Orbitopathie Basedowienne : des anticorps monoclonaux au Sélénium

Validation: Armelle Fassier 13/09/2021

EUGOGO
EUropean Group on Graves' Orbitopathy

Laurence Du Pasquier Fediaevsky

Club Thyroïde Sept 2021

- ***Pas de conflit d'intérêt***

- ***Avertissement*** *: Ce document contient des informations visant un usage non conforme aux indications de l'AMM délivrée en France pour*
- *Mycophénolate*
- *Rituximab*
- *Tocilizumab*
- *Téprotumumab*
- *Azathioprine*
- *Ciclosporine*

Principes fondamentaux

1. S'assurer du diagnostic (Dg ≠ Autres SIO et patho maligne)
2. Arrêt du tabac +++, et contrôle des FDR-CV (HTA, dyslipidémie, diabète…)
3. Obtenir et maintenir l'euthyroïdie
4. Traitement immunomodulateur adapté à sévérité/ activité
5. Collaboration étroite endocrino-OPH pour la PEC des orbitopathies de Basedow actives modérées/sévères

Sévérité de l'orbitopathie de Basedow (EUGOGO)

1. Grave (pronostic visuel engagé) :

   Atteinte du NO ou ulcère de cornée

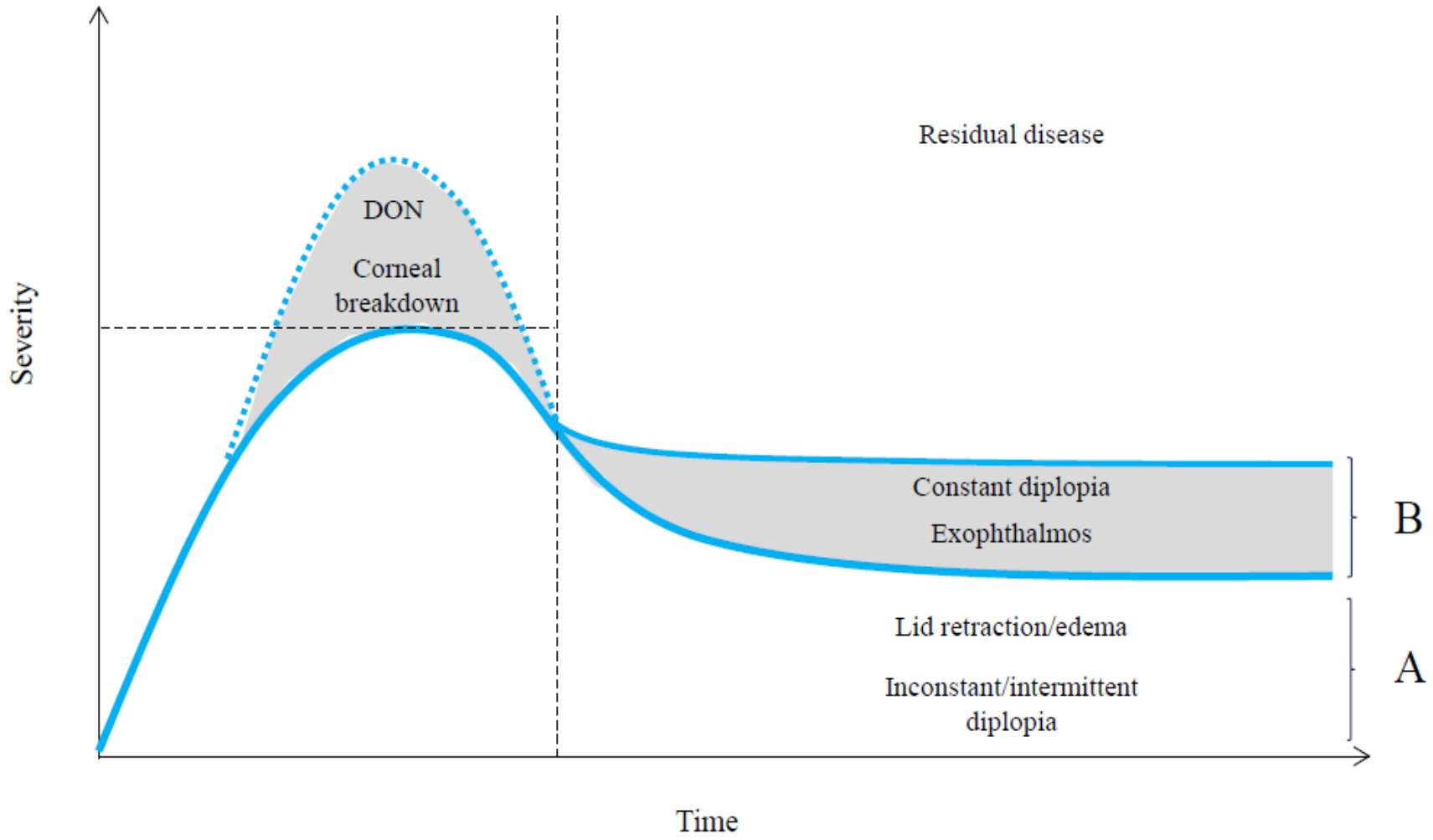
2. Modérée à sévère :

