



# EFFICACITE ET TOLERANCE DU RITUXIMAB DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA NEUROMYELITE OPTIQUE EN COMPARAISON AUX AUTRES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS DE 1ERE LIGNE : UNE ETUDE DE COHORTE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE FRANCAISE



*02/02/2019*

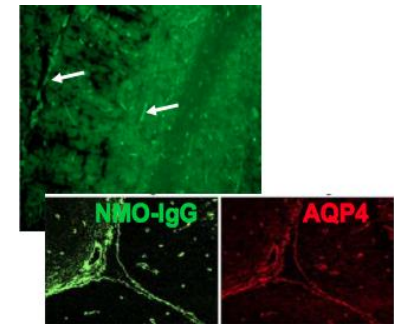
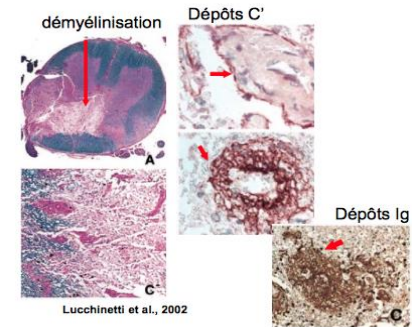
**Julien POUPART**

**Interne de neurologie, Lille**

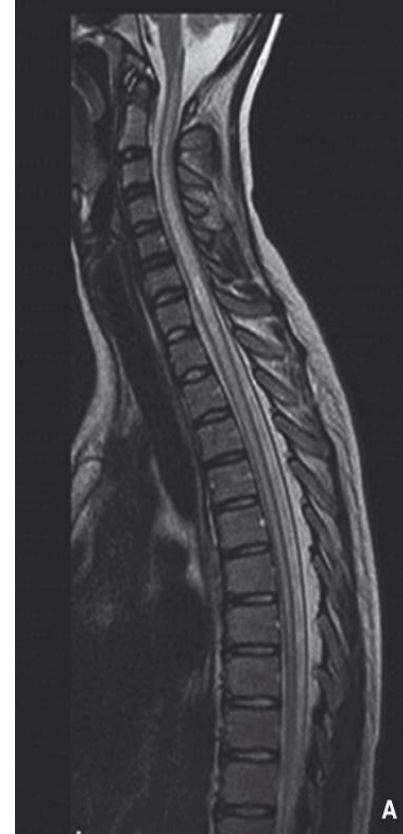
**Sous la direction du  
Pr Hélène ZEPHIR et l'équipe  
de l'OFSEP NOMADMUS**



# NeuroMyelitis Optica Spectrum Disorder



- NMO : Maladie inflammatoire chronique, démyélinisante et spécifique du système nerveux central<sup>1</sup>
- Anticorps pathogène spécifique : AC anti AQP4
- Prévalence : 0,5– 4,4/100 000
- « SEP optico-spinale »<sup>2</sup>
- Atteinte destructrice, nécrosante<sup>3</sup>
- Atteinte optico-spinale<sup>1</sup>
- Handicap sévère, lié aux poussées<sup>4</sup> ( $\neq$  SEP)
- Nécessité d'un traitement précoce +++



<sup>1</sup>Trebst C, *et al*, Journal of Neurology, 2014

<sup>2</sup>Tanaka M, *et al*, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2007

<sup>3</sup>Lucchinetti, *et al*, Brain, 2002

<sup>4</sup>Collongues N, *et al*, Neurology, 2010

# Aucun traitement immunosuppresseur validé

- Pathologie rare et grave pourvoyeuse d'handicap sévère
- Résultats d'étude en attente de publication : Satralizumab, Eculizumab
- Aucun traitement n'ayant un niveau de preuve suffisant à l'heure actuelle
- Azathioprine (AZA) : traitement le plus utilisé, car le moins cher
- Inhomogénéité des cohortes étudiées
- Intérêt des thérapies anti-CD20 avec la découverte de l'AC anti AQP4
- Rituximab (RTX) : déplétion lymphocytaire B
- RTX : traitement de recours devenu traitement de 1<sup>ère</sup> intention<sup>5,6</sup>

<sup>5</sup>Kim *et al*, JAMA Neurology, 2013

<sup>6</sup>Zephir *et al*, Journal of Neurology, 2015

## Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de comparer l'efficacité et la tolérance à moyen terme de différents immunosuppresseurs de 1<sup>ère</sup> ligne, initiés précocement, sur le contrôle de l'activité clinique inflammatoire de la maladie.

