



HAL
open science

Risque infectieux associé au RITUXIMAB/OCRELIZUMAB dans la sclérose en plaques : impact du rythme d'administration

Camille Rigollet

► To cite this version:

Camille Rigollet. Risque infectieux associé au RITUXIMAB/OCRELIZUMAB dans la sclérose en plaques : impact du rythme d'administration. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04714828

HAL Id: dumas-04714828

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04714828v1>

Submitted on 30 Sep 2024

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.

**Risque infectieux associé au RITUXIMAB/OCRELIZUMAB dans la
sclérose en plaques : impact du rythme d'administration**

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

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 27 Septembre 2024

Par Madame Camille RIGOLLET

Née le 9 décembre 1997 à Pierre-Benite (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PELLETIER Jean	Président
Monsieur le Professeur AUDOIN Bertrand	Directeur
Madame le Professeur ZEPHIR Hélène	Assesseur
Monsieur le Docteur (MCU-PH) MAAROUF Adil	Assesseur
Madame le Docteur BOUTIERE Clémence	Assesseur

**Risque infectieux associé au RITUXIMAB/OCRELIZUMAB dans la
sclérose en plaques : impact du rythme d'administration**

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

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 27 Septembre 2024

Par Madame Camille RIGOLLET

Née le 9 décembre 1997 à Pierre-Benite (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PELLETIER Jean	Président
Monsieur le Professeur AUDOIN Bertrand	Directeur
Madame le Professeur ZEPHIR Hélène	Assesseur
Monsieur le Docteur (MCU-PH) MAAROUF Adil	Assesseur
Madame le Docteur BOUTIERE Clémence	Assesseur

Faculté des sciences médicales et paramédicales

Doyen

Vice-Doyen aux affaires générales
Vice-Doyen aux professions paramédicales
Conseiller

Pr. Georges LEONETTI

Pr. Patrick DESSI
Pr. Philippe BERBIS
Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

- Aux études
- À la recherche
- À l'unité mixte de formation continue en santé
- Pour le secteur NORD
- Groupements Hospitaliers de territoire
- Aux masters

Pr. Kathia CHAUMOITRE
Pr. Jean-Louis MEGE
Pr. Justin MICHEL
Pr. Stéphane BERDAH
Pr. Jean-Noël ARGENSON
Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

- Sciences humaines et sociales
- Relations internationales
- DU/DIU
- DPC
- Développement DPC

Pr. Pierre LE COZ
Pr. Stéphane RANQUE
Pr. Véronique VITTON
Pr. Gabrielle SARLON
Pr. Frédéric CASTINETTI
Pr. Thomas GRAILLON

Ecole de médecine

Directeur

Pr. Jean-Michel VITON

Chargés de mission

- PASS - LAS
- DFGSM
- DFASM
- DFASM
- Préparation aux ECN
- DES spécialités
- DES stages hospitaliers
- DES MG
- Démographie médicale
- Etudiant

Pr. Régis GUIEU
Pr. Anne-Laure PELISSIER
Pr. Marie-Aleth RICHARD
Pr. Marc BARTHET
Pr. Aurélie DAUMAS
Pr. Patrick DESSI
Pr. Benjamin BLONDEL
Pr. Christophe BARTOLI
Dr. Noémie RESSEGUIER
Lily BLANC-PACCHIONI

Ecole de médecine dentaire

Directeur

Directeurs adjoints

Chargés de mission

- Formation initiale
- Recherche
- Formation continue
- Relations internationales
- Internat et diplômes d'études spécialisées
- Affaires générales

Pr. Bruno FOTI

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Frédéric BUKIET

Pr. Hervé TASSERY

Pr. Virginie MONNET-CORTI

Dr. Alain TOSELLO

Ecole de maïeutique

Directrice

Madame Carole ZAKARIAN

Chargés de mission :

- 1er cycle
- 2e cycle

Madame Estelle BOISSIER

Madame Cécile NINA

Ecole des sciences de la réadaptation

Directeur

Directrice adjointe

Pr. Laurent BENSOUSSAN

Pr. Valérie AGHABABIAN

Ecole des sciences infirmières

Directeur

Pr. Sebastien COLSON

Professeurs honoraires

AGOSTINI Serge	CHARPIN Denis	GEROLAMI-SANTANDREA André
ALBANESE Jacques	CHARREL Michel	GIUDICELLI Sébastien
ALDIGHERI René	CHAUVEL Patrick	GOUDARD Alain
ALESSANDRINI Pierre	CHOUX Maurice	GOUIN François
ALLIEZ Bernard	CIANFARANI François	GRILLO Jean-Marie
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel	GRIMAUD Jean-Charles
AQUARON Robert	CLEMENT Robert	GRISOLI François
ARGEME Maxime	COMBALBERT André	GROB Jean-Jacques
ASSADOURIAN Robert	CONTE-DEVOLX Bernard	GROULIER Pierre
AUFFRAY Jean-Pierre	CORRIOL Jacques	GUYSS Jean-Michel
AUTILLO-TOUATI Amapola	COULANGE Christian	HADIDA/SAYAG Jacqueline
AZORIN Jean-Michel	CURVALE Georges	HARLE Jean-Robert
BAILLE Daniel	DALMAS Henri	HASSOUN Jacques
BAILLE Yves	DE MICO Philippe	HEIM Marc
BARDOT Jacques	DEJOU Jacques	HOUEL Jean
BARDOT André	DELPERO Jean-Robert	HUGUET Jean-François
BERARD Pierre	DESSEIN Alain	JAQUET Philippe
BERGOIN Maurice	DELARQUE Alain	JAMMES Yves
BERLAND Yvon	DENIS Danièle	JOUBE Paulette
BERNARD Dominique	DEVIN Robert	JUHAN Claude
BERNARD Jean-Louis	DEVRED Philippe	JUIN Pierre
BERNARD Pierre-Marie	DJIANE Pierre	KAPHAN Gérard
BERTRAND Edmond	DONNET Vincent	KASBARIAN Michel
BISSET Jean-Pierre	DUCASSOU Jacques	KLEISBAUER Jean-Pierre
BLANC Bernard	DUFOUR Michel	LACHARD Jean
BLANC Jean-Louis	DUMON Henri	LAFFARGUE Pierre
BOLLINI Gérard	DURAND Jean-Marc	LAUGIER René
BONGRAND Pierre	ENJALBERT Alain	LE TREUT Yves
BONNEAU Henri	ERARD Jacques	LEGRE Régis
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Samuel
BONNOIT Jean	FAVRE Roger	LOUCHET Edmond
BORY Michel	FIECHI Marius	LOUIS René
BOTTA Alain	FARNARIER Georges	LUCIANI Jean-Marie
BOTTA-FRIDLUND Danielle	FIGARELLA Jacques	MAGALON Guy
BOUBLI Léon	FIGARELLA-BRANGER Dominique	MAGNAN Jacques
BOURGADE Augustin	FONTES Michel	MALLAN- MANCINI Josette
BOUVENOT Gilles	FOUREL Jean	MALMEJAC Claude
BOUYALA Jean-Marie	FRANCES Yves	MARANINCHI Dominique
BREMOND Georges	FRANCOIS Georges	MARIANI Paul
BRICOT René	FUENTES Pierre	MARTIN Claude
BRUNET Christian	GABRIEL Bernard	MARTINI Louis
BUREAU Henri	GALINIER Louis	MATTEI Jean François
CAMBOULIVES Jean	GALLAIS Hervé	MERCIER Claude
CARTOUZOU Guy	GAMERRE Marc	MICHEL Jean
CAU Pierre	GARCIN Michel	MICHOTÉY Georges
CHABOT Jean-Michel	GARNIER Jean-Marc	MIRANDA François
CHAMLIAN Albert	GAUTHIER André	MONFORT Gérard
	GERARD Raymond	MONGES André

Professeurs honoraires

MONGIN Maurice
MOULIN Guy
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLIVE Daniel
OLMER Michel
OREHEK Jean
ORTHLIEB Jean-Daniel
PANUEL Michel
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
REBOUL Maurice
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUDIER Jean
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SALVADORI André
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SIMEONI Horace
SIMON Jean
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
TRIGLIA Jean-Michel
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean
ZATTARA Henri

Emeritat

2023

Pr AMBROSI Pierre	31/08/2026
Pr OLIVE Daniel	31/08/2026
Pr ROUDIER Jean	31/08/2026
Pr FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
Pr HARLE Jean-Robert	31/08/2025
Pr PANUEL Michel	31/08/2025
Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr BERLAND Yvon	31/08/2024
Pr CHARPIN Denis	31/08/2024
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2024
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2024
Pr COZZONE Patrick	31/08/2024
Pr MARANINCHI Dominique	31/08/2024
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2024

2022

Pr FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
Pr HARLE Jean-Robert	31/08/2025
Pr PANUEL Michel	31/08/2025
Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2023
Pr CHARPIN Denis	31/08/2023
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2023
Pr COZZONE Patrick	31/08/2023
Pr FONTES Michel	31/08/2023
Pr MARANINCHI Dominique	31/08/2023
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2023
Pr DEJOU Jacques	31/08/2023
Pr HUE Olivier	31/08/2023

2021

Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr FRANCES Yves	31/08/2022
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2022
Pr BRUNET Christian	31/08/2022
Pr COZZONE Patrick	31/08/2022
Pr FAVRE Roger	31/08/2022
Pr FONTES Michel	31/08/2022
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2022
Pr OLIVER Charles	31/08/2022

2020

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

2019

Pr	BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr	CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr	FRANCES Yves	31/08/2022
Pr	CAU Pierre	31/08/2020
Pr	COZZONE Patrick	31/08/2020
Pr	DELMONT Jean	31/08/2020
Pr	FAVRE Roger	31/08/2020
Pr	FONTES Michel	31/08/2020
Pr	MAGALON Guy	31/08/2020
Pr	NAZARIAN Serge	31/08/2020
Pr	OLIVER Charles	31/08/2020
Pr	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2018

Pr	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
Pr	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
Pr	COZZONE Pierre	31/08/2019
Pr	DELMONT Jean	31/08/2019
Pr	FAVRE Roger	31/08/2019
Pr	OLIVER Charles	31/08/2019
Pr	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2017

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

2016

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

2015

Pr	COULANGE Christian	31/08/2018
Pr	COURAND François	31/08/2018
Pr	FAVRE Roger	31/08/2016
Pr	MATTEI Jean-François	31/08/2016
Pr	OLIVER Charles	31/08/2016
Pr	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2014

Pr	FUENTES Pierre	31/08/2017
Pr	GAMERRE Marc	31/08/2017
Pr	MAGALON Guy	31/08/2017
Pr	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
Pr	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2013

Pr	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
Pr	CARAYON Pierre	31/08/2016
Pr	COZZONE Patrick	31/08/2016
Pr	DELMONT Jean	31/08/2016
Pr	HENRY Jean-François	31/08/2016
Pr	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
Pr	RUFO Marcel	31/08/2016
Pr	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2012

Pr AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
Pr BOUVENOT Gilles	31/08/2015
Pr CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
Pr FAVRE Roger	31/08/2015
Pr MATTEI Jean-François	31/08/2015
Pr OLIVER Charles	31/08/2015
Pr VERVLOET Daniel	31/08/2015

2011

Pr DI MARINO Vincent	31/08/2015
Pr MARTIN Pierre	31/08/2015
Pr METRAS Dominique	31/08/2015

2010

Pr MAGNAN Jacques	31/12/2014
-------------------	------------

2009

Pr DJIANE Pierre	31/08/2011
Pr VERVLOET Daniel	31/08/2012

2008

Pr LEVY Samuel	31/08/2011
Pr JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
Pr PONCET Michel	31/08/2011
Pr KASBARIAN Michel	31/08/2011
Pr ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

Docteurs Honoris Causa

1967

Pr DADI (Italie)
Pr CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

Pr MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
Pr T.A. LAMBO (Suisse)

1975

Pr O. SWENSON (U.S.A.)
Pr Lord J. WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

Pr P. FRANCHIMONT (Belgique)
Pr Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

Pr C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
Pr C. GIBBS (U.S.A.)
J.DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

Pr A. MARGULIS (U.S.A.)
Pr R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

Pr H. RAPPAPORT (U.S.A.)
Pr M. SCHOU (Danemark)
Pr M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
Pr S. REFSUM (Norvège)

1982

Pr W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

Pr S. MASSRY (U.S.A.)
Pr KLINSMANN (R.D.A.)

1986

Pr E. MIHICH (U.S.A.)
Pr T. MUNSAT (U.S.A.)
Pr LIANA BOLIS (Suisse)
Pr L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

Pr P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

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

1989

Pr P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

Pr J.G. MC LEOD (Australie)
Pr J. PORTER (U.S.A.)

1991

Pr J. Edward MC DADE (U.S.A.)
Pr W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

Pr H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
Pr D. CARSON (U.S.A.)
Pr T. YAMAMURO (Japon)

1994

Pr G. KARPATI (Canada)
Pr W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

Pr D. WALKER (U.S.A.)
Pr M. MULLER (Suisse)
Pr V. BONOMINI (Italie)

1997

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

1998

Pr O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

Pr J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
Pr D. COLLEN (Belgique)
Pr S. DIMAURO (U. S. A.)

Docteurs Honoris Causa

2000

D. SPIEGEL (U. S. A.)

C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

P-B. BENNET (U. S. A.)

G. HUGUES (Grande Bretagne)

J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

M. ABEDI (Canada)

K. DAI (Chine)

2003

T. MARRIE (Canada)

G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. DAKE (U.S.A.)

2005

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

S. KAUFMANN (Allemagne)

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CASTINETTI Frédéric	FLECHER Xavier
ALIMI Yves	CECCALDI Mathieu	FOUILLOUX Virginie
AMABILE Philippe	CERMOLACCE Michel	FOTI Bruno
ANDRE Nicolas	CHAGNAUD Christophe	FOURNIER Pierre-Edouard
ARGENSON Jean-Noël	CHAMBOST Hervé	FRANCESCHI Frédéric
ASTOUL Philippe	CHAMPSAUR Pierre	FUENTES Stéphane
ATTARIAN Shahram	CHANEZ Pascal	GABERT Jean
AUDOIN Bertrand	CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GABORIT Bénédicte
AUQUIER Pascal	CHARREL Rémi	GAINNIER Marc
AVIERINOS Jean-François	CHAUMOITRE Kathia	<i>GARCIA Stéphane (disponibilité)</i>
AZULAY Jean-Philippe	CHIARONI Jacques	GARIBOLDI Vlad
BARLIER-SETTI Anne	CHINOT Olivier	GAUDART Jean
BARLOGIS Vincent	CHOSSEGROS Cyrille	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BARTHET Marc	COLLART Frédéric	GENTILE Stéphanie
BARTOLI Christophe	COSTELLO Régis	GERBEAUX Patrick
BARTOLI Jean-Michel	COUDERC Anne-Laure	GEROLAMI/SANTANDREA René
BARTOLI Michel	COURBIERE Blandine	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
BARTOLOMEI Fabrice	CRAVELLO Ludovic	GIORGI Roch
BASTIDE Cyrille	CUISSET Thomas	GIOVANNI Antoine
BAT Flora	CUNY Thomas	GIRARD Nadine
BELIARD-LASSERRE Sophie	DA FONSECA David	GIRAUD/CHABROL Brigitte
BENSOUSSAN Laurent	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	GONCALVES Anthony
BERBIS Philippe	DANIEL Laurent	GONZALEZ Jean- Michel
BERBIS Julie	DARMON Patrice	GRAILLON Thomas
BERDAH Stéphane	DAUMAS Aurélie	GRANEL/REY Brigitte
BEROUD Christophe	DAVID Thierry	GRANDVAL Philippe
BERTRAND Baptiste	D'ERCOLE Claude	GREILLIER Laurent
BERTUCCI François	D'JOURNO Xavier	GUEDJ Eric
BEYER-BERJOT Laura	DEHARO Jean-Claude	GUIEU Régis
BLAISE Didier	DELAPORTE Emmanuel	GUIS Sandrine
BLANC Julie	<i>DESSI Patrick (Surnombre)</i>	GUYOT-CECCALDI Laurent
BLIN Olivier	DEVILLIER Raynier	GUYE Maxime
BLONDEL Benjamin	DISDIER Patrick	HABIB Gilbert
BOISSIER Romain	DODDOLI Christophe	HARDWIGSEN Jean
BONIN/GUILLAUME Sylvie	DRANCOURT Michel	HOUVENAEGHEL Gilles
BONELLO Laurent	DUBOURG Grégory	HRAIECH Sami
BOULATE David	DUBUS Jean-Christophe	JACQUIER Alexis
BOYER Laurent	DUFFAUD Florence	JOURDE-CHICHE Noémie
BREGEON Fabienne	DUFOUR Henry	JOUVE Jean-Luc
BRETELLE Florence	DUSSOL Bertrand	KAPLANSKI Gilles
BROUQUI Philippe	EBBO Mikaël	KARSENTY Gilles
BRUDER Nicolas	ESCLASSAN Rémi	KERBAUL François (détachement)
BRUE Thierry	EUSEBIO Alexandre	KRAHN Martin
BRUNET Philippe	FABRE Alexandre	LAFFORGUE Pierre
BUKIET Frédéric	FAKHRY Nicolas	LAGIER Jean-Christophe
BURTEY Stéphane	FAURE Alice	LAMBAUDIE Eric
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	FELICIAN Olivier	LANCON Christophe
CASANOVA Dominique	FENOLLAR Florence	LA SCOLA Bernard

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LE GALL Michel
LECHEVALLIER Eric
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas (disponibilité)
LOOSVELD Marie
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MONNET-CORTI Virginie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia
PAGANELLI Franck
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PESENTI Sébastien
PETIT Philippe
PHAM Thao
PHILIP-ALLIEZ Camille
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe

PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RADULESCO Thomas
RANQUE Stéphane
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
SUISSA Laurent
TABOURET Emeline
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel (détachement)
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLA Antoine
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke (détachement)
VIVIER Eric
XERRI Luc
ZIELESKIEWICZ Laurent

◆ **Professeurs des Universités**

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

◆ **Professeur certifié**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps**

REVIS Joana

◆ **Professeur des Universités médecine générale**

GENTILE Gaëtan

◆ **Professeur associé des Universités à mi-temps médecine générale**

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

◆ **Professeur des Universités associé à temps plein des disciplines médicales**

BOUSSUGES Alain

◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps des disciplines médicales**

BOURVIS Nadège

Maître de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers

ABOUDHARAM Gérard	GIRAUD Thomas	RESSEGUIER Noémie
AHERFI Sarah	GIRAUDEAU Anne	ROBERT Philippe
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Thomas
ANTEZACK Angéline	GOURIET Frédérique	ROCHE-POGGI Philippe
APPAY Romain	GRIMALDI Stéphane	ROCHIGNEUX Philippe
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GUERIN Carole	ROMANET Pauline
BALLESTER Benoit	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SABATIER Renaud
BARON Sophie	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GUIBVARC'H Maud	SAULTIER Paul
BELLONI Didier	GUIVARCH Jokthan	SAVEANU Alexandru
BENYAMINE Audrey	HABERT Paul	SILVESTRI Frédéric
BIRNBAUM David	HAK Jean-François	STELLMANN Jan-Patrick
BLANCHET Isabelle	HAUTIER Aurélie	STEPHAN Grégory
BOBOT Mickael	HEIM Xavier	SUCHON Pierre
BOHAR Jacques	IBRAHIM KOSTA Manal	<i>TOGA Isabelle Retraite au 20/09/2023</i>
BONINI Francesca	JACQUOT Bruno	TOSELLO Alain
BOUCRAUT Joseph	JALOUX Charlotte	TROUDE Lucas
BOULAMERY Audrey	JARROT Pierre-André	TROUSSE Delphine
BOULLU/CIOCCA Sandrine	KASPI-PEZZOLI Elise	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
BOUSSEN Salah Michel	L'OLLIVIER Coralie	VELY Frédéric
BUFFAT Christophe	LABORDE Gilles	VENTON Geoffroy
CAMILLERI Serge	LABIT-BOUVIER Corinne	ZATTARA/CANNONI Hélène
CAMOIN Ariane	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	
CAMPANA Fabrice	LAGARDE Stanislas	
CARRON Romain	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
CASAZZA Estelle	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
CASSAGNE Carole	LAMBERT Isabelle	
CATHERINE Jean-Hugues	LAURENT Michel	
CHAUDET Hervé	LENOIR Marien	
CHOPINET Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
CHRETIEN Anne-Sophie	MAAROUF Adil	
COZE Carole	MACAGNO Nicolas	
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	MALISSEN Nausicaa	
DALES Jean-Philippe	<i>MAUES DE PAULA André (disponibilité)</i>	
DARIEL Anne	MEGE Diane	
DEHARO Pierre	MENSE Chloé	
DELLIAUX Stéphane	MENU Estelle	
DELTEIL Clémence	MORAND-HUGUET Aurélie	
DESPLAT/JEGO Sophie	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NETTER Antoine	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOIRRIET-ESCLASSAN Emmanuelle	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	PIZZO Francesca	
GARCIAZ Sylvain	POMMEL Ludovic	
GASTALDI Marguerite	PRECKEL Bernard-Eric	
GAUDRY Marine	PROST Solène	
GELSI/BOYER Véronique	RE Jean-Philippe	

◆ Maître de conférences des Universités (mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna

DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MEZOUAR Soraya
POGGI Marjorie

RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

◆ Maître de conférence des Universités de médecine générale

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

◆ Maître de conférences associés de médecine générale à mi-temps

BERNAL Alexis
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
GUERCIA Olivier
GUILLOT Laure
MIGLIARDI Jonathan
MITILIAN Eva
THERY Didier

◆ Maître de conférences associés à mi-temps

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure
VILLA Milène

◆ **CDI LRU temps plein Ecole des Sciences de la réadaptation**

Formation Ergothérapie

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

Formation Pédicurie-Podologie

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

Formation Orthoptie

MONTICOLO Chloé

Formation Masso-Kinésithérapie

AUTHIER Guillaume	HOUDANT Benjamin
CAORS Béatrice	MIRAPEIX Sébastien
CHAULLET Karine	MULLER Philippe
ERCOLANO Bruno	ROSTAGNO Stéphan
HENRY Joannie	

◆ **CDD LRU temps plein Ecole des Sciences infirmières**

CHAYS-AMANIA Audrey

◆ **CDD LRU temps plein Anglais**

GILSINN Amanda

◆ **Attaché temporaire d'enseignement et de recherche**

SACHAU-CARCEL Géraldine

◆ **CDI LRU Ecole de Maïeutique**

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers Maîtres de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers Enseignants mono-appartenants Enseignants médecine générale Enseignants associés

◆ 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)
GARCIA Stéphane (PU-PH) (disponibilité)
XERRI Luc (PU-PH)
APPAY Romain (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH) (disponibilité)

◆ ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)
BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

◆ ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

◆ ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)
SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

◆ BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
DUBOURG Grégory (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) (disponibilité)
BARON Sophie (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)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

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

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

◆ **BIOPHYSIQUE ET MEDECINE
NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)
BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)
CAMMILLERI Serge (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)
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)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)
PROST Solène (MCU-PH)

◆ **BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

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

◆ **CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)
DEHARO Pierre (MCU PH)

◆ **CHIRURGIE VISCERALE
ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (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)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
CHOPINET Sophie (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE INFANTILE 5402**

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

◆ **CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (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)
TABOURET Emeline (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
ROCHIGNEUX Philippe (MCU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU-PH)
GAUDRY Marine (MCU-PH)

◆ **HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

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

◆ **DERMATOLOGIE - VENERELOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)
MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT-CECCALDI Laurent (PU-PH)
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

BOULATE David (PU-PH)
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)
LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)
HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU-PH)

◆ **GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

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

◆ **GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité
NGYUEN Karine (PU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

◆ ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

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

◆ EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

◆ IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)
FERON François (PR) (69ème section)
BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
HEIM Xavier (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

◆ MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

◆ GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BLANC Julie (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)
NETTER Antoine (MCU-PH)

◆ HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
DEVILLIER Raynier (PU PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
LOOSVELD Marie (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)
GARCIAZ Sylvain (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

◆ MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)
DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)
BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

◆ MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

◆ **MEDECINE D'URGENCE 4805**

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

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

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
COUDERC Anne-Laure (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

◆ **NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)
BOBOT Mickael (MCU-PH)
ROBERT Thomas (MCU-PH)

◆ **NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)
DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)
ATLAN Catherine (MCU-PH) (disponibilité)
MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

◆ **ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

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

◆ **MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)
VILLA Antoine (PU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

◆ **MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)
BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)
CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)
JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)
BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
GUERCIA Olivier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
GUILLOT Laure (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
MIGLIARDI Jonathan (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

◆ **NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
GRAILLON Thomas (PU PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)
CARRON Romain (MCU PH)
TROUDE Lucas (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)
SUISSA Laurent (PU-PH)
GRIMALDI Stéphan (MCU-PH)
MAAROUF Adil (MCU-PH)

◆ OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

◆ OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH) (surnombre)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

◆ PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

MENU Estelle (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH) Retraite le 20/09/2023

◆ PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

◆ PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

◆ PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE 4904

BAT Flora (PU-PH)

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

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)

◆ PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

◆ PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

PIZZO Francesca (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

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

AGHABABIAN Valérie (PR)

◆ **RADIOLOGIE ET
IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)
HABERT Paul (MCU PH)
HAK Jean-François (MCU PH)
STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

◆ **REANIMATION MEDICALE ;
MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)
HRAIECH Sami (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

◆ **SCIENCES DE LA REEDUCATION
ET READAPTATION 91**

REVIS Joana (PAST)
AUTHIER Guillaume
BLANC Catheline
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
GRIFFON Patricia
GIRAUDIER Anaïs
GRIFFON Patricia
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MONTICOLO Chloé
MULLER Philippe
PAVE Julien
PETITJEAN Aurélie
ROSTAGNO Stéphan
LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

◆ **PNEUMOLOGIE ;
ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (PU-PH)

◆ **RHUMATOLOGIE 5001**

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

◆ **THERAPEUTIQUE ;
MEDECINE D'URGENCE ;
ADDICTOLOGIE 4804**

DAUMAS Aurélie (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

◆ **UROLOGIE 5204**

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

◆ **MAÏËTIQUE 90**

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
REPELLIN David
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

◆ **SCIENCES INFIRMIERES 92**

COLSON Sébastien (PR)
BOURRIQUEN Maryline (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
VILLA Milène (MAST)

◆ **ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01**

LE GALL Michel (PU-PH)
PHILIP-ALLIEZ Camille (PU-PH)
TARDIEU Corinne (PU-PH)
BLANCHET Isabelle (MCU-PH)
BOHAR Jacques (MCU-PH)
CAMOIN Ariane (MCU-PH)
GAUBERT Jacques (MCU-PH)
NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle (MCU-PH)

◆ **DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01**

BUKIET Frédéric (PU-PH)
ESCLASSAN Rémi (PU-PH)
TASSERY Hervé (PU-PH)
TERRER Elodie (PU-PH)
ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
BALLESTER Benoît (MCU-PH)
CASAZZA Estelle (MCU-PH)
GIRAUD Thomas (MCU-PH)
GIRAUDEAU Anne (MCU-PH)
GUIVARC'H Maud (MCU-PH)
JACQUOT Bruno (MCU-PH)
LABORDE Gilles (MCU-PH)
LAURENT Michel (MCU-PH)
MENSE Chloé (MCU-PH)
POMMEL Ludovic (MCU-PH)
PRECKEL Bernard-Eric (MCU-PH)
RE Jean-Philippe (MCU-PH)
SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)
STEPHAN Grégory (MCU-PH)
TOSELLO Alain (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE 57-01**

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)
ANTEZACK Angéline (MCU-PH)
BELLONI Didier (MCU-PH)
CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)
ROCHE-POGGI Philippe (MCU-PH)

◆ **PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02**

FOTI Bruno (PU-PH)
LE GALL Michel (PU-PH)
LAN Romain (MCU-PH)

◆ **BIOLOGIE CELLULAIRE 65**

ABOUT Imad (PR)

Remerciements

Aux membres du jury

Au président du jury, le professeur Jean PELLETIER,

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour avoir accepté de présider le jury de cette soutenance. Je vous remercie sincèrement pour le temps et l'attention que vous avez accordés à l'évaluation de ma thèse. C'est un honneur pour moi de pouvoir bénéficier de votre expérience et de vos conseils. Merci pour votre enseignement et pour ce semestre dans votre service.

A mon directeur de thèse, le professeur Bertrand AUDOIN,

Je vous remercie pour votre encadrement tout au long de ce travail et de m'avoir accordé votre confiance pour ce sujet qui vous tient à cœur. Merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour vos conseils toujours si justes et pour nos échanges où vous m'avez livré vos réflexions. Vos encouragements constants depuis mon semestre au sein de votre service m'ont donné beaucoup de force et d'assurance.

Enfin, un immense merci de m'avoir partagé cette curiosité et affection pour la neuroinflammatoire.

A la professeure Hélène ZEPHIR,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail qui n'aurait pas vu le jour sans votre participation. Merci pour le temps et l'implication que vous y avez passé. Vos relectures et vos remarques ont apporté une dimension supplémentaire à la réalisation de cette étude.

Au docteur Adil MAAROUF,

Merci de me faire l'honneur d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Ta disponibilité et tes conseils avisés m'ont été d'une grande aide depuis le début de mon internat et de ce travail. Merci d'avoir toujours l'humour pour tout dédramatiser.

À la docteure Clémence BOUTIERE,

Merci à toi d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de t'être beaucoup impliquée dans ce travail. Merci pour ta bienveillance, ta présence attentive, et de m'avoir beaucoup appris pendant mon semestre avec vous.

À Etienne, à ma famille, à mes amis pour votre présence essentielle à ma vie,

À toutes celles et ceux qui, depuis mon enfance, ont pris soin de me transmettre leur savoir, ont investi dans mon apprentissage et m'ont inspiré confiance. Vous avez contribué à ma construction et je vous exprime ma profonde gratitude.

Cette thèse vous est dédiée.

