénie tardive après un traitement par anti-CD20 chez les patients avec SEP, troubles du spectre de la NeuroMyélite Optique (NMO) et maladie associée aux anticorps anti-MOG (MOGAD). Une NFS était réalisée toutes les deux semaines pendant six mois, dans le but d'identifier la neutropénie tardive. Sur 152 patients, deux (1.32%) présentaient une numération absolue des neutrophiles  $< 1$  g/L : un patient atteint de MOGAD présentait une agranulocytose et un patient atteint de SEP présentait une neutropénie sévère de grade 3. Tous deux étaient asymptomatiques. Ces résultats confirment que le risque de neutropénie tardive après un traitement anti-CD20 dans les troubles inflammatoires du SNC n'est pas exceptionnel. Néanmoins, cette complication biologique reste trop peu fréquente pour justifier un suivi systématique rapproché de la NFS.

## **3. Objectifs de travail**

Malgré ces premières études, peu de données sont actuellement disponibles dans la littérature concernant le risque d'hypogammaglobulinémie, et tout particulièrement son impact chez les patients traités par RTX et OCR dans la population de patients présentant une SEP.

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 SEP, qu'ils soient jeunes et sans autre comorbidité pour les formes récurrentes-rémittentes qui débutent ou chez des patients plus âgés et ayant parfois été exposés à de nombreuses autres thérapeutiques pour les patients présentant une forme progressive.

Déterminer les facteurs de risque d'hypogammaglobulinémie et notamment son lien avec le risque infectieux au long cours, reste à préciser. Des études complémentaires apparaissent nécessaires pour mieux appréhender ses effets secondaires et ses potentielles conséquences chez cette population spécifique. Il apparaît primordial d'identifier les patients à risque, monitorer leur suivi sur le long terme et développer des stratégies de minimisation des risques.

C'est pourquoi, notre travail a porté sur une étude rétrospective de recueil de données biologiques concernant l'effet des cures d'anti-CD20, le RTX et l'OCR, sur les taux d'immunoglobulines G, A et M, mais également un recueil des lymphocytes B CD19 et des polynucléaires neutrophiles (PNN) chez les patients suivis au CHU de Clermont-Ferrand. Nous nous intéresserons par la suite, au lien entre hypogammaglobulinémie et éventuel sur-risque infectieux.

## **METHODOLOGIE**

### **1. Population de l'étude**

Les patients atteints d'une SEP et ayant reçu au moins une dose d'anti-CD20 (RTX et/ou OCR) ont été inclus de manière rétrospective dans une étude observationnelle, au sein du centre de ressources et de compétences SEP du CHU de Clermont-Ferrand, d'octobre 2013 à juillet 2022. Les patients ont été identifiés via l'utilisation de la base de données EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis), utilisée de façon systématique pour le suivi des patients. A noter qu'un seul patient a reçu sa première cure de RTX en octobre 2013 (puis août 2014 et janvier 2016). Tous les autres patients ont bénéficié de leur première cure à compter de janvier 2016.

### **2. Schéma posologique**

Le RTX est utilisé hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le traitement de la SEP. Le schéma d'initiation du RTX consistait en deux perfusions de 1000 mg à quinze jours d'intervalle. Initialement, ce schéma était réalisé sur les premières années (un, deux ou trois ans), tous les 6 mois, puis en fonction de la déplétion des CD19, une perfusion unique de 500 mg ou 1000mg était réalisée tous les six mois.

Dorénavant, le patient bénéficie du même schéma d'induction, mais les perfusions semestrielles suivantes sont uniques de 500 mg ou 1000 mg de RTX. Le schéma d'administration reste semestriel au CHU de Clermont-Ferrand, sauf si apparition d'un événement intercurrent telle qu'une infection grave.

L'OCR est utilisé avec AMM pour le traitement de la SEP. Le schéma d'induction de l'OCR consiste en deux perfusions de 300 mg à quinze jours d'intervalle. Les cures suivantes sont réalisées de manière semestrielle avec une perfusion de 600 mg unique. La première prescription clermontoise date de 2018.

### **3. Consultation médicale pré-cure**

Les patients sont reçus en consultation neurologique pré-thérapeutique et de suivi avant chaque cure d'anti-CD20. Elle inclue une recherche systématique d'infection et un bilan sanguin pré-cure complet incluant NFS, immunophénotypage des lymphocytes CD19, et mesure du taux sérique des immunoglobulines : IgG, IgA et IgM.

### **4. Critère de jugement principal (CJP) : taux sérique d'immunoglobulines**

Le taux sérique d'immunoglobulines (Ig) est rapporté pour IgG, IgA et IgM. Les seuils d'hypogammaglobulinémie IgG, IgA et IgM sont respectivement de <6.1 g/L, <0.85 g/L et <0.35 g/L.

Le CJP repose sur la variation du taux d'Ig entre la 1<sup>ère</sup> valeur (Ig1) et la valeur pré dernière cure (Ig(n-1)).

### **5. Critère de jugement secondaire (CJS) : infections graves symptomatiques**

Les infections graves symptomatiques ont été rapporté rétrospectivement. Nous avons retenu comme infections graves symptomatiques les infections de grade 3, 4 ou 5 selon les Critères de la Terminologie Commune des Effets Secondaires v4.0 (CTCAE v4.0). Le grade

3 correspond à une infection sévère ou médicalement significative mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; nécessitant un traitement (antibiotique, antifongique, antiviral) intra-veineux ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation. Le grade 4 correspond à une infection avec mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence. Enfin, le grade 5 correspond au décès lié à l'infection.

Plusieurs co-variables ont été prise en compte :

- La prise antérieure d'un traitement immunosuppresseur. Ils sont : azathioprine, cyclophosphamide, fingolimob, méthotrexate, mitoxantrone, mycophénolate mofétil, natalizumab et teriflunomide.
- L'Echelle de Cotation du Handicap (EDSS) de début recueilli est l'EDSS lors de la première cure d'anti-CD20, calculé par un neurologue dans un intervalle de plus ou moins six mois.
- L'indice de masse corporelle (IMC), un IMC entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup> correspondant à un surpoids et un IMC > 30 correspondant à une obésité.
- La surface corporelle calculée à partir de la formule de Boyd.

## **6. Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 15 ; StataCorp, College Station, Texas, USA), en considérant un risque d'erreur de première espèce bilatéral de 5%. Toutes les analyses (sauf les facteurs associés aux infections graves) ont été réalisées d'une part sur le sous-échantillon de patients ayant reçu du RTX et d'autre part sur le sous-échantillon de patients ayant reçu de l'OCR. Les variables catégorielles ont été présentées sous forme d'effectifs et pourcentages associés, et les variables continues sous forme de

moyenne  $\pm$  écart-type ou de médiane [25<sup>e</sup> ; 75<sup>e</sup> percentiles], au regard de leur distribution statistique.