# Design

## **Critères d'inclusion:**

- NMOSD selon les critères de Wingerchuk 2006 et 2015
- AQP4+ ou MOG+
- Durée minimale de suivi  $\geq$  1 an
- Délai entre le début de la maladie et le début du traitement  $<$  3 ans

## **Critère de non inclusion:**

- Antécédent de traitement par un IS

## **- Objectif principal:**

- Comparaison du contrôle de l'activité clinique inflammatoire entre IS

## **- Critère de jugement principal:**

- Survenue d'une poussée sous IS de 1<sup>ère</sup> ligne

## **- Critères de jugement secondaires:**

- TAP
- TAP-1
- Événements infectieux sévères (EIS)

**Table 1. Caractéristiques cliniques des patients selon leur traitement IS de 1ère ligne.**

	Effectif total (n=136)	Par traitement IS de 1ère ligne (n=127) <sup>a</sup>			p
		Rituximab (n=62)	Mycophenolate mofetil (n=42)	Azathioprine (n=23)	
Age au début de la maladie, moyenne $\pm$ DS (années)	41.9 $\pm$ 15.4	41.8 $\pm$ 14.3	41.4 $\pm$ 17.6	39.1 $\pm$ 14.2	0.77
Sexe					
Femme	110 (80.9)	55 (88.7)	31 (73.8)	16 (69.6)	0.05
Homme	26 (19.1)	7 (11.3)	11 (26.2)	7 (30.4)	
Serologie					
Anticorps anti AQP4	104 (76.5)	48 (77.4)	35 (83.3)	12 (52.2)	0.025
Anticorps anti MOG	32 (23.5)	14 (22.6)	7 (16.7)	11 (47.8)	
Période entre le début de la maladie et l'instauration du 1er traitement IS					
Durée, médiane [IQR] (années)	0.4 [0.8]	0.4 [0.7]	0.5 [0.7]	0.4 [1.0]	0.75
TAP, moyenne [IC95%]	5.43 [4.66; 6.53]	5.56 [4.55; 6.86]	5.47 [3.99; 8.75]	5.38 [3.69; 8.62]	0.56
TAP -1 (excluant la première poussée), moyenne [IC95%]	0.91 [0.69; 1.19] <sup>b</sup>	0.99 [0.68; 1.40]	0.71 [0.43; 1.15]	0.67 [0.25; 1.56]	0.37
Période entre l'instauration du 1er traitement IS et l'arrêt ou la date des dernières nouvelles					
Durée, médiane [IQR] (années)	2.4 [2.6]	2.6 [2.4]	2.9 [3.2]	2.1 [2.2]	0.40
TAP, moyenne [IC95%]	0.18 [0.12; 0.27] <sup>b</sup>	0.13 [0.06; 0.26]	0.20 [0.11; 0.35]	0.17 [0.06; 0.41]	0.11 <sup>c</sup>

DS : dérivation standard; IQR : intervalle interquartile; IC95% : intervalle de confiance à 95 %; TAP : taux annualisé de poussées

IS : Immunosuppresseur; AQP4 : Aquaporine 4; MOG : myelin oligodendrocyte glycoprotein.

<sup>a</sup> 9 patients traités par un autre IS : 6 par cyclophosphamide, 3 par mitoxantrone.

<sup>b</sup> p<0.001

<sup>c</sup> Rituximab vs. mycophenolate mofetil : p=0.039; rituximab vs. azathioprine : p=0.44; mycophenolate mofetil vs. azathioprine : p=0.38.