   Atteinte tissus mous orbitaires ++ à +++, rétraction palpébrale ≥ 2 mm, exophtalmie ≥ 3 mm, diplopie non intermittente en regard I ou II

3. Mineure :

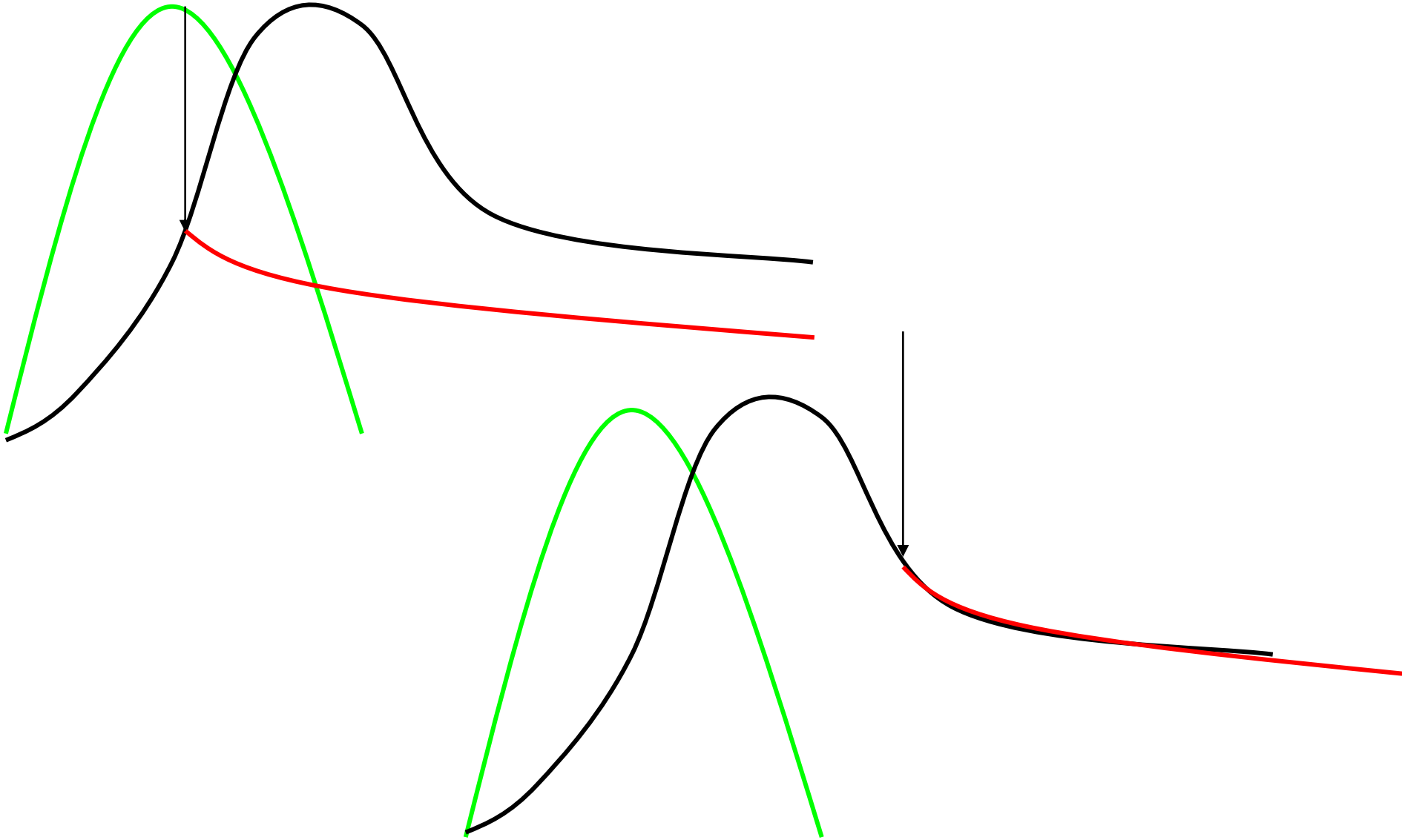
   Aucun des critères ci-dessus.