Les données manquantes concernant les taux d'IgG, IgA et IgM initiaux ont été imputées par la deuxième valeur si disponible, ou par la troisième si la deuxième était manquante. Si les trois premières valeurs étaient manquantes, aucune imputation n'a été proposée. Les données manquantes concernant les taux d'IgG, IgA et IgM finaux (juste avant la dernière cure) ont été imputées par la valeur précédente. Si cette dernière était manquante, aucune imputation n'a été proposée.

La variation des IgG, IgA et IgM a été calculée en pourcentage entre la première valeur et la valeur juste avant la dernière cure. Les facteurs associés à ces variations ont été étudiés par le test de Mann-Whitney pour les variables catégorielles à deux modalités et par coefficient de corrélation de Spearman pour les variables continues. Les coefficients de corrélation de Spearman ont été interprétés comme suit (valeur absolue) :  $\geq 0.70$  (corrélation forte), 0.50-0.69 (corrélation modérée), 0.30-0.49 (corrélation faible), 0.00-0.29 (corrélation négligeable ou absente). Dans un second temps, des analyses multivariées ont été mises en œuvre par des régressions linéaires multiples, en considérant les covariables au regard des résultats univariés et de la pertinence clinique. Les résultats ont été exprimés sous forme de coefficients de régression et intervalles de confiance à 95% (IC95%).

Les facteurs associés aux infections graves ont été étudiés par le test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher pour les variables catégorielles et par le test t de Student ou le test de Mann-Whitney pour les variables continues. Dans un second temps, une analyse multivariée a été mise en œuvre par une régression logistique multiple, en considérant les covariables au regard des résultats univariés et de la pertinence clinique. Les résultats ont été exprimés sous forme de d'odds ratio (OR) et IC95%.



Les données appariées (hypogammaglobulinémie au début et à la fin de la prise en charge) ont été comparées par le test de Stuart-Maxwell. Les patients sans hypogammaglobulinémie au début de la prise en charge ont ensuite été comparés selon leur devenir à la fin de la prise en charge par le test du Chi2 ou le test exact de Fisher pour les variables catégorielles et par le test t de Student ou le test de Mann-Whitney pour les variables continues.

## **RESULTATS**

### **1. Population de l'étude**

Une requête EDMUS a permis de définir qu'au sein du CHU de Clermont-Ferrand, 151 patients ont reçu au moins une dose d'OCR et 140 patients au moins une dose de RTX. Certains patients ont reçu les deux traitements. En tenant compte de cette particularité, 241 patients au total ont reçu au moins une cure d'anti-CD20.

Parmi ces 241 patients, 16 n'ont eu qu'une cure. On ne peut donc pas évaluer une variation. Ils ont été exclus, ce qui permet d'étudier les données de 225 patients (n=225). (Tableau 1)

Concernant le calcul de l'IMC, nous n'avons pas la valeur taille pour 7 patients et les valeurs taille et poids pour un patient. (Tableau I)

**Tableau I.** Description de la population de l'étude.

	<b>Total (n=225)</b>
Sexe féminin, n (%)	155 (68.9)
Age au début de la maladie (années) (n=224)	34.3 ± 11.6
Age à la dernière date de suivi (années)	50.6 ± 12.3
Poids (kg) (n=224)	72.5 ± 16.9
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (n=217)	25.8 ± 5.9
IMC ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	99/217 (45.6)
IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	42/217 (19.4)
Surface corporelle (m <sup>2</sup> ) (n=217)	1.86 ± 0.25
Diabète, n (%)	11/220 (5.0)
Forme sclérose en plaques (n=224)	
RR, n (%)	108 (48.2)
Forme progressive	116/224 (51.8)
Durée du traitement (années)	3.7 [2.5; 4.8]
Traitement	
Rituximab seul	80 (35.6)
Ocrelizumab seul	100 (44.4)
Rituximab + ocrelizumab	45 (20.0)
Nombre de cures	6 [3; 7]
Dose cumulée de rituximab (gramme)	
Patients qui en ont reçu (n=125)	8.5 [6.0; 10.5]
Dose cumulée d'ocrelizumab (gramme)	
Patients qui en ont reçu (n=145)	1.8 [1.2; 3.0]
Traitement immunosuppresseur antérieur	128/224 (57.1)
Naïf de traitement antérieur	47/224 (21.0)
EDSS à la première cure (n=212)	4.3 ± 2.0

*Les valeurs quantitatives sont présentées sous la forme de Moyenne ± Ecart type ou Médiane [1<sup>er</sup> quartile ; 3<sup>e</sup> quartile].*

*IMC : Indice de Masse Corporelle. RR : Récurrente-Rémittente. EDSS : Echelle de Cotation du Handicap*

## 2. Variation du taux d'immunoglobulines

L'analyse de la variation du taux d'IgG entre la première valeur (IgG1) et la valeur juste avant la dernière cure prise en compte dans cette analyse a été réalisée après imputation (tableau 2). 125 patients ont au moins reçu une dose de RTX et les données exploitables après imputation concernent 122 patients.

Pour les 145 patients ayant reçu au moins une dose d'OCR, les données de 137 patients sont interprétables après imputation.

Au total, les données de 11 patients ne peuvent être analysées pour la variation du taux d'IgG, même après imputation.

Les principaux résultats apparaissant dans le tableau II sont les suivants : pour les patients ayant reçu de l'OCR, plus le nombre de cures est élevée, plus la variation en pourcentage du taux d'IgG entre la première valeur et la valeur pré dernière cure est négative. Cela signifie que plus le nombre de cures est élevé, plus le taux d'IgG diminue. Il s'agit cependant d'une corrélation faible : - 0.409 ( $p < 0.001$ ).

**Tableau II.** Variation IgG (%) entre la 1<sup>re</sup> valeur (IgG1) et la valeur pré dernière cure.

	Patients avec rituximab (n=122)			Patients avec ocrelizumab (n=137)		
	n	Médiane [25 <sup>e</sup> ; 75 <sup>e</sup> percentiles] ou coefficient de corrélation de Spearman	p	n	Médiane [25 <sup>e</sup> ; 75 <sup>e</sup> percentiles] ou coefficient de corrélation de Spearman	p
Sexe						
Féminin	81	-15 [-22; -4]	0.057	100	-10 [-19; -2]	0.006
Masculin	41	-8 [-16; 2]		37	-3 [-12; 9]	
Age au début de la maladie	121	0.008	0.93	137	-0.054	0.53
Age dernière date de suivi	122	-0.022	0.81	137	-0.164	0.055
Poids	121	0.069	0.45	137	-0.018	0.83
IMC	118	0.052	0.57	134	-0.061	0.49

