

# Orbitopathie Basedowienne et RITUXIMAB: recueil rétrospectif en France

Marie FLAMEN D'ASSIGNY  
Dr Delphine DRUI  
Endocrinologie  
CHU Nantes

Jean-Baptiste DELTOUR  
Dr Pierre LEBRANCHU  
Ophtalmologie  
CHU Nantes

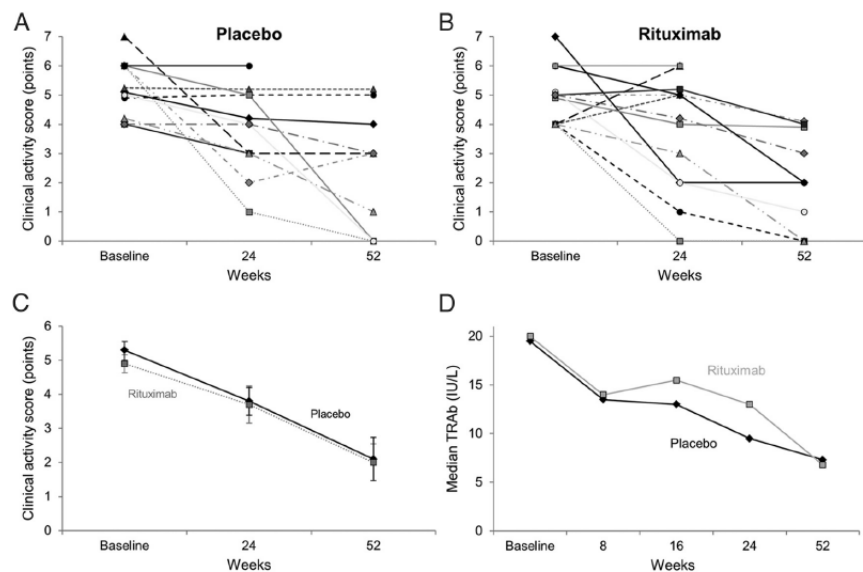
# La controversie

# Randomized Controlled Trial of Rituximab in Patients With Graves' Orbitopathy

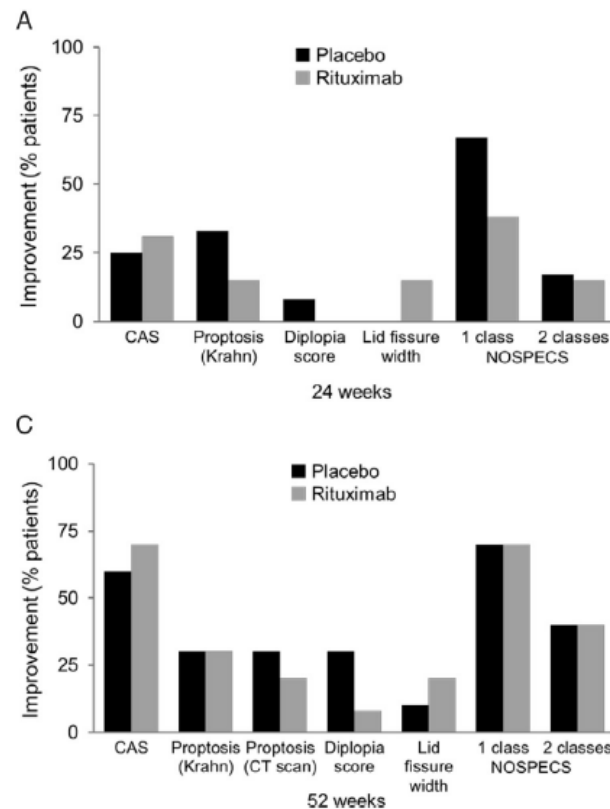
Marius N. Stan, James A. Garrity, Barbara G. Carranza Leon, Thapa Prabin, Elizabeth A. Bradley, and Rebecca S. Bahn

Division of Endocrinology and Metabolism (M.N.S., B.G.C.L., R.S.B.), Department of Ophthalmology (J.A.G., E.A.B.), and Department of Health Sciences Research (T.P.), Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, Minnesota 55905