Histoire naturelle de l'OB : Courbe de Rundle (1945)



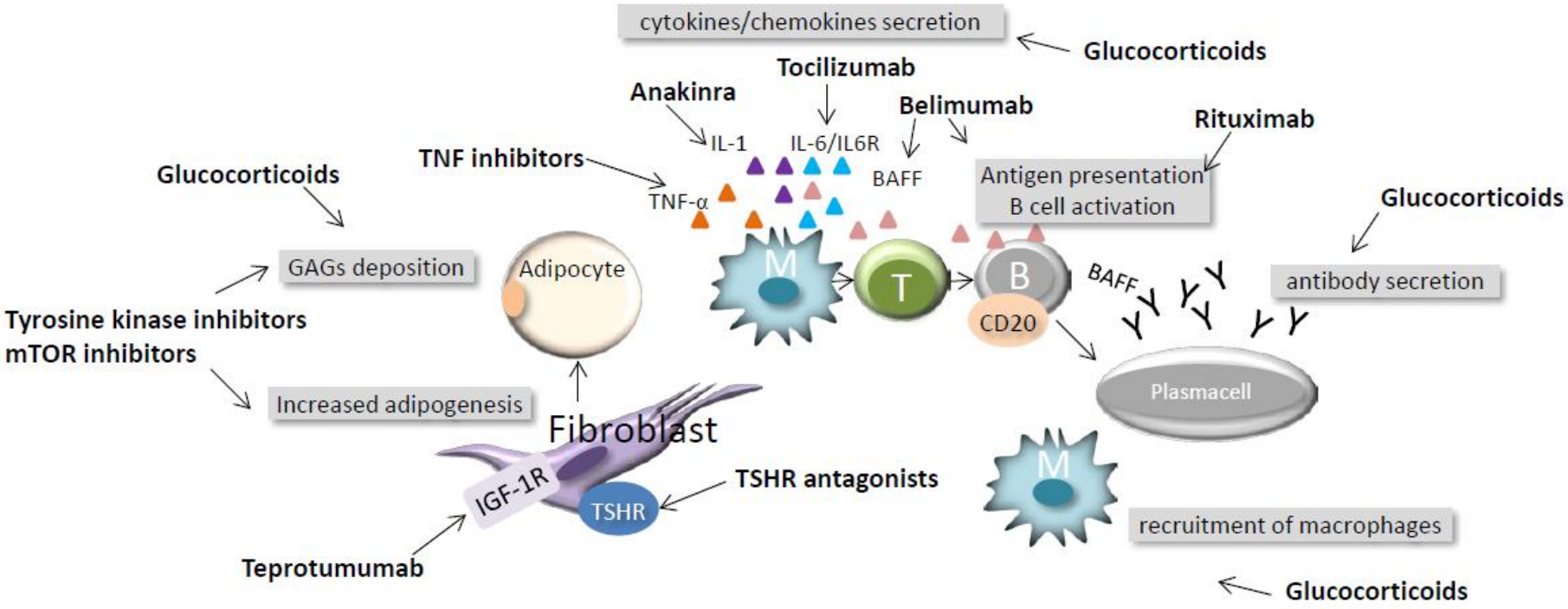
Maladie active si CAS ≥ 3/7 (initial) ou ≥ 4/10 (suivi)
IRM spécialisée/ T2 FATSAT - STIR

Prédiction de la réponse au traitement immunomodulateur selon l'activité de la maladie pour une même sévérité de l'atteinte
(*Wiersinga Endocrinol Metab clin of North Am 2000***)**



Moyens thérapeutiques

Cibles potentielles des traitements immunomodulateurs de l'OB
(I Campi G Vannucchi M Salvi EJE 2016 175:R117)



Corticothérapie par voie générale

- Comparaison Cs IV / Cs orale (Zang JCEM 2011)
  - Revue essais randomisés n = 262
  - Taux de réponse = 82 % vs 53 %
  - EI = 43 % vs 73 %

- Comparaison de 3 protocoles bolus CsIV (Bartalena JCEM 2012)
  - Essai randomisé bolus hebdomadaires CsIV à doses cumulatives de 7,47 g vs 4,98g vs 2,25 g (n=159)
  - Meilleur profil bénéfice/risque pour la dose intermédiaire (5g)

Consensus Eugogo 2008 : traitement par Cs – IV pour les atteintes actives modérées à sévères, bolus hebdomadaire de Méthylprednisolone 500mg x 6 puis 250mg x6

Survenue de Neuropathie Optique et de Rechutes sous CSIV

	Traitement		
	Faible dose(53)	Dose moyenne(54)	Forte dose(52)
Survenue de Neuropathie Optique :			
pendant le traitement	3	3	0
après la fin du traitement	0	1	3
Rechute de l'OB après la fin du traitement chez les patients améliorés	6/15 (40 %)	4/19 (21 %)	9/27 (33 %)