	Patients avec rituximab (n=122)			Patients avec ocrelizumab (n=137)		
	n	Médiane [25 <sup>e</sup> ; 75 <sup>e</sup> percentiles] ou coefficient de corrélation de Spearman	p	n	Médiane [25 <sup>e</sup> ; 75 <sup>e</sup> percentiles] ou coefficient de corrélation de Spearman	p
IMC						
<25 kg/m <sup>2</sup>	61	-13 [-20; -4]	0.63	75	-7 [-15; -1]	0.45
≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	57	-13 [-20; 1]		59	-12 [-19; 2]	
IMC						
<30 kg/m <sup>2</sup>	90	-13 [-21; 0]	0.44	108	-7 [-15; 0]	0.081
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	28	-12 [-19; -1]		26	-13 [-20; -7]	
Surface corporelle	118	0.080	0.39	134	-0.011	0.90
Diabète						
Non	116	-13 [-21; 0]	0.65	126	-7 [-17; 1]	0.083
Oui	6	-11 [-15; -2]		7	-15 [-19; -9]	
Forme sclérose en plaques						
RR	33	-12 [-20; 1]	0.79	90	-7 [-15; 0]	0.11
Forme progressive	89	-14 [-20; -2]		46	-12 [-19; 0]	
Durée du traitement	122	-0.110	0.23	137	-0.402	<0.001
Rituximab						
Non	0	–	NA	93	-6 [-13; 1]	0.005
Oui	122	-13 [-20; 0]		44	-14 [-21; -7]	
Ocrelizumab						
Non	78	-11 [-20; 1]	0.44	0	–	NA
Oui	44	-14 [-21; -7]		137	-8 [-17; 0]	
Nombre de cures	122	-0.127	0.16	<b>137</b>	<b>-0.409</b>	<b>&lt;0.001</b>
Dose cumulée de rituximab	122	-0.083	0.36			
Dose cumulée d'ocrelizumab				137	-0.269	0.002
Traitement immunosuppresseur antérieur						
Non	51	-14 [-20; 5]	0.40	52	-10 [-15; -3]	0.51
Oui	71	-13 [-20; -4]		84	-7 [-18; 2]	
Naïf de traitement antérieur						
Non	93	-13 [-20; -4]	0.13	116	-8 [-17; 1]	0.92
Oui	29	-11 [-15; 5]		20	-9 [-15; 0]	
EDSS au début du traitement	118	-0.018	0.85	127	-0.141	0.11
CD19 last (/μL)						
≥ 10	16	-5 [-23; 20]	0.34	18	-3 [-10; 16]	0.051
< 10	104	-13 [-20; -2]		117	-10 [-17; -1]	

Les coefficients de corrélation de Spearman ont été interprétés comme suit (valeur absolue) : ≥ 0.70 (corrélacion forte), 0.50-0.69 (corrélacion modérée), 0.30-0.49 (corrélacion faible), 0.00-0.29 (corrélacion négligeable ou absente). EDSS : Echelle de Cotation du Handicap. Ig : Immunoglobulines. IMC : Indice de Masse Corporelle. RR : Récurrente-Rémittente.

**Tableau III.** Variation IgA (%) entre la 1<sup>re</sup> valeur (IgA1) et la valeur pré dernière cure.

	Patients avec rituximab (n=121)			Patients avec ocrelizumab (n=134)		
	n	Médiane [25 <sup>e</sup> ; 75 <sup>e</sup> percentiles] ou coefficient de corrélation de Spearman	p	n	Médiane [25 <sup>e</sup> ; 75 <sup>e</sup> percentiles] ou coefficient de corrélation de Spearman	p
Sexe						
Féminin	81	-14 [-27; -2]	0.41	97	-10 [-19; 4]	0.017
Masculin	40	-9 [-23; -2]		37	-3 [-11 ; 14]	
Age au début de la maladie	120	-0.013	0.89	134	0.083	0.34
Age dernière date de suivi	121	-0.124	0.18	134	-0.058	0.51
Poids	120	0.025	0.79	134	-0.004	0.97
IMC	117	-0.009	0.93	131	-0.034	0.70
IMC						
<25 kg/m <sup>2</sup>	60	-12 [-24; -3]	0.45	73	-6 [-18; 2]	0.83
≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	57	-14 [-24; 3]		58	-9 [-21; 13]	
IMC						
<30 kg/m <sup>2</sup>	89	-12 [-24; -2]	0.60	106	-5 [-18; 6]	0.12
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	28	-16 [-27; 2]		25	-14 [-27; 9]	
Surface corporelle	117	0.023	0.81	131	-0.004	0.96
Diabète						
Non	115	-12 [-25; -2]	0.98	123	-6 [-18; 8]	0.23
Oui	6	-13 [-21; 0]		7	-15 [-21; 0]	
Forme sclérose en plaques						
RR	33	-16 [-24; 1]	0.87	88	-7 [-19; 9]	0.99
Forme progressive	88	-12 [-25; -3]		45	-6 [-18; 5]	
Durée du traitement	121	-0.207	0.023	134	-0.416	<0.001
Rituximab						
Non	0	–	NA	90	-3 [-13; 10]	0.002
Oui	121	-12 [-25; -2]		44	-14 [-23; -2]	
Ocrelizumab						
Non	77	-12 [-25; -2]	0.98	0	–	NA
Oui	44	-14 [-23; -2]		134	-6 [-18; 6]	
Nombre de cures	<b>121</b>	<b>-0.258</b>	<b>0.004</b>	<b>134</b>	<b>-0.41</b>	<b>&lt;0.001</b>
Dose cumulée de rituximab	121	-0.267	0.003			
Dose cumulée d'ocrelizumab				134	-0.200	0.021
Traitement immunosuppresseur antérieur						
Non	51	-9 [-21; -2]	0.093	51	-8 [-17; 7]	0.44
Oui	70	-16 [-27; -3]		82	-6 [-22; 6]	

	Patients avec rituximab (n=121)			Patients avec ocrelizumab (n=134)		
	n	Médiane [25 <sup>e</sup> ; 75 <sup>e</sup> percentiles] ou coefficient de corrélation de Spearman	p	n	Médiane [25 <sup>e</sup> ; 75 <sup>e</sup> percentiles] ou coefficient de corrélation de Spearman	p
Naïf de traitement antérieur						
Non	92	-14 [-25; -1]	0.76	113	-6 [-19; 6]	0.82
Oui	29	-10 [-20; -7]		20	-8 [-17; 8]	
EDSS du début	117	-0.014	0.88	125	-0.022	0.81
CD19 last (/μL)						
≥ 10	16	-9 [-31; 4]	0.71	17	10 [-9; 21]	0.044
< 10	104	-12 [-25; -2]		115	-9 [-19; 4]	

*Les coefficients de corrélation de Spearman ont été interprétés comme suit (valeur absolue) : ≥ 0.70 (corrélation forte), 0.50-0.69 (corrélation modérée), 0.30-0.49 (corrélation faible), 0.00-0.29 (corrélation négligeable ou absente).*

*EDSS : Echelle de Cotation du Handicap. Ig : Immunoglobulines. IMC : Indice de Masse Corporelle. RR : Récurrente-Rémittente.*

Concernant la variation du taux d'IgA (tableau III), deux résultats significatifs apparaissent. Chez les patients sous RTX et OCR, plus le nombre de cures augmentent, plus la variation du taux d'IgA est négative, donc plus le taux d'IgA diminue. Les coefficients de corrélation de Spearman sont également faibles et sont respectivement de -0.258 (p = 0.004) et de -0.41 (p=0.001).