**Table 1. Caractéristiques cliniques des patients selon leur traitement IS de 1ère ligne.**

	Effectif total (n=136)	Par traitement IS de 1ère ligne (n=127) <sup>a</sup>			p
		Rituximab (n=62)	Mycophenolate mofetil (n=42)	Azathioprine (n=23)	
Age au début de la maladie, moyenne $\pm$ DS (années)	41.9 $\pm$ 15.4	41.8 $\pm$ 14.3	41.4 $\pm$ 17.6	39.1 $\pm$ 14.2	0.77
Sexe					
Femme	110 (80.9)	55 (88.7)	31 (73.8)	16 (69.6)	0.05
Homme	26 (19.1)	7 (11.3)	11 (26.2)	7 (30.4)	
Serologie					
Anticorps anti AQP4	104 (76.5)	48 (77.4)	35 (83.3)	12 (52.2)	0.025
Anticorps anti MOG	32 (23.5)	14 (22.6)	7 (16.7)	11 (47.8)	
Période entre le début de la maladie et l'instauration du 1er traitement IS					
Durée, médiane [IQR] (années)	0.4 [0.8]	0.4 [0.7]	0.5 [0.7]	0.4 [1.0]	0.75
TAP, moyenne [IC95%]	5.43 [4.66; 6.53]	5.56 [4.55; 6.86]	5.47 [3.99; 8.75]	5.38 [3.69; 8.62]	0.56
TAP -1 (excluant la première poussée), moyenne [IC95%]	0.91 [0.69; 1.19] <sup>b</sup>	0.99 [0.68; 1.40]	0.71 [0.43; 1.15]	0.67 [0.25; 1.56]	0.37
Période entre l'instauration du 1er traitement IS et l'arrêt ou la date des dernières nouvelles					
Durée, médiane [IQR] (années)	2.4 [2.6]	2.6 [2.4]	2.9 [3.2]	2.1 [2.2]	0.40
TAP, moyenne [IC95%]	0.18 [0.12; 0.27] <sup>b</sup>	0.13 [0.06; 0.26]	0.20 [0.11; 0.35]	0.17 [0.06; 0.41]	0.11 <sup>c</sup>

DS : dérivation standard; IQR : intervalle interquartile; IC95% : intervalle de confiance à 95 %; TAP : taux annualisé de poussées

IS : Immunosuppresseur; AQP4 : Aquaporine 4; MOG : myelin oligodendrocyte glycoprotein.

<sup>a</sup> 9 patients traités par un autre IS : 6 par cyclophosphamide, 3 par mitoxantrone.

<sup>b</sup> p<0.001

<sup>c</sup> Rituximab vs. mycophenolate mofetil : p=0.039; rituximab vs. azathioprine : p=0.44; mycophenolate mofetil vs. azathioprine : p=0.38.

**Table 1. Caractéristiques cliniques des patients selon leur traitement IS de 1ère ligne.**

	Effectif total (n=136)	Par traitement IS de 1ère ligne (n=127) <sup>a</sup>			p
		Rituximab (n=62)	Mycophenolate mofetil (n=42)	Azathioprine (n=23)	
Age au début de la maladie, moyenne $\pm$ DS (années)	41.9 $\pm$ 15.4	41.8 $\pm$ 14.3	41.4 $\pm$ 17.6	39.1 $\pm$ 14.2	0.77
Sexe					
Femme	110 (80.9)	55 (88.7)	31 (73.8)	16 (69.6)	0.05
Homme	26 (19.1)	7 (11.3)	11 (26.2)	7 (30.4)	
Serologie					
Anticorps anti AQP4	104 (76.5)	48 (77.4)	35 (83.3)	12 (52.2)	0.025
Anticorps anti MOG	32 (23.5)	14 (22.6)	7 (16.7)	11 (47.8)	
Période entre le début de la maladie et l'instauration du 1er traitement IS					
Durée, médiane [IQR] (années)	0.4 [0.8]	0.4 [0.7]	0.5 [0.7]	0.4 [1.0]	0.75
TAP, moyenne [IC95%]	5.43 [4.66; 6.53]	5.56 [4.55; 6.86]	5.47 [3.99; 8.75]	5.38 [3.69; 8.62]	0.56
TAP -1 (excluant la première poussée), moyenne [IC95%]	0.91 [0.69; 1.19] <sup>b</sup>	0.99 [0.68; 1.40]	0.71 [0.43; 1.15]	0.67 [0.25; 1.56]	0.37
Période entre l'instauration du 1er traitement IS et l'arrêt ou la date des dernières nouvelles					
Durée, médiane [IQR] (années)	2.4 [2.6]	2.6 [2.4]	2.9 [3.2]	2.1 [2.2]	0.40
TAP, moyenne [IC95%]	0.18 [0.12; 0.27] <sup>b</sup>	0.13 [0.06; 0.26]	0.20 [0.11; 0.35]	0.17 [0.06; 0.41]	0.11 <sup>c</sup>

DS : dérivation standard; IQR : intervalle interquartile; IC95% : intervalle de confiance à 95 %; TAP : taux annualisé de poussées