Risque infectieux associé au RITUXIMAB/OCRELIZUMAB dans la sclérose en plaques : impact du rythme d'administration

Liste des abréviations	3
1. INTRODUCTION	4
1.1 Sclérose en plaques.....	4
1.1.1 Histoire naturelle et pathogénèse	4
1.1.2 Stratégies thérapeutiques actuelles	5
1.2 Anticorps monoclonaux anti-CD20	10
1.2.1 Mécanismes d'action	10
1.2.2 Description des différents traitements et de leurs schémas d'utilisation dans la sclérose en plaques	11
1.2.3 Utilisation du rituximab dans d'autres pathologies auto-immunes	14
1.2.4 Effets indésirables	15
1.3 Risque infectieux	17
1.3.1 Types d'infections et incidence	17
1.3.2 Facteurs explicatifs	19
1.3.3 Diminution de la réponse vaccinale	20
1.4 Hypogammaglobulinémie	21
1.4.1 Définitions, incidence et cinétique d'installation dans la sclérose en plaques ..	21
1.4.2 Recherche de facteurs prédisposants	23
1.4.3 Association avec les infections	24
1.4.4 Rappels immunologiques et hypothèses quant à son origine	25
1.4.5 Stratégies de prise en charge	29
1.5 Espacement thérapeutique	31
1.5.1 Contexte du Covid-19 et début d'une nouvelle réflexion	31
1.5.2 Preuves de l'absence d'activité inflammatoire	32
1.5.3 Recherche de biomarqueurs prédicteurs de la reprise d'activité inflammatoire.	33
1.5.4 Effet de l'espacement sur les immunoglobulines et les infections : point sur la littérature.....	36
1.6 Objectifs	37

2. ARTICLE EN ANGLAIS.....	38
Abstract	39
Introduction	40
Methods	40
Results	42
Discussion	44
Table.....	47
Figure	51
Supplementary table.....	56
3. ARTICLE EN FRANÇAIS.....	58
Résumé	58
Introduction	59
Méthodes	60
Résultats	62
Discussion	64
Tableaux	68
Figures	73
Tableaux supplémentaires.....	78
4. DISCUSSION	80
5. CONCLUSION	83
6. BIBLIOGRAPHIE	84

Liste des abréviations :

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ADCC antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : cytotoxicité dépendante des anticorps

CDC complement-dependent cytotoxicity : cytotoxicité cellulaire dépendante du complément

CD20 : cluster de différenciation 20

CIS : syndrome cliniquement isolé

DMT : Disease Modifying Treatment

EAE : encéphalite auto-immune expérimentale

EMA : Agence Européenne des Médicaments

FDA : Food and Drug Administration

GM-CSF Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor : facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages

IV : intra-veineux

LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive

LCR : liquide céphalo-rachidien

LLN : limite inférieure de la normale (lower limit of normal)

MOGAD Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Associated Disease : maladie du spectre des anticorps anti-MOG

NMOSD Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders : maladie du spectre de la neuromyélie optique

OCR : ocrelizumab

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RTX : rituximab

RTU : recommandation temporaire d'utilisation

SC : sous-cutanée

SEP : sclérose en plaques

SEP-PP : sclérose en plaques primaire progressive

SEP-RR : sclérose en plaques rémittente récurrente

SEP-SP : sclérose en plaques secondairement progressive

SNC : système nerveux central

VHB : virus de l'hépatite B

1. INTRODUCTION

1.1 Sclérose en plaques

1.1.1 Histoire naturelle et pathogénèse

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire chronique du système nerveux central d'origine auto-immune. Elle est la principale cause de handicap neurologique non traumatique chez les adultes jeunes (1). La SEP affecte principalement les jeunes adultes (début de la maladie entre 20 et 40 ans) et les femmes sont deux à trois fois plus susceptibles d'être touchées que les hommes. Sur le plan épidémiologique, à ce jour, environ 2,8 millions de personnes dans le monde sont atteintes de sclérose en plaques. Il existe une variation régionale de la prévalence de la maladie (2).

Dans sa description classique, la sclérose en plaques présente trois phénotypes cliniques principaux (3,4) : la forme rémittente-récurrente (SEP-RR), la forme primaire progressive (SEP-PP) et la forme secondairement progressive (SEP-SP). La forme rémittente-récurrente est caractérisée par des épisodes de poussées neurologiques suivis de périodes de rémission, au cours desquelles les symptômes peuvent partiellement ou totalement disparaître. C'est le type le plus fréquent de SEP au moment du diagnostic. En revanche, la forme primaire progressive se manifeste par une progression constante des symptômes dès le début de la maladie, sans périodes de rémission significative. Les patients atteints de cette forme peuvent ressentir une détérioration lente mais continue de leur fonction neurologique. Enfin, la forme secondairement progressive se développe chez les patients initialement diagnostiqués avec une forme rémittente-récurrente. Après une période initiale de poussées et de rémissions, ces patients connaissent une progression plus constante de leurs symptômes avec ou sans poussées associées.

Les mécanismes pathogènes de la SEP sont à ce jour partiellement compris. Ils associent à la fois une inflammation avec démyélinisation, des lésions axonales et une perte neuronale (1,5). Une interaction complexe entre les facteurs de risques génétiques et environnementaux peut influencer la fonction et l'activation de cellules autoréactives, et conduire à la pathogénèse de la maladie. Historiquement, nous pensions que les processus médiés par les cellules T étaient les principaux moteurs de la pathologie liée à la sclérose en plaques. Cette hypothèse a été soutenue par des observations génétiques (risque de SEP lié à l'allèle HLA-DRB1*15:01), des

études histopathologiques (les cellules T sont beaucoup plus présentes que les cellules B dans les lésions de SEP) et la découverte cruciale que le transfert de cellules T activées spécifiques de la myéline chez des souris naïves est suffisant pour déclencher l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) (6). Les principaux sous-ensembles de cellules T impliqués dans la SEP incluent les cellules T CD8⁺ et les cellules T auxiliaires CD4⁺ TH1 et TH17. Les cellules T autoréactives produisent également des cytokines qui peuvent contribuer à la pathogenèse de la SEP, y compris l'interféron gamma, l'interleukine IL-17 et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) (7). Au cours de la dernière décennie, des preuves ont démontré que des mécanismes liés aux cellules B et aux interactions entre les cellules B et cellules T semblent également participer aux processus pathogènes (8,9). L'implication des cellules B dans la SEP a été suspectée en raison de la présence de bandes oligoclonales dans le LCR, de la présence de follicules ectopiques de cellules B dans les méninges des patients atteints de SEP-SP, ainsi que de l'accumulation de cellules B dans les lésions de sclérose en plaques (6). Les cellules B naïves et mémoires dans le sang périphérique des patients atteints de SEP ont des profils de cytokines altérés : une capacité réduite à produire de l'IL-10 et une production accrue d'IL-6, de GM-CSF et de lymphotoxine- α (6,10). Lors de l'ontogénèse des cellules B, les cellules B activées interagissent normalement avec les cellules T auxiliaires dans les centres germinatifs. De fait, il est supposé que dans la SEP, les cellules B périphériques échappent au contrôle des cellules T régulatrices qui sont fonctionnellement altérées (11). Les cellules B et T hautement pathogènes peuvent migrer à travers la barrière hématoencéphalique où elles deviennent réactivées et causent la pathologie du système nerveux central liée à la sclérose en plaques (11).

Les critères de diagnostic de la sclérose en plaques actuellement en vigueur sont ceux de McDonald 2017 (12).

1.1.2 Stratégies thérapeutiques actuelles

Il y a eu, ces dernières décennies, des avancées majeures et une augmentation du nombre de traitements (*Disease Modifying Treatment DMT*) de la sclérose en plaques avec divers profils d'efficacité et de sécurité. Plus de 20 thérapies sont actuellement disponibles (2).

Les premiers traitements disponibles ont été les interférons-béta (1996) et l'acétate de glatiramère (1997) (1,2). L'interféron-béta est un interféron de classe I dont le mécanisme d'action implique une immunomodulation en régulant à la baisse l'expression des molécules

du complexe majeur d'histocompatibilité sur les cellules présentatrices d'antigènes, en diminuant les cytokines pro-inflammatoires et en augmentant les cytokines anti-inflammatoires, en inhibant la prolifération des cellules T et en bloquant le trafic des cellules inflammatoires vers le SNC. Il réduit modérément le taux de rechute et l'activité inflammatoire visible sur l'IRM. Les principaux effets secondaires sont un syndrome pseudo-grippal, une réaction au point d'injection, et des perturbations biologiques (bilan hépatique, leucopénie) (1,2). L'acétate de glatiramère est le sel acétate d'un mélange de polypeptides aléatoires composés de quatre acides aminés. Son mécanisme d'action pourrait impliquer une modification favorable de l'équilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les régulatrices. Il réduit modérément le taux de rechute et ses effets indésirables les plus courants sont des réactions au site d'injection, des bouffées de chaleur, une sensation d'oppression thoracique, des palpitations, une anxiété après injection et des lipoatrophies (1). Dans les années 2010, sont apparus deux autres traitements le teriflunomide (2012) et le dimethylfumarate (2013). Le dimethylfumarate (DMF) est un ester d'acide fumarique qui exerce ses effets dans la SEP en activant NRF2, un facteur de transcription impliqué dans le maintien de l'homéostasie des cellules. Il réduit aussi l'excitotoxicité neuronale, module la migration transendothéliale à travers la barrière hémato-encéphalique. Lors des essais de phase III, le DMF a montré une réduction de 48 à 53 % du taux annuel de rechute par rapport au placebo (13,14). Les principaux effets secondaires observés dans les essais cliniques étaient des symptômes gastro-intestinaux, des bouffées vasomotrices, une hypertension artérielle et une lymphopénie (2). Le teriflunomide exerce ses effets dans la SEP en inhibant la synthèse de novo des pyrimidines par une inhibition sélective et réversible de la dihydroorotate déshydrogénase, ce qui réduit la prolifération des lymphocytes T et B activés. Il réduit également modérément le risque de rechute et ses effets indésirables courants sont des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, douleurs abdominales), des perturbations du bilan hépatique et une leucopénie. Les interférons-béta, l'acétate de glatiramère, le diméthylfumarate et le tériflunomide forment un ensemble de traitements dits de « **moyenne efficacité** ».

Le fingolimod a été le premier traitement modificateur de la maladie (DMT) oral approuvé dans la SEP-RR en 2010 aux États-Unis et 2011 en France. Le fingolimod est un analogue de la sphingosine-1-phosphate (S1P). Il réduit le nombre de lymphocytes T et B naïfs et de lymphocytes mémoires circulants en se liant au récepteur de la sphingosine-1-phosphate (S1P) et en bloquant leur sortie des ganglions lymphatiques. La séquestration des lymphocytes autoréactifs empêche leur recirculation vers le système nerveux central, inhibant ainsi l'une des

étapes primaires de la pathogenèse de la SEP (2). Dans les essais cliniques de phase III, le fingolimod a montré une réduction de 54 % du taux annuel de rechute et a ralenti l'aggravation du handicap de 30 % par rapport au placebo (15). Les effets indésirables du fingolimod sont des perturbations biologiques (bilan hépatique, lymphopénie), une bradycardie, un œdème maculaire, des infections par VZV, Cryptococcus, et plus rarement une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (1). Le fingolimod est dans certaines études classé dans les traitements de moyenne efficacité (16,17) et, dans d'autres, de haute efficacité (18). D'autres analogues du SP1 ont été commercialisés plus tard comme le siponimod, l'ozanimod et le ponesimod.

Une autre catégorie de traitements, dits « **de haute efficacité** », sont utilisés dans la sclérose en plaques. La mitoxantrone est le premier traitement de haute efficacité ayant bénéficié d'une AMM en 2003. Cependant son utilisation est aujourd'hui limitée en raison du risque de cardiomyopathie dose-dépendante et de leucémie aiguë myéloblastique (19). Le natalizumab est un inhibiteur de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$, une molécule d'adhésion exprimée à la surface des lymphocytes et impliquée dans la transmigration à travers les endothéliums vers le système nerveux central (1). Il est très efficace pour réduire les poussées et ralentir l'accumulation du handicap chez les patients atteints de SEP-RR par rapport au placebo ou à l'interféron bêta-1a. Ses avantages ont été confirmés sur le long terme par des études en vie réelle. Dans l'étude de Polman et al. (20), le natalizumab diminuait de 68% le taux annualisé de poussées et de 80% le nombre de lésions prenant le contraste à l'IRM. Le natalizumab est généralement bien toléré, cependant, un traitement à long terme comporte un risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (infection opportuniste du cerveau causée par le virus JC), qui survient chez ~0,4 % des patients traités par natalizumab (21). Ce traitement a reçu une AMM en 2006, et est toujours fréquemment utilisé dans la pratique courante. L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD52, dont l'utilisation dans la SEP a été approuvée aux Etats-Unis en 2014 mais celle-ci reste limitée car elle expose à un risque de thyroïdites, de purpura thrombocytopénique idiopathique, et de glomérulonéphrite (22). Les anticorps monoclonaux anti-CD20 sont des traitements utilisés dans la SEP depuis la dernière décennie, l'ocrelizumab ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché pour cette indication en 2017. Ces traitements, couramment utilisés, seront détaillés dans la section suivante (cf. 1.2). Enfin, la cladribine, approuvée en 2019 aux États-Unis, est un traitement de haute efficacité dont l'usage est restreint en raison des risques infectieux et cancéreux associés (23).

Après une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie et l'arrivée d'un arsenal thérapeutique large, les objectifs de maîtrise de l'activité inflammatoire de la maladie sont devenus plus ambitieux. Actuellement, tant en pratique clinique que dans les essais thérapeutiques, l'efficacité est mesurée par le marqueur NEDA-3 (*No Evidence of Disease Activity*). Le NEDA-3 comprend plusieurs paramètres : l'absence de rechute clinique, l'absence d'activité IRM et l'absence de progression du handicap mesurée par l'échelle élargie de l'état d'incapacité (EDSS, Expanded Disability Status Scale) (24,25). Malgré une meilleure compréhension de l'évolution de la maladie, déterminer la stratégie optimale pour atteindre la rémission reste difficile en raison de l'hétérogénéité et de la complexité de la physiopathologie de la SEP. Ce défi est d'autant plus important avec la multiplication rapide des thérapies sûres et efficaces, totalisant aujourd'hui plus de 20 DMT disponibles. À ce jour, il n'existe pas de consensus formel sur les principes fondamentaux de la sélection initiale des traitements aux premiers stades de la SEP, ni sur les approches en cas de persistance d'une activité de la maladie sous traitement.

Actuellement, il existe **deux paradigmes thérapeutiques** courants pour traiter la SEP : **l'approche par escalade** (traitement initial par une molécule avec une efficacité moindre et passage à un traitement plus efficace en cas de persistance d'une activité de la maladie) et **l'approche reposant sur l'utilisation d'un traitement de haute efficacité d'emblée**. La supériorité de l'une des approches par rapport à l'autre a été questionnée dans des essais cliniques récents. Dans l'étude de Harding et al. (16), le handicap à 5 ans a été évalué dans deux groupes distincts. Un premier groupe de patients ayant reçu un traitement de haute efficacité dès le début de leur maladie (alemtuzumab, natalizumab) et un autre groupe de patients pour lesquels une stratégie d'escalade a été mise en place avec introduction initiale d'un traitement de moyenne efficacité (interféron, acétate de glatiramère, dimethylfumarate, teriflunomide, fingolimod). Il a été montré que la variation moyenne du score EDSS sur 5 ans, était plus faible dans le groupe traité par un traitement de haute efficacité d'emblée par rapport au groupe avec escalade thérapeutique ($\beta = -0,85$; IC à 95% [-1,38 à -0,32] ; $p = .002$). Une autre étude (18) comparant les stratégies thérapeutiques utilisées dans une population danoise (92,3% de la population a initié un DMT de faible à moyenne efficacité contre 7,6% de haute efficacité) et une population suédoise (65,5% a initié un DMT de faible à moyenne efficacité contre 34,5% un DMT de haute efficacité) a trouvé des résultats concordants. La stratégie de traitement suédoise était associée à une réduction de 29 % du taux d'aggravation confirmé du handicap sur 24 semaines par rapport à la population danoise. Les données accumulées provenant d'essais

randomisés à court terme et les résultats d'études de population plaident en faveur de la thérapie agressive précoce par un traitement hautement efficace dès le début de la maladie. Cependant une conclusion définitive sur la supériorité de cette stratégie devrait être établie par des essais multicentriques contrôlés randomisés prospectifs en cours (TREAT-MS NCT03500328 et DELIVERS-MS NCT03535298). Enfin, le risque infectieux potentiellement accru de la stratégie de l'utilisation de traitements de haute efficacité d'emblée comparée à la stratégie de l'escalade thérapeutique n'est pas connu.

1.2 Anticorps monoclonaux anti-CD20

1.2.1 Mécanismes d'action

Les anticorps monoclonaux anti-CD20 (anti-CD20 mAbs) sont des immunoglobulines de type IgG, ne reconnaissant qu'un seul épitope sur un antigène donné, utilisés à visée thérapeutique. Ils ciblent une protéine transmembranaire à la surface des cellules de la lignée B : le cluster de différenciation 20 (CD20) (11). Cette protéine comprend quatre domaines hydrophobes traversant les membranes, deux boucles extracellulaires (une de 44 acides aminés et une plus petite d'environ sept acides aminés), ainsi que des régions N- et C-terminales intracellulaires (26). Le CD20 est exprimé par l'ensemble des cellules de la lignée B sauf par la cellule souche hématopoïétique, la cellule B immature au stade pro-B et le plasmocyte (27,28). Bien que les cellules B représentent la majorité des cellules CD20+, un sous-ensemble de cellules T CD3+ exprime également le CD20 à leur surface (29).

Le mécanisme d'action des anticorps monoclonaux anti-CD20 consiste à se lier à un épitope spécifique sur la boucle extracellulaire du CD20 (30). Ils induisent la mort cellulaire des cellules cibles par plusieurs mécanismes différents : la toxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), la cytotoxicité dépendante du complément (CDC), la promotion de la mort cellulaire programmée par apoptose et la phagocytose cellulaire (11). L'activité ADCC et l'activité de phagocytose des anticorps anti-CD20 sont médiées par l'interaction de leur région Fc avec le récepteur FcγRIIIa. Celui-ci est exprimé sur diverses cellules effectrices immunitaires, notamment les macrophages, monocytes et les lymphocytes natural killers. La liaison de FcγRIIIa au CD20 sur les cellules cibles stimule la libération d'enzymes lytiques par les cellules effectrices et induit la destruction cellulaire ou favorise la phagocytose de la cellule cible CD20 positive (26). La CDC est un mécanisme effecteur important pour l'élimination des cellules cibles médiée par les anticorps. Après s'être lié aux cellules cibles, le domaine Fc de l'anticorps recrute le composant du complément C1. Le complexe C1, constitué de la protéine de reconnaissance des anticorps C1q et des sérine-protéases, C1r et C1s (C1r2s2), initie une cascade protéolytique aboutissant à la formation du complexe d'attaque membranaire dans la membrane de la cellule cible, générant des pores lytiques et la mort cellulaire (31).

Il existe actuellement quatre anticorps anti-CD20 utilisés dans la sclérose en plaques : le rituximab, l'ocrelizumab, l'ofatumumab et l'ublituximab. Ces quatre molécules ciblent cette même protéine transmembranaire mais reconnaissent des épitopes différents, tous situés sur la

plus grande boucle extracellulaire (26). Malgré leur cible commune, les anticorps anti-CD20 présentent des caractéristiques moléculaires et pharmacologiques distinctes (32).

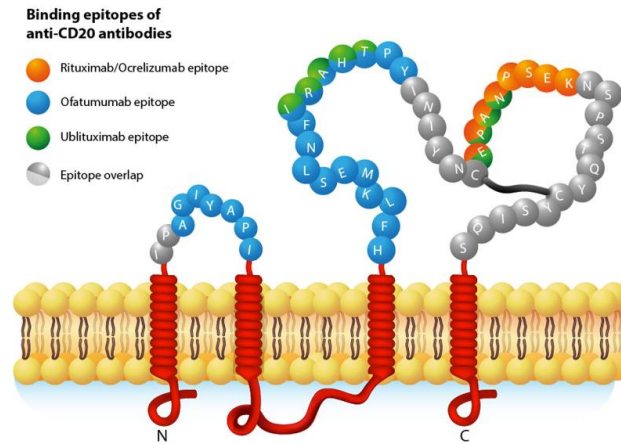


Figure 1 : Épitopes cibles des anticorps monoclonaux antiCD20 d'intérêt.

Schéma issu de Bar-Or et al., CNS drugs, 2021 (32).

1.2.2 Description des différents traitements et de leurs schémas d'utilisation dans la sclérose en plaques

Le **rituximab** (RTX) est un anticorps monoclonal chimérique murin-humain de type IgG1 kappa qui se lie à la grande boucle extracellulaire des résidus d'acides aminés 168-175 du CD20 (26). Il a un poids moléculaire d'environ 145 kilodaltons. Il déclenche une cytotoxicité cellulaire dépendante du complément (CDC) plus importante qu'une cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) (32). Le RTX est administré par perfusion intraveineuse (IV), avec une dose initiale de 1000 mg le jour 1, suivie d'une deuxième dose de 1000 mg à J15. Les doses suivantes de 1000 mg sont administrées tous les six mois (33). Une prémédication par un antihistaminique et des corticostéroïdes est souvent administrée pour réduire les effets indésirables liés à la perfusion (33).

Concernant son indication dans la sclérose en plaques, le rituximab est actuellement utilisé hors AMM car aucune étude clinique randomisée de phase III n'a été publiée avant le dépôt d'AMM pour l'ocrelizumab (33). Cependant, voici les principales études qui justifient son utilisation. L'étude HERMES (34), un essai clinique de phase II en double aveugle contrôlé par placebo, a évalué le rituximab chez les patients SEP-RR. Cet essai a mesuré le nombre total

de lésions cérébrales rehaussées par le gadolinium sur l'IRM à 12, 16, 20 et 24 semaines après un traitement unique avec 1000 mg de rituximab à J1 et J15. Les résultats ont montré une réduction du nombre total de lésions rehaussées par le gadolinium, une réduction du nombre de nouvelles lésions rehaussées et une proportion plus faible de patients ayant des rechutes à 24 semaines par rapport à ceux recevant le placebo. Dans l'étude RIFUND-MS (35), étude contrôlée randomisée de phase III datant de 2022, le rituximab a été comparé au dimethylfumarate chez 200 patients atteints de SEP-RR ou syndrome clinique isolé. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit une cure de 1000 mg de rituximab soit 240 mg de dimethylfumarate deux fois par jour. Les résultats ont montré la supériorité du RTX pour prévenir les rechutes sur 24 mois. Le RTX a été aussi évalué dans la forme progressive primaire de sclérose en plaques (SEP-PP) dans un essai de phase II/III en double d'aveugle, l'essai OLYMPUS (36). Les patients SEP-PP ont reçu soit quatre cycles de rituximab IV (deux perfusions de 1000 mg toutes les 24 semaines sur 96 semaines) soit quatre cycles de placebo. L'étude n'a pas trouvé de différence significative entre le RTX et le placebo sur le critère de jugement principal de progression confirmée de la maladie (mesurée par une augmentation de l'EDSS sur 12 semaines). Cependant, une analyse en sous-groupe a révélé que les patients de moins de 51 ans et ceux ayant des lésions rehaussées au départ, ont montré un délai prolongé de l'aggravation confirmée de l'EDSS par rapport à ceux traités par placebo.

L'**ocrelizumab** (OCR) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé et glycosylé de type IgG1 kappa anti-CD20 qui cible la grande boucle extracellulaire du CD20 en se liant aux résidus d'acides aminés 165-180 (chevauchant l'épitope lié par le rituximab) (26). Son poids moléculaire est d'environ 145 kilodaltons. Contrairement au RTX, l'ocrelizumab induit une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) supérieure à celle dépendante du complément (CDC) (32). Ce traitement est administré par perfusion intraveineuse à une dose initiale de 300 mg le premier jour, suivie d'une deuxième dose de 300 mg à J15. Les doses suivantes de 600 mg sont administrées tous les six mois (33). De même que pour le RTX, une prémédication par antihistaminique et corticostéroïdes est administrée avant chaque perfusion (33).

L'ocrelizumab a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en mars 2017 et par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en janvier 2018 pour une utilisation chez les adultes atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR), secondairement progressive (SEP-SP), primaire progressive (SEP-PP) et pour le syndrome cliniquement isolé (CIS) (37). Dans l'essai clinique contrôlé par placebo de phase II mené par Kappos et al. (38),

il a été montré que les patients traités avec 600 mg d'ocrelizumab ont eu un nombre de lésions réhaussées par le gadolinium réduit de 89% et un taux de rechute annualisé réduit de 80% par rapport au placebo. Dans l'essai de phase III OPERA (39), l'ocrelizumab a été comparé à l'interféron-béta 1a chez les patients SEP récurrents-rémittents. Le taux de rechute annualisé a été réduit de 46% sur 96 semaines. L'ocrelizumab s'est montré supérieur sur les critères secondaires y compris l'aggravation confirmée de l'EDSS sur 3 mois, le nombre total et moyen de lésions réhaussées, et le nombre total de nouvelles lésions T2. L'ocrelizumab a aussi été étudié et comparé au placebo chez les patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive dans l'étude ORATORIO (40). Cette étude a montré une réduction du risque relatif d'aggravation confirmée de l'EDSS sur 12 semaines et de l'aggravation confirmée de l'EDSS sur 24 semaines en faveur de l'ocrelizumab. Les résultats IRM étaient également favorables avec un volume significativement inférieur de lésions hyperintenses en T2 et hypointenses en T1 à 144 semaines chez les patients traités par ocrelizumab.

L'**ofatumumab** est un anticorps monoclonal entièrement humain de type IgG kappa anti-CD20 qui cible des séquences discontinues des petites et grandes boucles extracellulaires du CD20 en se liant aux résidus d'acides aminés 74-80 et 145-161 (32). Il a un poids moléculaire d'environ 146 kilodaltons. Ce traitement est administré par injection sous-cutanée (SC) à une dose de 20 mg hebdomadaires pendant trois semaines, puis 20 mg mensuels à partir de la quatrième semaine.

L'ofatumumab a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en août 2020 et par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en mars 2021 pour une utilisation dans la SEP-RR, SEP-SP et dans le syndrome cliniquement isolé (CIS) (33). Ce traitement ne nécessite pas de prémédication. Les essais cliniques de phase III ASCLEPIOS I/II (41), justifient son utilisation en retrouvant un taux annualisé de rechute significativement inférieur chez les patients traités par ofatumumab comparativement à ceux traités par teriflunomide. L'hypogammaglobulinémie, elle n'a pas été décrite comme effet secondaire de ce traitement. Dans les essais ASCLEPIOS I/II pour l'ofatumumab, les patients avec des niveaux d'IgG ou d'IgM inférieurs au LLN (limite inférieure de la normale) étaient exclus et une interruption du traitement était réalisée si les niveaux d'IgG ou d'IgM chutaient respectivement de 20% ou 10% en dessous de la LLN (42). Les exigences de ces protocoles ont probablement limité la capacité des essais à saisir le risque d'hypogammaglobulinémie. Les autorisations étant récentes, les données à long terme concernant le risque infectieux sont également limitées.

Enfin, l'anticorps monoclonal anti-CD20 le plus récemment approuvé, l'**ublituximab**, est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 kappa anti-CD20, qui cible la grande boucle extracellulaire du CD20 et se lie aux résidus d'acides aminés 158-159 et 168-171 (43). L'ublituximab est administré par perfusion intraveineuse IV à une dose initiale de 150 mg le premier jour, suivi d'une dose de 450 mg à J15. Les doses ultérieures de 450 mg sont administrées toutes les 24 semaines par la suite (33). Une prémédication par un antihistaminique et un corticostéroïde est administrée 30 minutes avant la perfusion (33).

L'ublituximab a été approuvé par le Food and Drug Administration (FDA) en décembre 2022 et par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en mai 2023. Il est actuellement approuvé pour une utilisation chez les patients atteints de SEP-RR, SEP-SP et pour le syndrome cliniquement isolé. Les essais cliniques de phase III ULTIMATE I/II (44), ont comparé l'ublituximab au teriflunomide et retrouvent un taux de rechute annualisé significativement inférieur pour l'ublituximab. Le nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium est aussi inférieur chez les patients traités par ublituximab (critère de jugement secondaire). Les données à long terme concernant la safety sont insuffisantes pour détecter la survenue d'un risque infectieux ou d'une hypogammaglobulinémie. Dans les essais ULTIMATE pour l'ublituximab, la proportion de patients avec des niveaux d'IgG inférieurs au LLN est restée stable sur 96 semaines soit similaire aux niveaux avec le teriflunomide (44).

1.2.3 Utilisation du rituximab dans d'autres pathologies auto-immunes

L'arrivée des anti-CD20 dans les stratégies de prise en charge thérapeutiques de la sclérose en plaques a considérablement changé nos pratiques. Cependant, l'utilisation du rituximab est beaucoup plus ancienne dans d'autres spécialités, permettant avec cette expérience, d'orienter notre approche et nos questionnements actuels. En effet, la première AMM du rituximab remonte à juin 1998 dans le traitement du lymphome folliculaire de stade III-IV en monothérapie, en cas de chimiorésistance ou à partir de la 2^{ème} rechute après chimiothérapie (45).

Le rituximab a de nombreuses AMM dans des pathologies hématologiques et oncologiques comme le lymphome folliculaire, le lymphome non hodgkinien agressif à grandes cellules B CD20+, le lymphome de Burkitt, le lymphome du manteau, la leucémie lymphoïde chronique et la maladie de Walderström (45). Un autre anti-CD20, l'obinutuzumab, a plus

récemment obtenu des AMM dans la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome folliculaire (46).

En rhumatologie, le rituximab possède une AMM pour la polyarthrite rhumatoïde active sévère avec réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond dont un anti-TNF depuis juillet 2006 (45). Ce traitement est aussi indiqué dans les vascularites à ANCA de type granulomateuse à polyangéite et polyangéite microscopique sévères et actives depuis avril 2013 (45). Cette dernière AMM a eu une extension pédiatrique pour les mêmes indications en mars 2020. Enfin, le rituximab est aussi utilisé en RTU dans le purpura thrombopénique idiopathique réfractaire aux autres traitements (45). Il existe des utilisations hors AMM du RTX dans le lupus érythémateux systémique (47).

Concernant les pathologies dermatologiques, le rituximab possède une AMM dans le pemphigus vulgaire depuis mars 2019 (45), mais il existe de nombreuses utilisations hors AMM comme pour la pemphigoïde bulleuse, la dermatomyosite, la vascularite cryoglobulinémique (48).

Le rituximab est aussi utilisé hors AMM (45) dans certaines pathologies neurologiques comme la neuromyéélite optique (NMOSD), la myasthénie auto-immune, la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique et les encéphalites auto-immunes (49–52).

1.2.4 Effets indésirables

Infections et diminution de la réponse aux vaccins (confer 1.3)

Le risque infectieux sera développé dans une partie suivante qui lui est dédiée.

Hypogammaglobulinémie (confer 1.4)

L'hypogammaglobulinémie sera développée dans une partie suivante qui lui est dédiée.

