

Etude rétrospective Nantaise de l'effet du Rituximab dans l'orbitopathie basedowienne corticodépendante ou corticorésistante.

D. Drui^{a*} (Dr), M. Flamen d'Assigny^a (Mlle), JB. Deltour^b (M.), AS. Delemazure^c (Dr), E. Mourrain Langlois^c (Dr), F. Toulgoat^c (Dr), M. Le Bras^a (Dr), E. Landau^a (Dr), B. Cariou^a (Pr), P. Lebranchu^b (Dr)

^a Service Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition, Institut du Thorax, Nantes, France ; ^b Service d'Ophthalmologie, Nantes, France ; ^c Service de Radiologie Centrale, Nantes, France

Introduction

L'orbitopathie dysthyroïdienne (OB) est une affection auto-immune complexe associée à une dysthyroïdie, le plus souvent une maladie de Basedow. Selon l'EUGOGO¹, la corticothérapie intraveineuse (GCIV) est le traitement de référence de l'OB active modérée à sévère. En cas de corticodépendance/résistance (CDR) il n'y a pas de traitement consensuel de seconde ligne.

Patients et méthodes

Etude rétrospective Nantaise incluant 10 patients traités depuis 2012 par RTX (1g répété 15 jours + tard) pour une OB modérée à sévère, corticodépendante/résistante

L'atteinte orbitaire a été classifiée en 3 types, potentiellement associés :

- I = inflammatoire si le CAS était >3/10
- oM = oculomotrice s'il existait une déviation significative au Lancaster
- N = neurologique s'il existait une atteinte de l'acuité visuelle (AV), du champ visuel (CV) et/ou de la papille optique au fond d'œil.

L'évaluation de la réponse au traitement a été :

- Clinique, selon les paramètres sus cités, 6 semaines, 3 mois et 6 mois après RTX
- Radiologique: IRM orbitaire avec séquences de 3 mm centrées sur les orbites, axiale et coronale T2, coronale T2 FS, coronale T1; 6 semaines et 3 mois après début de traitement.

Caractéristiques de la population:

- 9 femmes et 1 homme
- 35 à 68 ans (médiane à 43 ans) au début de la prise en charge de l'OB
- majoritairement tabagiques: 3 tabagiques actifs, 5 tabagiques sevrés rapidement (3 mois en moyenne) après prise en charge de l'OB, 2 non tabagiques
- délai de survenue médian de 4 mois (0-96 mois) de l'OB après le début de la dysthyroïdie auto-immune
- thyroïdectomie totale réalisée pour 9/10 patients, toujours avant d'avoir été traité par RTX (délai médian de 2,5 mois [0-7]).
- Délai médian entre GCIV et RTX de 5,5 mois (2-14 mois).

Résultats

1. Evaluation clinique (cf Tableau I)

L'efficacité du RTX était notée:

- Sur la composante inflammatoire pour 6/8 patients: 1/1 I « pure » et 5/7 I « mixte »
- Sur la composante oculomotrice pour 2/7 patients: 2/2 M « pure » et 0/5 M « mixte »
- Sur la composante neurologique pour 1/6 patient

Le délai d'efficacité était de 6 semaines à 6 mois.

2. Evaluation par IRM

- Evaluation préliminaire à 6 semaines ne montrant pas de modifications. Probablement trop précoce.
- Évaluation préliminaire à 3 mois encore en cours d'évaluation.