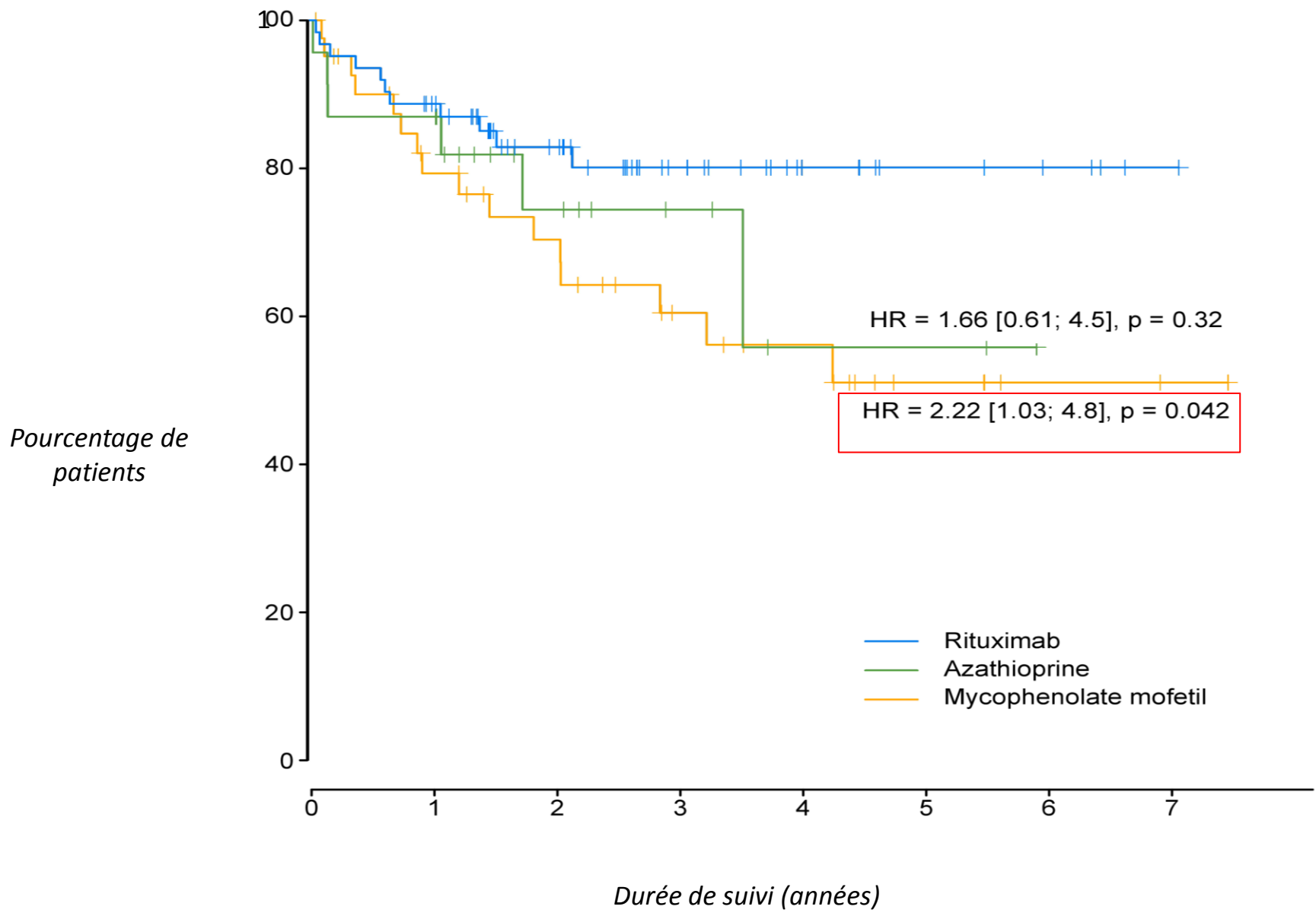
IS : Immunosuppresseur; AQP4 : Aquaporine 4; MOG : myelin oligodendrocyte glycoprotein.

<sup>a</sup> 9 patients traités par un autre IS : 6 par cyclophosphamide, 3 par mitoxantrone.

<sup>b</sup> p<0.001

<sup>c</sup> Rituximab vs. mycophenolate mofetil : p=0.039; rituximab vs. azathioprine : p=0.44; mycophenolate mofetil vs. azathioprine : p=0.38.