JCEM, February 2015, 100(2):432–441



**Figure 2.** Change in CAS and TRAb levels over the course of the study showing individual patient data for (A) CAS - placebo group; (B) CAS - rituximab-treated group; (C) mean CAS  $\pm$  SD for each group; and (D) median TRAb levels for each group. Patients who discontinued the trial prior to week 52 were evaluated before discontinuation and those data were carried forward to either 24 weeks (for the 5 patients who discontinued prior to or at week 24) or 52 weeks (for the single patient discontinued from the trial after 24 weeks) as the final evaluation for that patient. There were no significant differences in mean CAS or TRAb levels between the study groups at any time point.



RTX 1g répété 15 jours + tard

# Randomized Controlled Trial of Rituximab in Patients With Graves' Orbitopathy

Marius N. Stan, James A. Garrity, Barbara G. Carranza Leon, Thapa Prabin, Elizabeth A. Bradley, and Rebecca S. Bahn

Division of Endocrinology and Metabolism (M.N.S., B.G.C.L., R.S.B.), Department of Ophthalmology (J.A.G., E.A.B.), and Department of Health Sciences Research (T.P.), Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, Minnesota 55905

JCEM, February 2015, 100(2):432–441

- Durée évolution OB: 299 j (253–595) 9,8 m pour placebo; 373 j (240–1080) 12,2 m pour RTX  
*2 placebo et 4 RTX > 2ans*
- CAS : 5,3 +/- 1 pour placebo et 4,9 +/- 0,7 pour RTX
- 24/25 patients évolutifs au début de l'étude; 1 RTX stable, mais actif et modérément sévère
- 10 patients (4 RTX et 6 placebo) ont eu GC avec fin > 1,5 mois et tous aggravation à arrêt GC
- score de diplopie subjectif (échelle Gorman)
- Critères exclusion: DON, décompression
- 59 patients éligibles:
  - Propositions: protocole, GC IV, surveillance rapprochée
  - 25 Ok pour protocole
  - Refus: peur des ES, RTX hors protocole
  - Objectif: 30

# Efficacy of B-Cell Targeted Therapy With Rituximab in Patients With Active Moderate to Severe Graves' Orbitopathy: A Randomized Controlled Study

Mario Salvi, Guia Vannucchi, Nicola Currò, Irene Campi, Danila Covelli, Davide Dazzi, Simona Simonetta, Claudio Guastella, Lorenzo Pignataro, Sabrina Avignone, and Paolo Beck-Peccoz

Graves' Orbitopathy Center, Endocrinology Unit, Departments of Clinical Sciences and Community Health (M.S., G.V., I.C., D.C., P.B.-P.), Ophthalmology (N.C., S.S.), Otolaryngology (C.G., L.P.), and Neuroradiology (S.A.), Fondazione Cà Granda Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico and University of Milan, I-20122 Milan, Italy; and Division of Internal Medicine (D.D.), Ospedale di Fidenza, I-43036 Fidenza, Italy