**Tableau IV.** Variation IgM (%) entre la 1<sup>re</sup> valeur (IgM1) et la valeur pré dernière cure.

	Patients avec rituximab (n=121)			Patients avec ocrelizumab (n=137)		
	n	Médiane [25 <sup>e</sup> ; 75 <sup>e</sup> percentiles] ou coefficient de corrélation de Spearman	p	n	Médiane [25 <sup>e</sup> ; 75 <sup>e</sup> percentiles] ou coefficient de corrélation de Spearman	p
Sexe						
Féminin	81	-42 [-52; -30]	0.81	100	-35 [-48; -20]	0.73
Masculin	40	-44 [-57; -27]		37	-37 [-47; -25]	
Age au début de la maladie	120	0.043	0.64	137	0.075	0.38
Age dernière date de suivi	121	-0.042	0.65	137	0.064	0.46
Poids	120	-0.113	0.22	137	-0.158	0.065
IMC	117	-0.083	0.37	134	-0.133	0.12
IMC						
<25 kg/m <sup>2</sup>	60	-41 [-55; -28]	0.75	75	-33 [-47; -22]	0.4
≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	57	-44 [-52; -30]		59	-38 [-51; -22]	
IMC						
<30 kg/m <sup>2</sup>	89	-42 [-54; -27]	0.84	108	-33 [-46; -20]	0.015
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	28	-44 [-51; -34]		26	26 [-42; -58]	
Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	117	-0.100	0.29	134	-0.142	0.1
Diabète						
Non	115	-43 [-54; -28]	0.70	126	-37 [-49; -23]	0.96
Oui	6	-44 [-47; -35]		7	-35 [-45; -12]	
Forme sclérose en plaques						
RR	33	-36 [-53; -23]	0.18	90	-36 [-49; -20]	0.94
Forme progressive	88	-44 [-54; -30]		46	-34 [-47; -24]	
Durée du traitement	121	-0.148	0.1	137	-0.375	<0.001
Rituximab						
Non	0	–	NA	93	-33 [-47; -20]	0.17
Oui	121	-43 [-54; -29]		44	-38 [-50; -29]	
Ocrelizumab						
Non	77	-44 [-57; -28]	0.22	0	–	NA
Oui	44	-38 [-50; -29]		137	-35 [-47; -22]	
Nombre de cures	121	-0.165	0.071	<b>137</b>	<b>-0.37</b>	<b>&lt;0.001</b>
Dose cumulée de rituximab	121	-0.224	0.014			
Dose cumulée d'ocrelizumab				<b>134</b>	<b>-0.319</b>	<b>&lt;0.001</b>
Traitement immunosuppresseur antérieur						
Non	51	-42 [-52; -30]	0.93	52	-36 [-49; -23]	0.74
Oui	70	-44 [-56; -28]		84	-35 [-47; -21]	

	Patients avec rituximab (n=121)			Patients avec ocrelizumab (n=137)		
	n	Médiane [25 <sup>e</sup> ; 75 <sup>e</sup> percentiles] ou coefficient de corrélation de Spearman	p	n	Médiane [25 <sup>e</sup> ; 75 <sup>e</sup> percentiles] ou coefficient de corrélation de Spearman	p
Naïf de traitement antérieur						
Non	92	-43 [-54; -28]	0.64	116	-37 [-49; -23]	0.17
Oui	29	-44 [-52; -30]		20	-29 [-42; -19]	
EDSS du début du traitement par anti-CD20	117	-0.056	0.55	127	0.120	0.18
CD19 last (/μL)						
≥ 10	16	-46 [-56; -30]	0.69	17	10 [-9; 21]	0.044
< 10	104	-42 [-52; -28]		115	-9 [-19; 4]	

Les coefficients de corrélation de Spearman ont été interprétés comme suit (valeur absolue) :  $\geq 0.70$  (corrélation forte), 0.50-0.69 (corrélation modérée), 0.30-0.49 (corrélation faible), 0.00-0.29 (corrélation négligeable ou absente).

EDSS : Echelle de Cotation du Handicap. Ig : Immunoglobulines. IMC : Indice de Masse Corporelle. RR : Récurrente-Rémittente.

Concernant la variation du taux d'IgM (tableau IV), deux résultats significatifs apparaissent. Chez les patients ayant reçu de l'OCR, plus le nombre de cures augmentent, plus la variation du taux d'IgM est négative, donc plus le taux d'IgM diminue, avec un coefficient de corrélation faible (-0.37,  $p < 0.001$ ).

On retrouve également une corrélation faible (-0.319) entre la dose cumulée d'OCR et une diminution du taux d'IgM.

### 3. Fréquence d'hypogammaglobulinémie

**Tableau V.** Corrélation entre hypogammaglobulinémie IgG (<6.1 g/L) et traitement par RTX ( $p=0.002$ ).

Dernière valeur IgG	IgG 1		Total
	≥ 6.1 (g/L)	< 6.1 (g/L)	
≥ 6.1 (g/L)	102	2	104
< 6.1 (g/L)	15	3	18
Total	117	5	122

Ig : Immunoglobulines. RTX : Rituximab.



Parmi 122 patients ayant reçu du RTX, 15 patients présentent une hypogammaglobulinémie IgG (<6.1 g/L) à la fin de la prise en charge alors qu'elle n'était pas présente au début. 3 patients ont une hypogammaglobulinémie IgG au début de la prise en charge et l'ont conservé lors de la date de fin de l'étude. Au total, 18 patients soit 14.8 % des patients sous RTX présentent une hypogammaglobulinémie IgG, et cette proportion a augmentée de manière significative entre le moment de l'initiation du traitement et la fin du suivi ( $p=0.002$ ). L'exposition à un traitement immunosuppresseur antérieur ne semble pas expliquer l'apparition d'une hypogammaglobulinémie. En effet, 73% des patients présentant une hypogammaglobulinémie avait un traitement immunosuppresseur antérieur et 56% des patients sans hypogammaglobulinémie ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur antérieur ( $p=0.2$ ).

Parmi les 137 patients ayant reçu de l'OCR, 9 patients ont une hypogammaglobulinémie IgG au début et à la fin de l'étude. 6 patients qui n'avaient pas d'hypogammaglobulinémie IgG initiale, mais en développent une au cours du traitement. Au total, 15 patients ont une hypogammaglobulinémie à la fin PEC soit 10.9%, sans augmentation statistiquement significative du nombre de patients en hypogammaglobulinémie entre le début et la fin du traitement ( $p=0.16$ ).