Bartalena JCEM 2012

EUGOGO
EUropean Group on Graves' Orbitopathy

Efficacité clinique des CSIV

- Inactivation de l'orbitopathie Basedowienne
  - 60 à 80 % des cas
- Amélioration de l'oculo-motricité
  - 45 à 65 % des cas
- Amélioration de l'exophtalmie > 2 mm
  - Non significative
- Diminution de la rétraction palpébrale > 2 mm
  - Non significative

Globalement 2/3 des patients sont répondeurs, et la *réponse à 6 semaines est prédictive* de l'évolution à 12 et 24 semaines (Bartalena & al, J Endocrinol Invest 2017)

Effets indésirables des CSIV

- ✓ Mortalité : 0,6 %
  - Accidents cardio-vasculaires
- ✓ Morbidité : 6,5 %
  - Décompensation diabète
  - Décompensations psychiatriques
  - Toxicité hépatique
    - ❖ hypothèse : hépatite auto-immune – 1%
- ✓ Eviter de dépasser une dose cumulative de 8 gr

Zang et al JCEM 2011;96:320-332

Radiothérapie orbitaire

- Efficacité démontrée (Dolman Curr Opinion Ophthalmol 2012, review), en particulier sur atteinte musculaire/phénomènes inflammatoires
- 20 gy sur 10 j (2 semaines), effet différé (plusieurs semaines)
- 60 % de répondeurs, pas de rechute
- Effet synergique et complémentaire de l'association radiothérapie - corticothérapie
- Risque d'aggravation des rétinopathies – kératites - cataracte
- CI : âge < 35 ans, diabète, HTA

Rituximab (anticorps anti-CD20)

- Déplétion lymphocytaire profonde B et T, réduction de la production d'Ac et cytokines, présentation antigénique, costimulation B-T …
- Les séries rétrospectives retrouvent une bonne efficacité sur l'inflammation des patients résistants aux corticoïdes
- Quelle que soit la dose et le protocole : 1g J1-J15, 375 mg/m2/semaine x 4, 500 mg 1 fois, 100 mg 1 fois
- Avec rémission durable chez les répondeurs
- Risque de compression du NO, quelle que soit la dose

Rituximab (anticorps anti-CD20)

Stan & al. JCEM 2015;100:432 (Mayo Clinic)

- Essai randomisé double aveugle (n=25)
- Rituximab 1000mg J1, J15 vs placebo
- critère principal : réduction CAS ≥ 2 pts à 24 semaines
- Résultat : pas de différence inter-groupes à 24 ni 52 semaines
- EI : 8/13 patients-RTX vs 3/12 placebo
  - **2 DON** dans le groupe RTX

Salvi & al. JCEM 2015;100:422 (Milan)

- Essai randomisé double aveugle (n=32)
- Rituximab 1000mg J1,J15 puis 500mgx1 vs Méthylprednisolone IV dose cumulée 7,5 g
- critère principal : réduction CAS ≥ 2 pts à 24 semaines
- Résultat : efficacité 100 % patients-RTX vs 69 % patients-CSIV (p < 0,001)
- Aucune réactivation sous RTX vs 5 (31%) sous CSIV
- Pas d'effet sur exophtalmie, rétraction palpébrale, score de Gorman
- EI : 2 Sd de relargage cytokinique orbitaire sous RTX, réversibles sous CS

Durée moyenne de l'orbitopathie avant inclusion 12,2 mois (Stan) vs 4,5 mois (Salvi)

Tocilizumab (anticorps anti-IL6)

Perez-Moreiras & al. Am J Ophthalmol 2018

- Essai randomisé Tocilizumab 8mg/kg IV à 0/4/8/12 semaines *vs* Placebo, suivi 28 semaines
- 32 patients cortico-résistants, non fumeurs, non traités par radiotherapie, non thyroidectomisés
- Critère principal : réduction CAS ≥ 2 pts à 16 semaines
- Résultat : critère P dans 93% sous Toci vs 59% placebo (P = 0.04), et CAS < 3 à S16 : 87% vs 35% (P=0.005). Effet dès 4 semaines.
- Pas d'amélioration notable sur exophtalmie et diplopie
- Risque d'anaphylaxie – neutropénie - infection

Plusieurs études rétrospectives rapportent un effet rapide (à 1 mois) sur l'inflammation (diminution du CAS ≥ 2 pts). Agit principalement sur tissus mous.

Mycophenolate (antimétabolite)

Ye & al. Clin Endocrinol 2017 (Chine)

- Essai randomisé mycophenolate mofetil 1g/j vs CS (3 bolus consécutifs 500mg S1 et S2 puis relais PRED 60mg/j x 8 sem). N=174.