JCEM, February 2015, 100(2):422–431

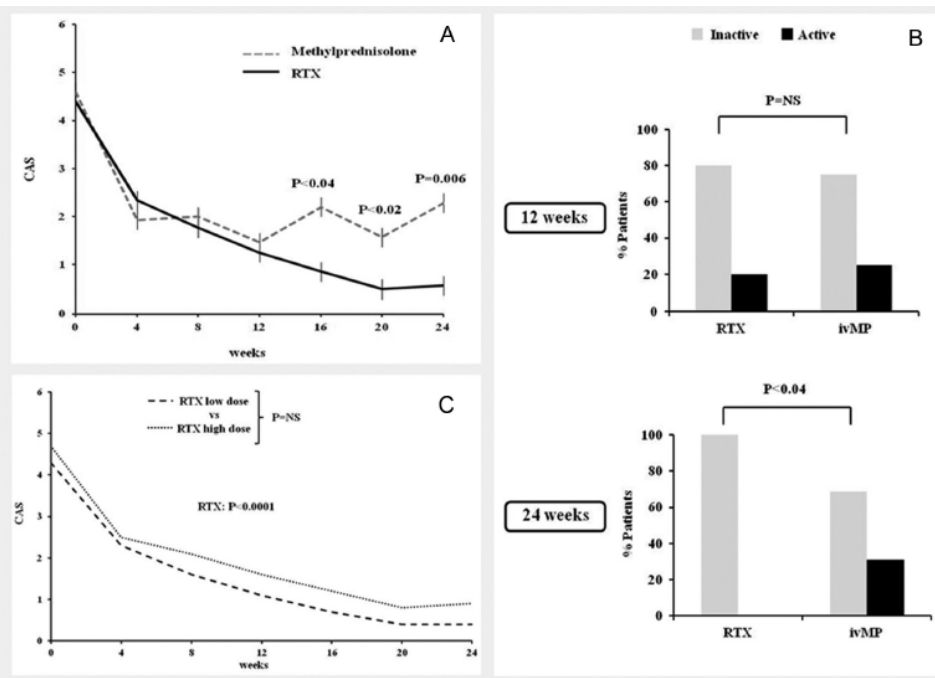
- Durée évolution OB: 4,6 +/- 2,6 mois pour GC; 4,5 +/- 2,9 mois pour RTX
- CAS : 4,7 +/- 0,7 pour GC et 4,4 +/- 0,7 pour RTX
- 32 patients évolutifs au début de l'étude
- 6 patients (3 GC, 3 RTX) ont eu GC avec fin > 3 mois
- score de diplopie subjectif (échelle Gorman): NS + motilité oculaire objective: S
  - 5 non diplopes dans chaque groupe
- 2 décompressions groupe GC: DON, ulcère cornée
- 32 patients éligibles:
  - Proposition: protocole
  - 32 Ok pour protocole; 1 refus secondaire bras RTX
  - Objectif: 60, arrêt prématuré car récurrences groupe GC et pas de récurrence groupe RTX

# Efficacy of B-Cell Targeted Therapy With Rituximab in Patients With Active Moderate to Severe Graves' Orbitopathy: A Randomized Controlled Study

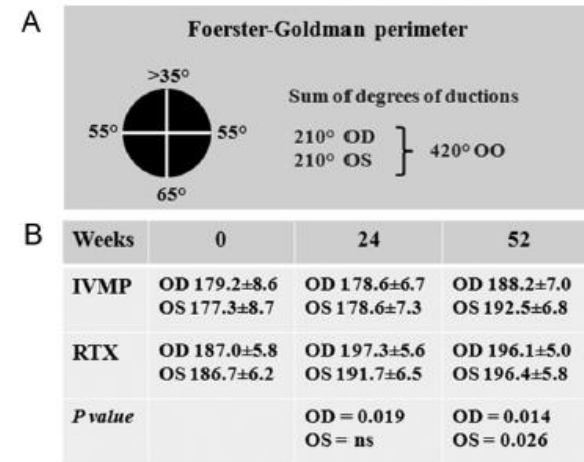
Mario Salvi, Guia Vannucchi, Nicola Currò, Irene Campi, Danila Covelli, Davide Dazzi, Simona Simonetta, Claudio Guastella, Lorenzo Pignataro, Sabrina Avignone, and Paolo Beck-Peccoz

Graves' Orbitopathy Center, Endocrinology Unit, Departments of Clinical Sciences and Community Health (M.S., G.V., I.C., D.C., P.B.-P.), Ophthalmology (N.C., S.S.), Otolaryngology (C.G., L.P.), and Neuroradiology (S.A.), Fondazione Cà Granda Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico and University of Milan, I-20122 Milan, Italy; and Division of Internal Medicine (D.D.), Ospedale di Fidenza, I-43036 Fidenza, Italy

JCEM, February 2015, 100(2):422–431



**Figure 3.** Analysis of the primary end point of the study. A, Changes of the CAS in patients treated with either ivMP or RTX from baseline up to 24 weeks of follow-up (Wilcoxon). B, Outcome of the primary end point of the study after ivMP and RTX at 12 and 24 weeks (Fisher exact test). C, Changes of the CAS after a high dose (2000 mg) of low-dose (500 mg) RTX from baseline up to 24 weeks of follow-up (Mann-Whitney).