Parmi les 121 patients sous RTX et dont les données IgA sont exploitables, 9% des patients dont la moitié avait déjà une hypogammaglobulinémie IgA (<0.85 g/L), présentent une hypogammaglobulinémie IgA à la fin de l'étude ( $p=0.059$ ).

Parmi les 134 patients sous OCR, 6 % des patients présentent une hypogammaglobulinémie dont 60% l'avait déjà au début de la prise en charge ( $p=0.74$ ).

Concernant la corrélation avec les traitements immunosuppresseurs antérieurs, nous n'avons pas assez de sujets pour obtenir des résultats exploitables.

Parmi les 121 patients sous RTX et dont les données IgM sont disponibles, 30.6% des patients ont une hypogammaglobulinémie IgM (<0.35 g/L), dont 42% qui en présentait déjà une au début de la prise en charge (p <0.001). Il n'y a pas de corrélation avec la prise de traitement immunosuppresseur antérieur.

Parmi les 137 patients sous OCR, 20,4% ont une hypogammaglobulinémie IgM (<0.35 g/L) dont 28.5 % qui en présentait déjà une au début de la prise en charge (p < 0.001). 80% des patients avec une hypogammaglobulinémie IgM finale ont eu un traitement immunosuppresseur antérieur, contre 57 % de ceux qui ne présentent pas d'hypogammaglobulinémie (p=0.05).

#### 4. Facteurs associés à une variation du taux d'immunoglobulines

**Tableau VI.** Analyse multivariée sur les facteurs associés à la variation d'immunoglobulines IgG, chez les patients sous OCR. (n=127).

IgG	Coefficient de régression	p	IC 95%
Age début	-0.04	0.80	-.352 .27
Sexe masculin	6.83	0.050	-.003 13.64
Forme progressive	-5.76	0.19	-14.45 2.94
Nombre de cures	5.65	0.11	-1.23 12.53
EDSS début	-0.37	0.70	-2.25 1.50
Traitements IS antérieurs	4.75	0.17	-1.98 11.47
Dose cumulée d'OCR	-0.01	0.009	-.026 -.00

*EDSS : Echelle de Cotation du Handicap. Ig : Immunoglobulines. IS : Immunosuppresseur. SEP : Sclérose en Plaques. OCR : Ocrelizumab.*

**Tableau VII.** Analyse multivariée sur les facteurs associés à la variation d’immunoglobulines IgG, chez les patients sous RTX. (n=118).

IgG	Coefficient de régression	p	IC 95%	
Age début	-0.00	0.98	-0.33	0.33
Sexe masculin	5.07	0.21	-2.80	12.93
Forme progressive	-0.66	0.91	-11.67	10.35
Nombre de cures	-1.24	0.61	-6.00	3.52
EDSS début	-0.40	0.78	-3.27	2.46
Traitements IS antérieurs	-3.08	0.46	-11.25	5.10
Dose cumulée de RTX	0.00	0.73	-0.00	0.00

*EDSS : Echelle de Cotation du Handicap. Ig : Immunoglobulines. IS : Immunosuppresseur. SEP : Sclérose en Plaques. RTX : Rituximab.*

Des analyses multivariées ont été réalisées entre la variation du taux d’immunoglobulines (IgG, IgM et IgA), l’âge de début, le sexe, la forme progressive, le nombre de cure, l’EDSS de début et la dose cumulée respectivement de RTX ou OCR.

Nous ne présenterons pas toutes les analyses, mais essentiellement les résultats interpellants.

Pour les patients ayant reçu de l’OCR : à chaque augmentation d’un gramme d’OCR, le taux des IgG diminue de 1.5% (p=0.009).

## 5. Fréquence des infections après traitement par anti-CD20

**Tableau VIII.** Facteurs associés aux infections graves.

	Aucune infection grave (n=201)	Au moins une infection grave (n=16)	p
Sexe féminin	141 (70.1)	9 (56.3)	0.27
Age au début de la maladie (années) (n=216)	34.0 ± 11.4	36.1 ± 13.8	0.56
Age dernier suivi (années)	50.4 ± 12.2	55.2 ± 12.8	0.16
Poids (kg) (n=216)	72.0 ± 16.8	75.1 ± 15.7	0.47
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (n=210)	25.6 ± 5.7	27.2 ± 7.2	0.43

	Aucune infection grave (n=201)	Au moins une infection grave (n=16)	p
IMC $\geq$ 25 kg/ m <sup>2</sup>	88/195 (45.1)	7/15 (46.7)	0.91
IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	33/195 (16.9)	5/15 (33.3)	0.11
Surface corporelle (m <sup>2</sup> ) (n=210)	1.85 $\pm$ 0.25	1.89 $\pm$ 0.21	0.51
Diabète	8/198 (4.0)	2 (12.5)	0.17
Forme sclérose en plaques			
RR	97/200 (48.5)	7 (43.7)	0.71
Forme progressive	103/200 (51.5)	9 (56.3)	
Durée du traitement (années)	3.7 [2.4; 4.8]	4.3 [3.6; 5.2]	0.090
Rituximab	108 (53.7)	<b>14 (87.5)</b>	<b>0.009</b>
Ocrelizumab	129 (64.2)	9 (56.3)	0.53
Nombre de cures	6 [3; 7]	6 [6; 9]	0.090
Dose cumulée de rituximab (gramme)	4.0 [0; 8.5]	<b>9.0 [6.8; 10.0]</b>	<b>0.004</b>
Dose cumulée d'ocrelizumab (gramme)	1200 [0; 2400]	600 [0; 1500]	0.16
Traitement immunosuppresseur antérieur	113 (56.2)	12 (75.0)	0.14
Naïf de traitement antérieur	42 (20.9)	3 (18.7)	1.00
EDSS début traitement anti-CD20 (n=207)	4.3 $\pm$ 2.0	4.5 $\pm$ 1.8	0.89
Variation IgG (%) (n=208)	-10 [-18; 0]	-10 [-25; -3]	0.66
IgG last (g/L) (n=216)	8.5 $\pm$ 2.3	7.6 $\pm$ 2.2	0.10
Variation IgA (%) (n=205)	-9 [-22; 4]	-14 [-34; -5]	0.20
IgA last (g/L) (n=213)	1.8 $\pm$ 0.9	1.6 $\pm$ 0.6	0.58
Variation IgM (%) (n=207)	-37 [-51; -22]	-46 [-54; -32]	0.13
IgM last (g/L) (n=215)	0.6 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.3	0.031
Variation CD19 (%) (n=206)	-100 [-100; -98]	-100 [-100; -99]	0.18
CD19 last (/μL) (n=214)	1 [0; 2]	0 [0; 2]	0.28
CD19 last (/μL)			
$\geq$ 10	26/199 (13.1)	1/15 (6.7)	0.70
< 10	173/199 (86.9)	14/15 (93.3)	
Variation PNN (%) (n=212)	12 [-8; 41]	9 [-13; 40]	0.82
PNN last (/mm <sup>3</sup> )(n=214)	4.9 $\pm$ 1.9	5.4 $\pm$ 1.8	0.24

*EDSS : Echelle de Cotation du Handicap. Ig : Immunoglobulines. IMC : Indice de Masse Corporelle. PNN : PolyNucléaires Neutrophiles. RR : Récurrente-Rémittente.*

Les infections graves font parties des effets indésirables les plus redoutés, les facteurs associées à celles-ci ont été étudiés dans le tableau VIII.