- critère composite "infiltration tissus mous, douleur, AV, diplopie, exophtalmie, motilité oculaire" à 12 et 24 semaines

- Résultat : supériorité MMF (79%/91%) vs CS (51/68%), P < 0,001

- EI : 4/80 patients-MMF vs 22/79 sous CS
  - 1 EIG dans le groupe CS (hépatite toxique)

Kahaly, Lancet Diabetes Endocrinol 2018 (Eugogo)

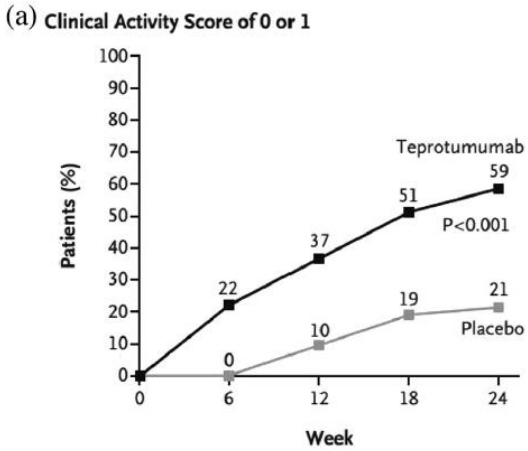
- Essai randomisé (MINGO) CSIV 4,5 g sur 12 sem + mycophenolate sodique 720mg/j x 24 sem vs CSIV + placebo. N=164.
- Critères jugement : 1) amélioration ≥ 2 paramètres (CAS, oedème palpébral, ouverture palpébrale, exophtalmie, diplopie, motilité oculaire) à S12, et 2) rechutes à S24/36.
- Résultat : NS sur les critères principaux
- Analyse post-hoc : taux de réponse supérieur à S24 dans le groupe combiné (71 vs 53%), persistant à S36 (67 vs 43%).
- EI : Taux similaires (≈35%), pas d'EIG en lien avec traitements.

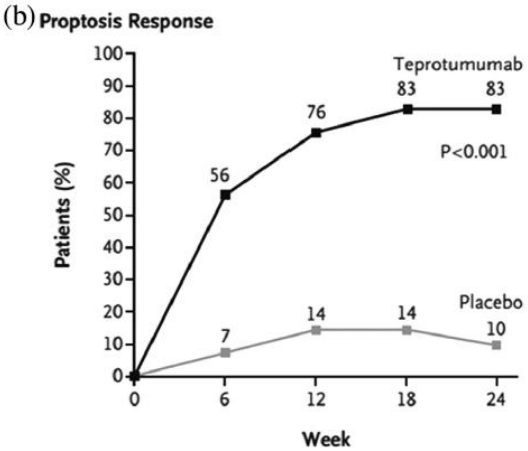
Recommandations EUGOGO 2021 : en 1ère ligne thérapeutique des OB active modérées à sévère : CSIV 4,5g sur 12 sem + Mycophenolate sodique 6 mois

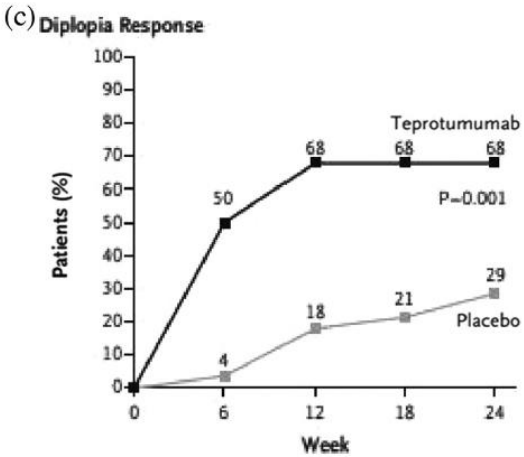
Teprotumumab (anticorps anti-IGF1-R)

Smith & al. NEJM 2017 – *Douglas & al. NEJM 2020*

- Essais randomisés vs placebo Phase 2 puis Phase 3
- N=170, 24 semaines de traitement (1 perf/3 sem x 8)
- Efficacité très significative du tepro sur le CAS, l'exophtalmie (-2,45 / -2,82 mm) et la diplopie
- Amélioration du score de qualité de vie
- Efficacité rapide (6 semaines)
- A 72 semaines : maintien du bénéfice sur l'exophtalmie 56 % et sur la diplopie 58 %
- EI principaux : crampes musculaires (18%), perte d'audition (10%), hyperglycémie (8%), fatigue, diarrhée, nausées, perte de cheveux, dysgueusie..