Réactions à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez 40% des patients traités par rituximab dans l'essai de phase II. Les événements étaient principalement de la fièvre, des frissons, des nausées, un prurit, une asthénie et une hypotension (34). De même dans les études de phase III de l'ocrelizumab, des réactions à la perfusion (prurit, éruptions cutanées, irritation

de gorge, bouffées de chaleur) ont été décrites dans 34,3% des cas pour l'étude OPERA (39) et 39,9% pour l'étude ORATORIO (40).

Néoplasie

Dans l'essai de phase II du rituximab chez les patients SEP-RR, un patient a développé un cancer thyroïdien (34). De même, dans les essais OPERA I/II portant sur l'ocrelizumab, quatre patients avaient développé un cancer dont deux carcinomes canaux du sein, un cancer du rein et un mélanome (39). Dans l'étude post-commercialisation menée par Hauser et al., en 2021, il n'a pas été démontré de risque accru de cancer chez les patients traités par ocrelizumab par rapport à des témoins appariés d'une population de référence atteinte de sclérose en plaques et par rapport à la population générale (53).

Immunisation

Il a été montré dans une étude menée par Dunn et al. (54), la présence d'une immunisation contre le rituximab par des anticorps anti-médicament chez 37% des patients atteints de SEP-RR et 26% de patients atteints de SEP progressive. Leur présence n'était pas associée à des effets indésirables ni à des résultats cliniques modifiés. Le développement de ces anticorps contre l'ocrelizumab semble moins fréquent mais les données sont limitées. Sur une période de 7 ans, seuls 1% des patients SEP-RR et 1,6% de patients atteints de SEP progressive ont développé ces anticorps (53).

Neutropénie tardive

Dans l'étude post-commercialisation de Hauser et al. (53) portant sur la safety de l'ocrelizumab, il a été décrit des cas de patients ayant présenté une neutropénie tardive ($PNN < 1,5 \times 10^9$). Leur proportion était de 4,4% dans l'étude OPERA et 4,6% dans l'étude ORATORIO. La majorité de ces épisodes ont été uniques, non maintenus et non répétés dans le temps.

1.3 Risque infectieux

1.3.1 Types d'infections et incidence

Les infections sont un effet indésirable décrit à la fois pour le rituximab et pour l'ocrelizumab dès les études de phase II (34,39). En effet dans l'étude de phase II du rituximab, randomisée et contre placebo, les infections les plus courantes (survenant chez plus de 10% des patients) étaient la rhinopharyngite, les infections des voies respiratoires supérieures, les infections des voies urinaires et la sinusite (34). De même concernant l'ocrelizumab, dans les essais OPERA I/II, les infections les plus courantes étaient les infections des voies respiratoires supérieures, la rhinopharyngite et les infections des voies urinaires (39). Dans les deux essais, il a été retrouvé une incidence plus importante de patients ayant présenté une infection associée au virus Herpès (5,9% dans le groupe ocrelizumab contre 3,4% dans le groupe interféron bêta 1-a). Dans ces premières études, aucune infection opportuniste n'a été décrite. L'étude post-hoc après 7 ans d'exposition à l'ocrelizumab (53) réalisée par le même auteur, retrouve les mêmes types d'infections les plus courantes non graves. L'étude a également documenté la survenue d'infections graves telles que des pneumonies, des cellulites, et des infections sévères associées au virus Herpès, incluant des zonas disséminés, des herpès génitaux et des kératites herpétiques.

D'autres infections graves, plus rares ont été rapportées comme des hépatites fulminantes dans un contexte de réactivation du VHB (55,56).

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés chez des patients SEP traités par rituximab ou ocrelizumab. Cependant, la majorité de ces cas concernaient des individus ayant été préalablement exposés au natalizumab ou au fingolimod (57,58).

Lors de la pandémie de Covid-19, une analyse transversale sur un registre nord-américain de patients SEP ayant eu le Covid-19 a objectivé que le traitement par rituximab ou ocrelizumab était associé à un risque plus élevé d'hospitalisation par rapport à une catégorie de patients de référence sans traitement de fond (59). Dans l'étude de Sormani et al., menée sur 844 patients SEP-RR, les seuls traitements associés à un risque de covid grave étaient les anti-CD20 (ocrelizumab ou rituximab) (60).

En dehors de son utilisation dans la SEP, des infections à entérovirus de gravité différentes (méningite chronique, infection disséminée sévères, myocardites fulminantes) ont été décrites chez des patients traités par anti-CD20. La plupart des patients ayant présenté ces infections étaient traités par une polychimiothérapie R-CHOP (rituximab associé au cyclophosphamide, à la doxorubicine, à la vincristine et à la prednisone). Un case-report d'une patiente traitée par rituximab seul pour une MOGAD, et décédée d'une myocardite fulminante à entérovirus, a été décrit (61).

Incidence dans la sclérose en plaques

L'étude de phase II du rituximab (34), sur une durée de 48 semaines, n'a pas permis de mettre en évidence une différence d'incidence des infections entre le groupe traité et le groupe placebo (69,6% contre 71,4%). Dans l'étude de phase II de l'ocrelizumab (39), des infections ont été rapportées chez 60,2% des patients dans le groupe ocrelizumab contre 52,5% dans le groupe interféron bêta-1a.

Ce sont des études observationnelles plus récentes qui ont permis de documenter et d'alerter face au risque infectieux secondaire des anti-CD20 dans la sclérose en plaques. Dans l'étude de Luna et al. (62), l'incidence des infections sévères secondaires au rituximab était de 19,7 pour 1000 personnes-années, contre 5,2 dans la population générale. La survenue d'infections graves a été comparée entre différents DMT. Il a été observé que le rituximab possédait un risque d'infections graves plus élevé que tous les autres traitements. Après ajustement, en comparaison avec le rituximab, le taux d'infections graves était de 34% plus bas pour le natalizumab (HR 0,66 [IC à 95%, 0,45 – 0,97]) et de 41% plus bas pour l'interféron bêta et l'acétate de glatiramère (HR 0,59 [IC à 95%, 0,38-0,90]). Dans l'étude de Vollmer et al. (63), sur 1000 patients traités par rituximab et suivis durant 25 mois, les infections entraînant une hospitalisation, l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse, ou l'utilisation d'antibiotiques pendant 14 jours ou plus, sont survenues à un taux de 38,6 pour 1000 personnes-années.

Dans une étude rétrospective sur huit ans (64), portant sur 2 482 patients atteints de SEP-RR traités par rituximab, 28,2% ont développé des infections ambulatoires et 6,2% des infections graves. Les infections graves étaient définies comme des infections nécessitant ou prolongeant une hospitalisation, tandis que les infections ambulatoires récurrentes étaient définies comme au moins 3 infections par an nécessitant des traitements.

Une étude récente (65) souligne l'importance du risque infectieux associé aux rituximab en constatant un taux d'incidence d'infections prises en charge en hospitalisation, bien plus élevé chez les patients traités par rituximab (HR à 22,7, IC 95% [18,5 à 27,5 pour 1000 personnes-années]) en comparaison avec les autres DMT utilisés en première ligne (HR à 10,4, IC à 95% [8,1 – 12,9]) et en comparaison à une population contrôle (HR à 6,6, IC à 95% [6,0 – 7,2]).

Incidence dans d'autres pathologies auto-immunes

Ce risque infectieux secondaire aux anti-CD20 avait déjà été observé dans d'autres pathologies auto-immunes traitées par rituximab. Dans un essai randomisé de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 5,2 infections graves pour 100 patients-années ont été observées, contre 3,7 dans le groupe témoin (66). Dans un autre essai, 5,0 % des patients traités ont développé des infections graves contre 2,5 % des témoins (67). Dans une étude portant sur 136 patients atteints de lupus érythémateux traités par rituximab, un taux d'infections graves à 6,6 pour 100 patients-années a été retrouvé (68). Chez des patients atteints de lymphome, un essai de maintenance au rituximab administré tous les 3 mois pendant 2 ans, a révélé une fréquence plus élevée d'infections graves chez les patients traités, comparativement à ceux sous observation (9 % contre 2,4% ; $p = 0,009$) (69). Dans l'étude de Kim et al. (70), une étude rétrospective sur 14 ans, portant sur des patients NMOSD traités par rituximab, le taux d'infections était de 34% et d'infections graves de 8%.

1.3.2 Facteurs explicatifs

Après avoir détecté l'alerte concernant le risque infectieux, des investigations ont été réalisées pour identifier des facteurs explicatifs. En 2020, l'étude de Vollmer et al. (63), portant sur 1000 patients dont majoritairement des patients atteints de sclérose en plaques (907 patients) et de NMOSD (77 patients), a identifié comme facteurs de risques d'infections, les critères suivants : la **durée du traitement par rituximab**, le **sexe masculin**, le **handicap** (dès le stade d'aide à la marche), une **exposition antérieure à une immunosuppression/chimiothérapie**, la **lymphopénie** et l'**hypogammaglobulinémie**. Les patients en fauteuil roulant avaient une probabilité d'infections multipliée par 8,56. Dans une autre étude portant sur 185 patients SEP traités par ocrelizumab (71), l'âge élevé, un taux plus élevé d'IgA et d'IgG étaient associés à

un risque réduit d'infection. De manière similaire, dans l'étude de Perriguet et al. (72), portant sur une population comparable sous rituximab, un **niveau élevé d'IgG était associé à un risque réduit d'infection**.

Dans l'étude récente de Langer-Gould et al. (64), portant sur 2482 patients SEP-RR traités par rituximab, les facteurs de risques d'infections graves et d'infections ambulatoires retrouvés, étaient : une **dose cumulative plus élevée de rituximab (> 4 g)**, une **hypogammaglobulinémie** et un **handicap physique avancé**. Dans cette étude, la BPCO et l'obésité étaient aussi des facteurs de risque d'infections ambulatoires.

1.3.3 Diminution de la réponse vaccinale

Comme précédemment mentionné, l'utilisation des anti-CD20 chez les patients atteints de SEP est associée à un risque accru d'infections graves. Les préoccupations concernant le risque infectieux sont d'autant plus importantes qu'il a été observé une diminution de la réponse vaccinale chez ces patients.

Dans l'étude de Bitoun et al., il a été montré que les patients traités par rituximab pour des maladies auto-immunes avaient une réponse d'anticorps réduite par rapport aux témoins sains après deux doses de vaccin à ARNm contre le Covid-19. En effet, 29% des patients du groupe rituximab développaient des anticorps neutralisants contre 92% dans le groupe témoin sain (73). Le temps à la dernière perfusion (73) et la numération des cellules B (74) ont été déterminés comme des facteurs influençant la réponse vaccinale. Dans l'étude VELOCE, il a été montré que les patients traités par ocrelizumab avaient une réponse positive au toxoïde tétanique nettement moins importante 8 semaines après la vaccination en comparaison avec le groupe témoin (23,9% versus 54,5%) (75). L'immunité humorale préexistante à l'ocrelizumab contre les antigènes bactériens et viraux semble, elle, inchangée, comme le montrent les titres protecteurs contre les virus des oreillons, de la rubéole, du varicelle-zona qui restent similaires à ceux observés au début des essais OPERA et ORATORIO (39,40).

1.4 Hypogammaglobulinémie

1.4.1 Définitions, incidence et cinétique d'installation dans la sclérose en plaques

Les immunoglobulines jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire humorale, avec deux fonctions principales : elles agissent comme des récepteurs de surface pour les antigènes sur les cellules B facilitant ainsi la signalisation et l'activation cellulaire, et elles fonctionnent comme molécules solubles qui se lient aux antigènes et les neutralisent (76). Il existe cinq isotypes principaux d'immunoglobulines : IgG, IgM, IgA, IgE et IgD. L'IgG comprenant quatre sous-classes (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), est l'isotype dominant avec la demi-vie sérique la plus longue. Les IgG sont les principaux anticorps produits lors de la réponse immunitaire adaptative. Elles neutralisent les toxines, bactéries et virus via des mécanismes complexes comme la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et la cytotoxicité du complément. L'IgM est exprimée tôt dans le développement des cellules B, participant à la réponse immunitaire primaire contre les pathogènes et assurant ainsi une réponse rapide à divers antigènes (76).

L'**hypogammaglobulinémie** est définie par des niveaux réduits d'immunoglobulines sériques, ce qui peut affecter un ou plusieurs isotypes d'immunoglobulines (77). Il n'existe pas, à ce jour, de consensus universel pour définir l'hypogammaglobulinémie dans les études sur la sclérose en plaques. Différentes valeurs de seuils inférieurs à la normale (LLN) pour les IgG et les IgM ont été utilisées dans les recherches cliniques impliquant des grandes variations dans l'estimation de son incidence.

L'équipe américaine de Otani et al. (77), a réalisé en 2022 un travail résumant les pratiques actuelles et propose, dans le but de standardiser les études futures, les définitions suivantes. Une **hypogammaglobulinémie** serait définie pour les IgG par un seuil inférieur à 7 g/L, avec des catégories supplémentaires de 4,0 – 6,9 g/L, 2,0 – 3,9 g/L et 0,0 – 1,9 g/L pour une sévérité croissante. Ils définissent l'**hypogammaglobulinémie « cliniquement significative »** comme étant associée à des infections sévères et/ou récurrentes. Une infection sévère est définie comme une infection imposant une visite aux urgences ou une hospitalisation, nécessitant des antibiotiques intraveineux, ou nécessitant un traitement antibiotique/antiviral/antifongique spécifiquement à des fins thérapeutiques (et non prophylactiques). Enfin, les infections récurrentes sont définies par les critères publiés par la Fondation Jeffrey Modell (78) comme les suivantes : 4 otites ou plus dans l'année, 2 sinusites

ou plus dans l'année, 2 pneumonies ou plus dans l'année, 2 infections profondes ou plus incluant la septicémie sans critère de temps. De façon usuelle, dans les études portant sur l'hypogammaglobulinémie secondaire aux anti-CD20, une hypo-IgG est définie par un seuil < 7g/L (72,79) (avec un stade modéré entre 4,0 – 5,9 g/L et stade sévère < 4g/L), soit par des seuils d'hypo-IgG plus bas entre 5 et 6 g/L (53,63,70,80). Une hypo-IgM correspond à un seuil < 0,4 g/L (53,72,81,82) et une hypo-IgA à un seuil < 0,7 g/L (70,72).

Il a déjà été observé une association entre l'hypogammaglobulinémie et l'utilisation du rituximab chez les patients souffrant de lymphomes ou d'autres maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome néphrotique pédiatrique et le lupus érythémateux systémique (83–89). L'hypogammaglobulinémie secondaire a aussi été rapportée après une thérapie anti-CD20 dans les populations de patients NMOSD (63,79,82,86) et MOGAD (79,82,86). Dans l'étude de Barreras et al. (86), sur une durée de traitement de 2,1 ans pour la population MOGAD et 3,7 ans pour la population NMOSD, il a été observé une hypogammaglobulinémie (IgG < 6g/L) chez 21% des MOGAD et 16% des NMOSD. De même, dans l'étude de Avouac et al. (79), sur un suivi médian de 3,6 ans et un nombre médian de perfusion de RTX à 8 cycles, il a été observé une hypogammaglobulinémie IgG < 7 g/L, < 6 g/L et < 4 g/L chez respectivement 31%, 23% et 6% des patients.

Dans la population SEP, plusieurs essais cliniques et études observationnelles ont rapporté des réductions des niveaux moyens d'IgG et/ou une augmentation de la proportion de patients avec des niveaux d'IgG inférieurs à la LLN après plusieurs cycles de RTX (63,72,81,82,90) et OCR (40,53,82). Dans l'étude de Vollmer et al. (63), portant sur le RTX dans une population majoritairement constituée de patients SEP-RR, SEP-PP et SEP-SP, 8% des patients ont présenté à 5 ans un taux d'IgG < 5g/L. Une autre étude portant sur une population similaire à la précédente (80), chez des patients traités par OCR ou RTX, a trouvé un taux d'hypogammaglobulinémie IgG < 6 g/L chez 12% des patients. Dans les analyses intégrées de sécurité des essais OPERA et ORATORIO réalisées par Hauser et al en 2021 (53), portant sur 7 ans d'observation et 5680 patients SEP sous OCR, il a été observé que 7,7% des patients SEP-RR et 5,1% des patients SEP-PP avaient un taux d'IgG < 5,65 g/L au bout de 6 ans (312 semaines). Enfin, dans l'étude de Perriguet et al. (72), sur 188 patients SEP (dont 151 SEP-RR) traités par RTX (suivi médian de 3,5 ans et nombre médian d'infusion de RTX de 5), 44% avaient un taux d'IgG < 7 g/L, 23,4% un taux d'IgG < 6 g/L et 4,2% un taux d'IgG < 4 g/L. En somme, de manière schématique, les études citées ci-dessus retrouvent un taux d'hypogammaglobulinémie (IgG < 5-6 g/L) entre 5 et 23,4%.

Dans ces mêmes études citées ci-dessus, il a aussi été observé une diminution du taux d'IgM avec une hypo-IgM définie par un seuil de 0,4 g/L. Concernant le RTX, les taux d'hypo-IgM était de 45,8% dans l'étude de Disanto et al. (81) et de 31,9% dans l'étude de Peters et Longbrake et al. (82). Des résultats similaires ont été trouvés dans l'étude de Perriguet et al. (72) avec un taux d'IgM < 0,4 g/L chez 35,8% des patients et un taux d'IgM < 0,2 g/L chez 8,6% des patients. Dans les analyses de safety des essais OPERA et ORATORIO (53), les taux d'IgM < 0,4 g/L étaient respectivement 33,3% et 30,0% à 312 semaines.

Concernant la cinétique d'installation de l'hypogammaglobulinémie chez les patients SEP traités par anti-CD20 (schéma standard de perfusion tous les 6 mois), il a été observé une réduction absolue moyenne des niveaux sériques d'IgG de -0,33 g/L par an et d'IgM de -0,78 g/L par an dans la population OPERA, avec des résultats similaires observés dans la population ORATORIO (53). Une étude récente (91) portant sur 2745 patients atteints de SEP traités par rituximab a révélé, de manière similaire une diminution des niveaux d'IgG à un rythme de 0,27 g/L par an. L'analyse de la cinétique de cette diminution semble souligner que celle-ci varierait en fonction des niveaux d'immunoglobulines à baseline. En effet, les patients présentant les niveaux de base les plus bas en IgG et IgM connaissaient une diminution légèrement moins prononcée par rapport à ceux ayant des niveaux de base plus élevés.

1.4.2 Recherche de facteurs prédisposants

L'hypogammaglobulinémie secondaire aux anti-CD20 a été décrite depuis son utilisation dans différentes pathologies. Il a été observé en pratique clinique qu'elle ne touche qu'une partie des patients traités, sans que nous ne disposions de moyens pour les identifier. Des études ont été menées chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie secondaire afin d'identifier des facteurs prédisposants, dans le but de restreindre les prescriptions aux individus les plus à risque.

Dans l'étude Coréenne de Kim et al. (70), portant sur une population de patients NMOSD, il a été montré que l'hypogammaglobulinémie était indépendamment associée à **la durée en années du traitement par RTX, à la dose annuelle moyenne de RTX, à un traitement précédent par mitoxantrone, à la présence d'une hypo-IgG à baseline, et à un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25 kg/m²**. La dose annuelle moyenne de RTX était le seul prédicteur indépendant d'une hypogammaglobulinémie sévère (< 4g/L). Dans une autre étude portant sur 184 patients (dont 19 NMOSD et 137 SEP), ceux ayant ont développé une

hypogammaglobulinémie étaient plus susceptibles d'avoir **plus de 50 ans** et des **niveaux d'IgG et IgA bas à baseline** (80). Dans une étude suédoise multicentrique récente sur 2745 patients SEP, la **durée du traitement par RTX** et la **dose accumulée** étaient les principaux prédicteurs de la diminution d'IgG (91).

Dans une étude sur une population de patients atteints de vascularites à ANCA et de lupus érythémateux disséminé, le risque d'hypogammaglobulinémie secondaire aux anti-CD20 était lié à une **exposition antérieure au cyclophosphamide**, à un **traitement par glucocorticoïdes dans les 12 mois**, à un **nadir plus bas d'IgG dans les 12 mois suivant le début du RTX** et au **sexe féminin** (92).

1.4.3 Association avec les infections

Il a été observé que les anti-CD20 peuvent entraîner des effets secondaires tels que l'hypogammaglobulinémie ainsi qu'une augmentation du risque d'infections principalement respiratoires et urinaires (53). L'imputabilité de l'hypogammaglobulinémie au risque d'infections chez les patients atteints de sclérose en plaques a été controversée, et ces incertitudes ont été renforcées par le manque de clarté quant aux mécanismes précis à l'origine de ce déficit immunitaire. Cependant, pouvoir démontrer que l'hypogammaglobulinémie contribue à un risque accru d'infections est crucial pour améliorer sa compréhension et réduire son incidence.

Plusieurs études robustes ont prouvé un lien entre l'hypogammaglobulinémie et les infections. Une étude rétrospective (63) a révélé que, malgré des taux d'infections graves mais rares chez les patients atteints de SEP recevant du RTX, les patients ayant des niveaux d'IgG plus bas présentaient des taux d'infections nécessitant une hospitalisation, des antibiotiques à long terme ou des antibiotiques intraveineux, plus élevés que ceux ayant des niveaux d'IgG plus hauts. Une autre étude rétrospective (82) portant sur 291 patients (261 SEP, 26 NMOSD, 1 MOG) traités par RTX ou OCR, a rapporté une association entre des niveaux bas d'IgG et un risque accru d'infections graves. De même, dans l'étude de Perriguet et al. (72), portant sur 188 patients atteints de SEP sous RTX, le risque d'infections était associé à une diminution du taux d'IgG.

Comme nous l'avons précédemment (cf 1.3.2), l'étude de Langer-Gould et al. (64), portant sur 2482 patients SEP traités par rituximab, retrouve une association entre

l'hypogammaglobulinémie et les infections graves. Il est rapporté que l'hypogammaglobulinémie expliquait au maximum 17,9 % (IC 95% -47,2–119 %) du risque d'infections graves associé à une exposition cumulative plus élevée au rituximab.

Certaines études ont remis en cause l'association précédemment décrite. Une étude de cohorte prospective de 355 patients atteints de SEP (93) n'a pas identifié d'association entre les niveaux sériques d'IgG ou d'IgM et le risque d'infection avec l'ocrelizumab, sachant que la période d'observation était réduite à une médiane de 23,6 mois. Une étude rétrospective sur 447 patients (94) recevant du RTX, de OCR ou de l'ofatumumab n'a pas trouvé de niveaux d'immunoglobulines plus bas chez les patients hospitalisés pour infections. La durée d'observation était aussi réduite pour cette dernière étude. Il est possible qu'un manque d'association soit lié à un défaut de sensibilité lié à des taux d'infections bas et à des périodes d'observation insuffisamment longues.

Concernant les IgM, dans la population SEP, les études ayant identifié un risque d'infection plus élevé associé à une hypo-IgG, n'ont pas trouvé ce même lien avec une carence en IgM (63,72,81). Une étude sur le rituximab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a également observé une incidence élevée d'infections graves associées à des niveaux bas d'IgG, mais pas à des niveaux bas d'IgM (83).

1.4.4 Rappels immunologiques (27,28) et hypothèses quant à l'origine de l'hypogammaglobulinémie

Les mécanismes de l'hypogammaglobulinémie induite par le rituximab sont, à ce jour partiellement élucidés (95). Dans l'objectif de limiter ce risque d'hypogammaglobulinémie, il est crucial de comprendre les principes fondamentaux immunologiques sous-jacents.

Les cellules de la lignée lymphoïde, les cellules B, les cellules T et les cellules NK dérivent toutes de progéniteurs lymphoïdes communs, qui eux-mêmes dérivent de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes lesquelles donnent naissance à toutes les cellules sanguines. Le développement à partir de cellules souches en cellules engagées dans la voie des cellules B ou cellules T obéit à certains principes de base de la différenciation cellulaire.

Dans la moelle osseuse, la cellule souche hématopoïétique (CSH) se différencie d'abord en cellule progénitrice pluripotente (CPP) qui peut produire des cellules lymphoïdes ou myéloïdes mais qui n'est plus capable de se renouveler. Le stade de différenciation suivant est

celui du progéniteur lymphoïde commun (PLC). Puis le progéniteur lymphoïde commun donne naissance à la cellule la plus précoce de la lignée B, la cellule pro-B. Cette cellule se différenciera en **cellule pré-B** où le **CD20** est pour la première fois exprimé et sera exprimé par toutes les cellules des stades de différenciation suivant jusqu'au plasmocyte. Le dernier stade de différenciation dans la moelle osseuse après la cellule pré-B est la cellule pré-B immature. A ce stade la cellule pré-B immature quitte la moelle osseuse et se différencie en **cellule B mature naïve**. Elle est transportée par le sang veineux vers la rate. Une fois dans la rate, les cellules B infiltrent les zones T et poursuivent leur développement en devenant des cellules B transitionnelles initialement stade T1 puis T2. Les cellules B transitionnelles T2 peuvent prendre deux voies de différenciation :

- Soit entrer dans les follicules de la zone marginale où elles termineront leur programme de développement en cellules B matures : les **cellules B-2 matures**. Ces cellules vont sortir de la rate, recirculer dans le sang et les organes lymphoïdes, et pénétrer dans les ganglions lymphatiques pour rencontrer un antigène protéique et engendrer une **réponse cellulaire B thymo-dépendante** avec l'aide des cellules T.
- Soit entrer dans la zone marginale de la rate et se différencier en **cellules B de la zone marginale** qui sont des cellules spécialisées dans la reconnaissance d'antigènes sanguins. Dans leur description, ces cellules peuvent répondre à la fois aux antigènes protéiques et glucidiques. Cela suggère que la majorité des cellules B de la zone marginale sont à l'origine d'une **réponse cellulaire B thymo-indépendante** mais que certaines peuvent répondre grâce à l'aide des cellules T. Ces cellules sont les premières cellules B rencontrées par les antigènes sanguins pénétrant la rate et produisent principalement des anticorps de classe **IgM**.

Un troisième type de cellule B mature à l'origine d'une production d'anticorps est décrit : les **cellules B-1**. Les cellules B-1 proviennent de progéniteurs distincts des cellules B-2 et apparaissent plus précocement au cours du développement ontogénique. Ces cellules présentent également un profil phénotypique CD20+ (96). Elles résident dans le liquide péritonéal et pleural. Elles ont un répertoire de récepteurs relativement limité et tendent à être dirigées vers la reconnaissance des antigènes microbiens de type glucidiques couramment exprimés. Elles produisent des anticorps dits naturels en l'absence d'aide des cellules T (**réponse B thymo-indépendante**) : des anticorps **IgM** sériques qui procurent une première barrière de protection contre l'invasion de nombreux micro-organismes.

Les cellules B-1 et les cellules B de la zone marginale ont des répertoires limités de récepteurs et semblent être destinées à la phase précoce et non adaptative de la réponse immunitaire.

La **réponse cellulaire B thymo-dépendante** est à l'origine de la production d'**immunoglobulines IgG** qui font l'objet des préoccupations de cette thèse.

Les lymphocytes B-2 matures pénètrent soit le ganglion lymphatique soit la rate et migrent au niveau de la zone cellulaire T. C'est ici qu'a lieu la rencontre avec l'antigène et les cellules B sont dites « activées ». Ces cellules peuvent suivre deux voies de migrations distinctes :

- Une partie des cellules B activées migre à la frontière des zones B et T, où elles forment des grappes appelés **foyers primaires**. Ici les cellules se différencient en plasmocytes. Les foyers primaires de plasmocytes délivrent de grandes quantités d'anticorps **IgM** au cours des phases précoces de la réponse cellulaire B. Certains plasmocytes meurent après cette réponse primaire tandis que d'autres s'établissent dans la moelle osseuse, dans les intestins ou dans d'autres organes ; ils y persistent en tant que plasmocytes à longue durée de vie.
- Une autre partie des cellules B activées migre vers les follicules lymphoïdes primaires où elles continuent à proliférer jusqu'à former un centre germinatif. Un follicule contenant un centre germinatif est appelé follicule secondaire. La cellule B subit dans le centre germinatif d'importants remaniements qui comprennent l'hypermutation somatique, la maturation d'affinité et la commutation de classe. Elle se différencie en centroblaste puis en centrocyte avec perte de l'IgD membranaire et expression pour la première fois du **CD27**. Au stade terminal de cette différenciation, la cellule B se différencie soit en cellule B mémoire (CD20+ CD27+) soit en plasmocyte (**perte du CD20**). Ces plasmocytes migrent vers la moelle osseuse ou la pulpe rouge splénique. Ils obtiennent des cellules stromales des signaux essentiels à leur survie et peuvent vivre très longtemps. Ces plasmocytes à longue durée de vie sont une **source prolongée d'anticorps IgG de forte affinité**.

Comme nous venons de le voir, le CD20 est exprimé par toutes les cellules de la différenciation des lymphocytes B du stade pré-B jusqu'au plasmocyte où est observé une perte de l'expression du CD20. L'ensemble de ces cellules CD20+ rencontrées par les anticorps

monoclonaux anti-CD20 seront détruites. Cependant, l'efficacité des anticorps anti-CD20 pourrait être inégale en fonction de la localisation des sous-types de lymphocytes B exprimant le CD20. Chez les souris par exemple, il a été observé que la déplétion des cellules B1 péritonéales par les anticorps anti-CD20 était nettement moins efficace que pour les autres sous-types de lymphocytes B, suggérant que la cavité péritonéale offre à ces cellules une niche protectrice (97).