Les patients ayant eu au moins une infection grave ont reçu significativement plus de RTX que les autres patients. 87.5% des patients ayant eu une infection grave ont reçu du RTX (p= 0.009). La moyenne de la dose cumulée de RTX est de 9.0 grammes [6.8; 10.0] (p=0.004).

Une analyse univariée complémentaire, montre que parmi les 16 patients avec infection grave, 4 patients ont une hypogammaglobulinémie IgG (<6.1 g/L) soit 25% de cet échantillon. 24 patients recevant des anti-CD20 ont une hypogammaglobulinémie et ne présente pas d'infection grave.

Un patient avec infection grave présente une hypogammaglobulinémie IgA (< 0.85 g/L). 15 patients sans infection grave présentent une hypogammaglobulinémie IgA.

7 patients parmi les 16 présentant une infection grave ont une hypogammaglobulinémie IgM (<0.35 g/L). 46 patients présentent une hypogammaglobulinémie IgM sans infection grave.

**Tableau IX :** Corrélation entre hypogammaglobulinémie finale (g/L) et infection grave (p=0.038).

Hypogammaglobulinémie finale	Infection grave		Total
	NON	OUI	
NON	136 (69.0%)	7 (43.75%)	143 (67.14%)
OUI	61 (30.96%)	<b>9 (56.25%)</b>	70 (32.86%)
Total	197 (100%)	16 (100%)	213 (100%)

*Hypogammaglobulinémie finale correspond à IgG finale <6.1 g/L et/ou IgA finale <0.85 g/L et/ou IgM finale <0.35 g/L.*

Le Tableau IX met en évidence que 56 % des patients avec une infection grave étaient en hypogammaglobulinémie à la fin du suivi, contre 31% des patients sans infection (p=0.038). Nous pouvons définir que 5% (7/143) des patients sans hypogammaglobulinémie avaient une infection grave, contre 13% (9/70) des patients avec hypogammaglobulinémie (p=0.038).

## 6. Facteurs de risque d'infections graves : analyse multivariée

**Tableau X.** Facteurs de risque de survenue d'infections graves après traitement par anti-CD20. (n= 207).

	Odds Ratio	p	[95% Conf. Interval]
Âge debut maladie	1.02	0.50	0.98 1.07
Sexe masculin	1.68	0.34	0.58 4.86
Forme SEP progressive	0.9	0.90	0.21 4.03
Nombre cures	1.15	0.15	0.95 1.39
EDSS début	1.01	0.97	0.70 1.44
Traitement IS antérieur	2.24	0.20	1.66 7.62

*EDSS : Echelle de Cotation du Handicap. Ig : Immunoglobulines. IS : Immunosuppresseur : Sclérose en Plaques.*

Il n'est pas retrouvé de lien entre infection grave et âge, ni le score EDSS, ni le sexe masculin, ni la forme progressive de la SEP, ni le nombre de cure, ni le fait d'avoir un traitement immunosuppresseur antérieur (Tableau X).

## DISCUSSION

Cette étude permet de montrer une faible corrélation entre le nombre de cures et la diminution du taux d'immunoglobulines entre la première valeur et la valeur pré-dernière cure chez les patients ayant reçu de l'OCR, et ce pour les IgG, IgA et IgM.

Pour les IgM, il existe une corrélation avec le nombre de cures et la dose cumulée d'OCR.

Pour les patients ayant reçu du RTX, nous retenons une faible corrélation entre le nombre de cures et la variation du taux d'immunoglobulines pour les IgA.

14.8% des patients sous RTX présentent une hypogammaglobulinémie à IgG (<6.1 g/L) à la fin de la date de l'étude. 10.9 % des patients sous OCR ont une hypommaglobulinémie à

IgG (<6.1 g/L) à la fin de l'étude, sans augmentation statistiquement significative du nombre de patients en hypommaglobulinémie entre le début et la fin de l'étude.

Nous retrouvons un effet qui semble moins marqué avec l'OCR que le RTX, mais ce résultat est à analyser avec prudence, le nombre médian de cure étant plus important pour le RTX seul (6 cures) que pour l'OCR seul (4 cures). D'autre part, les doses de RTX étaient plus élevées chez les premiers patients traités qui recevaient 2000mg tous les 6 mois, ce qui a pu favoriser l'hypommaglobulinémie. Il serait nécessaire d'avoir un recul temporel et une puissance plus importante.

L'exposition préalable à un traitement de fond immunosuppresseur ne semble pas favoriser l'apparition d'une hypommaglobulinémie d'après nos données. Cependant, les séquences thérapeutiques dont les patients ont pu bénéficier ont sans doute un impact sur le risque d'hypommaglobulinémie et d'infection, certains traitements antérieurs ayant déjà pu diminuer les défenses immunitaires du patient. Les traitements de la SEP étant nombreux, ils sont très individualisés et il est difficile de trouver un groupe conséquent de patients ayant eu les mêmes thérapeutiques, durant des temps équivalents et dans une chronologie équivalente. Cela rend donc difficile l'interprétation de ces données.

Pour les patients ayant reçu de l'OCR, à chaque augmentation d'un gramme d'OCR, le taux d'IgG diminue de 1.5% ( $p=0.009$ ). Cependant, il existe un biais important, la variation précise entre chaque cure n'a pas été calculée, cela a été fait grâce à des moyennes calculées entre la première et la dernière cure. On pourrait imaginer que la variation du taux d'Ig ne soit pas linéaire. A partir d'une certaine dose, on pourrait se poser la question de l'absence de l'impact d'une nouvelle dose d'anti-CD20 sur le taux d'Ig ou au contraire un effet plus important.

Les patients ayant eu une infection grave ont été exposés significativement plus au RTX. Les patients sous RTX seul sont plus âgés de 5 ans par rapport à ceux sous OCR seul au début de la maladie, ce qui n'apparaîtrait pas comme un facteur confondant mais c'est l'âge à l'introduction du traitement qui serait plus intéressant.