3. Evolution du taux d'Ac anti R- TSH chez les patients (cf Tableau II)

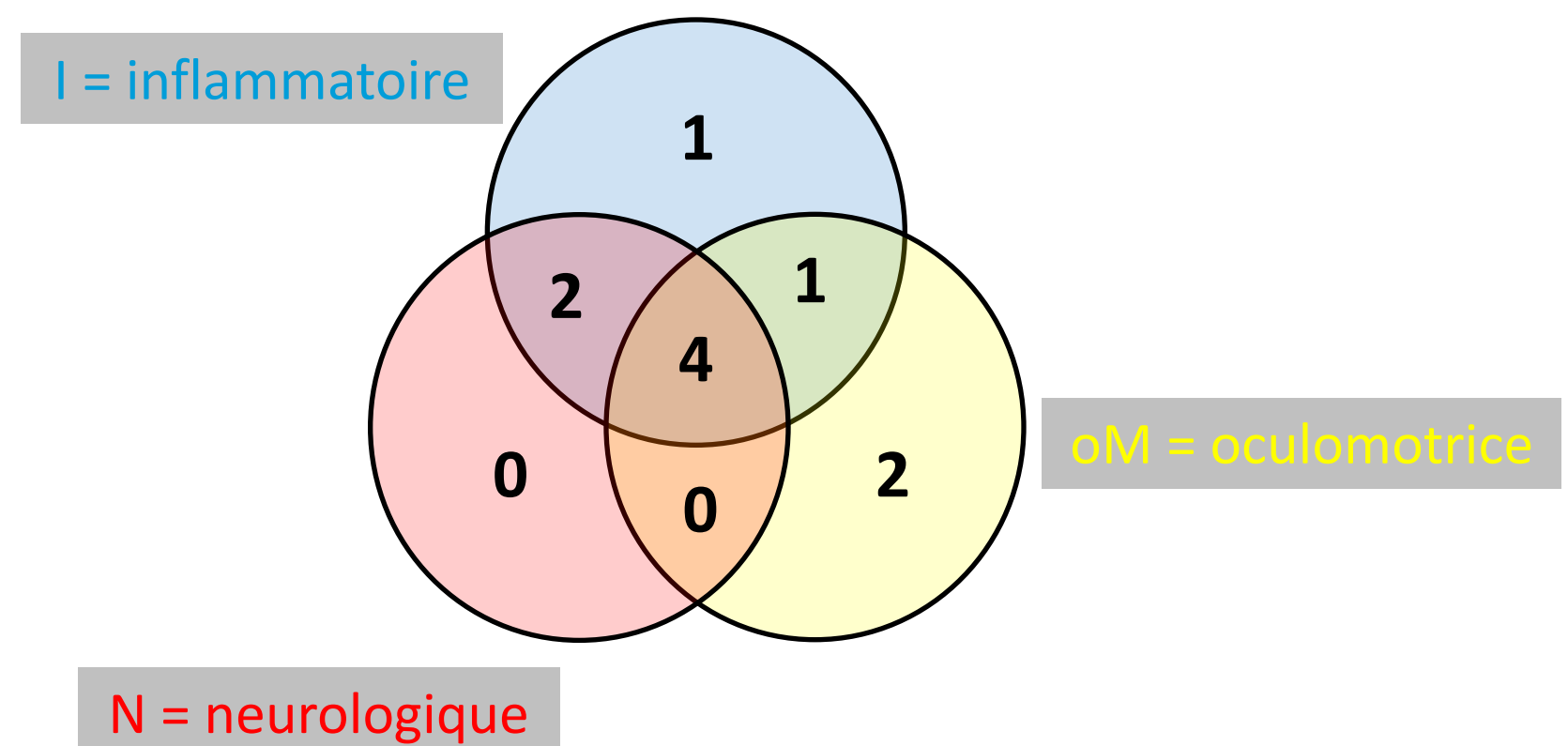
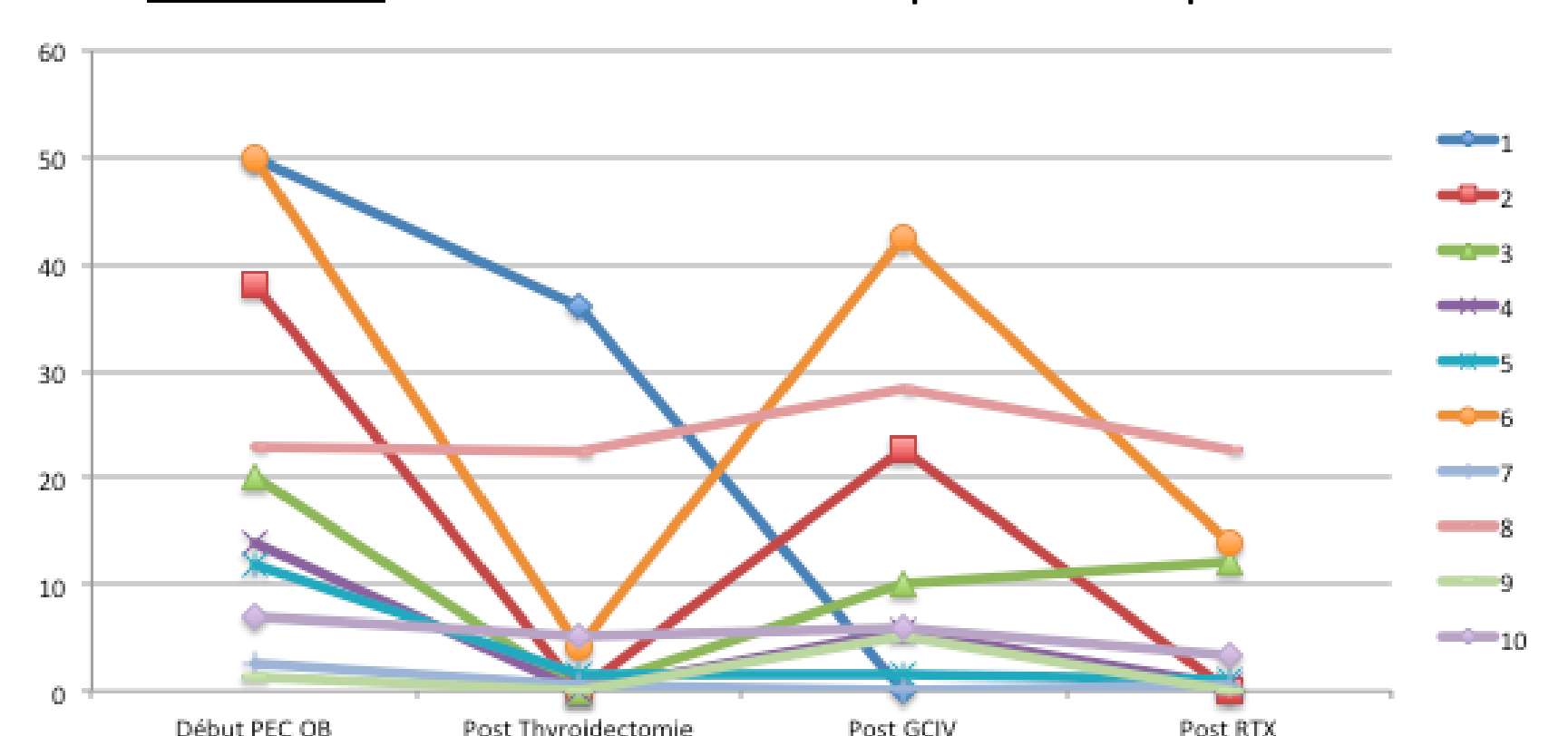