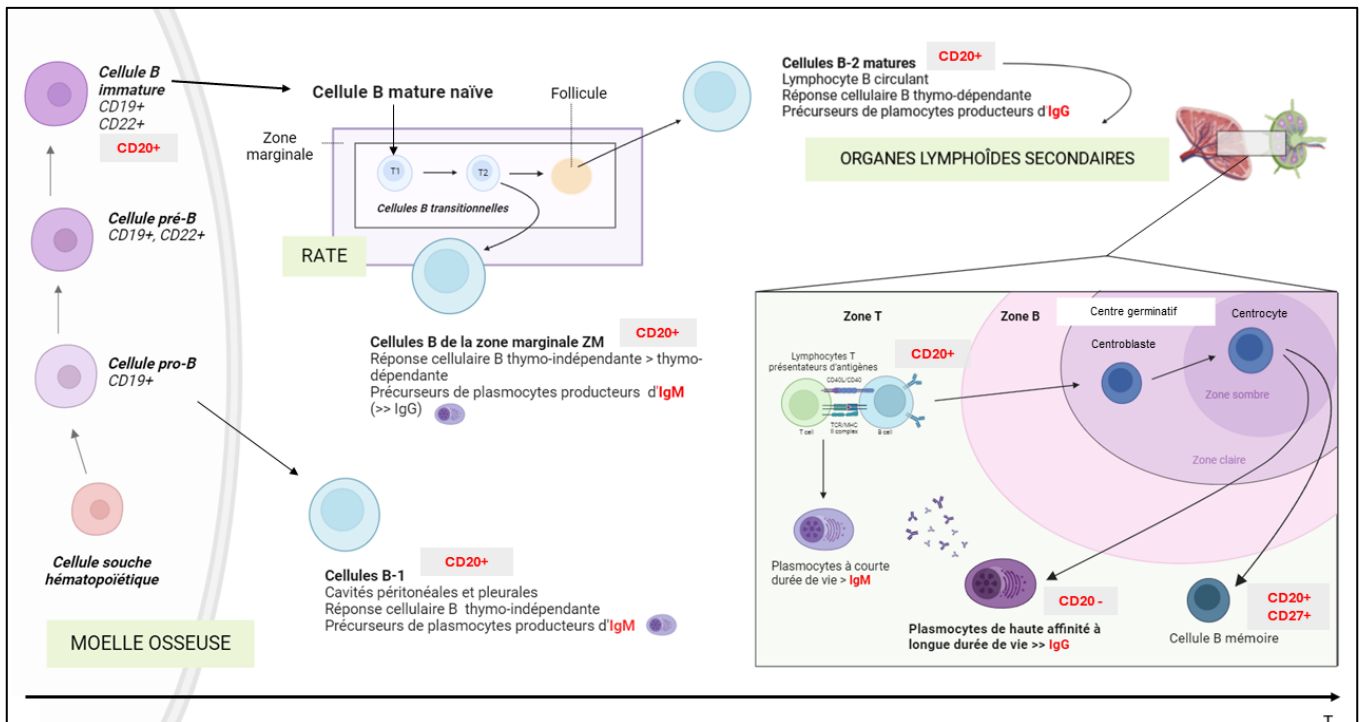


Figure 2 : Représentation schématique de la maturation des cellules B.

Comme mentionné précédemment, les cellules sécrétrices d'immunoglobulines IgG sont majoritairement les plasmocytes. Ces cellules ne portent pas le marqueur CD20 et ne sont pas éliminées par les anticorps monoclonaux anti-CD20 tels que le rituximab ou l'ocrelizumab. Les mécanismes responsables de l'hypogammaglobulinémie secondaire à ces traitements concernent donc les cellules précurseurs (et porteuses du CD20) des plasmocytes.

Plusieurs hypothèses expliquant l'origine de l'hypogammaglobulinémie secondaire aux anti-CD20 ont été formulées :

- L'hypothèse la plus évidente serait que les plasmocytes à longue durée de vie, qui survivent après une thérapie anti-CD20, pourraient ne pas être complètement autonomes et nécessiter un réapprovisionnement à partir du pool de progéniteurs des lymphocytes B exprimant le CD20 qui eux sont initialement détruits par les anti-CD20 (98). Après leur destruction, leur repeuplement depuis le stade pro-B (non porteur du CD20) se compte en mois. La reconstitution des lymphocytes B jusqu'au niveau de base ou au-dessous de la limite de la normale basse a été rapporté à 72 semaines (18 mois) pour l'ocrelizumab (99). Pour le rituximab, les niveaux de lymphocytes B n'étaient que de 30,7% des valeurs de base à 48 semaines après arrêt du traitement (34). Le réapprovisionnement des plasmocytes serait insuffisant, entraînant par conséquent une production réduite d'immunoglobulines. D'autres facteurs pourraient influencer la vitesse de repopulation. Il a été montré par exemple qu'une repopulation plus lente des cellules B mémoires CD27+ était associée au nombre de perfusions de RTX ainsi qu'à un traitement par cyclophosphamide et/ou mitoxantrone avant un traitement par rituximab (100).
- Une autre explication serait que certains sous-ensembles de lymphocytes B pourraient avoir une reconstitution sélectivement altérée (101). Par exemple, dans d'autres maladies liées au système immunitaire, les lymphocytes B reconstitués après le rituximab sont principalement des lymphocytes B naïfs, avec des niveaux réduits de lymphocytes B mémoire différenciés (102,103). Les lymphocytes B pourraient voir leur capacité de différenciation altérée, ce qui entraînerait une diminution des cellules B hautement différenciées capables de produire des immunoglobulines.
- Enfin, des hypothèses génétiques ont aussi été soulevées. Il a été montré dans une population de patients atteints de lymphome non Hodgkinien que certains polymorphismes du gène FCGR3A étaient associés à des taux d'IgG significativement plus bas que les autres (89).

1.4.5 Stratégies de prise en charge

Il n'existe actuellement aucun consensus quant à la meilleure approche pour prendre en charge l'hypogammaglobulinémie secondaire chez les patients sous traitement par anti-CD20. Les stratégies de gestion couramment utilisées incluent l'extension des intervalles de dosage

des agents anti-CD20, la réduction des doses, ou le changement de traitement de fond vers un traitement n'entraînant pas cet effet secondaire (104).

Le traitement symptomatique par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) est discuté dans certains cas. Les recommandations actuelles préconisent un seuil d'IgG < 4 g/L pour envisager un traitement par IgIV, généralement en présence concomitante ou avec des antécédents d'infections récurrentes, graves ou inhabituelles (77). Les IgIV ont démontré une réduction des taux d'infections chez les patients présentant des niveaux bas d'IgG sous thérapie anti-CD20 dans certaines études (92,105), tandis que d'autres ont montré des résultats mitigés quant à la diminution des taux d'infections ou à l'amélioration de la survie (77). Le traitement par immunoglobulines comporte ses propres risques comme l'insuffisance rénale, des événements thrombotiques ou une méningite aseptique (106,107). D'un point de vue pratique, la demande accrue d'IgIV et la nécessité de donneurs peuvent affecter leur disponibilité, notamment en raison du besoin de perfusions régulières (108).

L'étude récente de Kelly et al. (104) a comparé les différentes stratégies de prise en charge de l'hypogammaglobulinémie secondaire aux anti-CD20. Ces différentes stratégies étaient les suivantes : réduction de la dose (réduction entre 25 et 50% de la dose, 500-750 mg pour le RTX, 300 mg pour OCR), réduction de la fréquence des cures (extension de l'intervalle des cures à 7 – 14 mois au lieu de 6 mois), changement de traitement de fond vers un autre DMT, arrêt du traitement de fond par anti-CD20 sans switch, traitement par IgIV (0,4 à 2g/kg par mois). Le traitement par IgIV a entraîné la plus grande augmentation d'IgG par an (670,0 mg/dL), suivie de l'arrêt de la thérapie par anti-CD20 (34,7mg/dL) et du changement de traitement de fond vers un autre DMT (5,9 mg/dL). Une diminution de la fréquence des infections annuelles a été observée dans le groupe avec réduction de doses (2,7 infections de moins par an) suivi du groupe IgIV (2,5 infections en moins par an), du groupe changement de traitement de fond vers un autre DMT (2 infections en moins par an) et du groupe réduction de la fréquence des doses (0,5 infection en moins par an). Le grade de sévérité des infections a diminué pour le groupe réduction de la fréquence des doses et pour le groupe IgIV.

1.5 Espacement thérapeutique

1.5.1 Contexte du Covid-19 et début d'une nouvelle réflexion

Le 31 décembre 2019, la Chine informe l'OMS de plusieurs cas de pneumonies à Wuhan. Une semaine plus tard, le 7 janvier 2020 est identifié un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) comme étant à l'origine des pneumonies. Par la suite le virus s'est répandu partout dans le monde conduisant l'OMS à déclarer l'état de pandémie mondiale le 11 mars 2020. La pandémie durera 3 ans et l'OMS déclarera la fin de l'état d'urgence le 5 mai 2023, établissant un constat de 765 millions de cas confirmés. Durant cette pandémie, le risque pour les patients SEP de développer un Covid-19 grave a été étudié, et les thérapies anti-CD20 ont été associées à un risque accru d'infection sévère à Covid-19 et d'hospitalisation (59,60). Dans l'étude italienne de Sormani et al. (60), sur 279 cas de Covid-19 confirmés, un traitement par anti-CD20 était significativement associé à un risque de Covid-19 sévère (OR = 2,37, IC [1,18 – 4,74], p = 0,015). L'utilisation récente (< 1 mois) de méthylprednisolone était aussi associée à un risque de Covid-19 grave (OR = 5,24, IC [2,20 - 12,53], p = 0.001). D'autres facteurs de risque de Covid-19 grave chez les patients SEP ont été identifiés comme l'âge avancé, l'ascendance africaine, le handicap important (aide à la marche ou l'absence de marche) et les comorbidités (maladies cardiovasculaires, hypertension, diabète, obésité morbide) (59).

Dans ce contexte de pandémie mondiale et avec la connaissance que les anti-CD20 sont un facteur de risque de Covid-19 grave des patients atteints de sclérose en plaques, certaines équipes ont commencé à espacer prudemment les cures de RTX et d'OCR. En 2020, l'étude de Maarouf et al. (109) a montré l'absence de rechute clinique et d'aggravation du handicap chez des patients avec un espacement des cures de 11 mois (8-31). Aucune rechute confirmée par IRM ne s'est produite avant 15 mois après la dernière perfusion. Dans l'étude de Rolfes et al. (110) un espacement des cures d'ocrelizumab de 6 mois + 4 semaines a été évalué chez 116 patients. Aucune différence significative concernant l'activité clinique ou radiologique de la maladie n'a été observée. La déplétion des cellules B CD19+ était largement persistante à 82,6% dans le groupe non espacé et 83,3% dans le groupe espacé.

Compte tenu de ces résultats sur le risque accru de COVID grave et de diminution d'efficacité vaccinale sous anti-CD20, de nombreuses recommandations provenant de multiples sociétés savantes internationales ont préconisé de préférer la vaccination covid à une nouvelle cure d'anti-CD20 pendant cette période de pandémie (111).

C'est dans ce contexte qu'est né le début d'une réflexion questionnant la pertinence du schéma standard des cures d'anti-CD20 tous les 6 mois, face au risque infectieux non négligeable et à l'absence de connaissance réelle concernant le délai avant la reprise inflammatoire de la maladie.

1.5.2 Preuves de l'absence d'activité inflammatoire

La première condition pour débiter un espacement des cures de rituximab ou d'ocrelizumab était de s'assurer de leur effet prolongé dans le temps en éliminant la survenue d'un effet rebond. L'effet rebond est une réactivation sévère de la maladie qui a été décrite après l'arrêt du traitement par natalizumab ou fingolimod (112,113). Une définition communément acceptée de l'effet rebond est une aggravation de l'activité de la maladie après l'arrêt du traitement de fond, à des niveaux supérieurs à l'activité observée avant le traitement (114). Dans les études d'évaluation initiale du RTX (34,115), il avait déjà été montré un effet prolongé du traitement au-delà de 6 mois. En effet dans l'essai clinique de phase II (34), en comparaison avec le placebo, les patients ayant reçu du RTX présentaient une réduction significative du nombre total de lésions réhaussées au gadolinium jusqu'à 48 semaines (12 mois). Dans une étude de Juto et al. (116), 92 patients ayant arrêté leur traitement par RTX pour diverses raisons ont été suivis pendant plus d'un an et seuls 3 patients ont eu des rechutes cliniques et 4 ont développé de nouvelles lésions T2 à l'IRM. Sur les 92 patients, 24 étaient restés sans traitement de fond et 27 avaient changé de DMT. Ces résultats montrent une absence de reprise d'activité de la maladie que ce soit avec ou sans initiation d'un nouveau DMT. Ces observations sont cohérentes avec un effet à long terme du RTX dans la SEP-RR et l'absence de phénomène de rebond de l'activité de la maladie à l'arrêt du traitement. Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude suédoise (117). Dans cette étude observationnelle rétrospective, 225 patients traités par RTX ont, soit arrêté leur traitement soit réduit la dose à une moyenne inférieure à 1000 mg par an. Les patients ont été leurs propres témoins. Il n'y avait pas de différences concernant les taux de rechutes annualisées pendant le traitement à pleine dose par rapport à une dose réduite ou en l'absence de traitement (0,02 contre < 0,01 et 0,02, $p = 0,09$).

Après avoir établi l'absence d'effet rebond, plusieurs études ont cherché à démontrer l'absence de reprise de l'activité inflammatoire de la sclérose en plaques sur un délai plus long que l'intervalle posologique standard de 6 mois. Dans une étude récente de Cucuzza et al. (118), 718 patients ont été répartis dans 4 groupes d'intervalles de perfusions de RTX différents : < 8

mois, > ou égal à 8 – 12 mois, > ou égal à 12 – 18 mois, > ou égal à 18 mois. 24 rechutes ont été identifiées dont 20 sont survenues dans les 8 mois suivant la perfusion précédente et 4 avec des intervalles supérieurs à 8 mois. Les trois derniers intervalles ont été comparés avec celui < 8 mois et les HR pour la rechute étaient respectivement de 0,28 (IC à 95 % : 0,04–2,10), 0,38 (IC à 95 % : 0,05–2,94), et 0,89 (IC à 95 % : 0,20–4,04), et donc non significatifs. Les mêmes résultats ont été trouvés concernant l'activité radiologique. Dans cette cohorte prospective de patients traités par RTX avec une SEP récurrente-rémittente exposée à des intervalles de dosages prolongés, il n'a donc pas été détecté de relation entre l'activité clinique ou neuroradiologique de la maladie et le temps écoulé depuis la dernière perfusion. Enfin, dans l'étude de Claverie et al. (100), deux schémas d'administration du RTX ont été comparés chez les mêmes patients. Un schéma posologique standard initial à intervalles fixes de 6 mois puis un schéma posologique à intervalles prolongés de 24 mois. Après exclusion des rechutes survenues dans les 6 premiers mois après le début du traitement par RTX dans les 2 groupes, le taux annuel de rechute clinique ne différait pas entre l'intervalle standard et l'intervalle prolongé : 0,03 contre 0,04, $p = 0,99$. De même, le taux annuel moyen de rechute ne différait pas avant et après l'extension : 0,03 contre 0,04 ($p = 0,51$). Pendant la période d'intervalles prolongés, 8 sur 236 (3,5 %) patients ont montré au moins une nouvelle lésion T2 ou une lésion rehaussée après injection de contraste sur les IRM cérébrale ou médullaire par rapport à la dernière IRM réalisée pendant la période d'intervalle standard de 6 mois.

Ces études ne permettent pas de déterminer précisément la durée de l'effet prolongé du rituximab ou de l'ocrelizumab, mais elles suggèrent que cet effet pourrait se prolonger jusqu'à 18-24 mois.

1.5.3 Recherche de biomarqueurs prédictifs de la reprise d'activité inflammatoire

Dans le prolongement de la réflexion sur l'extension des intervalles de perfusions de rituximab et d'ocrelizumab, et compte tenu de l'impossibilité de prédire la reprise potentielle de l'activité inflammatoire de la maladie dans le temps en raison de l'hétérogénéité des patients, des biomarqueurs potentiellement corrélés à cette reprise d'activité ont été recherchés.

L'hypothèse initiale postulait que la reconstitution des lymphocytes pourrait prédire une reprise d'activité de la maladie, justifiant ainsi une nouvelle perfusion d'anti-CD20.

Après une perfusion de RTX ou d'OCR ciblant le marqueur CD20, il se produit une réduction significative du taux de lymphocytes B circulants, définie dans les études comme un taux de CD19+ inférieur à 1% du nombre total de lymphocytes CD45+ ou un comptage absolu de CD19+ entre 0 et 10 cellules/mL (119,120). La déplétion complète des lymphocytes B survient deux semaines après l'administration du traitement (39). Après une période de déplétion induite par ces traitements, se produit un processus de rétablissement progressif des lymphocytes B à partir des précurseurs lymphocytaires issus de la moelle osseuse : la **reconstitution lymphocytaire** ou **repopulation lymphocytaire**. Cette reconstitution est variable dans le temps en fonction de chaque patient. Dans l'ensemble, il a été observé après 12 mois, plus de 98% des personnes atteintes de SEP montraient une reconstitution partielle ou complète des cellules B (100). En revanche, la reconstitution des lymphocytes B mémoires CD27+ est plus lente. Il a été constaté que les lymphocytes B CD27+ étaient complètement reconstitués chez moins de 20% des patients après 18 mois (100). Cependant cette reconstitution lymphocytaire présente une variabilité interindividuelle significative. Dans l'étude de Claverie et al. (100), il a été observé qu'une repopulation plus lente des lymphocytes B CD19+ était associée à un âge plus jeune, au sexe masculin, à un traitement par cyclophosphamide et/ou mitoxantrone avant RTX. Une repopulation plus lente des lymphocytes B mémoires CD27+ était associée au nombre de perfusions de RTX avant l'extension et à un traitement par cyclophosphamide et/ou mitoxantrone avant RTX.

Pour surveiller la déplétion et la repopulation lymphocytaire, le **monitoring lymphocytaire** a été instauré. Cette méthode implique une surveillance régulière du nombre et de la composition des lymphocytes et de leurs sous-populations spécifiques dans le sang d'un patient par le biais d'analyses de laboratoire périodiques. Ce procédé a été beaucoup évalué dans les maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD). Dans une étude de Pellkofer et al. (121), en 2011, chez les patients atteints de NMOSD, les rechutes ont été efficacement prévenues pendant les périodes de déplétion des lymphocytes B, mais elles avaient tendance à réapparaître après la repopulation des lymphocytes B, soulignant la nécessité de surveiller les taux de CD19+ avec un intervalle posologique prolongé. De même, dans une étude de Ellrichmann et al. (122), les taux faibles ou absents de lymphocytes B CD19+ étaient associés à une réduction du taux annuel de poussées, de l'EDSS et des lésions visibles en IRM avec injection de gadolinium chez les patients atteints de SEP et NMOSD. Concernant la sclérose en plaques, une étude observationnelle rétrospective multicentrique internationale menée par Zecca et al. (123) a retraité des patients SEP avec du RTX après la repopulation des lymphocytes

B CD19+ (> 1,0% des cellules mononucléaires du sang périphérique). Il a été observé que peu de patients présentaient une activité radio-clinique et que les événements indésirables graves étaient rares. L'étude rétrospective monocentrique menée par Chico-Garcia et al. (124) a également cherché à établir un seuil de lymphocytes B CD19+ circulants au-delà duquel une nouvelle perfusion serait nécessaire, et a établi une limite à 0,2% du nombre total de lymphocytes circulants.

D'autres études ont étudié la corrélation entre la repopulation des lymphocytes B mémoires CD27+ avec la reprise d'une activité inflammatoire dans la NMOSD ou la SEP. En 2013, Kim et al. (125), sur une population de NMOSD, proposent un schéma selon lequel une nouvelle perfusion de RTX était réalisée à chaque fois que le taux de lymphocytes B mémoires CD27+ dépassait 0,05% au cours des deux premières années et 0,1% par la suite. Novi et al. (126) ont traité des patients atteints de SEP avec du RTX avec décision de nouvelle perfusion basée sur la repopulation des lymphocytes B de mémoire CD27+ ; ils ont observé une activité minimale voire nulle de la maladie pendant deux ans en utilisant ce protocole avec un intervalle moyen d'infusions de 367 jours.

Cependant, certaines études récentes ont montré qu'il persistait une absence d'activité inflammatoire de la SEP malgré une repopulation lymphocytaire CD27+ ou CD19+. Dans l'étude de Claverie et al. (100), les 5 patients traités par intervalles prolongés de RTX ayant présenté une reprise de l'activité inflammatoire de leur SEP avaient un niveau similaire de repopulation des cellules B CD19+, des cellules B transitionnelles CD27-CD38+ et des cellules B mémoires CD27+, au moment de la rechute, tout comme les patients sans activité de la maladie et ayant le même intervalle d'extension. Dans cette même étude, il a été observé que parmi les patients SEP traités par intervalles posologiques prolongés de RTX, plus de 75% des patients avaient des cellules B mémoires circulantes CD27+ et très peu manifestaient une activité clinique ou radiologique de leur maladie. D'autres études récentes, portant sur des patients SEP, font la même observation et remettent en question l'association entre la repopulation lymphocytaire et l'activité de la maladie (110,118). A noter, que cette observation ne semble pas concerner les patients atteints de NMOSD. Cette divergence est probablement liée aux mécanismes distincts sous-jacents à ces deux pathologies.

Ces résultats suggèrent que le niveau des sous-populations de cellules B CD19+ et CD27+ circulantes ne constitue pas un biomarqueur précis pour surveiller l'efficacité des traitements anti-CD20 dans la sclérose en plaques. S'il permet de connaître la cinétique du

repeuplement lymphocytaire de chaque patient, il ne permet pas d'établir un seuil au-dessus duquel une nouvelle perfusion de traitement est nécessaire.

1.5.4 Effet de l'espaceur sur les immunoglobulines et les infections : point sur la littérature

Concernant les immunoglobulines, quelques études récentes ont étudié l'impact d'une extension des intervalles d'anti-CD20 sur leur diminution. L'étude de Schuckman et al. (127) a comparé une population de patients avec une extension des intervalles de perfusions d'ocrelizumab (délai moyen : 27,3 - 46,1 semaines) à une population sans extension (intervalles de 6 mois). Dans le groupe traité tous les 6 mois, les niveaux sériques d'IgG, d'IgM et d'IgA ont diminué de manière significative sur une période de 12 mois ($p = 0,041$, $0,003$ et $0,028$, respectivement). En revanche, les niveaux sériques de toutes les immunoglobulines sont restés stables dans le groupe recevant des cures à intervalles prolongés. Une étude supplémentaire (128) a révélé une réduction significative de la fréquence de l'hypogammaglobulinémie IgM chez les patients traités avec des intervalles prolongés d'anti-CD20 (17,3 % vs 55 %, $p < 0,001$). L'hypo-IgM était associée à la durée moyenne de l'intervalle de perfusions. En revanche, cette étude n'a pas observé de résultats similaires pour les IgG, probablement en raison des intervalles prolongés moyens de 319 jours (soit environ 10,6 mois), qui pourraient être insuffisants pour montrer une influence sur les IgG.

Dans l'étude de Kelly et al. (104) initialement axée sur les stratégies thérapeutiques de l'hypogammaglobulinémie induite par les anti-CD20, une analyse de la cinétique des immunoglobulines a été réalisée chez des patients ayant temporairement interrompu leur traitement pendant la pandémie de Covid-19. Chez neuf patients ayant pris une pause moyenne de 18 mois de traitement, il a été observé une augmentation médiane de 42,8 mg/dL par an des niveaux d'IgG. Bien que cette information ne permette pas de conclure sur l'efficacité d'une stratégie d'espaceur à long terme sur la réduction du risque d'hypogammaglobulinémie, elle met en évidence la dynamique de récupération des IgG entre deux cycles de traitement espacés en moyenne de 18 mois.

À ce jour, aucune étude n'a analysé l'impact de l'espaceur thérapeutique sur le risque d'infection.

1.6 Objectifs

Cette introduction nous a permis d'expliquer la pertinence potentielle d'un espacement des cures de rituximab et d'ocrelizumab chez les patients SEP-RR dans l'optique de réduire les effets secondaires tels que l'hypogammaglobulinémie et les infections tout en assurant l'innocuité de cette stratégie thérapeutique sans reprise d'activité de la maladie. Cette approche pourrait également améliorer la réponse vaccinale et la facilité de gestion du traitement pour les patients. Nous avons souhaité étudier l'effet réel de cet espacement thérapeutique sur la cinétique de diminution des immunoglobulines et sur le risque d'infections chez les patients SEP-RR. Pour cela, nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective sur un recueil de données prospectif de deux centres français utilisant des schémas d'administration du RTX et d'OCR différents : une population lilloise composée de patients SEP-RR traités selon un schéma standard de perfusions tous les 6 mois, et une population marseillaise composée de patients SEP-RR traités selon un schéma de perfusions avec intervalles prolongés (moyenne de 19 mois). Nous avons comparé l'effet de ces deux stratégies thérapeutiques sur l'activité de la maladie, le risque infectieux et le taux d'immunoglobulines.

2. ARTICLE EN ANGLAIS

Extended interval dosing of anti-CD20 therapy is associated with reduced risk of severe infections and lower IgG decrease in multiple sclerosis

Camille Rigollet, MD ^{1 †}, Sean A. Freeman, MD, PHD ^{2 †}, Marine Perriguet, MD, ^{3 †}, Jan-Patrick Stellmann, MD, PHD ^{4,5,6}, Lisa Graille-Avy, MD ¹, Jean-Christophe Lafontaine, MD ⁷, Bruno Lemarchant ⁷, MD, Tifanie Alberto, MD ⁷, Sarah Demortière, MD ³, Clémence Boutiere, MD ³, Audrey Rico, MD, PHD ^{3,4}, Frédéric Hilézian, MD ³, Pierre Durozard, MD, ^{3,8}, Jean Pelletier, MD, PHD ^{3,4}, Adil Maarouf, MD, PHD ^{3,4}, Hélène Zéphir, MD, PHD ^{7 †}, Bertrand Audoin, MD, PHD ^{3,4 †}

†These authors contributed equally to this work.

1. Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Timone, Marseille, France
2. Department of Neurology, CRC-SEP, CHU of Lille, Lille, France
3. Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Timone, Department of Neurology, Marseille, France
4. Aix Marseille Univ, CNRS, CRMBM, Marseille France
5. APHM, Aix Marseille Univ, Hôpital de la Timone, Pôle d'Imagerie, CEMEREM, Marseille, France
6. APHM, Aix Marseille Univ, Hôpital de la Timone, Department of Neuroradiology, Marseille, France
7. Univ. Lille, INSERM, CHU Lille, Laboratory of Neuroinflammation and Multiple Sclerosis (NEMESIS), U1172, Lille, France
8. Centre Hospitalier d' Ajaccio, 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

Abstract

Objective:

To assess the potential benefit on infection risk mitigation of extended-interval dosing (ED) of rituximab/ocrelizumab (RTX/OCR) in persons with relapsing multiple sclerosis (pwRMS).

Methods:

We analyzed two structured prospective data collections including pwRMS who were prescribed RTX/OCR in two centers using different interval dosing regimens, a 6 month standard-interval dosing (SD) or ED.

Results:

The SD and ED cohorts included 88 and 271 pwRMS, respectively, with a mean (SD) age of 37.7 (9.8) and 40.2 (12.1) years, a median (range) EDSS of 2 (0-6.5) and 4 (0-8), a mean (SD) treatment duration of RTX/OCR of 3.5 (1.3) and 4.4 (1.5) years, and a mean (SD) interval between infusions of 6.4 (1.7) and 19.2 (11.9) months. After RTX/OCR initiation, the two cohorts did not differ in time to first relapse ($p=0.83$) or time to first sustained accumulation of disability ($p=0.98$). However, the two groups differed with respect to time to first severe infectious event (SIE), with shorter time to first SIE in the SD cohort ($p=0.005$). The effect of treatment duration on immunoglobulin G (IgG) level was lower in the ED cohort (Estimate = 0.15 gram/liter per year of lower drop, 95% CI 0.06, 0.23, $p=0.001$). Cox model indicated that higher IgG level at last visit was associated with lower risk of SIE between two visits (HR=0.77 per gram/liter of IgG, 95% CI 0.66, 0.91, $p=0.006$).

Interpretation

ED of RTX/OCR was associated with lower risk of SIEs and serum IgG decrease compared to SD in pwRMS without loss of efficacy.

Introduction

B-cell depleting therapies, including rituximab (RTX) and ocrelizumab (OCR), are associated with the highest risk of infections among all disease-modifying therapies (DMT) for relapsing multiple sclerosis (RMS) (62,65). Furthermore, treatment with RTX/OCR has been associated with the highest risk of severe COVID-19 in patients with RMS (60,129,130).

RTX/OCR-induced hypogammaglobulinemia could be one of the factors contributing to the increased risk of infection associated with RTX/OCR. Indeed, several studies evidenced that RTX/OCR therapies administered every 6 months in patients with MS are frequently associated with a decrease in IgG levels with or without hypogammaglobulinemia and suggested that the IgG level could be associated with the risk of infection (63,64,72,82,91,101). Other mechanisms, such as chronic deep B-cell lymphopenia that could limit interactions between B and T cells during the response to infection, may also be involved in the pathogenesis of infections associated with the 6 month standard-interval dosing (SD) of RTX/OCR(80).

Recent studies reported that the efficacy of RTX/OCR in RMS can be maintained even if dosing intervals are extended beyond 6 months – a concept allowing a significant B-cell repopulation between infusions (100,109,110,118,128,131–137). Conceptually, extended-interval dosing (ED) of RTX/OCR might mitigate the risk of infection associated with RTX/OCR in patients with MS, however this hypothesis has yet to be proven(138). A recent study performed in a limited sample of patients with RMS followed during 12 months observed that ED of OCR (mean interval of 46 weeks) was associated with no serum IgG decrease contrary to a 6-month SD that was associated with significant decrease in IgG levels (127). However, this study did not provide any data about the impact of the different dosing interval on the risk of infection.

In this present study, we aim to determine the potential effect of ED of RTX/OCR in mitigating the risk of severe infectious events (SIEs). As such, we performed a retrospective analysis of two structured prospective data collections including patients with RMS who were prescribed RTX/OCR in two French MS centers using either SD or ED.

Methods

Protocol and participants

We performed a retrospective analysis of two structured prospective data collections, including patients with RMS who were prescribed RTX/OCR in two expert French MS centers using two

different dosing intervals. The MS center of Lille used until end of 2022 a 6 months SD with clinical evaluation every 6 months. As previously described, in 2018, the MS center in Marseille initiated a change in clinical practice concerning the dosing interval used for RTX/OCR in RMS with the goal of improving safety (100). All neurologists decided to propose to all patients an extension of the interval between two infusions to at least 12 months, maintaining clinical visits every 6 months. Generally, the ED was proposed directly after therapy induction or after the first re-infusion at 6 months. The 12-month minimum interval was based on the results of the pivotal phase II study of RTX in RMS, demonstrating full maintenance of treatment efficacy at 12 months after infusion (34). The timing for reinfusion after 12 months was chosen by the physician after discussing the risk-benefit assessment with the patient. Several factors were taken into account during the discussion, which included peripheral B-cell repopulation, disease activity before RTX/OCR onset, existence of residual disability, and any previous infections.

The two centers included patients who initiated RTX/OCR after January 2015 and had at least 24 months of follow-up since RTX/OCR initiation. We collected demographic information including age, sex, disease duration and previous DMTs. Patients were seen in both centers every 6 months for clinical evaluation. All examinations were performed by a neurologist of the department and SIEs were documented. SIEs were defined as a grade ≥ 3 according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 and were systematically reported in the medical chart. Serum IgG levels were measured before RTX/OCR initiation and at least every 6 months. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) score was collected at each visit. All relapses since the last visit were recorded. All relapses since the last visit were recorded. Relapse was considered as the occurrence of neurological signs persisting > 24 hours, in the absence of fever, infection or other intercurrent phenomena.