**Figure 2.** Motility assessment in patients with GO after treatment with either ivMP or RTX. A, Calculation of the TMS by assessment of the degrees of ductions by the Foerster-Goldman perimeter. B, Outcome of TMS at 24 and 52 weeks after ivMP and RTX in both the right (OD) and the left (OS) eye (Wilcoxon).

Échelle Gorman NS

RTX 1g répété 15 jours + tard puis 500 mg 1x

- **Deux études prospectives**
- **Contradictoires**
- **effet identique du RTX vs placebo** pour Stan et coll
- **supériorité du RTX vs GCIV** pour Salvi et coll <sup>3</sup>
- Ces résultats discordants sont possibles car les **2 populations étudiées sont différentes**
  - durée d'évolution de l'OB
    - 12,2 mois (7,9-35) pour Stan et coll
    - 4,5 ( $\pm$ 2,9) mois pour Salvi et coll
  - prétraitement par GCIV éventuel et déali avant RTX
    - 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
    - 6/ 32 patients (3 RTX et 3 GCIV) pour Salvi et coll avec un délai minimum de 3 mois entre GCIV et RTX

Rétrospectif. France



# Centres

Centre		Nombre patients	Recueil	Protocole RTX
Fondation Rothschild	L. Giovansili	8	Terminé	1g x2
CHU Tours	P. Pierre	6	Terminé	1g x2
CHU de Montpellier	I. Raingeard	1	Terminé	500 mgx1
CHU Nantes		10	Terminé	1g x2
CHU de Bordeaux	B. Catargi	8	En cours	
CHU Strasbourg	B. Goichot	1	En cours	
CHU Angers	C. Briet	1	En cours	
CHU Brest	N. Roudaut	1	En cours	
CHU Lyon	C. Bournaud	1	En cours	
Pitié Salpêtrière	démarches en cours			

Analysés: 4 centres/ 25 patients

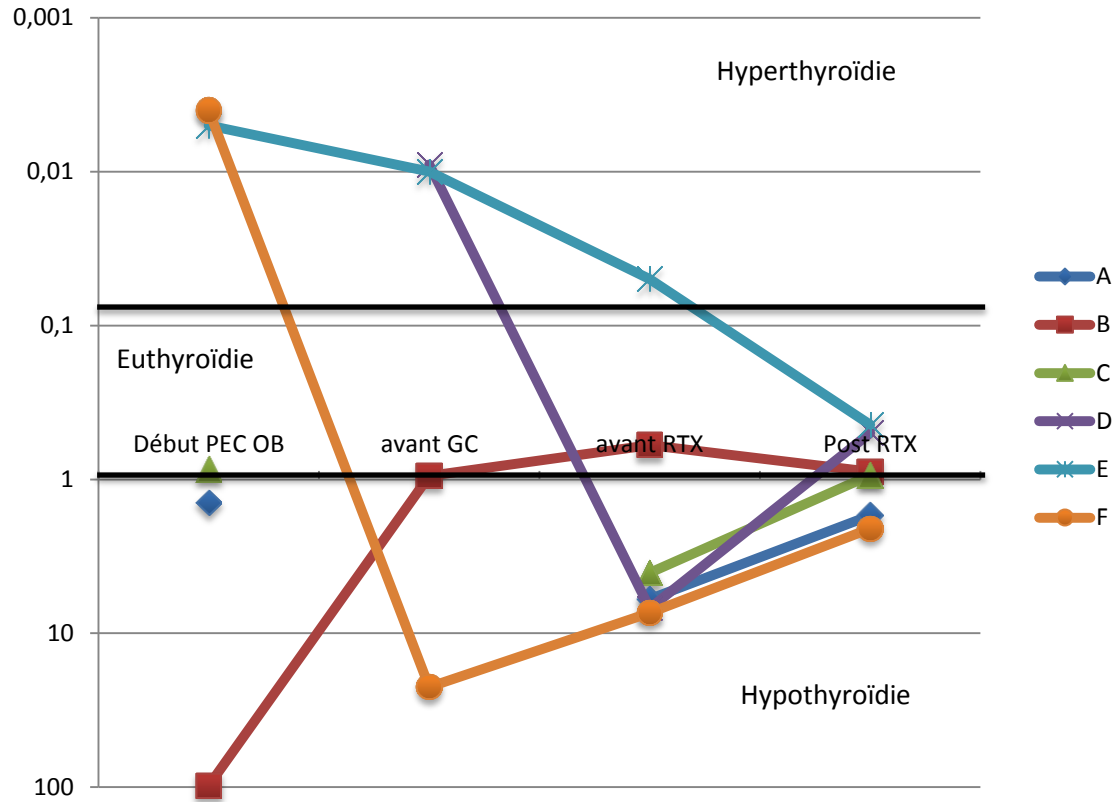
Espérés: +5 = 9 centres/ +12 = 37 patients