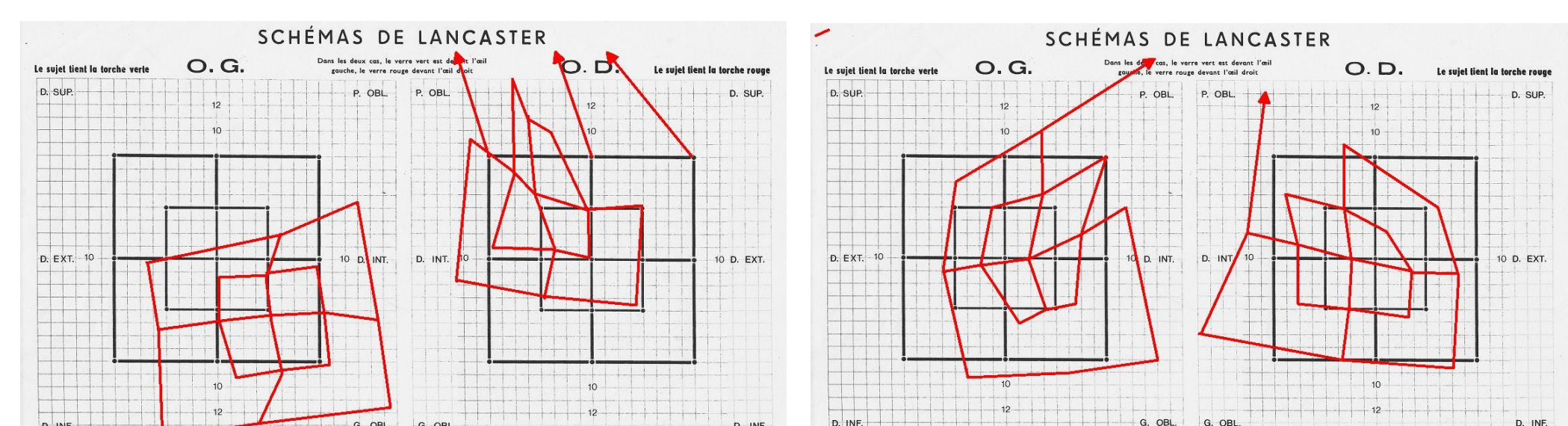
Tableau I: légende : Efficace Non efficace