Ethical approval

The authors obtained ethical approval from their institutional review boards (approval no.: PADS-21-60 for Marseille and DEC21-347 for Lille).

Statistical analysis

Sustained accumulation of disability (SAD) was evaluated according to the following definitions: increase in EDSS score by 1.5 points if the last EDSS score was 0, increase by 1 point if the EDSS score was 1 to 5.5, or increase by 0.5 points if the EDSS score was > 5.5 ; confirmed after at least 6 months. Multivariate Cox proportional hazard models for recurrent

events after RTX/OCR initiation were used to assess the risk of relapses, SAD and SIE after RTX/OCR initiation. To account for intraindividual correlation of observations, we included patient ID as a cluster variable. Longitudinal changes, e.g. serum IgG levels, were analyzed with linear mixed effect models. The Jonckheere-Terpstra test was used to explore the change of serum IgG levels over ordered groups of reinfusion intervals (0-6, 6-12, 12-18 and longer than 18 months). R v4.0.2 , including the survival package, was used for statistical analysis, and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

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

A total of 359 patients with RMS treated with RTX/OCR were included: 88 in the MS center in Lille (SD cohort) and 271 in the MS center in Marseille (ED cohort). The demographic and clinical characteristics of the patients are reported in Table 1. At RTX/OCR initiation, the mean (SD) age of patients was 37.7 (9.8) years for the SD cohort and 40.2 (12.1) years for the ED cohort. At RTX/OCR initiation, the mean (SD) disease duration was 8.2 (7.2) years for the SD cohort and 11.2 (8.1) years for the ED cohort. The median (range) EDSS at baseline was 2 (0-6.5) and 4 (0-8) for the SD cohort and ED cohort, respectively. The mean (SD) follow-ups after RTX/OCR initiations was 3.5 (1.3) and 4.4 (1.5) years for the SD cohort and the ED cohort, respectively. During this time, the mean (SD) number of RTX/OCR cycles performed in the SD cohort and the ED cohort were, respectively, 7.6 (2.3) and 4.8 (2.6) corresponding to a mean (SD) interval between infusions of 6.4 (1.7) and 19.2 (11.9) months. In the ED cohort, the mean intervals between two infusions were shorter during the first two years of treatment and progressively increased thereafter (figure 1).

MS evolution during RTX/OCR in the two cohorts

Analysis of the 2896 between visits intervals observed 53 visit intervals with relapses in 48 subjects (13.5%). The two cohorts did not significantly differ with respect to the time to first

relapse ($p=0.83$, Figure 2). Cox model for recurrent relapse events including the delay since last RTX/OCR infusion, age, sex, EDSS score at last infusion, the number of previous RTX/OCR cycles and immunosuppressive DMT prior to RTX/OCR, indicated that the factors associated with a risk of relapse between two visits were the number of previous RTX/OCR cycles and age (Supplementary Table 1). The risk of relapse between two visits decreased with the increase in the number of previous RTX/OCR infusions (HR=0.71, 95% CI 0.54, 0.93, $p<0.012$) and higher age (HR=0.97, 95% CI 0.97-1.00, $p<0.045$) (Supplementary Table 1).

SAD events were observed for 129 of 2896 between visits intervals in 94 subjects (26%). There was no difference in survival curve estimates between the two cohorts with respect to the time to first SAD ($p=0.98$, Figure 3). Cox model for recurrent SAD events included the delay since last RTX/OCR infusion, age, sex, EDSS at last RTX/OCR infusion, the number of previous RTX/OCR infusions and immunosuppressive DMT prior to RTX/OCR. The factors associated with a risk of SAD between two visits were the number of previous RTX/OCR cycles, the delay since last RTX/OCR infusion and the EDSS at last RTX/OCR infusion (Supplementary Table 2). The risk of SAD between two visits decreased with the number of previous RTX/OCR cycles (HR=0.72, 95% CI 0.60, 0.86, $p<0.01$) and the delay since last RTX/OCR infusion (HR=0.97, 95% CI 0.95, 0.99, $p<0.01$) (Supplementary Table 2). Of note the delay since last RTX/OCR infusion increased in the ED cohort with the time since RTX/OCR initiation (Figure 1) which could explain the inverse association found between risk of SAD and delay since last infusion. The risk of SAD between two visits increased with higher EDSS at last RTX/OCR infusion (HR=1.22, 95% CI 1.11, 1.35, $p<0.001$) (Supplementary Table 2).

Evolution of IgG levels during RTX/OCR in the two cohorts

At RTX/OCR initiation, the mean serum IgG level was lower in the ED cohort compared to the SD cohort (Figure 1). At the end of the follow-up (mean (SD) 3.5 (1.3) years for the SD cohort and 4.4 (1.5) years for the ED cohort), the mean serum IgG level was higher in the ED cohort compared to the SD cohort (Figure 2). During follow-up, serum IgG levels decreased with respect to the delay since RTX/OCR initiation (Estimate = -0.33 per year of treatment, 95% CI -0.40, -0.27, <0.001), higher age (Estimate = -0.02 per year, 95% CI -0.02, -0.01, $p<0.001$) and were lower in males (Estimate = -0.36, 95% CI -0.58, -0.14, $p=0.002$). The interaction between center and time since RTX/OCR initiation evidenced that the effect of treatment duration on serum IgG level was lower in the ED cohort than the SD cohort (Estimate = 0.15 G/L per year of follow-up, 95% CI -0.06, -0.23, $p=0.001$) (Figure 2 and Table 2). We further analyzed potential factors associated with the level of serum IgG change between two consecutive visits.

The model included the delay since last RTX/OCR infusion, age, sex, IgG level at RTX/OCR initiation and immunosuppressive DMT prior to RTX/OCR. The factors associated with change of serum IgG level since last RTX/OCR infusion were the serum IgG level at RTX/OCR initiation and the time since last RTX/OCR infusion (Table 3). Higher serum IgG levels at the time of RTX/OCR initiation were associated with a higher serum IgG level decrease (Estimate = -0.12 G/L per G, 95% CI -0.14, -0.10, $p < 0.001$). In contrast, longer time since last RTX/OCR infusion was associated with a less pronounced decrease of serum IgG levels since last RTX/OCR infusion (Estimate = 0.01 G/L per month, 95% CI 0.00, -0.02, $p = 0.003$). Analysis of the mean IgG changes since last RTX/OCR infusion according to the different time since last infusion (807 intervals ≤ 6 months; 1190 intervals > 6 months and ≤ 12 months; 382 intervals > 12 months and ≤ 18 months and 517 intervals > 18 months) observed a decrease of mean IgG level only for intervals ≤ 6 months (figure 2B). The Jonckheere-Terpstra test showed lower IgG decrease with increasing delay ($p < 0.001$).

Frequency of SIEs during RTX/OCR in the two cohorts

We observed 46 SIEs in 37 subjects (10.5%) (Table 4). One patient died due to severe COVID19. The two cohorts significantly differed concerning their survival curve estimates with respect to time to first SIE after RTX/OCR initiation with a shorter time to first SIE in the SD cohort ($p = 0.005$) (Figure 5). The Cox model for recurrent SIEs including the delay since last RTX/OCR infusion, age at last RTX/OCR infusion, sex, EDSS score at last RTX/OCR infusion, the serum IgG level at last RTX/OCR infusion and immunosuppressive DMT prior to RTX/OCR initiation, evidenced that the serum IgG level at last RTX/OCR infusion was the only factor associated with the risk of SIE between two visits (Table 5). Higher serum IgG level at last RTX/OCR infusion was associated with lower risk of SIE between two visits (HR=0.77 per gram of serum IgG, 95% CI 0.66, 0.91, $p = 0.006$) (Table 5). Median (range) value of the last serum IgG level before SIE was 6.8 G/L (4.7-14.1).

Discussion

The present study indicates that ED of RTX/OCR in patients with RMS was associated with lower risk of serious infections. Crucially, the present study confirms that ED of RTX/OCR is not associated with a higher risk of relapse or disability progression in patients with RMS compared to SD.

Several recent studies have observed that ED of RTX/OCR in patients with RMS is not associated with increased disease activity despite significant B-cell repopulation between two infusions (100,109,110,118,128,131–137). We show here that the risk of relapse and disability progression in patients with RMS, with a mean dosing interval larger than 12 months, is similar compared to patients treated with a standard 6-months dosing interval. These findings suggest that RTX/OCR may act as an induction therapy and that continuous deep B-cell depletion by maintenance therapy is not necessary to achieve efficacy of RTX/OCR in RMS. Importantly, we also did not observe clinical disease reactivation also in patients treated with extended dosing just after their first treatment cycle providing another argument for an induction effect of RTX/OCR in MS.

In the combined cohort of patients treated with RTX/OCR over a mean period of 4 years, we observed 46 SIEs in 37 subjects (10.5%). As previously reported in patients treated with B-cell depleting therapies, SIEs are mostly represented by lower respiratory tract infections, with 26 (56.5%) events including 12 (26%) severe COVID-19 which led to death in one patient, 12 (26%) pneumonia cases and 2 (4.5%) severe influenza cases. Upper urinary tract infections were the second most frequent SIEs with 5 (11%) events. We explored predictors for serious infections in our cohort and found that serum IgG levels were the best explanatory factor. Associations between serum IgG level and risk of infection were previously reported in patients with MS treated with RTX/OCR (63,64,72,82,91,101). Strikingly, we demonstrated here an association with the absolute value of serum IgG level prior to SIE suggesting that any decrease of serum IgG level impacts the risk of SIE by reducing the patient's level of protection. We evidenced that the risk of SIE between two visits decreased to a mean of 24% for each higher gram of serum IgG level at last visit. These results have major clinical implications, as they suggest that any factors inducing a decrease of serum IgG level in one patient could potentially increase their own risk of SIE. However, even if any decrease of IgG level could impact the risk of SIE it is important to note that half of the SIEs occurred in patients with an IgG level lower of 7 G/L arguing that hypogammaglobulinemia may be a determining factor.

In comparing the two cohorts treated with two different regimens (SD versus ED), we found that time to first SIE was significantly shorter in patients treated with the SD. The group treated with the SD exhibited a higher risk of SIE despite younger age, lower EDSS score, and higher serum IgG level at RTX/OCR initiation. However, the SD cohort exhibited a faster decrease in serum IgG levels throughout the follow-up compared to the ED cohort. This faster decrease in serum IgG levels associated with SD could explain the higher risk of SIEs correlated with the administration scheme. Interestingly, the time when the survival curves of first SIE for the two

cohorts became diverged (after approximately 3 years of RTX/OCR) closely matched the time when the mean serum IgG levels of SD cohort became lower than those of the ED cohort.

We did not observe an association between higher EDSS score and risk of infection, as previously reported in numerous studies (63,64). Notably, we included in the present study only patients with RMS, with a mean age below 40 years and low disability (mean EDSS lower than 4). These characteristics presumably explain the lack of association found here between EDSS and risk of SIEs, mostly driven by the high frequency of swallowing and urinary tract dysfunctions in patients with higher EDSS scores included in previous studies.

Analysis of the level of serum IgG change according to the interval since last RTX/OCR infusion showed that serum IgG levels decreased only if the time since last infusion was approximately 6 months. When the interval was longer than 6 months, mean serum IgG levels were stable or increased for intervals longer than 18 months. This finding has important potential implications for clinical practice, suggesting that a limited ED of RTX/OCR may have already a safety benefit. However, the reduction of serum IgG decrease may not be the only mechanism involved in reducing the risk of SIEs with ED. Indeed, other mechanisms more dependent of longer ED, such as substantial B cells repopulation between two infusions, could be involved.

The present study has several limitations. First, we cannot exclude differences between the two centers in terms of data collection for SIEs. However, we expect limited difference of SIE data collection between the two centers given the severity of these events, which are usually reported systematically. Moreover, the higher decrease of serum IgG level observed in the group treated with the SD and the association found between serum IgG level and risk of SIEs argue for a direct impact of the two dosing regimens rather than a bias related to center effects. Secondly, the sample sizes were limited especially for the SD cohort.

The present observational study argues for a safety benefit of ED of RTX/OCR in patients with RMS, significantly reducing the risk of SIEs and IgG decrease. These results must be confirmed by future randomized clinical trials.

Table 1. Descriptive statistics of the two cohorts: 6 month standard-interval dosing (Lille) and extended-interval dosing (Marseille) of RTX/OCR

	Lille cohort (SD) N = 88	Marseille cohort (ED) N = 271
Sex, F/M	55 (62.5%)/33 (37.5%)	193 (71.2%)/78 (28.8%)
Age, mean (SD); years	37.7 (9.8)	40.2 (12.1)
Disease duration, mean (SD); years	8.2 (7.2)	11.2 (8.1)
DMT prior to RTX/OCR	FING: 24 (27.3%), TRF: 14 (15.9%); DMF: 12 (13.6%); platform therapies: 10 (11.4%); NTZ: 9 (10.2%); other: 1 (1.1%), no DMT: 18 (20.5%)	FING: 106 (39.1%); NTZ: 81 (29.9%); platform therapies: 12 (4.4%); DMF: 7 (2.6%); TRF: 11 (4.1%); other: 24 (8.9%); no DMT: 30 (11.1%)
EDSS at RTX/OCR initiation; median [range]	2 [0-6.5]	4 [0-8]
Serum IgG level at RTX/OCR initiation, mean (SD); <i>gram/liter</i>	10.4 (2.8)	9.1 (2.1)
Follow-up after RTX/OCR initiation, mean (SD); years	3.5 (1.3)	4.4 (1.5)
Interval between infusions of RTX/OCR, mean (SD); <i>months</i>	6.4 (1.7)	19.2 (11.9)
Number of RTX/OCR cycles since initiation, median [range]	7 [4-14]	5 [1-15]

SD: standard-interval dosing; ED: extended-interval dosing; DMT: disease modifying therapy; FING: fingolimod; NTZ: natalizumab; DMF: dimethylfumarate; TRF: teriflunomid.

Table 2. Linear mixed effect model for serum IgG level during RTX/OCR in the two cohorts

<i>Predictors</i>	<i>Serum IgG level</i>		
	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	11.21	10.66 – 11.76	<0.001
Centre [ED cohort]	-1.32	-1.81 – -0.84	<0.001
Delay since RTX/OCR initiation	-0.33	-0.40 – -0.27	<0.001
Age	-0.02	-0.02 – -0.01	<0.001
SEX [M]	-0.36	-0.58 – -0.14	0.002
Centre [ED cohort] × delay since RTX/OCR initiation	0.15	0.06 – 0.23	0.001

Table 3. Linear mixed effect model for change in serum IgG level between two visits during RTX/OCR in the two cohorts

<i>Predictors</i>	<i>Change in serum IgG level between two visits</i>		
	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	1.10	0.76 – 1.44	<0.001
Serum IgG level at RTX/OCR initiation	-0.12	-0.14 – -0.10	<0.001
Delay since last RTX/OCR infusion	0.01	0.00 – 0.02	0.003
Age	-0.00	-0.01 – 0.00	0.398
SEX [M]	-0.05	-0.18 – 0.07	0.408
Immunosuppressive (IS) DMT prior to RTX/OCR initiation	-0.08	-0.23 – 0.06	0.255

DMT: disease modifying therapy; immunosuppressive DMT included all DMT for multiple sclerosis except platform therapies.

Table 4. Type of serious infectious events during RTX/OCR in the two cohorts

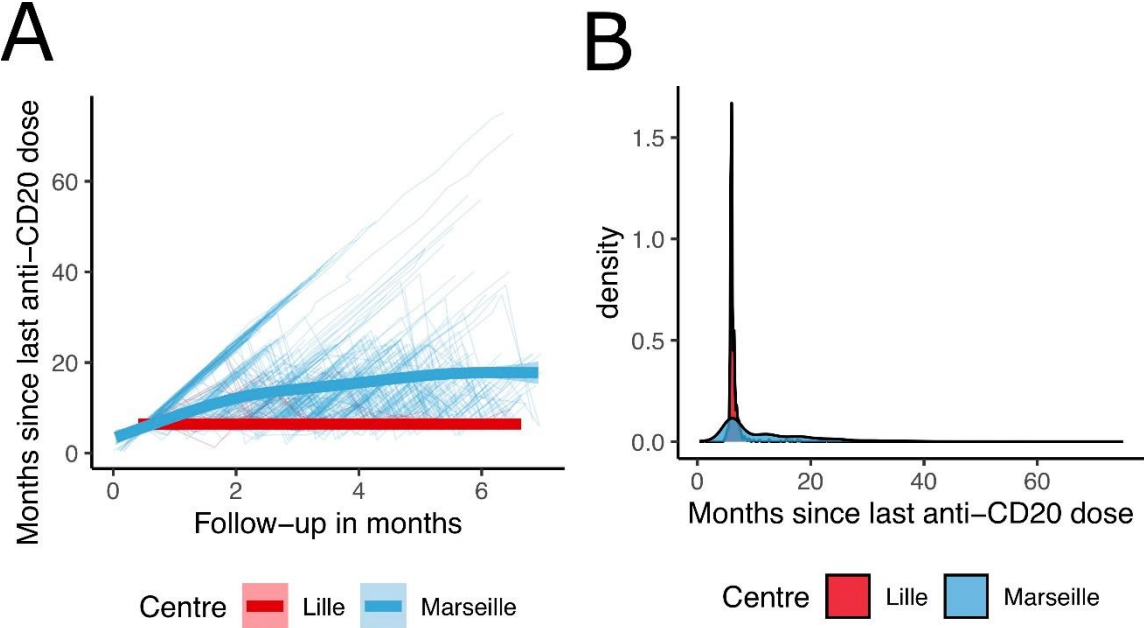
Type of SIE	Episodes
Severe COVID19	12 (26%)
Pneumonia	12 (26%)
Upper urinary tract infection	5 (11%)
Severe non localized infectious syndrome	3 (6.5%)
Osteoarticular infection	3 (6.5%)
Necrotizing throat involving soft tissue	2 (4.5%)
Severe influenza	2 (4.5%)
Abdominal infections	2 (4.5%)
Severe skin infection	1 (2%)
Disseminated zoster	1 (2%)
Severe genital infection	1 (2%)
Necrotizing dental infection	1 (2%)
Viral myocarditis	1 (2%)
Total	46

Table 5. Multivariate Cox proportional hazard models for recurrent serious infectious events in the two cohorts

	<i>Beta (SE)</i>	<i>HR (95% CI)</i>	<i>p</i>
Delay since last RTX/OCR infusion (per month)	-0.01 (0.02)	0.99 (0.96, 1.03)	0.705
Age at last RTX/OCR infusion (per year)	0.00 (0.02)	1.00 (0.97, 1.04)	0.844
SEX			
F (ref)	–	–	–
M	0.33 (0.34)	1.38 (0.71, 2.70)	0.340
Serum IgG level at last RTX/OCR infusion (per gram/liter)	-0.26 (0.08)	0.77 (0.66, 0.91)	0.002
EDSS score at last RTX/OCR infusion	0.07 (0.10)	1.08 (0.89, 1.30)	0.454
Immunosuppressive (IS) DMT prior to RTX/OCR initiation			
N (ref)	–	–	–
IS	1.12 (0.73)	3.06 (0.72, 12.88)	0.128

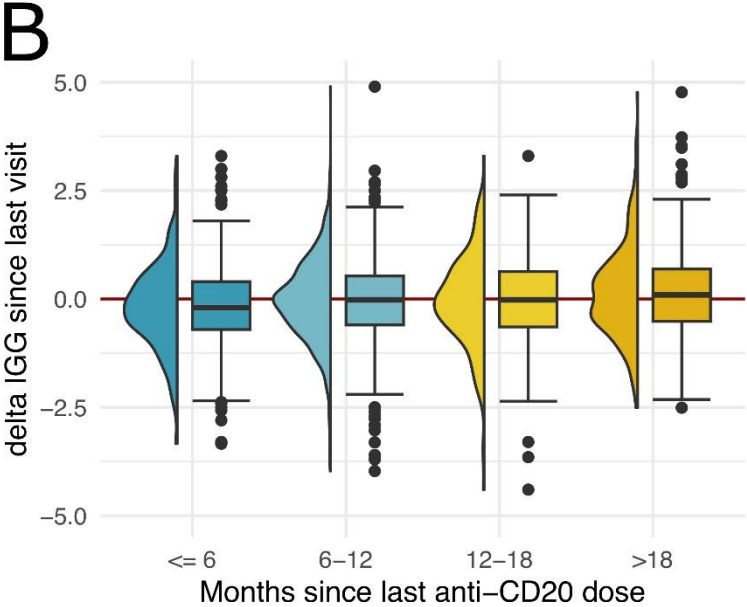
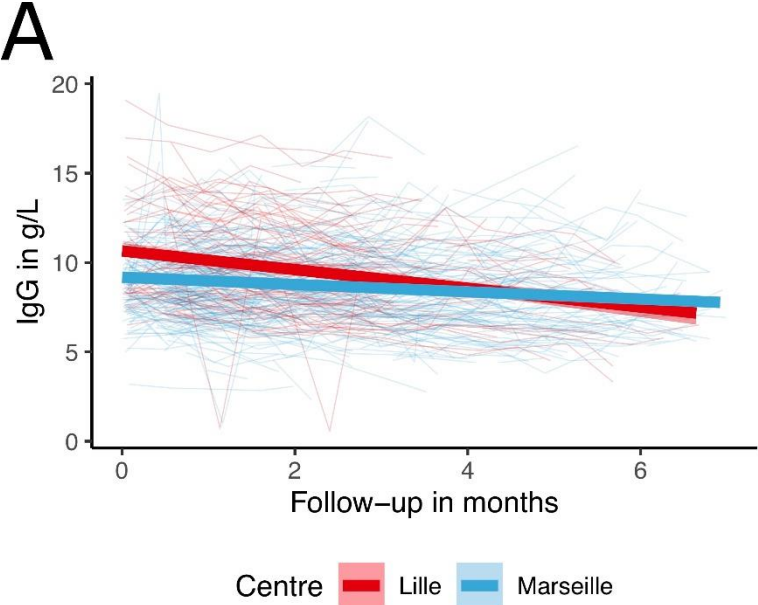
DMT: disease modifying therapy; immunosuppressive DMT included all DMT for multiple sclerosis except platform therapies.

Figure 1. Treatment intervals in the two cohorts: 6 month standard-interval dosing cohort (Lille) and extended-interval dosing cohort (Marseille)



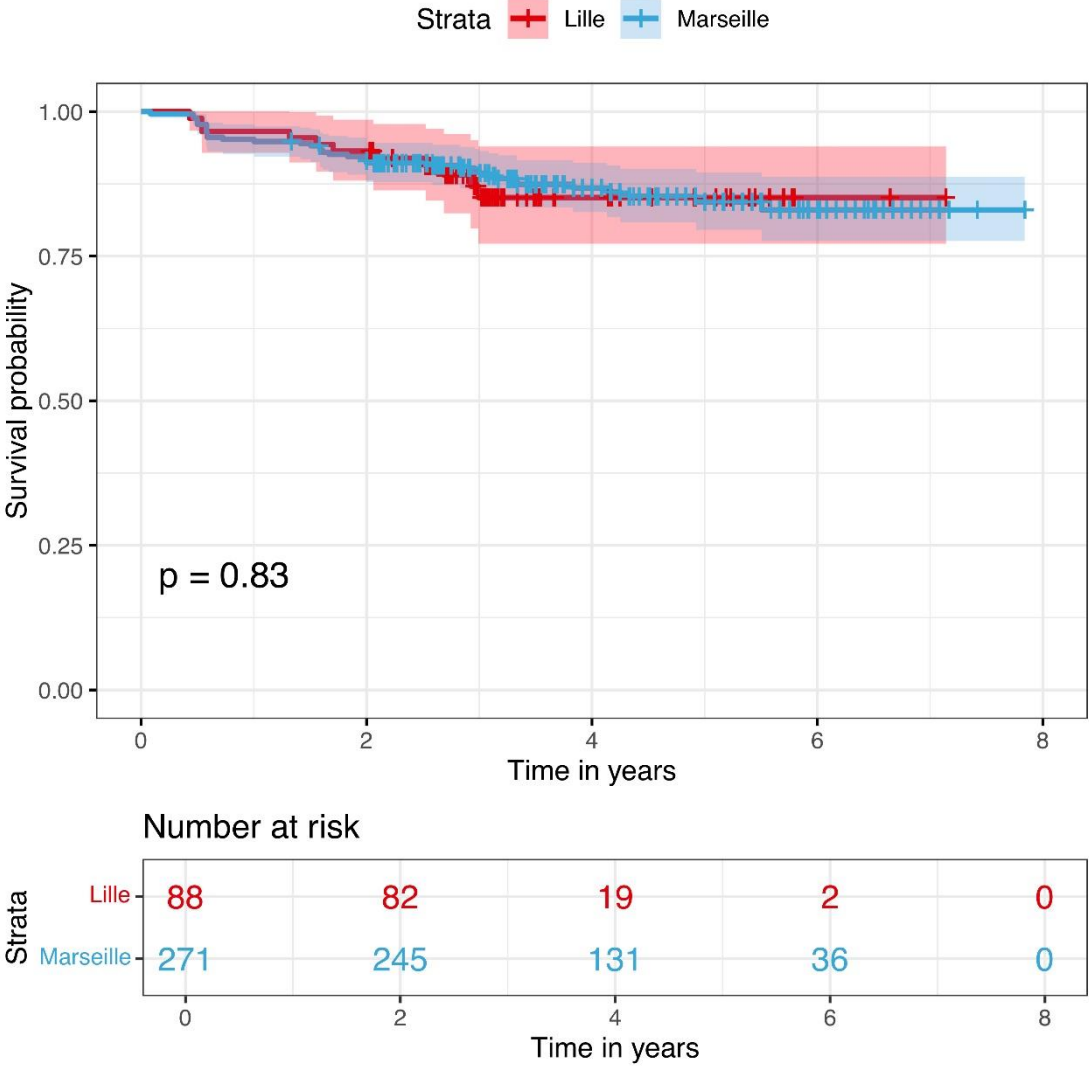
(A) Change of time since last RTX/OCR infusion during the follow up; (B) Distribution of time since last RTX/OCR infusion at the two centres

Figure 2. Serum IgG level in the two cohorts: 6 month standard-interval dosing cohort (Lille) and extended-interval dosing cohort (Marseille)



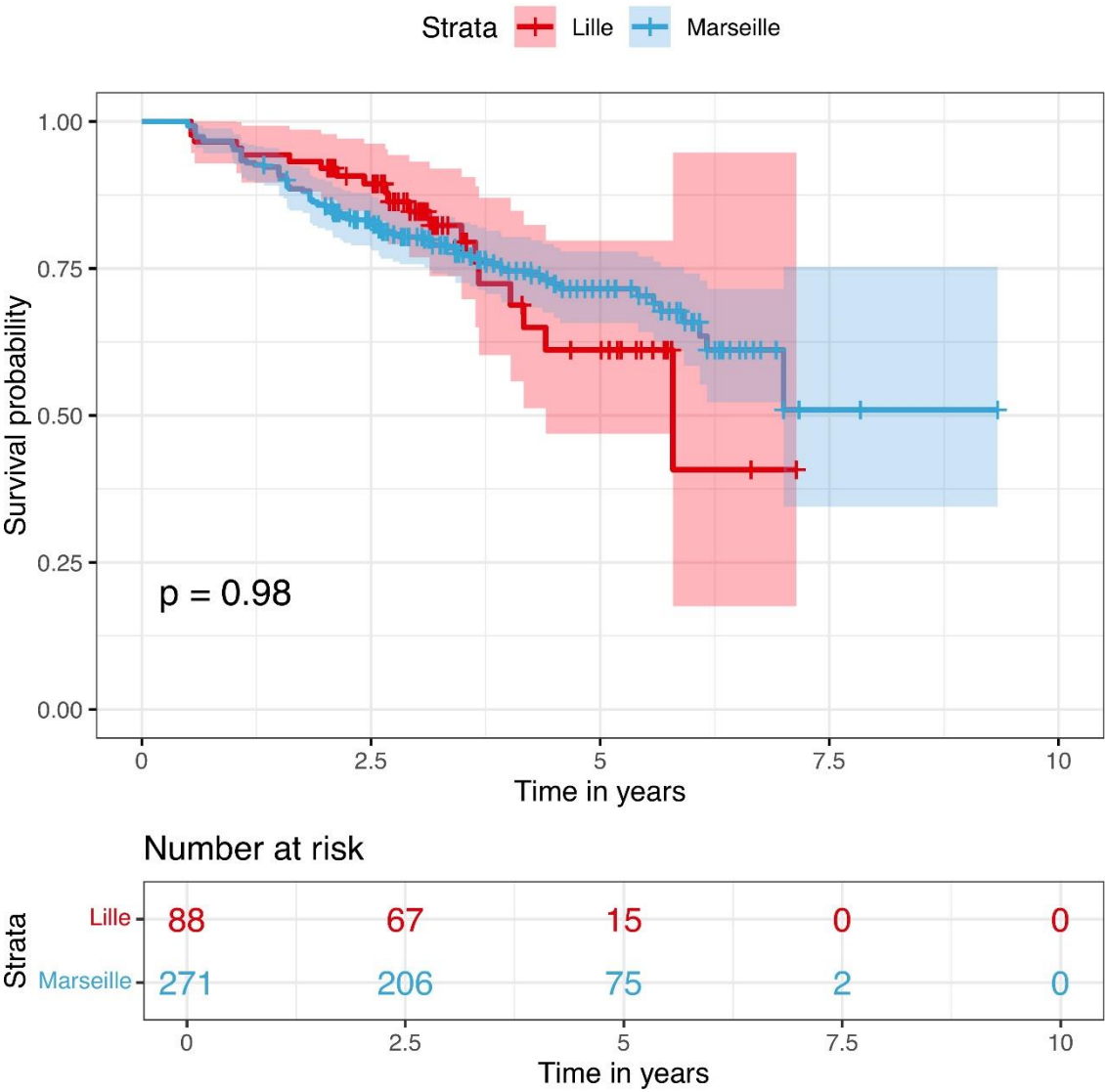
(A) Serum IgG level evolution during the follow-up, (B) change in serum IgG levels between two visits as a grouped by the time since last RTX/OCR infusion

Figure 3. Kaplan-Meier Curve illustrating the time until the first relapse after RTX/OCR initiation in the two cohorts: 6 month standard-interval dosing cohort (Lille) and extended-interval dosing cohort (Marseille)