- 2 groupes d'emblée
  - groupe « sauvetage » :
    - décompression orbitaire dans les 6 semaines avant ou après RTX
  - groupe « classique »:
    - RTX pour corticodépendance, corticorésistance

# Groupe « sauvetage »

- Caractérisation de la population :
  - 6 patients: 4 F/ 2H
  - Tabac: 2 actif/ 2 sevrés au cours de la prise en charge/ 2 non
  - Thyroïdectomie totale: 5 oui (4 avant RTX et 1 après)/ 1 non
- Moment de la DO
  - 2 avant RTX
  - 1 avant et après RTX
  - 3 après RTX
- Age médian survenue de la dysthyroïdie : 48 ans (33 - 68)
- Age médian survenue de l'orbitopathie dysthyroïdienne : 49 ans (35 - 68)
- Délai médian entre survenue dysthyroidie et OB : 4 mois (0 - 12)
- Dose cumulée médiane GCIV : 6,625 g (5 - 11.5)
- Délai médian de prise en charge de l'OB par GCIV une fois diagnostiquée : 0 mois (0 - 9)
- Délai médian entre GCIV et RTX : 4 mois (1 - 6)

# Évolution TSH



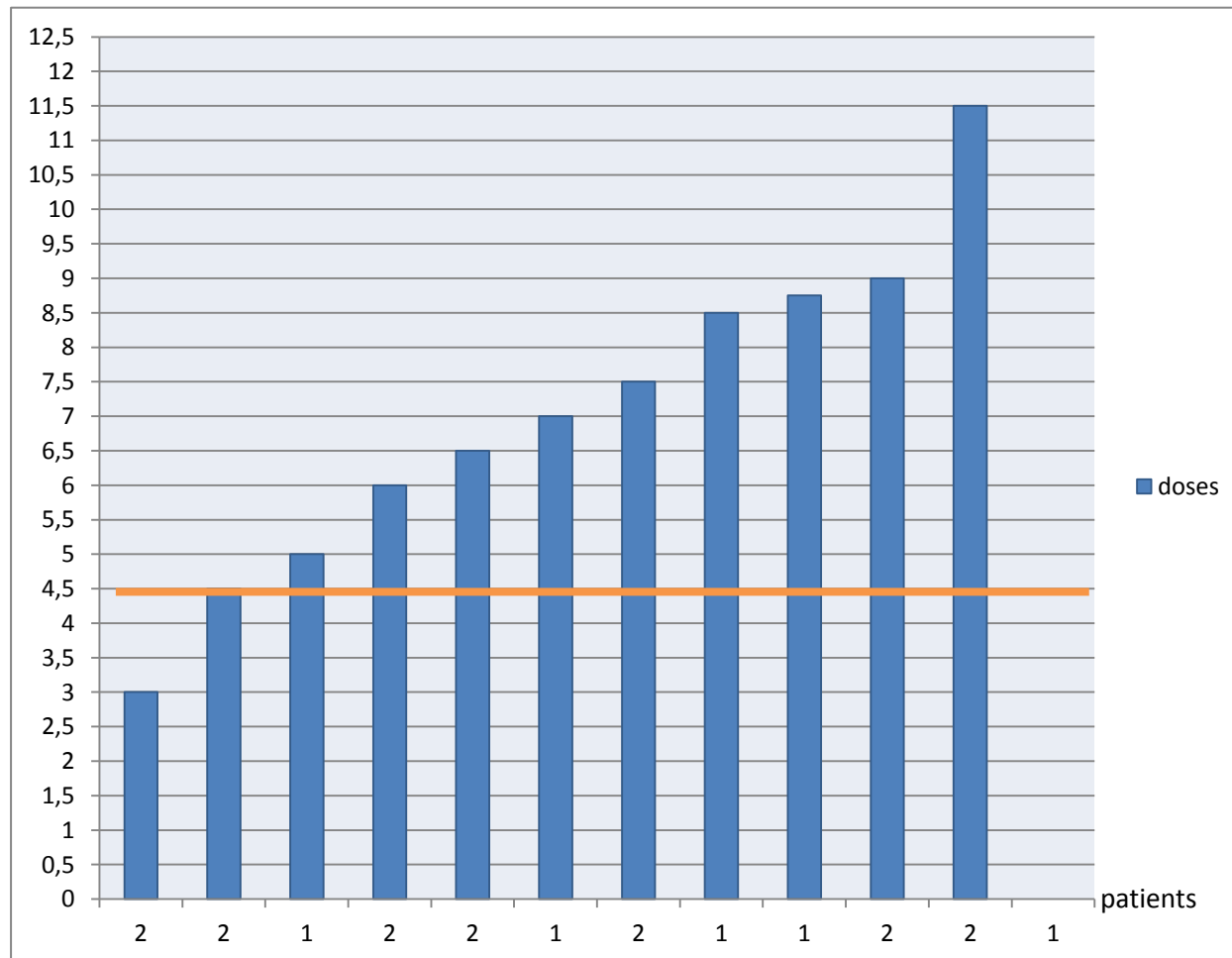
# Groupe « sauvetage »

- Très difficile de conclure à efficacité ou non du RTX dans cette condition
- Pas de comparaison possible
  - Par rapport aux données littérature pour formes compressives?