| Patient/Forme | | I=inflammatoire | oM:oculomotrice | N:neurologique |
|---------------|---------------------|-----------------------------|------------------|--|
| 1: oM | Efficacité Délai | | 5 mois | |
| 2: IN | Efficacité Délai | CAS: 5/7 → 1/7 3 mois | | Décompression orbitaire (DO) nécessaire. |
| 3: IN | Efficacité Délai | | | DO concomitante au RTX. |
| 4: oM | Efficacité Délai | | 3 mois et 6 mois | |
| 5: IoMN | Efficacité Délai | Absence de données. | | DO concomitante au RTX. |
| 6: IoMN | Efficacité Délai | | | Radiothérapie. |
| 7 I | Efficacité Délai | CAS 4/7 → 2/7 3 mois | | |
| 8: IoMN | Efficacité Délai | CAS 7/7 → 1/7 6 semaines | | DO concomitante au RTX. |
| 9. IoMN | Efficacité Délai | CAS 4/7 → 1/7 6 mois | | 5 mois. |
| 10: IoM | Efficacité Délai | CAS 3/7 → 0/7 3 semaines | | |

Tableau II : Evolution des anticorps anti-récepteurs de la TSH



Patiente 4 (M): Lancaster avant (à Gauche) et 3 mois après (à Droite) RTX



Conclusion et perspective

Deux études prospectives publiées récemment^{2,3} sur le sujet sont contradictoires: effet identique du RTX vs placebo pour Stan et coll² et supériorité du RTX vs GCIV pour Salvi et coll³. Ces résultats discordants sont possibles car les 2 populations étudiées sont différentes notamment pour la durée d'évolution de l'OB (12,2 mois (7,9-35) pour Stan et coll vs 4,5 (±2,9) mois pour Salvi et coll) et de prétraitement par GCIV (10/25 patients (4 RTX et 6 placebo) pré traités par GCIV avec un délai minimum de 1.5 mois entre GCIV et RTX pour Stan et all vs 6/ 32 patients (3 RTX et 3 GCIV) pour Salvi et coll avec un délai minimum de 3 mois entre GCIV et RTX).

Dans notre population le RTX semble particulièrement efficace sur la composante inflammatoire de l'OB. Il serait intéressant d'étudier la motilité monoculaire objective (excursion de l'œil) pour mieux caractériser l'effet du RTX au niveau oculomoteur. L'étude des IRM à 3 mois post RTX est en cours, il serait intéressant de voir s'il existe une modification objective de taille et/ ou signal des muscles oculomoteurs.

Un rebond précoce (6 mois après RTX) a été noté pour une patiente justifiant de discuter la possibilité de répéter les cures, comme dans les atteintes orbitaires de la maladie de Wegener? La « patiente 4 » a eu 2 cures de RTX à 21 mois d'intervalle pour une atteinte orbitaire bilatérale métachrone, avec efficacité des 2 cures.

Un registre Français des patients traités par RTX pour OB permettrait d'évaluer l'efficacité du RTX en vie réelle et comparer les patients répondeurs et non répondeurs.

Références bibliographiques :

¹ Bartalena L. and all ; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Eur J Endocrinol. 2008 Mar;158(3):273-85. ² Stan MN. and all. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Feb;100(2):432-41

³ Salvi M. and all, J Clin Endocrinol Metab, 2015 Feb;100(2):422-31 .

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.