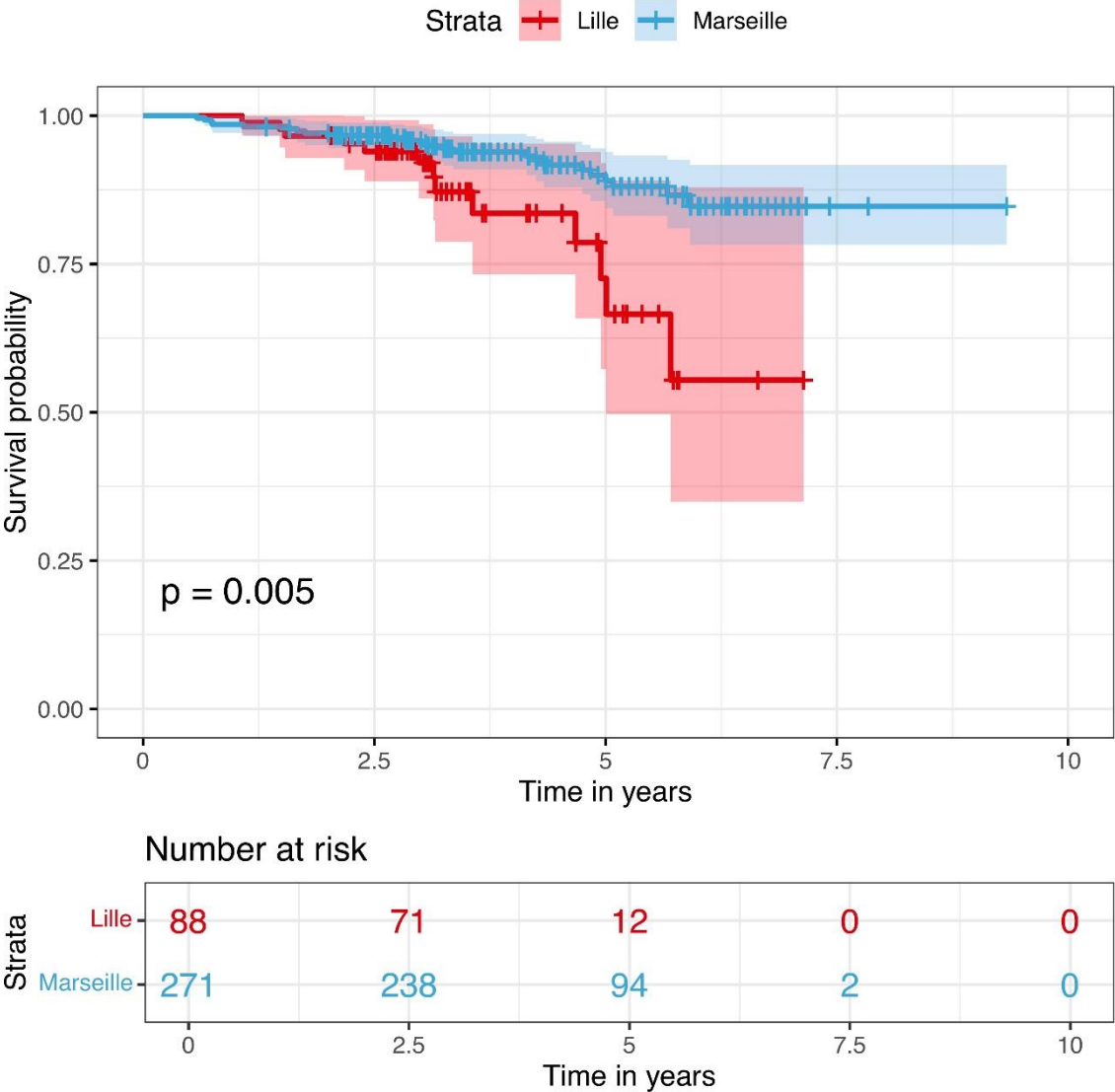
p-value from a log-rank test

Figure 4. Kaplan-Meier Curve illustrating the time until the sustained accumulation of disability event after RTX/OCR initiation in the two cohorts: 6 months standard-interval dosing cohort (Lille) and extended-interval dosing cohort (Marseille)



p-value from a log-rank test

Figure 5. Kaplan-Meier Curve illustrating the time until the first serious infectious event after RTX/OCR initiation in the two cohorts: 6 months standard-interval dosing cohort (Lille) and extended-interval dosing cohort (Marseille)



p-value from a log-rank test

Supplementary Table 1. Multivariate Cox proportional hazard models for recurrent relapse events in the two cohorts

<i>Variable</i>	<i>Beta (SE)</i>	<i>HR (95% CI)</i>	<i>p</i>
Delay since last RTX/OCR infusion (per month)	-0.03 (0.03)	0.97 (0.93, 1.02)	0.268
Age	-0.03 (0.02)	0.97 (0.95, 1.00)	0.045
SEX			
F (ref)	–	–	–
M	0.31 (0.31)	1.36 (0.76, 2.43)	0.297
EDSS score at last RTX/OCR infusion	0.06 (0.08)	1.06 (0.90, 1.25)	0.471
Number of previous RTX/OCR cycles	-0.34 (0.15)	0.71 (0.54, 0.93)	0.012
Immunosuppressive (IS) DMT prior to RTX/OCR initiation			
N (ref)	–	–	–
IS	0.57 (0.45)	1.78 (0.74, 4.24)	0.195

DMT: disease modifying therapy; immunosuppressive DMT included all DMT for multiple sclerosis except platform therapies.

Supplementary Table 2. Multivariate Cox proportional hazard models for recurrent sustained accumulation of disability events in the two cohorts

<i>Variable</i>	<i>Beta (SE)</i>	<i>HR (95% CI)</i>	<i>p</i>
Delay since last RTX/OCR infusion (per month)	-0.03 (0.01)	0.97 (0.95, 0.99)	0.010
Age	0.00 (0.01)	1.00 (0.98, 1.02)	0.922
SEX			
F (ref)	–	–	–
M	0.13 (0.19)	1.14 (0.77, 1.67)	0.511
EDSS score at last RTX/OCR infusion	0.20 (0.05)	1.22 (1.11, 1.35)	<0.001
Number of previous RTX/OCR cycles	-0.33 (0.08)	0.72 (0.60, 0.86)	<0.001
Immunosuppressor (IS) DMT prior to RTX/OCR initiation			
N (ref)	–	–	–
IS	-0.09 (0.24)	0.91 (0.53, 1.56)	0.735

DMT: disease modifying therapy; immunosuppressive DMT included all DMT for multiple sclerosis except platform therapies.

3. ARTICLE EN FRANÇAIS

Le schéma d'administration à intervalles prolongés des thérapies anti-CD20 est associé à un risque réduit d'infections sévères et à une diminution moindre des IgG dans la sclérose en plaques

Résumé

Objectif :

Évaluer le bénéfice potentiel de la réduction du risque d'infection grâce à un schéma d'administration à intervalle prolongé (ED) du rituximab/ocrelizumab (RTX/OCR) chez les personnes atteintes de sclérose en plaques rémittente (SEP-R).

Méthodes :

Nous avons analysé deux collectes de données prospectives structurées comprenant des personnes atteintes de sclérose en plaques rémittente (SEP-R) à qui ont été prescrits RTX/OCR dans deux centres utilisant des schémas d'administration à intervalles différents : un schéma d'administration à intervalle standard de 6 mois (SD) ou ED.

Résultats :

Les cohortes SD et ED comprenaient respectivement 88 et 271 personnes atteintes de sclérose en plaques rémittente (SEP-R), avec un âge moyen (SD) de 37,7 (9,8) et 40,2 (12,1) ans, un score EDSS médian (intervalle) de 2 (0-6,5) et 4 (0-8), une durée moyenne (SD) de traitement par RTX/OCR de 3,5 (1,3) et 4,4 (1,5) ans, et un intervalle moyen (SD) entre les perfusions de 6,4 (1,7) et 19,2 (11,9) mois. Après le début du traitement par RTX/OCR, les deux cohortes ne présentaient pas de différence en termes de délai avant la première rechute ($p=0,83$) ou de délai avant la première accumulation soutenue de handicap ($p=0,98$). Cependant, les deux groupes différaient en ce qui concerne le délai avant le premier événement infectieux grave (SIE), avec un délai plus court dans la cohorte SD ($p=0,005$). L'effet de la durée du traitement sur le niveau d'immunoglobuline G (IgG) était moins marqué dans la cohorte ED (Estimation = 0,15 gramme/litre par an de diminution moindre, IC 95 % 0,06, 0,23, $p=0,001$). Le modèle de Cox a indiqué qu'un niveau plus élevé d'IgG lors de la dernière visite était associé à un risque plus faible de SIE entre deux visites (HR=0,77 par gramme/litre d'IgG, IC 95 % 0,66, 0,91, $p=0,006$).

Conclusion :

Le schéma d'administration ED de RTX/OCR était associé à un risque réduit de SIE et à une diminution moindre des IgG sériques par rapport au schéma SD chez les personnes atteintes de sclérose en plaques rémittente (SEP-R), sans perte d'efficacité.

Introduction

Les thérapies de déplétion des cellules B, y compris le rituximab (RTX) et l'ocrelizumab (OCR), sont associées au risque le plus élevé d'infections parmi toutes les thérapies modifiant la maladie (DMT) pour la sclérose en plaques rémittente (SEP-R) (62,65). De plus, le traitement par RTX/OCR a été associé au risque le plus élevé de COVID-19 sévère chez les patients atteints de SEP-R (60,129,130).

L'hypogammaglobulinémie induite par RTX/OCR pourrait être l'un des facteurs contribuant à l'augmentation du risque d'infection associé à RTX/OCR. En effet, plusieurs études ont montré que les thérapies RTX/OCR administrées tous les 6 mois chez les patients atteints de SEP sont fréquemment associées à une diminution des niveaux d'IgG, avec ou sans hypogammaglobulinémie, et ont suggéré que le niveau d'IgG pourrait être associé au risque d'infection (63,64,72,82,91,101). D'autres mécanismes, tels que la lymphopénie B profonde chronique, qui pourrait limiter les interactions entre les cellules B et T lors de la réponse aux infections, pourraient également être impliqués dans la pathogenèse des infections associées au schéma d'administration à intervalles standards (SD) de RTX/OCR (80).

Des études récentes ont rapporté que l'efficacité de RTX/OCR dans la SEP-R peut être maintenue même si les intervalles entre les administrations sont prolongés au-delà de 6 mois – un concept permettant une repopulation significative des cellules B entre les perfusions (100,109,110,118,128,131–137). Conceptuellement, le schéma d'administration à intervalles prolongés (ED) de RTX/OCR pourrait réduire le risque d'infection associé à RTX/OCR chez les patients atteints de SEP, cependant cette hypothèse reste à prouver (138). Une étude récente réalisée sur un échantillon limité de patients atteints de SEP-R suivis pendant 12 mois a observé que l'ED de l'OCR (intervalle moyen de 46 semaines) était associé à une absence de diminution des IgG sériques, contrairement à un schéma SD de 6 mois qui était associé à une diminution significative des niveaux d'IgG (127). Cependant, cette étude n'a pas fourni de données sur l'impact du schéma d'administration sur le risque d'infection.

Dans cette étude, nous visons à déterminer l'effet potentiel du schéma d'administration à intervalles prolongés de RTX/OCR pour atténuer le risque d'événements infectieux graves (SIEs). Pour ce faire, nous avons réalisé une analyse rétrospective de deux collectes de données prospectives structurées comprenant des patients atteints de SEP-R à qui ont été prescrits RTX/OCR dans deux centres français de SEP utilisant soit un schéma SD, soit un schéma ED.

Méthodes

Protocole et participants

Nous avons réalisé une analyse rétrospective de deux collectes de données prospectives structurées, incluant des patients atteints de SEP-R qui ont été traités par RTX/OCR dans deux centres français spécialisés en SEP utilisant deux schémas d'administration différents. Le centre de SEP de Lille a utilisé jusqu'à la fin de 2022 un schéma d'administration à intervalles standards (SD) de 6 mois avec une évaluation clinique tous les 6 mois. Comme décrit précédemment, en 2018, le centre de SEP de Marseille a initié un changement de pratique clinique concernant le schéma d'administration utilisé pour RTX/OCR chez les patients atteints de SEP-R dans le but d'améliorer la sécurité (100). Tous les neurologues ont décidé de proposer à tous les patients un allongement de l'intervalle entre deux perfusions à au moins 12 mois, tout en maintenant les visites cliniques tous les 6 mois. En général, le schéma d'administration à intervalles prolongés (ED) a été proposé directement après l'induction du traitement ou après la première réinfusion à 6 mois. L'intervalle minimum de 12 mois était basé sur les résultats de l'étude pivotale de phase II de RTX dans la SEP-R, démontrant le maintien complet de l'efficacité du traitement à 12 mois après la perfusion (34). Le moment de la réinfusion après 12 mois était choisi par le médecin après avoir discuté de l'évaluation du risque-bénéfice avec le patient. Plusieurs facteurs ont été pris en compte lors de la discussion, y compris la repopulation périphérique des cellules B, l'activité de la maladie avant le début du traitement par RTX/OCR, l'existence d'un handicap résiduel et les infections précédentes.

Les deux centres ont inclus des patients ayant commencé RTX/OCR après janvier 2015 et ayant bénéficié d'au moins 24 mois de suivi depuis le début du traitement par RTX/OCR. Nous avons recueilli des informations démographiques incluant l'âge, le sexe, la durée de la maladie et les traitements antérieurs par DMT. Les patients étaient vus dans les deux centres tous les 6 mois pour une évaluation clinique. Tous les examens étaient réalisés par un neurologue du service et les événements infectieux graves (SIEs) étaient documentés. Les SIEs étaient définis comme

une gravité ≥ 3 selon les Critères de Terminologie Commun pour les Effets Indésirables v4.0 et étaient systématiquement rapportés dans le dossier médical. Les niveaux d'IgG sériques étaient mesurés avant le début du traitement par RTX/OCR et au moins tous les 6 mois. Le score de l'Échelle d'Atteinte Fonctionnelle Étendue (EDSS) était recueilli à chaque visite. Toutes les rechutes depuis la dernière visite étaient enregistrées. La rechute était considérée comme la survenue de signes neurologiques persistants > 24 heures, en l'absence de fièvre, d'infection ou d'autres phénomènes intercurrents.

Approbation éthique

Les auteurs ont obtenu l'approbation éthique de leurs comités de révision institutionnels (numéro d'approbation : PADS-21-60 pour Marseille et DEC21-347 pour Lille).

Analyse statistique

L'accumulation soutenue de handicap (SAD) a été évaluée selon les définitions suivantes : augmentation du score EDSS de 1,5 points si le dernier score EDSS était de 0, augmentation de 1 point si le score EDSS était de 1 à 5,5, ou augmentation de 0,5 point si le score EDSS était > 5,5 ; confirmée après au moins 6 mois. Les modèles de Cox proportionnels des risques pour les événements récurrents après le début du traitement par RTX/OCR ont été utilisés pour évaluer le risque de rechutes, de SAD et d'SIEs après le début du traitement par RTX/OCR. Pour tenir compte de la corrélation intra-individuelle des observations, nous avons inclus l'identifiant du patient comme variable de regroupement. Les changements longitudinaux, par exemple les niveaux d'IgG sériques, ont été analysés à l'aide de modèles linéaires à effets mixtes. Le test de Jonckheere-Terpstra a été utilisé pour explorer le changement des niveaux d'IgG sériques à travers les groupes ordonnés d'intervalles de réinfusion (0-6, 6-12, 12-18 et plus de 18 mois). R v4.0.2, incluant le package survival, a été utilisé pour l'analyse statistique, et $p < 0,05$ a été considéré comme statistiquement significatif.

Disponibilité des données

Toutes les données analysées au cours de cette étude seront partagées de manière anonymisée sur demande raisonnable d'un chercheur qualifié auprès de l'auteur correspondant.

Résultats

Population de l'étude

Un total de 359 patients atteints de SEP-R traités par RTX/OCR ont été inclus : 88 au centre de SEP de Lille (cohorte SD) et 271 au centre de SEP de Marseille (cohorte ED). Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont rapportées dans le Tableau 1. Au début du traitement par RTX/OCR, l'âge moyen (ET) des patients était de 37,7 (9,8) ans pour la cohorte SD et de 40,2 (12,1) ans pour la cohorte ED. Au début du traitement par RTX/OCR, la durée moyenne (ET) de la maladie était de 8,2 (7,2) ans pour la cohorte SD et de 11,2 (8,1) ans pour la cohorte ED. Le score médian (intervalle) de l'EDSS au départ était de 2 (0-6,5) pour la cohorte SD et de 4 (0-8) pour la cohorte ED. La durée moyenne (ET) de suivi après le début du traitement par RTX/OCR était de 3,5 (1,3) ans pour la cohorte SD et de 4,4 (1,5) ans pour la cohorte ED. Pendant cette période, le nombre moyen (ET) de cycles de RTX/OCR réalisés dans la cohorte SD et la cohorte ED était respectivement de 7,6 (2,3) et 4,8 (2,6), correspondant à un intervalle moyen (ET) entre les perfusions de 6,4 (1,7) et 19,2 (11,9) mois. Dans la cohorte ED, les intervalles moyens entre deux perfusions étaient plus courts pendant les deux premières années de traitement et ont progressivement augmenté par la suite (figure 1).

Évolution de la SEP pendant le traitement par RTX/OCR dans les deux cohortes

L'analyse des 2896 intervalles entre les visites a révélé 53 intervalles de visite avec des rechutes chez 48 sujets (13,5 %). Les deux cohortes ne différaient pas significativement en ce qui concerne le délai jusqu'à la première rechute ($p=0,83$, Figure 2). Le modèle de Cox pour les événements de rechute récurrents, incluant le délai depuis la dernière perfusion de RTX/OCR, l'âge, le sexe, le score EDSS à la dernière perfusion, le nombre de cycles précédents de RTX/OCR et les DMT immunosuppresseurs avant RTX/OCR, a indiqué que les facteurs associés au risque de rechute entre deux visites étaient le nombre de cycles précédents de RTX/OCR et l'âge (Tableau supplémentaire 1). Le risque de rechute entre deux visites diminuait avec l'augmentation du nombre de perfusions précédentes de RTX/OCR (HR=0,71, IC 95 % 0,54, 0,93, $p<0,012$) et avec l'âge plus avancé (HR=0,97, IC 95 % 0,97-1,00, $p<0,045$) (Tableau supplémentaire 1).

Les événements d'accumulation soutenue de handicap (SAD) ont été observés pour 129 des 2896 intervalles entre les visites chez 94 sujets (26 %). Il n'y avait pas de différence dans les estimations de courbe de survie entre les deux cohortes en ce qui concerne le délai jusqu'au

premier SAD ($p=0,98$, Figure 3). Le modèle de Cox pour les événements récurrents de SAD incluait le délai depuis la dernière perfusion de RTX/OCR, l'âge, le sexe, le score EDSS à la dernière perfusion de RTX/OCR, le nombre de perfusions précédentes de RTX/OCR et les DMT immunosuppresseurs avant RTX/OCR. Les facteurs associés au risque de SAD entre deux visites étaient le nombre de cycles précédents de RTX/OCR, le délai depuis la dernière perfusion de RTX/OCR et le score EDSS à la dernière perfusion de RTX/OCR (Tableau supplémentaire 2). Le risque de SAD entre deux visites diminuait avec le nombre de cycles précédents de RTX/OCR (HR=0,72, IC 95 % 0,60, 0,86, $p<0,01$) et le délai depuis la dernière perfusion de RTX/OCR (HR=0,97, IC 95 % 0,95, 0,99, $p<0,01$) (Tableau supplémentaire 2). Il est à noter que le délai depuis la dernière perfusion de RTX/OCR a augmenté dans la cohorte ED avec le temps écoulé depuis le début du traitement par RTX/OCR (Figure 1), ce qui pourrait expliquer l'association inverse trouvée entre le risque de SAD et le délai depuis la dernière perfusion. Le risque de SAD entre deux visites augmentait avec un score EDSS plus élevé à la dernière perfusion de RTX/OCR (HR=1,22, IC 95 % 1,11, 1,35, $p<0,001$) (Tableau supplémentaire 2).

Évolution des niveaux d'IgG pendant le traitement par RTX/OCR dans les deux cohortes

Au début du traitement par RTX/OCR, le niveau moyen d'IgG sériques était plus bas dans la cohorte ED comparé à la cohorte SD (Figure 1). À la fin du suivi (moyenne (ET) de 3,5 (1,3) ans pour la cohorte SD et de 4,4 (1,5) ans pour la cohorte ED), le niveau moyen d'IgG sériques était plus élevé dans la cohorte ED comparé à la cohorte SD (Figure 2). Pendant le suivi, les niveaux d'IgG sériques ont diminué en fonction du délai depuis le début du traitement par RTX/OCR (Estimation = -0,33 par an de traitement, IC 95 % -0,40, -0,27, $p<0,001$), avec l'âge plus avancé (Estimation = -0,02 par an, IC 95 % -0,02, -0,01, $p<0,001$) et étaient plus bas chez les hommes (Estimation = -0,36, IC 95 % -0,58, -0,14, $p=0,002$). L'interaction entre le centre et le temps écoulé depuis le début du traitement par RTX/OCR a montré que l'effet de la durée du traitement sur le niveau d'IgG sérique était plus faible dans la cohorte ED que dans la cohorte SD (Estimation = 0,15 g/L par an de suivi, IC 95 % -0,06, -0,23, $p=0,001$) (Figure 2 et Tableau 2). Nous avons également analysé les facteurs potentiels associés au changement du niveau d'IgG sérique entre deux visites consécutives. Le modèle incluait le délai depuis la dernière perfusion de RTX/OCR, l'âge, le sexe, le niveau d'IgG au début du traitement par RTX/OCR et les DMT immunosuppresseurs avant RTX/OCR. Les facteurs associés au changement du niveau d'IgG sérique depuis la dernière perfusion de RTX/OCR étaient le niveau d'IgG sérique au début du traitement par RTX/OCR et le temps écoulé depuis la dernière perfusion de

RTX/OCR (Tableau 3). Des niveaux plus élevés d'IgG sériques au moment du début du traitement par RTX/OCR étaient associés à une diminution plus marquée du niveau d'IgG sérique (Estimation = -0,12 g/L par g, IC 95 % -0,14, -0,10, $p < 0,001$). En revanche, un temps plus long depuis la dernière perfusion de RTX/OCR était associé à une diminution moins prononcée des niveaux d'IgG sériques depuis la dernière perfusion de RTX/OCR (Estimation = 0,01 g/L par mois, IC 95 % 0,00, -0,02, $p = 0,003$). L'analyse des changements moyens d'IgG depuis la dernière perfusion de RTX/OCR en fonction des différents délais depuis la dernière perfusion (807 intervalles ≤ 6 mois ; 1190 intervalles > 6 mois et ≤ 12 mois ; 382 intervalles > 12 mois et ≤ 18 mois et 517 intervalles > 18 mois) a montré une diminution du niveau moyen d'IgG uniquement pour les intervalles ≤ 6 mois (figure 2B). Le test de Jonckheere-Terpstra a montré une diminution plus faible des IgG avec l'augmentation du délai ($p < 0,001$).

Fréquence des SIEs pendant le traitement par RTX/OCR dans les deux cohortes

Nous avons observé 46 SIEs chez 37 sujets (10,5 %) (Tableau 4). Un patient est décédé en raison d'un COVID-19 sévère. Les deux cohortes différaient significativement en ce qui concerne les estimations de courbe de survie par rapport au délai jusqu'au premier SIE après le début du traitement par RTX/OCR, avec un délai plus court jusqu'au premier SIE dans la cohorte SD ($p = 0,005$) (Figure 5). Le modèle de Cox pour les SIEs récurrents, incluant le délai depuis la dernière perfusion de RTX/OCR, l'âge à la dernière perfusion de RTX/OCR, le sexe, le score EDSS à la dernière perfusion de RTX/OCR, le niveau d'IgG sérique à la dernière perfusion de RTX/OCR et les DMT immunosuppresseurs avant le début du traitement par RTX/OCR, a révélé que le niveau d'IgG sérique à la dernière perfusion de RTX/OCR était le seul facteur associé au risque d'SIE entre deux visites (Tableau 5). Un niveau plus élevé d'IgG sérique à la dernière perfusion de RTX/OCR était associé à un risque plus faible d'SIE entre deux visites (HR=0,77 par gramme d'IgG sérique, IC 95 % 0,66, 0,91, $p = 0,006$) (Tableau 5). La valeur médiane (intervalle) du dernier niveau d'IgG sérique avant l'SIE était de 6,8 g/L (4,7-14,1).

Discussion

La présente étude indique que l'ED de RTX/OCR chez les patients atteints de SEP-R est associée à un risque plus faible d'infections graves. Il est crucial de noter que cette étude

confirme que l'ED de RTX/OCR n'est pas associée à un risque plus élevé de rechute ou de progression du handicap chez les patients atteints de SEP-R par rapport au SD.

Plusieurs études récentes ont observé que l'ED de RTX/OCR chez les patients atteints de SEP-R n'est pas associée à une augmentation de l'activité de la maladie malgré une repopulation significative des cellules B entre deux perfusions (100,109,110,118,128,132–138). Nous montrons ici que le risque de rechute et de progression du handicap chez les patients atteints de SEP-R, avec un intervalle de dosage moyen supérieur à 12 mois, est similaire à celui des patients traités avec un intervalle de dosage standard de 6 mois. Ces résultats suggèrent que RTX/OCR pourrait agir comme une thérapie d'induction et que la déplétion continue et profonde des cellules B par la thérapie de maintien n'est pas nécessaire pour obtenir l'efficacité de RTX/OCR dans la SEP-R. Il est également important de noter que nous n'avons pas observé de réactivation clinique de la maladie chez les patients traités avec un intervalle prolongé juste après leur premier cycle de traitement, fournissant un autre argument en faveur d'un effet d'induction de RTX/OCR dans la SEP.

Dans la cohorte combinée de patients traités par RTX/OCR pendant une période moyenne de 4 ans, nous avons observé 46 SIEs chez 37 sujets (10,5 %). Comme rapporté précédemment chez les patients traités par des thérapies de déplétion des cellules B, les SIEs sont principalement représentées par des infections des voies respiratoires inférieures, avec 26 (56,5 %) événements incluant 12 (26 %) cas graves de COVID-19 ayant entraîné le décès d'un patient, 12 (26 %) cas de pneumonie et 2 (4,5 %) cas graves de grippe. Les infections des voies urinaires supérieures étaient les deuxièmes SIEs les plus fréquentes avec 5 (11 %) événements. Nous avons exploré les prédicteurs d'infections graves dans notre cohorte et avons trouvé que les niveaux d'IgG sériques étaient le meilleur facteur explicatif. Des associations entre le niveau d'IgG sérique et le risque d'infection ont été précédemment rapportées chez les patients atteints de SEP traités par RTX/OCR (63,64,72,82,91,101). De manière frappante, nous avons démontré ici une association avec la valeur absolue du niveau d'IgG sérique avant les SIE, suggérant que toute diminution du niveau d'IgG sérique impacte le risque de SIE en réduisant le niveau de protection du patient. Nous avons mis en évidence que le risque de SIE entre deux visites diminuait en moyenne de 24 % pour chaque gramme supplémentaire de niveau d'IgG sérique à la dernière visite. Ces résultats ont des implications cliniques majeures, car ils suggèrent que tout facteur induisant une diminution du niveau d'IgG sérique chez un patient pourrait potentiellement augmenter son propre risque de SIE. Cependant, bien qu'une diminution du niveau d'IgG puisse influencer le risque de SIE, il est important de noter que la moitié des SIEs se sont produites

chez des patients avec un niveau d'IgG inférieur à 7 g/L, ce qui indique que l'hypogammaglobulinémie pourrait être un facteur déterminant.

En comparant les deux cohortes traitées avec deux schémas différents (SD versus ED), nous avons trouvé que le délai jusqu'au premier SIE était significativement plus court chez les patients traités avec le SD. Le groupe traité avec le SD présentait un risque plus élevé de SIE malgré un âge plus jeune, un score EDSS plus bas et un niveau d'IgG sérique plus élevé au début du traitement par RTX/OCR. Cependant, la cohorte SD a montré une diminution plus rapide des niveaux d'IgG sériques tout au long du suivi par rapport à la cohorte ED. Cette diminution plus rapide des niveaux d'IgG sériques associée au SD pourrait expliquer le risque plus élevé de SIEs lié au schéma d'administration. Il est intéressant de noter que le moment où les courbes de survie du premier SIE pour les deux cohortes ont divergé (après environ 3 ans de traitement par RTX/OCR) correspondait étroitement au moment où les niveaux moyens d'IgG sériques de la cohorte SD sont devenus inférieurs à ceux de la cohorte ED.

Nous n'avons pas observé d'association entre un score EDSS plus élevé et le risque d'infection, comme précédemment rapporté dans de nombreuses études (63,64). Notamment, nous avons inclus dans la présente étude uniquement des patients atteints de SEP-R, avec un âge moyen inférieur à 40 ans et une faible incapacité (moyenne EDSS inférieure à 4). Ces caractéristiques expliquent probablement l'absence d'association trouvée ici entre EDSS et risque de SIEs, principalement en raison de la fréquence élevée des dysfonctionnements de la déglutition et des voies urinaires chez les patients avec des scores EDSS plus élevés inclus dans les études précédentes.

L'analyse du niveau de changement d'IgG sérique en fonction de l'intervalle depuis la dernière perfusion de RTX/OCR a montré que les niveaux d'IgG sériques diminuaient uniquement si le temps écoulé depuis la dernière perfusion était d'environ 6 mois. Lorsque l'intervalle était supérieur à 6 mois, les niveaux moyens d'IgG sériques étaient stables ou augmentaient pour les intervalles supérieurs à 18 mois. Cette découverte a des implications potentielles importantes pour la pratique clinique, suggérant qu'un ED limité de RTX/OCR pourrait déjà avoir un bénéfice en termes de sécurité. Cependant, la réduction de la diminution des IgG sériques pourrait ne pas être le seul mécanisme impliqué dans la réduction du risque de SIEs avec ED. En effet, d'autres mécanismes plus dépendants d'un ED plus long, tels qu'une repopulation substantielle des cellules B entre deux perfusions, pourraient être impliqués.

La présente étude présente plusieurs limitations. Tout d'abord, nous ne pouvons pas exclure des différences entre les deux centres en termes de collecte de données sur les SIEs. Cependant, nous nous attendons à une différence limitée dans la collecte des données sur les SIEs entre les

deux centres étant donné la gravité de ces événements, qui sont généralement rapportés systématiquement. De plus, la diminution plus importante du niveau d'IgG sérique observée dans le groupe traité avec le SD et l'association trouvée entre le niveau d'IgG sérique et le risque de SIEs plaident en faveur d'un impact direct des deux schémas de dosage plutôt que d'un biais lié aux effets des centres. Deuxièmement, les tailles d'échantillon étaient limitées, en particulier pour la cohorte SD.