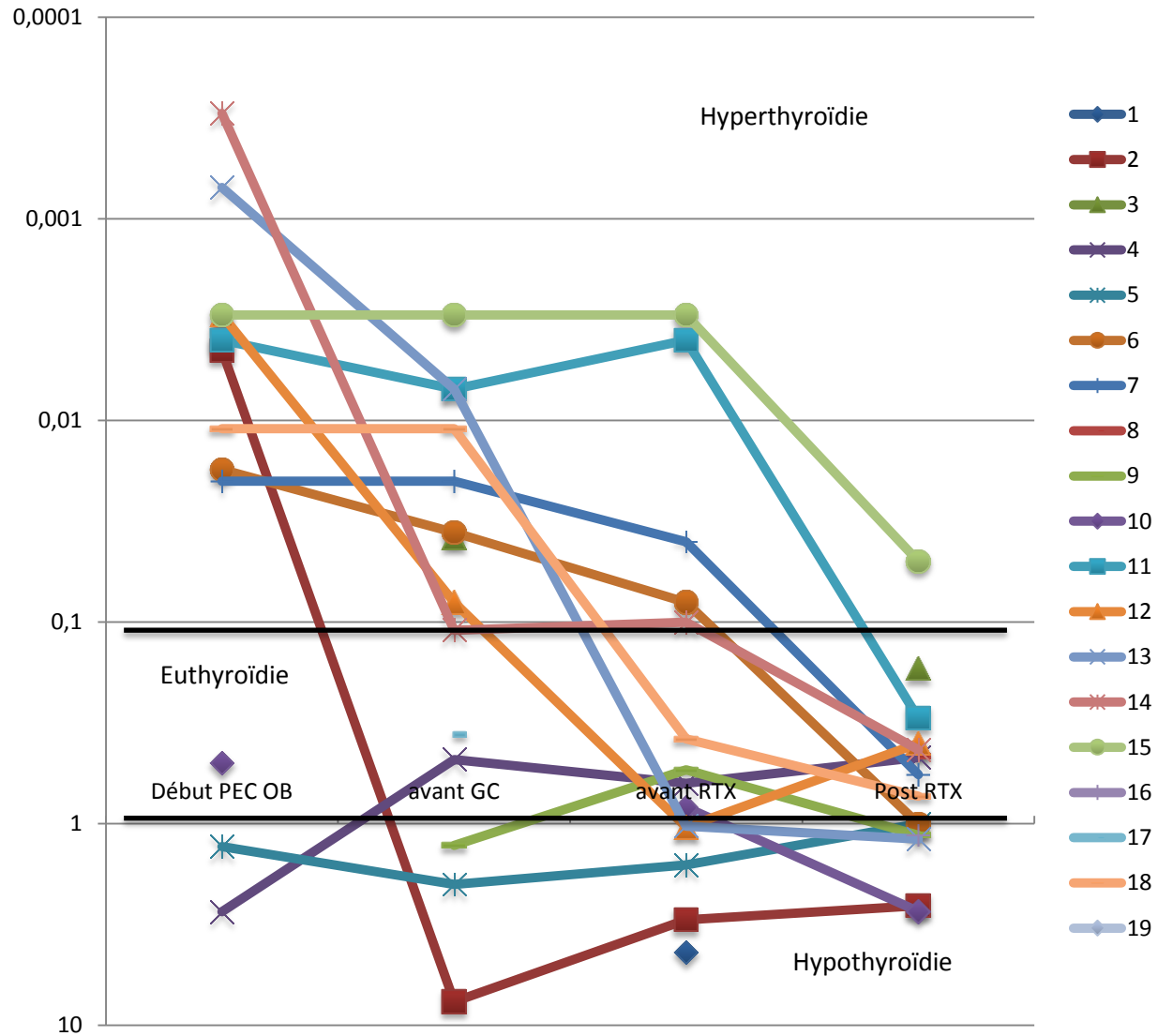
# Groupe « classique »

- Classification des patients en fonction du type atteinte initiale M0:
  - Inflammatoire
    - CAS>3
  - OculoMotrice
    - Diplopie/ Lancaster
  - Neurologique
    - AV<5/10
    - et/ou Œdème papillaire
- Evaluation réponse à M3 et M6
  - Positive = répondeur si amélioration de tous les paramètres
  - Négative = non répondeur si amélioration d'aucun ou seulement une partie des paramètres

- Dose cumulée médiane de GCIV : 6,75 g (5 - 11.5)
  - 2 patients < 4,5g
    - aggravation très importante et précoce après bolus de solu d'où RTX rapide => normalisation du CAS et du CV avec RTX
    - résistance à la corticothérapie per os associée au méthotrexate, n'avait eu que 3 bolus de solu avant le traitement per os => efficacité spectaculaire du RTX dès le premier mois



# Évolution TSH





Non répondeurs		CAS initial	Composante INFLAMMATOIRE n= 5			Composante OCULOMOTRICE n= 7			Composante NEUROLOGIQUE n= 4		