Parmi les patients ayant présenté une infection grave, 25% de l'échantillon ont une hypogammaglobulinémie IgG (<6.1 g/L). Un peu moins de 50% de l'échantillon présentent une hypogammaglobulinémie à IgM. Si on considère une hypogammaglobulinémie finale touchant un type d'immunoglobulines ou les trois, 5% des patients sans hypogammaglobulinémie développent une infection grave, contre 13% des patients avec hypogammaglobulinémie. Le déficit en immunoglobulines apparaît comme un facteur explicatif de manière significative (p : 0.038) des infections grave dans notre étude.

Cependant, on souligne une limite ; nous ne connaissons pas la chronologie de l'apparition de l'infection par rapport à l'administration de l'anti-CD20. Nous avons tenu compte de la dose cumulée d'anti-CD20 et du taux d'Ig final avec l'apparition d'une infection grave ; hors celle-ci peut avoir eu lieu avant cette dose cumulée et le taux d'Ig peut être différent.

Les données de la tolérance du RTX dans d'autres pathologies notamment hématologiques et rhumatologiques mettent en alerte sur ce risque infectieux. En effet si nous nous référons à la littérature, il existe bien un lien entre hypogammaglobulinémie et infections(18,19). Une étude chez 134 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (20) a montré qu'un faible taux d'Ig avant le traitement par RTX pourrait être plus pertinent que la durée du traitement et les doses cumulatives de RTX pour prédire le développement de l'hypogammaglobulinémie. Malgré un excellent profil d'innocuité sur une période allant jusqu'à 12 ans de traitement par RTX, les résultats de cette étude indiquent également que les patients



qui ont développé une hypogammaglobulinémie ont un risque inhérent plus élevé de développer des infections graves.

Les caractéristiques démographiques sont comparables à la population étudiée ; en effet nous retrouvons un âge moyen lors des études aux alentours de 50 ans. Par conséquent, l'identification de ces prédicteurs est essentielle à la sensibilisation des cliniciens, d'autant plus dans notre population où le handicap n'est pas négligeable (EDSS moyen à la première cure de 4) ce qui est un facteur de risque d'infection urinaire et pulmonaire.

De plus, une récente étude rétrospective a montré une corrélation entre l'hypogammaglobulinémie IgG et la fatigue chez les patients SEP, qui pourrait être appliquée à d'autres maladies auto-immunes. On sait que la fatigue est un symptôme prépondérant et invalidant dans la SEP, cette corrélation n'est donc pas négligeable (21).

L'indication des anti-CD20 dans la SEP ne fait pas de doute ; cependant leur utilisation à long terme pose une problématique de taille notamment concernant le risque infectieux et d'hypogammaglobulinémie.

L'objectif est de développer des stratégies de minimisation des risques dans cette faible population, pour mieux encadrer l'administration des anti-CD20 à l'échelle individuelle de manière à réduire l'impact à long terme de cette immunosuppression chronique.

Il apparaît donc intéressant de déterminer une dose minimale efficace. Il n'existe pas d'homogénéisation du schéma posologique pour le RTX à travers le territoire que ce soit dans la SEP, les autres pathologies neurologiques ou hors neurologie. Dans la polyarthrite rhumatoïde, une étude a montré que la dose de 500mg fois deux au lieu de 1000mg fois deux ne retrouvait pas de différence statistiquement significative sur l'efficacité du traitement (18).

Des perfusions de 500mg ou même 250mg de RTX à des intervalles d'environ 6 à 9 mois constitueraient une alternative efficace dans la SEP (22).

Une autre stratégie serait d'espacer l'intervalle entre les cures. Une étude clinique randomisée de phase 3 RIDOSE MS est actuellement conduite chez les patients ayant une SEP afin de comparer les deux schémas thérapeutiques de RTX suivants : soit une perfusion de 500mg annuelle, soit une perfusion de 500mg semestrielle (23).

Néanmoins, il existe une variabilité inter-individuelle ; la réascension du taux de lymphocytes B après déplétion se fait de manière progressive et différente entre chaque patient. Actuellement, au-delà de la simple observation d'une réponse clinique, ou de son absence, il n'existe aucun biomarqueur précis que ce soit en neurologie ou dans les autres pathologies (24). Ainsi, définir des biomarqueurs serait une piste précieuse pour guider le retraitement. La déplétion indirecte des cellules pré plasmatiques CD19+ apparaît comme un facteur prédictif de la réponse au traitement (22,25), mais il n'existe pas de corrélation très fiable entre le nombre de C19+ et la reprise de l'activité inflammatoire.

Un papier propose de suivre le taux de lymphocytes NK CD16+ et les lymphocytes CD19+, il émet l'hypothèse que les lymphocytes NK puissent être un marqueur prédictif de réponse au RTX chez les patients suivis pour une PR ou un Lupus Érythémateux Disséminé (LED) (26). Plus récemment, une étude souligne que les cellules NK NKG2C+ adaptatives dans la SEP RR peuvent être associées à une repopulation retardée des cellules B après traitement par RTX, une constatation probablement liée à une déplétion accrue des cellules B exercée par l'ADCC (cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps) médiée par les cellules NK, impliquant une stratégie personnalisée pour chaque individu.

Une nouvelle étude (27) montre que la quantification du virus Torque Teno (TTV), petit virus à ADN non pathogène fortement prévalent dont la réplication est étroitement liée à l'état

immunitaire, serait un biomarqueur potentiel au monitoring de l'immunosuppression. Il est suggéré que l'augmentation de la charge de TTV à trois mois dans la PR serait un marqueur prédictif de la réponse clinique à six mois sous bDMARDs (Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs), tout particulièrement pour le RTX.

## CONCLUSION

Les anti-CD20 ont une efficacité remarquable sur l'activité inflammatoire dans la SEP, qu'il s'agisse du RTX, utilisé hors AMM, ou de l'OCR, disponible dans le cadre d'une AMM. Les données de sécurité, notamment en termes de risques infectieux sur le long terme, restent à préciser dans cette population.

Cette étude montre une corrélation faible entre diminution du taux sérique d'Ig et nombre de cures chez les patients sous OCR. Seule la diminution du taux d'IgA est corrélée de manière significative avec le nombre de cures chez les patients sous RTX.

Le risque d'hypogammaglobulinémie apparaît conséquent dans cette population, plus de 10% des patients étant dans cette situation après une durée médiane de traitement de 3 ans. Parmi les 16 infections graves retenues, 25% des patients avaient une hypogammaglobulinémie à IgG. Ils étaient plus nombreux à avoir une hypogammaglobulinémie à IgM.

La balance bénéfique/risque reste favorable chez les patients ayant une activité inflammatoire. En cas de progression indépendante de l'activité inflammatoire, l'évaluation du risque doit être strictement évaluée.

Les variabilités inter-individuelles de réponse au traitement, les données de pharmacocinétiques et la tolérance rendent difficile une standardisation d'un seul schéma thérapeutique.