La présente étude observationnelle plaide en faveur d'un bénéfice en termes de sécurité de l'ED de RTX/OCR chez les patients atteints de SEP-R, réduisant de manière significative le risque de SIEs et la diminution des IgG. Ces résultats doivent être confirmés par de futurs essais cliniques randomisés.

Tableau 1. Statistiques descriptives des deux cohortes : administration à intervalle standard de 6 mois (Lille) et administration à intervalle prolongé (Marseille) de RTX/OCR

	Cohorte de Lille (SD) N = 88	Cohorte de Marseille (ED) N = 271
Sexe, F/M	55 (62.5%)/33 (37.5%)	193 (71.2%)/78 (28.8%)
Âge, moyenne (SD); années	37.7 (9.8)	40.2 (12.1)
Durée de la maladie, moyenne (SD); années	8.2 (7.2)	11.2 (8.1)
DMT avant RTX/OCR	FING: 24 (27.3%), TRF: 14 (15.9%); DMF: 12 (13.6%); immunomodulateurs : 10 (11.4%); NTZ: 9 (10.2%); autre : 1 (1.1%), pas de DMT: 18 (20.5%)	FING: 106 (39.1%); NTZ: 81 (29.9%); immunomodulateurs : 12 (4.4%); DMF: 7 (2.6%); TRF: 11 (4.1%); autre : 24 (8.9%); pas de DMT: 30 (11.1%)
EDSS au début du traitement par RTX/OCR; médiane [intervalle]	2 [0-6.5]	4 [0-8]
Niveau sérique d'IgG au début du traitement par RTX/OCR, Moyenne (SD); gramme/litre	10.4 (2.8)	9.1 (2.1)
Suivi après le début du traitement par RTX/OCR, moyenne (SD); années	3.5 (1.3)	4.4 (1.5)
Intervalle entre les perfusions de RTX/OCR, moyenne (SD); mois	6.4 (1.7)	19.2 (11.9)

Nombre de cycles de RTX/OCR depuis le début du traitement, médiane [intervalle]	7 [4-14]	5 [1-15]
--	----------	----------

SD : administration à intervalle standard ; ED : administration à intervalle prolongé ; DMT : disease modifying therapy ; FING : fingolimod ; NTZ : natalizumab ; DMF : diméthylfumarate ; TRF : tériflunomide.

Tableau 2. Modèle linéaire à effets mixtes pour le taux d'IgG sérique pendant le traitement RTX/OCR dans les deux cohortes

<i>Prédicteurs</i>	<i>Taux d'IgG sérique</i>		
	<i>Estimations</i>	<i>IC</i>	<i>p</i>
(Intercept)	11.21	10.66 – 11.76	<0.001
Centre [cohorte ED]	-1.32	-1.81 – -0.84	<0.001
Délai depuis l'initiation de RTX/OCR	-0.33	-0.40 – -0.27	<0.001
Âge	-0.02	-0.02 – -0.01	<0.001
Sexe [M]	-0.36	-0.58 – -0.14	0.002
Centre [cohorte ED] × délai depuis l'initiation de RTX/OCR	0.15	0.06 – 0.23	0.001

Tableau 3. Modèle linéaire à effets mixtes pour la variation du taux d'IgG sérique entre deux visites pendant le traitement RTX/OCR dans les deux cohortes

<i>Prédicteurs</i>	<i>Variation du taux d'IgG sérique entre deux visites</i>		
	<i>Estimations</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
(Intercept)	1.10	0.76 – 1.44	<0.001
Taux d'IgG sérique à l'initiation de RTX/OCR	-0.12	-0.14 – -0.10	<0.001
Délai depuis la dernière perfusion de RTX/OCR	0.01	0.00 – 0.02	0.003
Âge	-0.00	-0.01 – 0.00	0.398
Sexe [M]	-0.05	-0.18 – 0.07	0.408
Traitement immunosuppresseur (IS) avant l'initiation de RTX/OCR	-0.08	-0.23 – 0.06	0.255

DMT: *disease modifying therapy*; DMT immunosuppresseurs incluent tous les DMT pour la SEP à l'exception des immunomodulateurs (interferon bêta, acetate de glatiramère)

Tableau 4. Type d'événements infectieux graves pendant RTX/OCR dans les deux cohortes

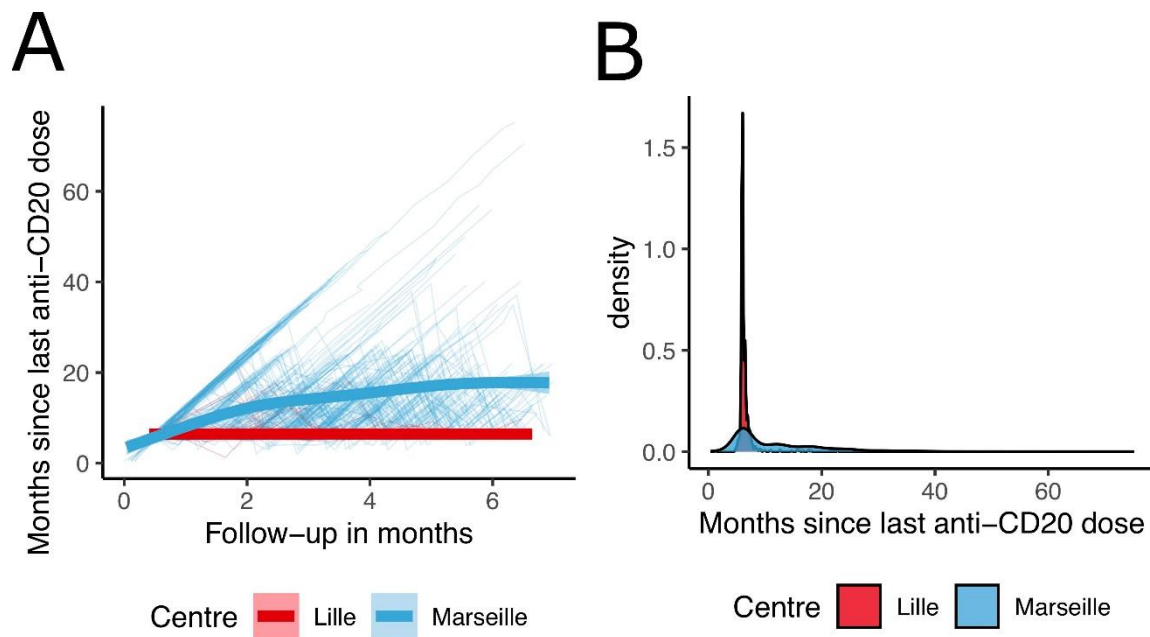
Type d'évènement infectieux grave	Episodes
COVID-19 sévère	12 (26%)
Pneumonie	12 (26%)
Infection des voies urinaires supérieures	5 (11%)
Syndrome infectieux sévère non localisé	3 (6.5%)
Infection ostéoarticulaire	3 (6.5%)
Infection nécrosante de la gorge impliquant les tissus mous	2 (4.5%)
Grippe sévère	2 (4.5%)
Infections abdominales	2 (4.5%)
Infection cutanée sévère	1 (2%)
Zona disséminé	1 (2%)
Infection génitale sévère	1 (2%)
Infection dentaire nécrosante	1 (2%)
Myocardite virale	1 (2%)
Total	46

Tableau 5. Modèles de risque proportionnel de Cox multivariés pour les événements infectieux graves récurrents dans les deux cohortes

	<i>Bêta (SE)</i>	<i>HR (95% CI)</i>	<i>p</i>
Délai depuis la dernière perfusion de RTX/OCR (en mois)	-0.01 (0.02)	0.99 (0.96, 1.03)	0.705
Âge à la dernière perfusion de RTX/OCR (en années)	0.00 (0.02)	1.00 (0.97, 1.04)	0.844
Sexe			
F (ref)	–	–	–
M	0.33 (0.34)	1.38 (0.71, 2.70)	0.340
Taux sérique d'IgG lors de la dernière perfusion de RTX/OCR (en gramme/litre)	-0.26 (0.08)	0.77 (0.66, 0.91)	0.002
Score EDSS lors de la dernière perfusion de RTX/OCR	0.07 (0.10)	1.08 (0.89, 1.30)	0.454
DMT immunosuppresseur (IS) avant l'initiation de RTX/OCR			
N (ref)	–	–	–
IS	1.12 (0.73)	3.06 (0.72, 12.88)	0.128

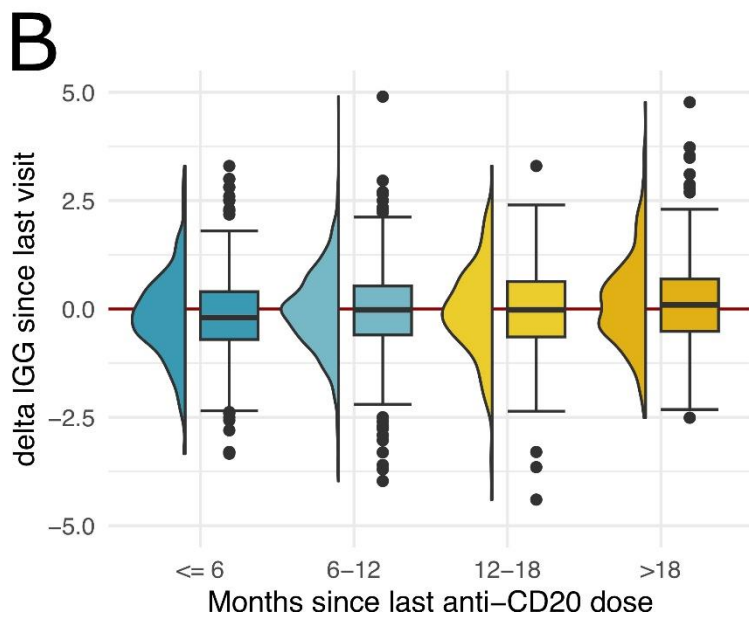
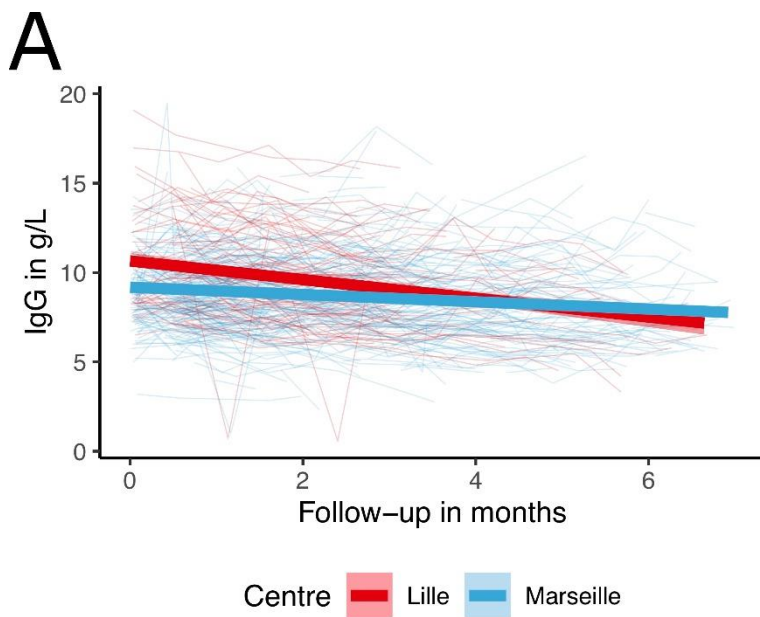
DMT: *disease modifying therapy*; DMT immunosuppresseurs incluent tous les DMT pour la SEP à l'exception des immunomodulateurs (interferon bêta, acétate de glatiramère)

Figure 1. Intervalles de traitement dans les deux cohortes : cohorte avec schéma d'administration standard de 6 mois (Lille) et cohorte avec schéma d'administration prolongé (Marseille)



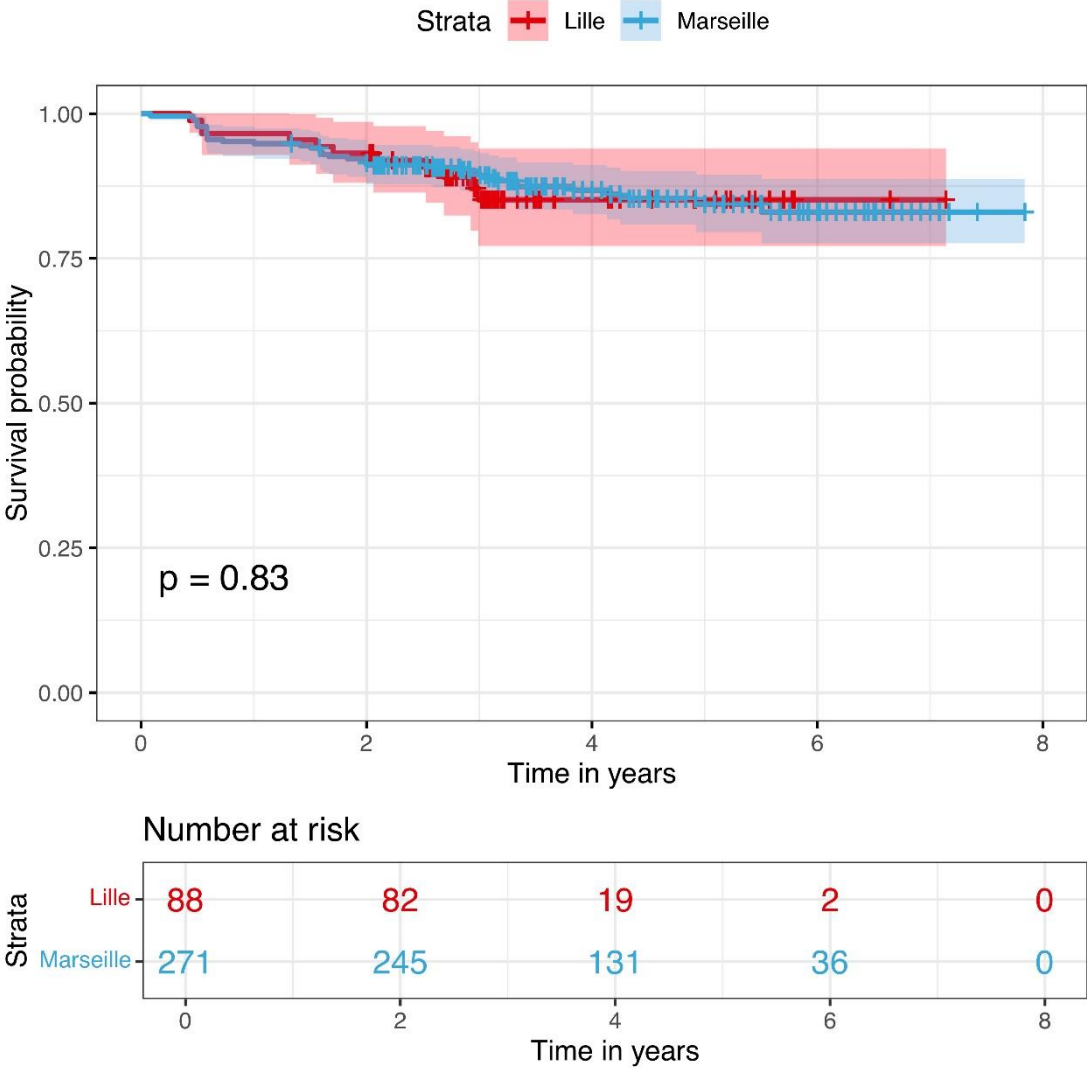
(A) Changement du temps écoulé depuis la dernière perfusion de RTX/OCR pendant le suivi ; (B) Distribution du temps écoulé depuis la dernière perfusion de RTX/OCR dans les deux centres

Figure 2. Niveau d'IgG sériques dans les deux cohortes : cohorte avec schéma d'administration standard de 6 mois (Lille) et cohorte avec schéma d'administration prolongé (Marseille)



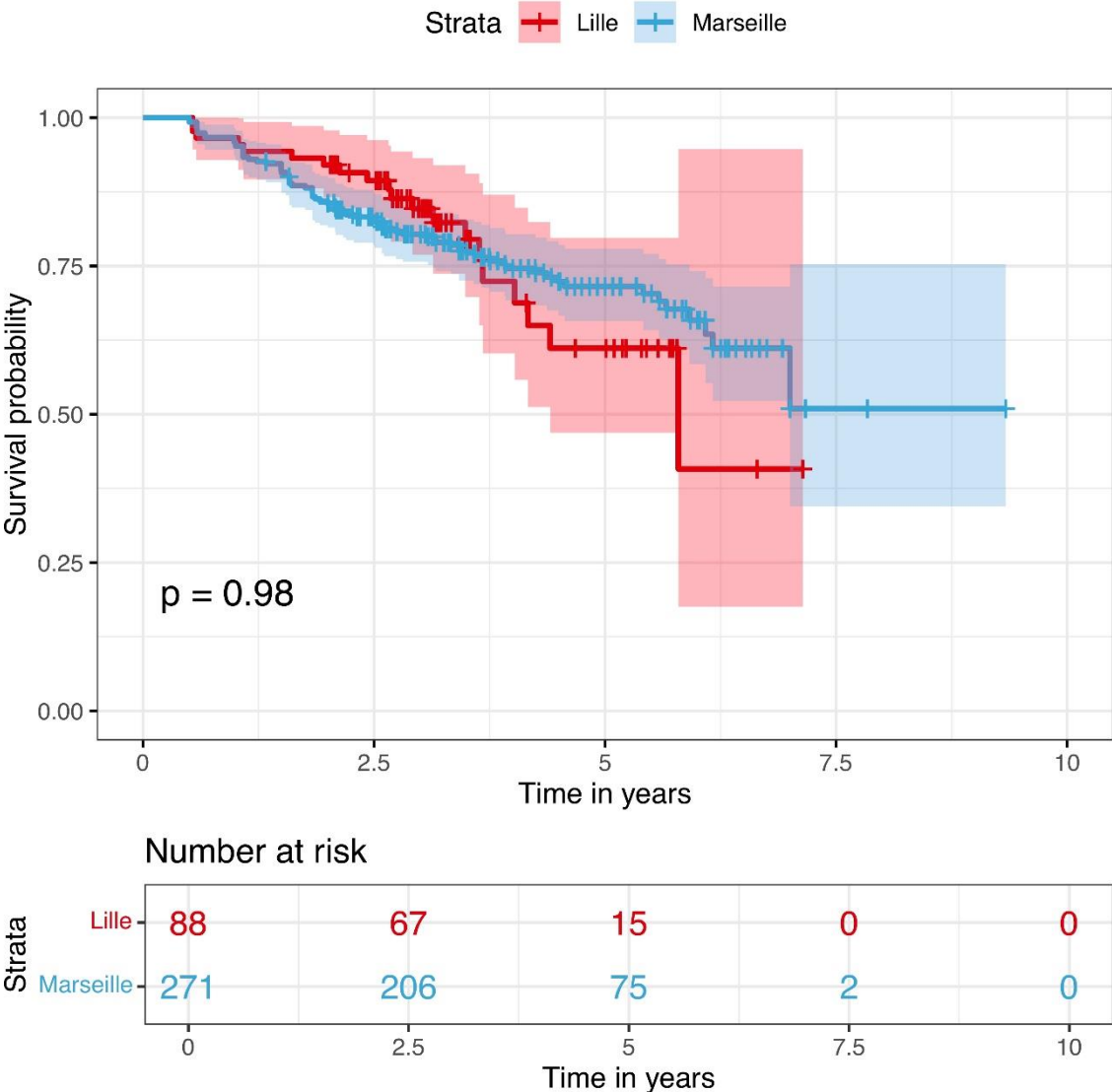
(A) Évolution du niveau d'IgG sériques pendant le suivi ; (B) Changement des niveaux d'IgG sériques entre deux visites regroupé par le temps écoulé depuis la dernière perfusion de RTX/OCR

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier illustrant le temps jusqu'au à la première rechute après l'initiation de RTX/OCR dans les deux cohortes : cohorte avec schéma d'administration standard de 6 mois (Lille) et cohorte avec schéma d'administration prolongé (Marseille)



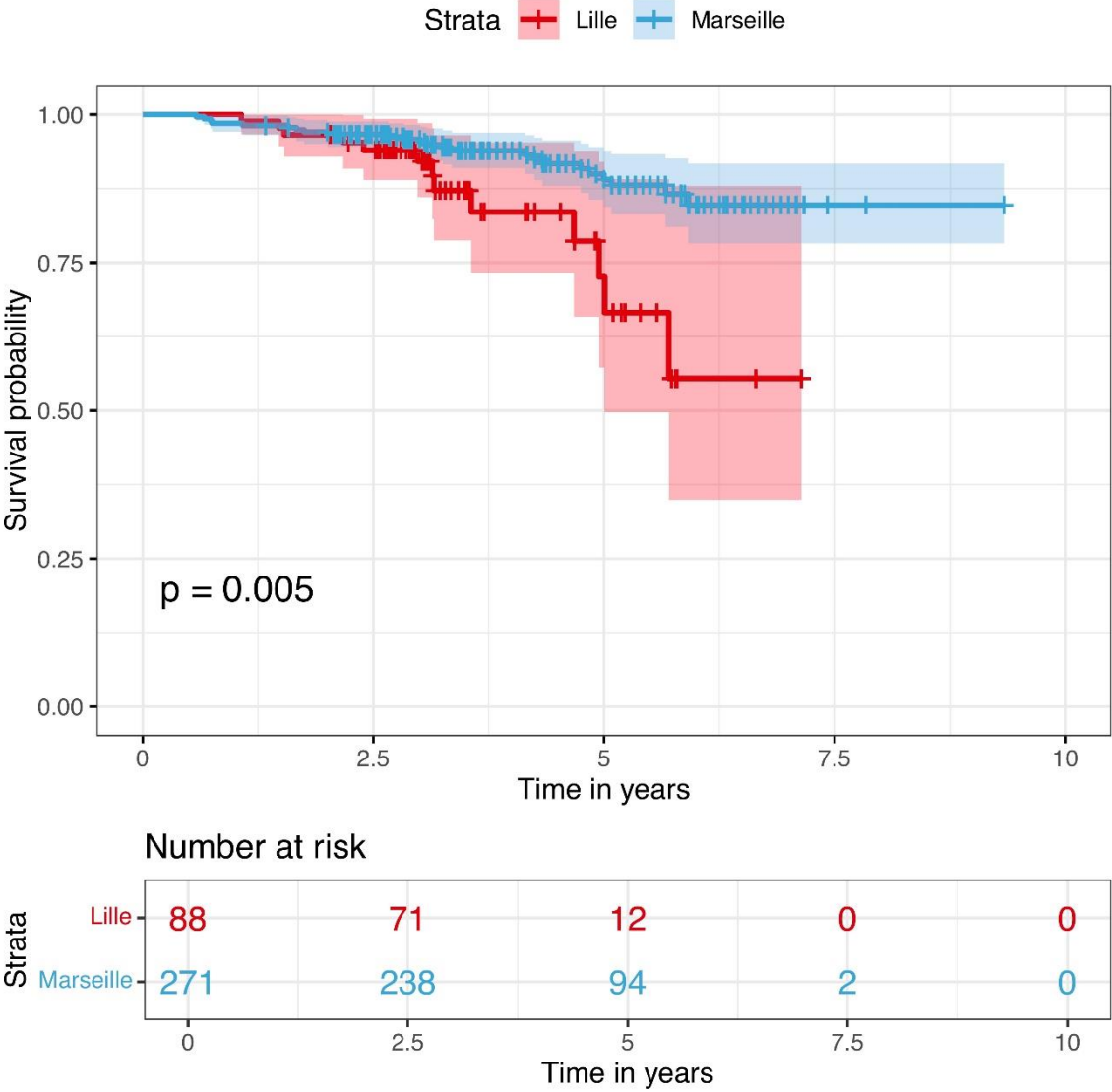
p-value d'un test de log-rank

Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier illustrant le temps jusqu'à l'accumulation soutenue de handicap après l'initiation de RTX/OCR dans les deux cohortes : cohorte avec schéma d'administration standard de 6 mois (Lille) et cohorte avec schéma d'administration prolongé (Marseille)



p-value d'un test de log-rank

Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier illustrant le temps jusqu'au premier événement infectieux grave après l'initiation de RTX/OCR dans les deux cohortes : cohorte avec schéma d'administration standard de 6 mois (Lille) et cohorte avec schéma d'administration prolongé (Marseille)



p-value d'un test de log-rank

Tableau Supplémentaire 1. Modèles de risque proportionnel de Cox multivariés pour les événements de rechute récurrents dans les deux cohortes

<i>Variable</i>	<i>Bêta (SE)</i>	<i>HR (95% CI)</i>	<i>p</i>
Délai depuis la dernière perfusion de RTX/OCR (en mois)	-0.03 (0.03)	0.97 (0.93, 1.02)	0.268
Âge	-0.03 (0.02)	0.97 (0.95, 1.00)	0.045
Sexe			
F (ref)	–	–	–
M	0.31 (0.31)	1.36 (0.76, 2.43)	0.297
Score EDSS score lors de la dernière perfusion de RTX/OCR	0.06 (0.08)	1.06 (0.90, 1.25)	0.471
Nombre de cycles précédents de RTX/OCR	-0.34 (0.15)	0.71 (0.54, 0.93)	0.012
DMT immunosuppresseur (IS) avant l'initiation de RTX/OCR			
N (ref)	–	–	–
IS	0.57 (0.45)	1.78 (0.74, 4.24)	0.195

DMT: *disease modifying therapy*; DMT immunosuppresseurs incluent tous les DMT pour la SEP à l'exception des immunomodulateurs (interferon bêta, acetate de glatiramère)

Tableau Supplémentaire 2. Modèles de risque proportionnel de Cox multivariés pour l'accumulation soutenue de handicap dans les deux cohortes

<i>Variable</i>	<i>Bêta (SE)</i>	<i>HR (95% CI)</i>	<i>p</i>
Délai depuis la dernière perfusion de RTX/OCR (en mois)	-0.03 (0.01)	0.97 (0.95, 0.99)	0.010
Âge	0.00 (0.01)	1.00 (0.98, 1.02)	0.922
Sexe			
F (ref)	–	–	–
M	0.13 (0.19)	1.14 (0.77, 1.67)	0.511
Score EDSS lors de la dernière perfusion de RTX/OCR	0.20 (0.05)	1.22 (1.11, 1.35)	<0.001
Nombre de cycles précédents de RTX/OCR	-0.33 (0.08)	0.72 (0.60, 0.86)	<0.001
DMT immunosuppresseur (IS) avant l'initiation de RTX/OCR			
N (ref)	–	–	–
IS	-0.09 (0.24)	0.91 (0.53, 1.56)	0.735

DMT: *disease modifying therapy*; DMT immunosuppresseurs incluent tous les DMT pour la SEP à l'exception des immunomodulateurs (interferon bêta, acetate de glatiramère)

4. DISCUSSION

Aujourd'hui, les traitements anti-CD20 se distinguent par leur efficacité remarquable contre la sclérose en plaques, réussissant à supprimer efficacement l'activité inflammatoire de la maladie. Grâce aux traitements de haute efficacité, l'évolution naturelle de la maladie a considérablement changé, marquée par une diminution significative des rechutes et l'absence d'accumulation du handicap. Cependant, les effets secondaires tels que les infections et l'hypogammaglobulinémie, demeurent une préoccupation majeure, d'autant plus que ces traitements sont administrés à des patients présentant des facteurs de risques d'infections pulmonaires et urinaires. Pour certains patients, le risque infectieux est si important que l'interruption du traitement s'avère indispensable. La considération de ce risque est primordiale dans cette maladie chronique où le traitement devra être poursuivi toute la vie du patient. L'équipe de Corboy et al. (139) s'est questionnée sur la possibilité d'un arrêt du traitement de fond chez les patients SEP-RR de plus de 55 ans avec une maladie très peu active, sans rechute clinique récente ni d'activité IRM. Leur étude multicentrique randomisée DISCOMS, qui portait sur des patients sous traitement de moyenne et de haute efficacité, n'a pas permis de montrer la non-infériorité d'une stratégie d'arrêt du traitement en comparaison à la poursuite du traitement de fond. Ces conclusions renforcent la nécessité de rechercher des solutions visant à limiter le risque d'effets secondaires de ces traitements qui devront être poursuivis tout au long de la vie des patients.

L'inquiétude concernant le risque infectieux semble également inclure une préoccupation associée au risque d'hypogammaglobulinémie, car comme nous l'avons vu dans l'introduction, les deux semblent être liés (53,63,72,82,83). L'hypothèse étant que le risque infectieux serait expliqué au moins en partie par l'hypogammaglobulinémie secondaire aux anti-CD20. Les résultats de notre étude vont dans le sens de cette hypothèse. Nous avons constaté que des niveaux plus bas d'IgG sériques étaient le meilleur facteur explicatif des infections graves. Nous avons montré une association entre la valeur absolue du niveau d'IgG sériques et la survenue d'une infection grave. Dans notre étude, le risque d'infection grave entre deux visites diminuait de 24% en moyenne pour chaque gramme de sérum IgG supplémentaire au moment de la dernière visite. De même, les courbes de survies concernant le premier événement infectieux grave des deux cohortes ont commencé à diverger environ trois ans après le début du traitement par RTX/OCR ; cela coïncide avec le moment où les niveaux moyens de sérum d'IgG de la cohorte avec schéma posologique standard sont devenus inférieurs à ceux de la cohorte avec schéma posologique étendu. Nous avons aussi montré que ce risque d'infection

sévère était associé à la valeur brute du niveau d'IgG sérique et non à l'existence d'une hypogammaglobulinémie, suggérant que toute diminution du niveau d'IgG sérique aurait un impact sur le risque d'infection sévère en réduisant le niveau de protection du patient.

La piste explorée dans cette étude pour limiter ce risque infectieux et limiter la diminution des IgG sériques est **l'extension de l'intervalle de perfusion** (moyenne de 19,2 mois). Nous avons étudié l'impact de l'espacement des cures de RTX et OCR sur l'activité de la maladie, le risque infectieux sévère et les taux d'IgG. L'étude a confirmé dans un premier temps qu'un schéma d'administration étendu **n'était pas associé à un risque accru de rechute ni de progression du handicap** chez les patients SEP-RR comparativement au schéma d'administration standard de 6 mois, ce qui confirme le profil de sécurité de cette stratégie. Puis nous avons montré que l'administration espacée de RTX et OCR était associée à un **risque moindre d'infection grave**. Concernant la variation du niveau d'IgG sérique, nous avons montré qu'il diminuait depuis la dernière perfusion de RTX/OCR seulement si le délai depuis la dernière perfusion était égal ou inférieur à 6 mois. Nous avons aussi observé que **le niveau moyen d'IgG sérique était stable ou augmentait pour un intervalle de perfusions supérieur à 18 mois**. L'ensemble de ces résultats confirme que cette stratégie d'espacement thérapeutique fonctionne sur le risque d'infection grave et sur la diminution du taux d'IgG sérique des patients.