Teprotumumab - TEPEZZA®

- AMM - FDA janvier 2020
- 1ère biothérapie disposant d'une AMM dans l'OB aux USA
- Questions
  - Efficacité et sécurité à long terme
  - Absence de comparaison vs corticoides
  - Coût de traitement élevé ≈ 120 000 $ (14900 $ par flacon)

Autres molécules

- Cyclosporine
  - Inhibiteur de calcineurine, réprime la prolifération LyT et IL2
  - 2 essais randomisés montrent un intérêt en <u>association</u> à CS orale chez les mauvais répondeurs à CS seul
  - EI = néphropathie, HTA, infections, hyperplasie gingivale

- Azathioprine
  - Antimétabolite (analogue purine), diminue prolifération Ly B et T
  - Essai randomisé CIRTED, n=126 (Rajendram, Lancet Diabetes Endocrinol 2018)
  - Comparant AZA+CS, RT+CS, AZA+RT+CS, et CS seul (N=126) à S48
  - Pb de tolérance ++, Sorties d'étude > 50%
  - Effet d'épargne cortisonique de l'AZA (prévention rechutes après arrêt CS)

- Anti-TNF, analogues somatostatine, IVIG : pas ou peu d'effet

Sélénium et OB minime

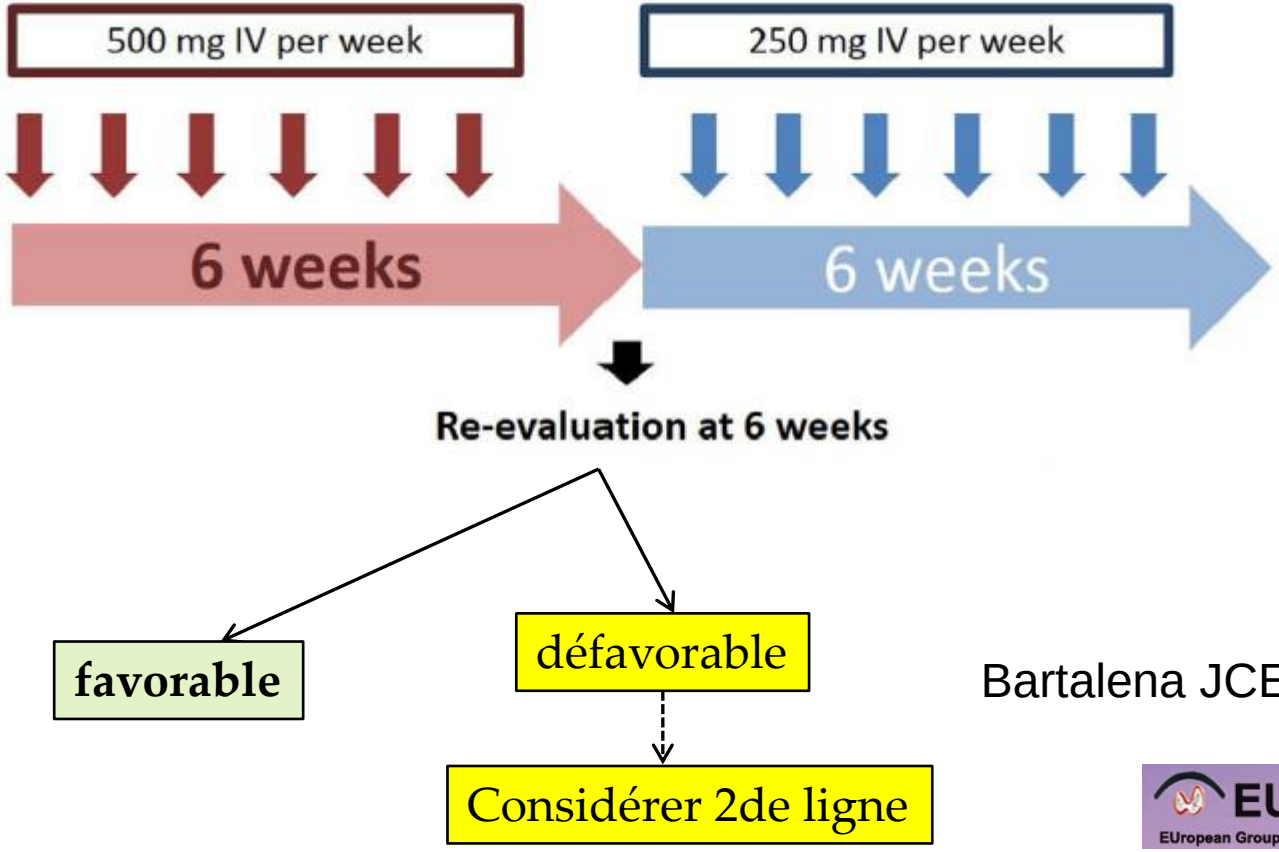
- Rationnel : effet anti-oxydant
- Essai prospectif randomisé – 6 mois de tt puis 6 mois de suivi – 104 patients
- Sélénium : 200 µg/j
- Amélioration du score de QdV, SAC, RPS, score de diplopie de Gorman