			M0	Gain M3	Gain M6	M0	Gain M3	Gain M6	M0	Gain M3	Gain M6
1.	<i>NON</i>	2 2	<i>non</i>	<i>non</i>	<i>non</i>	<i>oui</i>	<i>stable</i>	<i>stable</i>	<i>non</i>	<i>non</i>	<i>non</i>
2.	<i>NON</i>	4 4	<i>oui</i>	<i>mieux</i>	<i>mieux</i>	<i>oui</i>	<i>pire</i>	<i>pire</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>	<i>non</i>
3.	<i>NON</i>	3 3	<i>oui</i>	<i>stable</i>	<i>pire</i>	<i>oui</i>	<i>stable</i>	<i>mieux</i>	<i>non</i>	<i>non</i>	<i>pire</i>
4.	<i>NON</i>	3 ?	<i>oui</i>	<i>stable</i>	<i>stable</i>	<i>oui</i>	?	?	<i>oui</i>	<i>stable</i>	<i>stable</i>
5.	?	0 0	<i>non</i>	<i>non</i>	<i>non</i>	<i>oui</i>	<i>mieux</i>	<i>pire</i>	<i>non</i>	<i>non</i>	<i>non</i>
6.	?	4 2	<i>oui</i>	<i>" +/--mieux</i>	<i>" +/--mieux</i>	<i>non</i>	<i>non</i>	<i>non</i>	<i>non</i>	<i>non</i>	<i>non</i>
7.	?	3 3	<i>oui</i>	<i>stable</i>	<i>stable</i>	<i>oui</i>	?	?	<i>oui</i>	<i>mieux</i>	<i>mieux</i>
8.	?	1 1	<i>non</i>	<i>non</i>	<i>non</i>	<i>oui</i>	?	<i>non amélioré</i>	<i>oui</i>	<i>mieux</i>	<i>mieux</i>