La question clé concernant cette stratégie est de déterminer à quel intervalle de temps il convient d'espacer les cures de RTX et OCR. Notre étude n'a pas permis de répondre à cette question, et il est vraisemblable que la réponse puisse dépendre de chaque patient. Une observation prometteuse de nos résultats est que le niveau d'IgG sérique ne diminuait que lorsque l'espacement entre les perfusions était de 6 mois ou moins. Ce constat suggère qu'un espacement limité pourrait déjà avoir un bénéfice en termes de sécurité. Dans le centre de SEP de Marseille, la discussion d'une nouvelle perfusion de RTX/OCR reposait pour chaque patient, sur plusieurs facteurs notamment la repopulation des lymphocytes B, l'activité de la maladie avant l'initiation des anti-CD20, l'existence d'un handicap résiduel et le risque infectieux du patient.

Comme mentionné dans l'introduction, le handicap physique, souvent évalué par le score EDSS, a fréquemment été identifié comme un facteur expliquant le risque infectieux. Dans notre étude, le seul facteur explicatif des infections retrouvé est le niveau d'IgG lors de la dernière perfusion, l'association avec le score EDSS n'étant pas significative. Ce résultat peut

s'expliquer par le jeune âge des patients inclus dans cette étude et leur faible score EDSS à l'initiation du traitement par RTX/OCR.

Notre étude présente des limites. En premier lieu, l'analyse a été réalisée d'une manière rétrospective et nous ne pouvons pas exclure des différences entre les deux centres lors du recueil de données, en particulier en ce qui concerne le recueil des infections. Une variation dans la qualité du recueil des infections entre Lille et Marseille pourrait influencer nos résultats, en biaisant la différence observée. Cependant, il est rassurant de noter que nous avons analysé uniquement les infections graves dans cette étude, définies comme des événements de grade ≥ 3 selon les Critères Terminologiques Communs pour les Événements Indésirables. Ces infections graves sont des événements marquants en pratique clinique et elles sont systématiquement consignées dans les dossiers médicaux. Un autre élément rassurant est que cette différence a été observée malgré des patients plus âgés à Marseille avec des taux d'IgG plus bas à l'initiation du traitement. De plus, nos résultats sont concordants avec les données de la littérature et l'association trouvée entre le niveau d'IgG sérique et le risque d'infections graves plaident en faveur d'un impact des deux stratégies thérapeutiques.

La survenue de la pandémie de Covid-19 pendant la période d'observation a pu jouer un rôle important en accentuant la différence observée sur les taux d'infections, en raison de l'augmentation de la fréquence des événements infectieux. Comme mentionné précédemment, les patients SEP traités par anti-CD20 sont à risque de Covid grave. Toutefois, nous pouvons supposer que la prévalence du Covid-19 a été similaire dans les deux groupes de patients étudiés. Il est important de souligner que nous ne pouvons pas exclure comme facteur confondant le fait que les patients de Marseille, ayant reçu des administrations espacées d'anti-CD20, ont probablement eu une meilleure réponse au vaccin contre le Covid-19. Cette meilleure réponse vaccinale pourrait les avoir mieux protégés contre les formes graves de l'infection. Cet élément doit être pris en compte, d'autant plus que les formes graves de Covid-19 représentent 26 % des épisodes infectieux sévères observés dans notre étude.

Enfin, notre étude étant observationnelle, nous ne pouvons pas exclure les biais qui lui sont inhérents tels que les difficultés à établir la séquence temporelle des événements et la limite potentielle de fiabilité des données.

5. CONCLUSION

Le rituximab et l'ocrelizumab sont au centre de la stratégie de haute efficacité, aujourd'hui privilégiée pour traiter les patients atteints de sclérose en plaques rémittentes-récurrentes. Bien que leur efficacité sur la maladie soit indéniable, ils présentent un risque non négligeable d'hypogammaglobulinémie et d'infections graves, ce qui compromet leur utilisation selon le schéma posologique actuel de perfusions tous les 6 mois. Ce schéma est historique, mais la durée réelle de l'efficacité du RTX et de l'OCR sur l'activité de la maladie est incertaine. Des études récentes suggèrent que leur effet pourrait se prolonger entre 18 et 24 mois, bien que cette temporalité puisse varier selon les patients (34,100,115,118,140,141).

Cette étude est l'aboutissement d'une réflexion sur le traitement par RTX et OCR de ces patients SEP-RR dans le centre de maladies inflammatoires du cerveau et de la moelle épinière du CHU de Marseille. Face à ce risque infectieux trop élevé, le schéma posologique du traitement par RTX ou OCR a été étendu entre 12 et 24 mois en moyenne. Cette extension a été guidée par des caractéristiques individuelles de chaque patient comprenant sa repopulation lymphocytaire, l'activité de sa maladie avant l'instauration des anti-CD20, son handicap et son risque infectieux.

Dans cette présente étude, nous avons comparé l'activité de la maladie, le risque d'infections sévères et les taux d'IgG sériques d'une population de patients marseillais SEP-RR traités avec un schéma d'administration étendu de RTX et d'OCR avec une population de patients lillois SEP-RR traités selon un schéma d'administration standard de RTX et d'OCR. Nous avons montré que le **schéma d'administration étendu réduisait significativement le risque d'infection sévère et le risque de diminution des IgG**, sans reprise d'activité de la maladie ni progression du handicap.

Cette stratégie semble être une voie prometteuse pour aborder les préoccupations entourant la sécurité de l'utilisation du rituximab et de l'ocrelizumab chez les patients SEP-RR et nécessite une validation par des essais cliniques randomisés. Enfin, bien que l'instauration d'un espacement thérapeutique nous semble essentielle, il est indispensable de préciser ses modalités qui demeurent encore indéterminées à ce jour. La recherche de biomarqueurs immunologiques prédictifs d'une reprise de l'activité inflammatoire de la maladie semble être la piste la plus pertinente.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 1 déc 2020;133(12):1380-1390.e2.
2. Amin M, Hersh CM. Updates and Advances in Multiple Sclerosis Neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag.* 1 févr 2023;13(1):47-70.
3. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 1 mars 2006;129(3):606-16.
4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology.* 15 juill 2014;83(3):278-86.
5. Bar-Or A, Li R. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. *Lancet Neurol.* juin 2021;20(6):470-83.
6. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):179-99.
7. Ward M, Goldman MD. Multiple sclerosis and related disorders.
8. Arneth BM. Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 25 juin 2019;16:128.
9. Van Langelaar J, Rijvers L, Smolders J, Van Luijn MM. B and T Cells Driving Multiple Sclerosis: Identity, Mechanisms and Potential Triggers. *Front Immunol.* 8 mai 2020;11:760.
10. Cencioni MT, Mattoscio M, Magliozzi R, Bar-Or A, Muraro PA. B cells in multiple sclerosis - from targeted depletion to immune reconstitution therapies. *Nat Rev Neurol.* juill 2021;17(7):399-414.
11. de Sèze J, Maillart E, Gueguen A, Laplaud DA, Michel L, Thouvenot E, et al. Anti-CD20 therapies in multiple sclerosis: From pathology to the clinic. *Front Immunol.* 23 mars 2023;14:1004795.
12. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* févr 2018;17(2):162-73.
13. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 20 sept 2012;367(12):1087-97.
14. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 20 sept 2012;367(12):1098-107.
15. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 4 févr 2010;362(5):387-401.

16. Harding K, Williams O, Willis M, Hrastelj J, Rimmer A, Joseph F, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 1 mai 2019;76(5):536-41.
17. Ontaneda D, Tallantyre EC, Raza PC, Planchon SM, Nakamura K, Miller D, et al. Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: The DELIVER-MS study protocol. *Contemp Clin Trials.* 1 août 2020;95:106009.
18. Spelman T, Magyari M, Piehl F, Svenningsson A, Rasmussen PV, Kant M, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol.* 1 oct 2021;78(10):1197.
19. Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW, Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 25 nov 2003;61(10):1332-8.
20. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2 mars 2006;354(9):899-910.
21. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol.* nov 2017;16(11):925-33.
22. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Alemtuzumab: a review of efficacy and risks in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:871-9.
23. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 4 févr 2010;362(5):416-26.
24. Bevan CJ, Cree BAC. Disease activity free status: a new end point for a new era in multiple sclerosis clinical research? *JAMA Neurol.* mars 2014;71(3):269-70.
25. Fd L. Disease activity free status in MS. *Mult Scler Relat Disord.* janv 2012;1(1).
26. Klein C, Lammens A, Schäfer W, Georges G, Schwaiger M, Mössner E, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *mAbs.* 1 janv 2013;5(1):22-33.
27. Janeway Charles A, Murphy Kenneth, Travers Paul, Walport Mark J, Masson Pierre L. *Immunobiologie.* 7ème édition. 2009.
28. Kuby J, Owen JA, Punt J, Stanford Sharon A. *Immunologie.* 7ème. 2014.

29. von Essen MR, Ammitzbøll C, Hansen RH, Petersen ERS, McWilliam O, Marquart HV, et al. Proinflammatory CD20+ T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* 1 janv 2019;142(1):120-32.
30. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol.* 1 janv 2022;269(1):159-83.
31. Lara S, Heilig J, Virtanen A, Kleinau S. Exploring complement-dependent cytotoxicity by rituximab isotypes in 2D and 3D-cultured B-cell lymphoma. *BMC Cancer.* 20 juin 2022;22(1):678.
32. Bar-Or A, O'Brien SM, Sweeney ML, Fox EJ, Cohen JA. Clinical Perspectives on the Molecular and Pharmacological Attributes of Anti-CD20 Therapies for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* sept 2021;35(9):985-97.
33. Carlson AK, Amin M, Cohen JA. Drugs Targeting CD20 in Multiple Sclerosis: Pharmacology, Efficacy, Safety, and Tolerability. *Drugs.* mars 2024;84(3):285-304.
34. Hauser Stephen L., Waubant Emmanuelle, Arnold Douglas L., Vollmer Timothy, Antel Jack, Fox Robert J., et al. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;358(7):676-88.
35. Svenningsson A, Frisell T, Burman J, Salzer J, Fink K, Hallberg S, et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 1 août 2022;21(8):693-703.
36. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol.* 2009;66(4):460-71.
37. OCREVUS® (ocrelizumab) [package insert]. 2021.
38. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Lond Engl.* 19 nov 2011;378(9805):1779-87.
39. 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.
40. Montalban Xavier, Hauser Stephen L., Kappos Ludwig, Arnold Douglas L., Bar-Or Amit, Comi Giancarlo, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):209-20.
41. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 6 août 2020;383(6):546-57.
42. Hauser SL, Cross AH, Winthrop K, Wiendl H, Nicholas J, Meuth SG, et al. Safety experience with continued exposure to ofatumumab in patients with relapsing forms of multiple sclerosis for up to 3.5 years. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* sept 2022;28(10):1576-90.

43. Fox E, Lovett-Racke AE, Gormley M, Liu Y, Petracca M, Coccozza S, et al. A phase 2 multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. mars 2021*;27(3):420-9.
44. Steinman L, Fox E, Hartung HP, Alvarez E, Qian P, Wray S, et al. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 25 août 2022;387(8):704-14.
45. Historique des AMM/RTU/ATU, des avis HAS-CT et des inscriptions sur les listes de Mabthera.
46. OMEDIT IDF 2023. OBINUTUZUMAB historique des AMM. nov 2023;
47. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther.* oct 2017;Volume 11:2891-904.
48. Ly S, Nedosekin D, Wong HK. Review of an Anti-CD20 Monoclonal Antibody for the Treatment of Autoimmune Diseases of the Skin. *Am J Clin Dermatol.* mars 2023;24(2):247-73.
49. 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.
50. Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle Nerve.* août 2017;56(2):185-96.
51. Whittam DH, Tallantyre EC, Jolles S, Huda S, Moots RJ, Kim HJ, et al. Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice. *Pract Neurol.* 1 févr 2019;19(1):5-20.
52. Barnas JL, Looney RJ, Anolik JH. B cell targeted therapies in autoimmune disease. *Curr Opin Immunol.* déc 2019;61:92-9.
53. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Craveiro L, Chognot C, Hughes R, et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology.* 19 oct 2021;97(16):e1546-59.
54. Dunn N, Juto A, Ryner M, Manouchehrinia A, Piccoli L, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: Frequency and clinical relevance of anti-drug antibodies. *Mult Scler J.* 1 août 2018;24(9):1224-33.
55. Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and Other CD20+ B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* oct 2017;14(4):835-41.
56. Dyson JK, Jopson L, Ng S, Lowery M, Harwood J, Waugh S, et al. Improving testing for hepatitis B before treatment with rituximab. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* oct 2016;28(10):1172-8.
57. Sharma K, Tolaymat S, Yu H, Elkhooley M, Jaiswal S, Jena A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in anti-CD20 and other monoclonal antibody (mAb) therapies used in multiple sclerosis: A review. *J Neurol Sci.* 15 déc 2022;443:120459.

58. Brancati S, Gozzo L, Longo L, Vitale DC, Drago F. Rituximab in Multiple Sclerosis: Are We Ready for Regulatory Approval? *Front Immunol.* 6 juill 2021;12:661882.
59. Salter A, Fox RJ, Newsome SD, Halper J, Li DKB, Kanellis P, et al. Outcomes and Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection in a North American Registry of Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* juin 2021;78(6):1-10.
60. 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.
61. Luciani L, Ninove L, Zandotti C, Chalvignac V, Lagier D, Baume J, et al. Fatal underhanded chronic enterovirus infection associated with anti-CD20 monotherapy for central nervous system demyelinating disease. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* févr 2021;27(2):320-3.
62. 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 [Internet].* févr 2020 [cité 16 mai 2024];77(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6784753/>
63. 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.* 6 août 2020;7(9):1477-87.
64. Langer-Gould A, Li BH, Smith JB, Xu S. Multiple Sclerosis, Rituximab, Hypogammaglobulinemia, and Risk of Infections. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* mai 2024;11(3):e200211.
65. Virtanen S, Piehl F, Frisell T. Impact of previous treatment history and B-cell depletion treatment duration on infection risk in relapsing-remitting multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 14 mai 2024;jnnp-2023-333206.
66. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* sept 2006;54(9):2793-806.
67. Edwards JCW, Leandro MJ, Cambridge G. B lymphocyte depletion therapy with rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* mai 2004;30(2):393-403, viii.
68. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum.* août 2010;62(8):2458-66.
69. van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood.* 15 nov 2006;108(10):3295-301.

70. Kim SH, Park NY, Kim KH, Hyun JW, Kim HJ. Rituximab-Induced Hypogammaglobulinemia and Risk of Infection in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A 14-Year Real-Life Experience. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. sept 2022;9(5):e1179.
71. Seery N, Sharmin S, Li V, Nguyen AL, Meaton C, Atvars R, et al. Predicting Infection Risk in Multiple Sclerosis Patients Treated with Ocrelizumab: A Retrospective Cohort Study. *CNS Drugs*. août 2021;35(8):907-18.
72. 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.
73. Bitoun S, Henry J, Desjardins D, Vauloup-Fellous C, Dib N, Belkhir R, et al. Rituximab Impairs B Cell Response But Not T Cell Response to COVID-19 Vaccine in Autoimmune Diseases. *Arthritis Rheumatol Hoboken Nj*. juin 2022;74(6):927-33.
74. Tolf A, Wiberg A, Müller M, Nazir FH, Pavlovic I, Laurén I, et al. Factors Associated With Serological Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Rituximab. *JAMA Netw Open*. 11 mai 2022;5(5):e2211497.
75. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, Evershed J, Fox EJ, Herman A, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 6 oct 2020;95(14):e1999-2008.
76. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 1 févr 2010;125(2):S41-52.
77. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2022;149(5):1525-60.
78. Eldeniz FC, Gul Y, Yorulmaz A, Guner SN, Keles S, Reisli I. Evaluation of the 10 Warning Signs in Primary and Secondary Immunodeficient Patients. *Front Immunol [Internet]*. 13 mai 2022 [cité 5 juin 2024];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.900055/full>
79. Avouac A, Maarouf A, Stellmann JP, 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.
80. Mears V, Jakubecz C, Seeco C, Woodson S, Serra A, Abboud H. Predictors of hypogammaglobulinemia and serious infections among patients receiving ocrelizumab or rituximab for treatment of MS and NMOSD. *J Neuroimmunol*. 15 avr 2023;377:578066.
81. Disanto G, Ripellino P, Riccitelli GC, Sacco R, Scotti B, Fucili A, et al. De-escalating rituximab dose results in stability of clinical, radiological, and serum neurofilament levels in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. juill 2021;27(8):1230-9.

82. Peters J, Longbrake EE. Infection risk in a real-world cohort of patients treated with long-term B-cell depletion for autoimmune neurologic disease. *Mult Scler Relat Disord.* déc 2022;68:104400.
83. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis.* sept 2013;72(9):1496-502.
84. Lim SH, Zhang Y, Wang Z, Esler WV, Beggs D, Pruitt B, et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplant for high-risk B-cell lymphoma induces prolonged and severe hypogammaglobulinemia. *Bone Marrow Transplant.* janv 2005;35(2):207-8.
85. Aksoy S, Dizdar O, Hayran M, Harputluoğlu H. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* mars 2009;50(3):357-65.
86. Barreras P, Vasileiou ES, Filippatou AG, Fitzgerald KC, Levy M, Pardo CA, et al. Long-term Effectiveness and Safety of Rituximab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG Antibody Disease. *Neurology.* 29 nov 2022;99(22):e2504-16.
87. Gomes R, Mosca S, Bastos-Gomes M, Correia-Costa L, Rocha L, Teixeira A, et al. Rituximab therapy for childhood onset idiopathic nephrotic syndrome: experience of a Portuguese tertiary center. *Braz J Nephrol.* 17 oct 2022;45:326-34.
88. Sinha A, Mathew G, Arushi A, Govindarajan S, Ghanapriya K, Grewal N, et al. Sequential rituximab therapy sustains remission of nephrotic syndrome but carries high risk of adverse effects. *Nephrol Dial Transplant.* 31 mars 2023;38(4):939-49.
89. De La Torre I, Leandro MJ, Valor L, Becerra E, Edwards JCW, Cambridge G. Total serum immunoglobulin levels in patients with RA after multiple B-cell depletion cycles based on rituximab: relationship with B-cell kinetics. *Rheumatol Oxf Engl.* mai 2012;51(5):833-40.
90. 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.
91. Hallberg S, Evertsson B, Lillvall E, Boremalm M, de Flon P, Wang Y, et al. Hypogammaglobulinaemia during rituximab treatment in multiple sclerosis: A Swedish cohort study. *Eur J Neurol.* n/a(n/a):e16331.
92. Tieu J, Smith RM, Gopaluni S, Kumararatne DS, McClure M, Manson A, et al. Rituximab Associated Hypogammaglobulinemia in Autoimmune Disease. *Front Immunol.* 12 mai 2021;12.
93. Smoot K, Chen C, Stuchiner T, Lucas L, Grote L, Cohan S. Clinical outcomes of patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab in a US community MS center: an observational study. *BMJ Neurol Open.* 7 juill 2021;3(2):e000108.

94. Oksbjerg NR, Nielsen SD, Blinkenberg M, Magyari M, Sellebjerg F. Anti-CD20 antibody therapy and risk of infection in patients with demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord.* juill 2021;52:102988.
95. 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.
96. Rothstein TL, Griffin DO, Holodick NE, Quach TD, Kaku H. Human B-1 cells take the stage. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1285(1):97-114.
97. Hamaguchi Y, Uchida J, Cain DW, Venturi GM, Poe JC, Haas KM, et al. The Peritoneal Cavity Provides a Protective Niche for B1 and Conventional B Lymphocytes during Anti-CD20 Immunotherapy in Mice. *J Immunol.* 1 avr 2005;174(7):4389-99.
98. Tallantyre EC, Robertson NP, Jolles S. Secondary antibody deficiency in neurology. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* déc 2018;18(6):481.
99. Genentech Inc. Ocrevus (ocrelizumab) [prescribing information]. 2022; Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761053s029s0301bl.pdf (accessed September 12, 2022).
100. Claverie R, Perriguet M, Rico A, Boutiere C, Demortiere S, Durozard P, et al. Efficacy of Rituximab Outlasts B-Cell Repopulation in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 21 août 2023;10(5):e200152.
101. Alvarez E, Longbrake EE, Rammohan KW, Stankiewicz J, Hersh CM. Secondary hypogammaglobulinemia in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy: Pathogenesis, risk of infection, and disease management. *Mult Scler Relat Disord.* nov 2023;79:105009.
102. Colucci M, Carsetti R, Serafinelli J, Rocca S, Massella L, Gargiulo A, et al. Prolonged Impairment of Immunological Memory After Anti-CD20 Treatment in Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:1653.
103. Nishio M, Fujimoto K, Yamamoto S, Endo T, Sakai T, Obara M, et al. Delayed redistribution of CD27, CD40 and CD80 positive B cells and the impaired in vitro immunoglobulin production in patients with non-Hodgkin lymphoma after rituximab treatment as an adjuvant to autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol.* mai 2007;137(4):349-54.
104. Kelly H, Vishnevetsky A, Chibnik LB, Levy M. Hypogammaglobulinemia secondary to B-cell depleting therapies in neuroimmunology: Comparing management strategies. *Mult Scler J - Exp Transl Clin.* avr 2023;9(2):20552173231182534.
105. 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.
106. Bharath V, Eckert K, Kang M, Chin-Yee IH, Hsia CC. Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a retrospective review at a single tertiary care center. *Transfusion (Paris).* 2015;55(11):2597-605.

107. Daniel GW, Menis M, Sridhar G, Scott D, Wallace AE, Ovanesov MV, et al. Immune globulins and thrombotic adverse events as recorded in a large administrative database in 2008 through 2010. *Transfusion (Paris)*. 2012;52(10):2113-21.
108. European Medicines Agency, 2021. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg).
109. 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*. 25 juin 2020;7(5):e825.
110. Rolfes L, Pawlitzki M, Pfeuffer S, Nelke C, Lux A, Pul R, et al. Ocrelizumab Extended Interval Dosing in Multiple Sclerosis in Times of COVID-19. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 14 juill 2021;8(5):e1035.
111. Coyle PK, Gocke A, Vignos M, Newsome SD. Vaccine Considerations for Multiple Sclerosis in the COVID-19 Era. *Adv Ther*. 2021;38(7):3550-88.
112. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, Polman C, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 31 mai 2011;76(22):1858-65.
113. Jb H, Hl P, I M, La G, R H, T K. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol [Internet]*. févr 2012 [cité 19 juin 2024];69(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22332194/>
114. Pantazou V, Pot C, Du Pasquier R, Le Goff G, Théaudin M. Recurrence of disease activity after fingolimod discontinuation in older patients previously stable on treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 1 juin 2021;51:102918.
115. Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol*. 2008;63(3):395-400.
116. 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*. 1 janv 2020;37:101468.
117. Boremalm M, Sundström P, Salzer J. Discontinuation and dose reduction of rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 1 juin 2021;268(6):2161-8.
118. Starvaggi Cucuzza C, Longinetti E, Ruffin N, Evertsson B, Kockum I, Jagodic M, et al. Sustained Low Relapse Rate With Highly Variable B-Cell Repopulation Dynamics With Extended Rituximab Dosing Intervals in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 21 nov 2022;10(1):e200056.
119. Margoni M, Preziosa P, Filippi M, Rocca MA. Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. *J Neurol*. mars 2022;269(3):1316-34.
120. Dorcet G, Migné H, Biotti D, Bost C, Lerebours F, Ciron J, et al. Early B cells repopulation in multiple sclerosis patients treated with rituximab is not predictive of a risk of relapse or clinical progression. *J Neurol*. 2022;269(10):5443-53.

121. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, Hemmer B, Gerdes LA, Havla J, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology*. 12 avr 2011;76(15):1310-5.
122. 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.
123. Zecca C, Bovis F, Novi G, Capobianco M, Lanzillo R, Frau J, et al. Treatment of multiple sclerosis with rituximab: A multicentric Italian-Swiss experience. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. oct 2020;26(12):1519-31.
124. Chico-García JL, Rodríguez-Jorge F, Sainz-Amo R, Monreal E, Walo-Delgado P, Roldán E, et al. B-lymphocyte-guided retreatment contributes to establish good effectiveness and safety profile in MS patients treated with rituximab. *Mult Scler Relat Disord*. 1 déc 2022;68:104218.
125. Kim SH, Huh SY, Lee SJ, Joung A, Kim HJ. A 5-Year Follow-up of Rituximab Treatment in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol*. 1 sept 2013;70(9):1110-7.
126. Novi G, Bovis F, Fabbri S, Tazza F, Gazzola P, Maietta I, et al. Tailoring B cell depletion therapy in MS according to memory B cell monitoring. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 4 août 2020;7(5):e845.
127. Schuckmann A, Steffen F, Zipp F, Bittner S, Pape K. Impact of extended interval dosing of ocrelizumab on immunoglobulin levels in multiple sclerosis. *Med*. 9 juin 2023;4(6):361-372.e3.
128. Rempe T, Elfasi A, Rodriguez E, Vasquez M, Graves J, Kinkel R. Ocrelizumab B-cell repopulation-guided extended interval dosing versus standard dosing – similar clinical efficacy with decreased immunoglobulin M deficiency rates. *Mult Scler Relat Disord*. nov 2023;79:105028.
129. van Kempen ZLE, Stalman EW, Steenhuis M, Kummer LYL, van Dam KPJ, Wilbrink MF, et al. SARS-CoV-2 omicron breakthrough infections in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2023;94(4):280-3.
130. Januel E, Hajage D, Labauge P, Maillart E, De Sèze J, Zephir H, et al. Association Between Anti-CD20 Therapies and COVID-19 Severity Among Patients With Relapsing-Remitting and Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA Netw Open*. 1 juin 2023;6(6):e2319766.
131. Venet M, Lepine A, Maarouf A, Biotti D, Boutiere C, Casez O, et al. Control of disease activity with large extended-interval dosing of rituximab/ocrelizumab in highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. févr 2024;30(2):261-5.
132. Novak F, Bajwa HM, Østergaard K, Berg JM, Madsen JS, Olsen DA, et al. Extended interval dosing with ocrelizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 22 avr 2024;13524585241245296.

133. Meng D, Sacco R, Disanto G, Widmer F, Jacober SLS, Gobbi C, et al. Memory B cell-guided extended interval dosing of ocrelizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* juin 2024;30(7):857-67.
134. Bou Rjeily N, Fitzgerald KC, Mowry EM. Extended interval dosing of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis is not associated with meaningful differences in disease activity. *Mult Scler J.* févr 2024;30(2):257-60.
135. Rodriguez-Mogeda C, van Lierop ZYGJ, van der Pol SMA, Coenen L, Hogenboom L, Kamermans A, et al. Extended interval dosing of ocrelizumab modifies the repopulation of B cells without altering the clinical efficacy in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 26 sept 2023;20(1):215.
136. S G, C B, A N, A G, C Z, I C, et al. Ocrelizumab extended-interval dosing in multiple sclerosis during SARS-CoV-2 pandemic: a real-world experience. *Eur J Neurol [Internet].* sept 2023; 30(9).
137. Zanghì A, Avolio C, Signoriello E, Abbadessa G, Cellerino M, Ferraro D, et al. Is It Time for Ocrelizumab Extended Interval Dosing in Relapsing Remitting MS? Evidence from An Italian Multicenter Experience During the COVID-19 Pandemic. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* sept 2022;19(5):1535-45.
138. Freeman SA, Zéphir H. Anti-CD20 monoclonal antibodies in multiple sclerosis: Rethinking the current treatment strategy. *Rev Neurol (Paris).* avr 2024;S0035378724004740.
139. Corboy JR, Fox RJ, Kister I, Cutter GR, Morgan CJ, Seale R, et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 1 juill 2023;22(7):568-77.
140. Baker D, Pryce G, James LK, Marta M, Schmierer K. The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk: Benefit balance in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 1 sept 2020;44:102279.
141. Hauser SL, Brochet B, Montalban X, Naismith RT, Wolinsky JS, Manfrini M, et al. Long-term Reduction of Relapse Rate and Confirmed Disability progression after 5 years of Ocrelizumab Treatment in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 1 nov 2018;26:265-6.

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.

Résumé

Objectif :

Évaluer le bénéfice potentiel de la réduction du risque d'infection grâce à un schéma d'administration à intervalle prolongé du rituximab/ocrelizumab (RTX/OCR) chez les personnes atteintes de sclérose en plaques rémittente (SEP-R).

Méthodes :

Nous avons analysé deux collectes de données prospectives structurées comprenant des personnes atteintes de sclérose en plaques rémittente (SEP-R) à qui ont été prescrits RTX/OCR dans deux centres utilisant des schémas d'administration à intervalles différents : un schéma d'administration à intervalle standard de 6 mois (SD) ou un schéma d'administration à intervalle prolongé (ED).

Résultats :

Les cohortes SD et ED comprenaient respectivement 88 et 271 personnes atteintes de sclérose en plaques rémittente (SEP-R), avec un âge moyen (SD) de 37,7 (9,8) et 40,2 (12,1) ans, un score EDSS médian (intervalle) de 2 (0-6,5) et 4 (0-8), une durée moyenne (SD) de traitement par RTX/OCR de 3,5 (1,3) et 4,4 (1,5) ans, et un intervalle moyen (SD) entre les perfusions de 6,4 (1,7) et 19,2 (11,9) mois. Après le début du traitement par RTX/OCR, les deux cohortes ne présentaient pas de différence en termes de délai avant la première rechute ($p=0,83$) ou de délai avant la première accumulation soutenue de handicap ($p=0,98$). Cependant, les deux groupes différaient en ce qui concerne le délai avant le premier événement infectieux grave (SIE), avec un délai plus court dans la cohorte SD ($p=0,005$). L'effet de la durée du traitement sur le niveau d'immunoglobuline G (IgG) était moins marqué dans la cohorte ED (Estimation = 0,15 gramme/litre par an de diminution moindre, IC 95 % 0,06, 0,23, $p=0,001$). Le modèle de Cox a indiqué qu'un niveau plus élevé d'IgG lors de la dernière visite était associé à un risque plus faible de SIE entre deux visites (HR=0,77 par gramme/litre d'IgG, IC 95 % 0,66, 0,91, $p=0,006$).

Conclusion :

Le schéma d'administration à intervalle prolongé de RTX/OCR était associé à un risque réduit d'évènement infectieux grave et à une diminution moindre des IgG sériques par rapport au schéma standard chez les personnes atteintes de sclérose en plaques rémittente (SEP-R), sans perte d'efficacité.

Mots clés : sclérose en plaques, rituximab, ocrelizumab, schéma d'administration, risque infectieux, IgG sériques