Marcocci et al, NEJM 2011

Eléments de choix des traitements de 2de ligne

- Radiothérapie: bonne tolérance, action lente (6m), muscle (oculomot+), durable
- Rituximab : action semi-lente (3m), anti-inflammatoire, durable, risque NO
- Tocilizumab: action rapide (4 s), anti-inflammatoire, suspensive (réinjecter)
- MMF : action semi-lente, bonne tolérance, add-on CS, anti-inflamm
- Ciclosporine : semi-lent, Add-on CS uniquement, risque EI sévères
- Azathioprine : semi-lent, Add-on CS, mauvaise tolérance, risque fœtal
- Teprotumumab: action assez rapide (6 sem) et globale (exoph, RP), AMM USA, *pas dispo en EU*, cher

Stratégie
Positionnement des « nouvelles molécules »

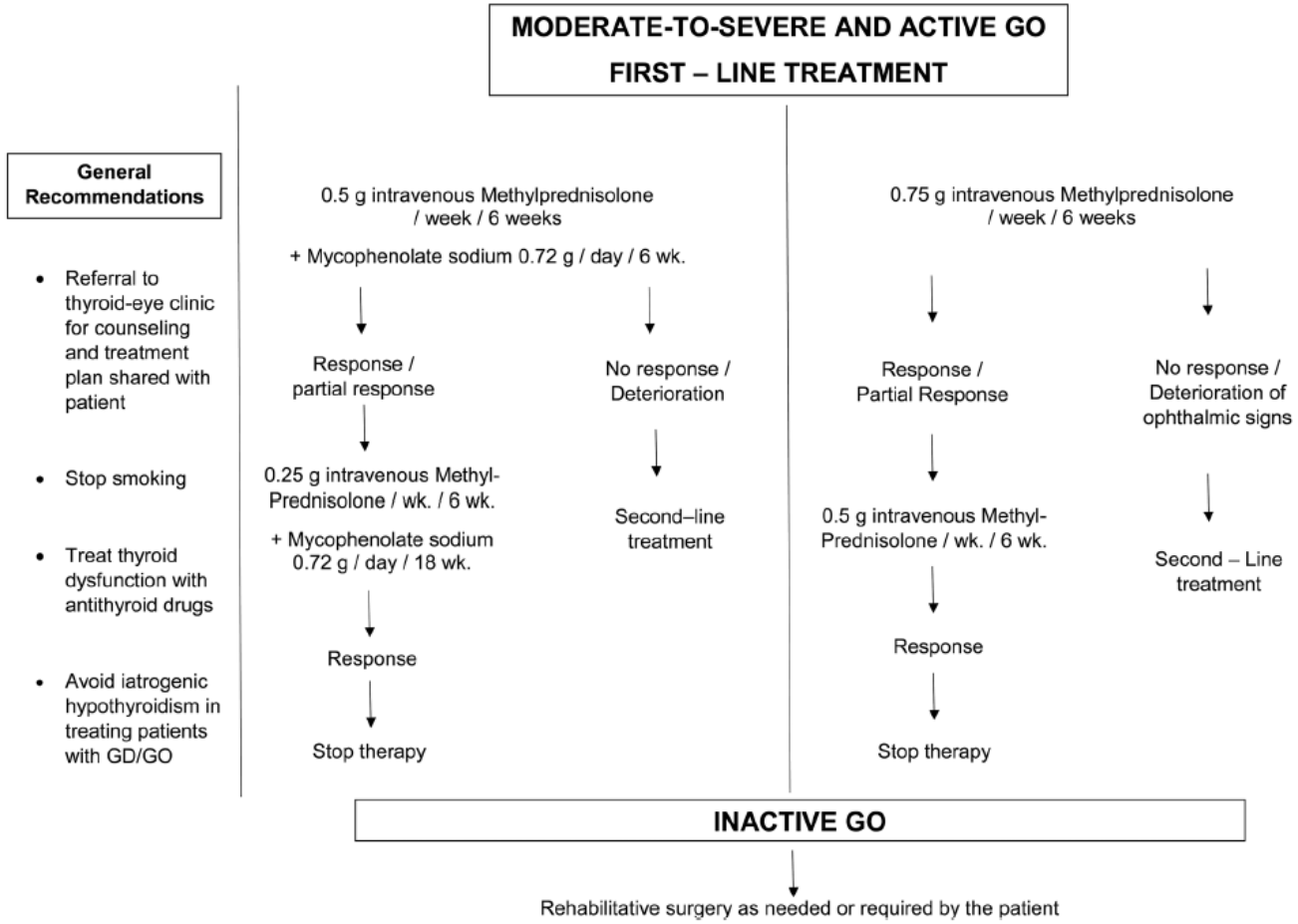


Bartalena JCEM 2012

EUGOGO