Formes oculomotrices pures ne répondent pas.

Répondeurs		CAS initial	Composante INFLAMMATOIRE n= 11			Composante OCULOMOTRICE n= 11			Composante NEUROLOGIQUE n= 7		
			M0	Gain M3	Gain M6	M0	Gain M3	Gain M6	M0	Gain M3	Gain M6
1.	oui	1	oui	mieux	mieux	oui	non	non	non	pire / compression	normalisation
		4									
2.	oui	4	oui	mieux	mieux	oui	non	non	oui	mieux	mieux
		5									
3.	oui	3	oui	mieux	mieux	oui	stable	stable	non	non	non
		3									
4.	oui	5	oui	mieux	mieux	oui	?	?	oui	mieux	mieux
		5									
5.	oui	5	oui	mieux	mieux	oui	stable	léger mieux	non	non	non
		5									
6.	oui	5	oui	mieux	mieux	oui	stable	stable	non	non	non
		5									
7.	oui	5	oui	mieux	mieux	oui	léger mieux	léger mieux	oui	stable	mieux
		5									
8.	oui	5	oui	?	mieux	oui	stable	stable	oui	?	mieux
		5									
9.	oui	3	oui	mieux	mieux	oui	?	non amélioré	oui	mieux	mieux
		3									
10.	oui	4	oui	mieux	mieux	oui	?	?	oui	mieux	mieux
		4									
11.	oui	7	oui	mieux	mieux	oui	mieux	mieux	oui	mieux	mieux
		7									

	total	Répondeurs	Non répondeurs	
n	19	11	8	
F/H	14F/ 5H	6F/ 5H	8F	
tabac	5 + 6 en cours sevrage 8 -	3 + 2 en cours sevrage 6 -	2+ 4 en cours sevrage 2 -	
thyroïdectomie	11 oui (avant) 7 non 1 NC	4 oui (avant) 6 non 1 NC	7 oui (avant) 1 non	
Âge médian dysthyr	43 (16-68)	45 (16-68)	42 (28-52)	
Âge médian OB	46 (28-68)	47 (40-68)	43 (28-52)	
Délai OB (mois)	12 (0-336)	12 (0-336)	2 (0-96)	
Dose cumulée GCIV	6.75 (3-11.5)	6.25 (3-9)	7.5 (4.5-11.5)	
Délai médian début GCIV (mois)	2 (0-12)	3 (0-12)	0 (0-6)	
Délai médian GCIV-T+RTX (mois)	10 (2-58)	15 (2-58)	8.5 (3-19)	
<b>CAS initial</b>	3,58+/- 1,34	<b>4,45 +/-1,00</b>	<b>2,38 +/- 1,08</b>	<b>p&lt;0,001</b>
Inflammatoire	16	11	5	
Oculomotrice	18	11	7	
Neurologique	11	7	4	

La suite

- Continuer recueil
- Publication
  - Sous égide GRT
  - Numéro CNIL auquel on peut s'adosser?
  - RNI faite au CHU de Nantes.
    - Amendement pour élargir multicentrique?