**Figure 1 : Pourcentage de patients NMOSD libres de poussées après traitement IS de 1ère ligne**

**Table 2. Facteurs associés au risque de rechute après instauration d'un traitement immunosuppresseur de 1ère ligne**

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC95%]	p	HR [IC95%]	p
Traitement IS de 1ère ligne				
Rituximab	Référence		Référence	
Mycophenolate mofetil	2.22 [1.03; 4.80]	0.042	2.43 [1.07; 5.52]	0.033
Azathioprine	1.66 [0.61; 4.50]	0.32	1.91 [0.69; 5.31]	0.21
Age au début de la maladie, <i>pour une augmentation d'une année</i>	1.00 [0.97; 1.02]	0.68	0.99 [0.97; 1.02]	0.73
Sexe masculin (référence = sexe féminin)	1.45 [0.65; 3.21]	0.36	1.44 [0.60; 2.45]	0.41
Sérologie anti AQP4 (référence = anti-MOG)	1.31 [0.54; 3.18]	0.55	1.45 [0.54; 3.88]	0.46
Période entre le début de la maladie et l'instauration du traitement IS de 1ère ligne				
Durée, <i>pour une augmentation d'une année</i>	0.97 [0.60; 1.56]	0.89	0.93 [0.58; 1.51]	0.78
TAP -1 (excluant la 1ère poussée), <i>pour une augmentation d'une poussée/an</i>	1.15 [0.93; 1.42]	0.19	1.22 [0.98; 1.51]	0.07

HR : hazard ratio; IC95% : intervalle de confiance à 95 %; IS : Immunosuppresseur; AQP4 : Aquaporine 4; MOG : myelin oligodendrocyte glycoprotein; TAP : taux annualisé de poussées

**Table 2. Facteurs associés au risque de rechute après instauration d'un traitement immunosuppresseur de 1ère ligne**

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC95%]	p	HR [IC95%]	p
Traitement IS de 1ère ligne				
Rituximab	Référence		Référence	
Mycophenolate mofetil	2.22 [1.03; 4.80]	0.042	2.43 [1.07; 5.52]	0.033
Azathioprine	1.66 [0.61; 4.50]	0.32	1.91 [0.69; 5.31]	0.21
Age au début de la maladie, <i>pour une augmentation d'une année</i>	1.00 [0.97; 1.02]	0.68	0.99 [0.97; 1.02]	0.73
Sexe masculin (référence = sexe féminin)	1.45 [0.65; 3.21]	0.36	1.44 [0.60; 2.45]	0.41
Sérologie anti AQP4 (référence = anti-MOG)	1.31 [0.54; 3.18]	0.55	1.45 [0.54; 3.88]	0.46
Période entre le début de la maladie et l'instauration du traitement IS de 1ère ligne				
Durée, <i>pour une augmentation d'une année</i>	0.97 [0.60; 1.56]	0.89	0.93 [0.58; 1.51]	0.78
TAP -1 (excluant la 1ère poussée), <i>pour une augmentation d'une poussée/an</i>	1.15 [0.93; 1.42]	0.19	1.22 [0.98; 1.51]	0.07

HR : hazard ratio; IC95% : intervalle de confiance à 95 %; IS : Immunosuppresseur; AQP4 : Aquaporine 4; MOG : myelin oligodendrocyte glycoprotein; TAP : taux annualisé de poussées

Table 3. Description des événements infectieux sévères (n=15).

Patients	Sexe	Age à l'introduction du traitement IS	Traitement IS	Durée totale de traitement (années)	Délai entre le début du traitement et la survenue de l'EIS (années)	Type d'EIS	Micro-organismes	Décès lié à l'EIS
4	F	59.2	Rituximab	6.4	5.27	Infection urinaire	nd	Non
8	F	52.5	Rituximab	5.2	3.99	Pneumopathie	nd	Non
14	H	24.5	Rituximab	4	3.75	Bacteriemie	nd	Non
26	F	38.3	Rituximab	2.8	0.19	Bacteriemie	<i>Staphylococcus aureus</i>	Non
39	F	42	Rituximab	2	0.01	Bacteriemie	<i>Staphylococcus aureus</i>	Non
39	F	42	Rituximab	2	0.04	Pneumopathie	<i>Pneumocystis Jirovecii</i>	Non
63	H	30.1	Mycophenolate mofetil	12.3	0.77	Infection urinaire	nd	Non
64	F	52.5	Mycophenolate mofetil	7.8	0.58	Pneumopathie	nd	Non
64	F	52.5	Mycophenolate mofetil	7.8	1.76	Cellulite	nd	Non
68	H	61	Mycophenolate mofetil	5.9	1.35	Pneumopathie	nd	Non
68	H	61	Mycophenolate mofetil	5.9	2.17	Infection urinaire	<i>Escherichia coli</i>	Non
75	F	67.7	Mycophenolate mofetil	4.4	0.08	Infection urinaire	<i>Citrobacter Koseri</i>	Non
75	F	67.7	Mycophenolate mofetil	4.4	2.62	Infection urinaire	nd	Non
75	F	67.7	Mycophenolate mofetil	4.4	2.82	Infection urinaire	nd	Non
83	F	17.6	Mycophenolate mofetil	2.9	0.92	Infection urinaire	nd	Non