EUropean Group on Graves' Orbitopathy

The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy

European Journal of Endocrinology (2021) **185**, G43–G67



'opean Journal of Endocrinology

Figure 2

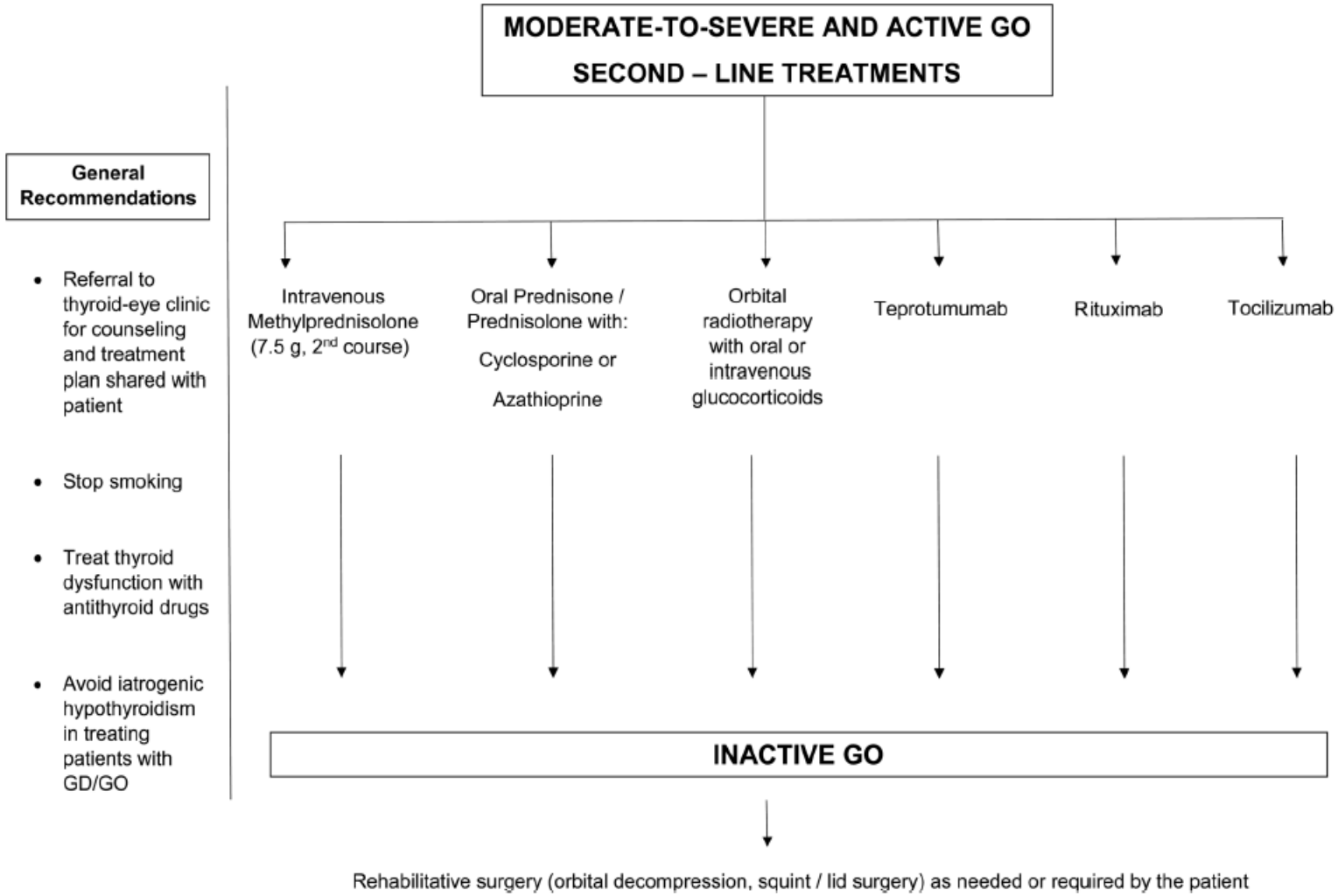


Figure 3

Algorithm for the second-line management of moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy. There are currently six

Pour conclure

- Le teprotumumab est actuellement le seul médicament ayant un effet démontré non seulement sur l'inflammation mais aussi l'exophtalmie
- Le champ des traitements immunomodulateurs de l'orbitopathie de Basedow ne cesse de s'élargir
- L'individualisation du traitement des cas difficiles rend plus que jamais indispensable une collaboration pluridisciplinaire