L'enjeu est de prescrire un schéma individuel où son administration serait monitorée par un marqueur biologique qui permettrait de mesurer l'immunodéficience et espacer ou diminuer les doses d'anti-CD20, sans diminuer l'action anti-inflammatoire.

Clermont-Ferrand, le 19.3.2022  
Pierre CLAVEL  
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 19.3.2022  
Le Président du Jury

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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.
2. 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.
3. Kausar F, Mustafa K, Sweis G, Sawaqed R, Alawneh K, Salloum R, et al. Ocrelizumab: a step forward in the evolution of B-cell therapy. *Expert Opin Biol Ther.* juill 2009;9(7):889-95.
4. 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.
5. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 19 janv 2017;376(3):221-34.
6. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open.* 2 nov 2018;1(7):e184169.
7. 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.
8. Wade SD, Kyttaris VC. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia in autoimmune rheumatic diseases: a single-center retrospective cohort study. *Rheumatol Int.* 2021;41(6):1115-24.
9. Baber U, Bouley A, Egnor E, Sloane JA. Anti-JC virus antibody index changes in rituximab-treated multiple sclerosis patients. *J Neurol.* oct 2018;265(10):2342-5.
10. Hallberg S, Boremalm M, Evertsson B, Lillvall E, Johansson F, Lycke J et al. S. Risk of gammaglobulinemia in long-term treatment with rituximab in multiple sclerosis. 11 sept 2019;
11. 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.
12. Evertsson B, Hoyt T, Christensen A, Nimer FA, Foley J, Piehl F. A comparative study of tolerability and effects on immunoglobulin levels and CD19 cell counts with ocrelizumab vs low dose of rituximab in multiple sclerosis. *Mult Scler J - Exp Transl Clin.* 12 oct 2020;6(4):2055217320964505.

13. Torgauten HM, Myhr KM, 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.
14. Perriguet M, Maarouf A, Stellmann JP, Rico A, Boutiere C, Demortiere S, et al. Hypogammaglobulinemia and Infections in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* janv 2022;9(1):e1115.
15. Zheng C, Kar I, Chen CK, Sau C, Woodson S, Serra A, et al. Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapy and the COVID-19 Pandemic: Implications on the Risk of Infection and Future Vaccination. *CNS Drugs.* sept 2020;34(9):879-96.
16. 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.
17. Rigal J, Biotti D, Lépine Z, Ciron J. Late-onset neutropenia after anti-CD20 therapy for multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG antibody-associated disease: A prospective study. *Rev Neurol (Paris).* mars 2022;178(3):253-5.
18. 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.* 1 nov 2019;38(11):2977-94.
19. 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.
20. 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.* 1 oct 2018;48(2):149-54.
21. Diem L, Evangelopoulos ME, Karathanassis D, Natsis V, Kamber N, Hammer H, et al. Hypogammaglobulinemia: A contributing factor to multiple sclerosis fatigue? *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 1 déc 2022 [cité 10 sept 2022];68. Disponible sur: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(22\)00655-1/fulltext](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(22)00655-1/fulltext)
22. Ellrichmann G, Bolz J, Peschke M, Duscha A, Hellwig K, Lee DH, 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.* 2019;266(1):57-67.
23. 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 15 sept 2022]. Report No.: NCT03979456. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03979456>
24. Smolen JS, Aletaha D. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity. *Ann Rheum Dis.* janv 2013;72(1):3-6.

25. 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.
26. 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.
27. Studenic P, Bond G, Kerschbaumer A, Bécède M, Pavelka K, Karateev D, et al. Torque Teno Virus quantification for monitoring of immunomodulation with biologic compounds in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 6 juill 2022;61(7):2815-25.

## ANNEXE

### Annexe I : L'Échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale).

<b>Score</b>	<b>Critères</b>
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minimal d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minimal dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minimale de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minimale, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).



7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.

2009 EDMUS Coordinating Center - [www.edmus.org](http://www.edmus.org)

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

### **(Conseil national de l'ordre des médecins)**

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.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque

**TITRE : Évaluation du dosage sanguin des immunoglobulines chez les patients atteints de Sclérose en Plaques traités par immunosuppresseurs anti-CD20.**

**RESUME**

**Contexte :** L'utilisation des anti CD20 : rituximab (RTX) et ocrelizumab (OCR) est une réelle avancée thérapeutique dans la SEP. Le risque infectieux en lien avec ce traitement est imparfaitement connu et l'impact de l'hypogammaglobulinémie est évoqué.

**Objectif :** Evaluer la variation du taux sérique d'immunoglobulines (IgG, IgM, IgA) entre la première valeur et la valeur pré dernière cure, ainsi que le lien entre hypogammaglobulinémie et sur-risque infectieux chez des patients ayant une sclérose en plaques (SEP) traités par RTX et OCR.

**Méthodes :** Etude rétrospective portant sur tous les patients ayant une SEP traités par RTX, OCR ou RTX + OCR au CHU de Clermont-Ferrand, entre octobre 2013 et juillet 2022. Ils ont bénéficié d'une consultation médicale pré-cure à la recherche d'une infection et d'un bilan sanguin complet incluant NFS, PNN, taux sériques d'Ig et typage lymphocytaire.

**Résultats :** Nous avons inclus 225 patients (116 avec une SEP progressive, l'âge moyen au début de la maladie était de 34,3 ans, le score EDSS médian lors de l'introduction du traitement était de 4,3 et le nombre médian de perfusion RTX et OCR confondus était de 6). Au total, nous retrouvons une corrélation faible entre le nombre de cures et la diminution du taux d'immunoglobulines entre la première valeur et la valeur pré-dernière cure chez les patients ayant reçu de l'OCR, et ce pour les IgG (- 0,409,  $p < 0,001$ ), IgA (- 0,41,  $p = 0,001$ ) et IgM (-0,37,  $p < 0,001$ ). Pour les patients ayant reçu du RTX, nous retenons une corrélation faible entre le nombre de cures et la variation du taux d'immunoglobulines pour les (IgA - 0,258,  $p = 0,004$ ).

14,8% des patients sous RTX et 10,9% de ceux sous OCR présentent une hypogammaglobulinémie à IgG ( $< 6,1$  g/L), cette proportion ayant significativement augmentée pour les patients sous RTX ( $p = 0,002$ ).

Parmi les 16 infections graves retenues, 25% des patients avaient une hypogammaglobulinémie à IgG. Ils étaient plus nombreux à avoir une hypogammaglobulinémie à IgM.

**Conclusion :** Dans cette population SEP traités par OCR et RTX, le risque de survenue d'hypogammaglobulinémie est conséquent après seulement 3 ans de traitement et le risque d'infections graves semble augmenter avec la dose cumulée de RTX.

**Mots-clés :** Sclérose en plaques, Ocrelizumab, Rituximab, Hypogammaglobulinémie, Infection