H: homme; F: femme; nd: non documenté; IS: immunosuppresseur; EIS: Evénement infectieux sévère

# Discussion

- RTX, MMF, AZA : diminution de l'activité clinique inflammatoire de la maladie
- RTX > MMF dans notre étude
- Originalité du critère de jugement principal, en accord avec les études de phase III
- Résultats qui diffèrent avec le faible nombre d'études disponibles<sup>7,8</sup>
- Absence de différence significative entre RTX et AZA : manque de puissance
- Etude des facteurs augmentant le délai à la prochaine poussée<sup>9</sup>:
  - Traitement par RTX : ↑ délai x 4,26 (p=0,027)
  - Pas d'effet significatif du MMF sur l'augmentation du délai à la 1ère poussées : ↑ délai x 1,56 (p=0,549)

<sup>7</sup>Mealy *et al*, JAMA Neurology, 2014

<sup>8</sup>Nikoo *et al*, J Neurol, 2017

<sup>9</sup>Kim *et al*, PLoS One, 2013

# Discussion

- Dans notre étude: 25% patients MOG+ / 100 % phénotypes NMOSD
- IgG anti MOG : 50% NMOSD à IgG AQP4 négatifs
- Tests d'interaction et ajustement sur le statut sérologique
- NMOSD AQP4+  $\neq$  NMOSD MOG + ???
- Phénotype NMOSD MOG+ encore insuffisamment connu<sup>10,11</sup> ...
  - poussées moins sévères ?
  - poussées moins fréquentes?
  - meilleure récupération ?
- Etude MOGADOR<sup>12</sup> : sévérité et potentiel de récurrence non négligeables
- Intérêt du RTX dans une population MOG+ exclusive reste toutefois à confirmer

<sup>10</sup> Kitley *et al*, JAMA Neurol, 2014

<sup>11</sup> Sepúlveda *et al*, Neurology, 2016

<sup>12</sup> Cabo-Calvo *et al*, MOGADOR, OFSEP and NOMADMUS group, Neurology, 2018

## Conclusion

**L'utilisation du RTX en 1ère ligne dans la prise en charge de la NMOSD apparait plus efficace que le MMF dans le contrôle de l'activité clinique inflammatoire de la maladie, quelque soit le statut sérologique, au prix d'une tolérance acceptable.**

# Remerciements

**Hélène Zephir<sup>1,2</sup>, Jonathan Giovannelli<sup>1</sup>, Romain Deschamps<sup>3</sup>, Bertrand Audouin<sup>4</sup>, Jonathan Ciron<sup>5</sup>, Elisabeth Maillart<sup>6</sup>, Caroline Papeix<sup>6</sup>, Nicolas Collongues<sup>7</sup>, Bertrand Bourre<sup>8</sup>, Mickael Cohen<sup>9</sup>, Sandrine Wiertlewski<sup>10</sup>, David Laplaud<sup>10</sup>, Sandra Vukusic<sup>11</sup>, Romain Marignier<sup>11</sup>**

<sup>1</sup>Service de Neurologie D, Hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille, France; <sup>2</sup> Lille Inflammation Research International Center (LIRIC), U995, Université de Lille; <sup>3</sup>Service de Neurologie, Fondation Ophtalmologique Rothschild, Paris, France ; <sup>4</sup> Service de Neurologie, Hôpital universitaire de la Timone, AP-HM, Marseille, France; <sup>5</sup> Service de Neurologie, Hôpital Purpan, CHU de Toulouse, Toulouse, France; <sup>6</sup> Service de Neurologie, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, AP-HP, Paris, France ; <sup>7</sup> Service de Neurologie, Hôpital de Hautepierre, CHU Strasbourg, Strasbourg, France; <sup>8</sup> Service de Neurologie, CHU Rouen, Rouen, France; <sup>9</sup> Service de Neurologie, Hôpital Pasteur, CHU Nice, Nice, France; <sup>10</sup> Service de Neurologie, CHU Nantes, Nantes, France; <sup>11</sup> Service de Neurologie, Hôpital Wertheimer, Hospices civils de Lyon, Bron, France.