

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2013

Thèse N° 156/13

LE RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (A propos de 55 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/10/2013

PAR

M. CHELLAT HASSAN

Né le 06 Mars 1987 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Polyarthrite rhumatoïde - Rituximab - Efficacité - Tolérance

JURY

Mme. EL RHAZI KARIMA.....	PRESIDENT
Professeur agrégé de Médecine communautaire	
Mme. TAHIRI LATIFA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Rhumatologie	
Mme. RABHI SAMIRA.....	JUGE
Professeur agrégé de Médecine interne	
Mme. ABOURAZZAK FATMA EZZAHRA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Rhumatologie	

ABBREVIATIONS

AHA	: American Heart association
AntiCCP	: Anti-cyclic Citrullinated Peptide
AVC	: Accident vasculaire cérébral
CD	: cellule dendritique
CPA	: cellule présentatrice d'Antigène
CRP	: protéine C réactive
DAS28	: Disease activity score
DMARDs	: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
EULAR	: European League Against Rheumatism
FR	: Facteurs Rhumatoïde
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
HLA	: human leukocyte antigen
IPP	: inter phalangienne proximale
MCP	: métacarpo-phalangiens
MTP	: métatarsophalangiennes
NCEP	: National Cholesterol Education Program
OMS	: organisation mondiale de la santé
OR	: Odds Ratio
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
RANKL	: receptor activator of NFκB ligand
SM	: syndrome métabolique
TLR	: Toll Like Receptor
TNF	: tumor necrosis factor
VS	: vitesse de sédimentation

PLAN

INTRDUCTION	6
REVUE DE LITTERATURE	9
I. Polyarthrite rhumatoïde.....	9
A. Définition :	9
B. Physiopathologie de la PR :.....	10
1. Phase de déclenchement :	10
2. Phase de l'inflammation synoviale :.....	12
3. Phase de destruction cartilagineuse :	19
4. Immunopathologie des manifestations cartilagineuse :	20
C. Diagnostic positif	21
1. Présentation clinique :	21
2. Données biologiques :.....	22
3. Données radiologiques :	23
4. Critères de diagnostic :.....	25
a. Critères ACR 1987 :	25
b. Critères ACR EULAR 2009 :.....	26
D. Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde :	27
1. Critères d'activités (DAS28) :	27
2. La sévérité de la maladie :	28
3. Evaluation du retentissement fonctionnel (HAQ) :	29
E. Traitement au cours de la PR :.....	29
1. Traitement symptomatiques :.....	29

2. Traitement de fond :.....	31
A. Traitement de fond classique (DMARDS)	31
B. La biothérapie :.....	33
a. Anti-TNF α :.....	34
b. Le RITUXIMAB (MABTHERA) :.....	35
1. Définition :.....	35
2. Historique et rationnel d'utilisation	36
3. Molécule CD20 : la cible	37
4. Mécanismes d'action du rituximab :.....	40
a. L'apoptose :	41
b. La cytotoxicité dépendante du complément (CDC) : ..	42
c. La cytotoxicité cellulaire dépendante des Anticorps ...	44
5. Indication :.....	45
a. AMM européenne :.....	45
b. AMM au Maroc :.....	45
6. Efficacité du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde	46
a. L'étude de phase IIa :	48
b. L'étude de phase IIb : DANCER	49
c. L'étude de phase III : REFLEX	51
7. Bilan pré thérapeutique :	53
8. Tolérance du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde :..	54
9. Contre indication du rituximab :.....	58
10. Le coût du traitement annuel par rituximab :	59

c. L'abastcept et le tocilizimab :.....	59
ETUDE STATISTIQUE ET ANALYSE DES RESULTATS	61
I. But de l'étude :	62
II. Matériel et méthodes :.....	62
A. Population :.....	62
B. Méthodes :.....	62
1. Recueil des données :.....	62
2. Analyse statistique :	64
III. Résultats :.....	65
A. Etude descriptive.....	66
1. Données sociodémographiques :	66
2. Répartition selon les ATCDs :	68
3. Caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde avant l'administration du rituximab :.....	69
4. Traitement concomitant au rituximab :.....	74
5. Evolution des paramètres cliniques et biologiques à trois mois et à six mois :.....	76
6. Evaluation de la réponse EULAR à trois mois et à six mois :.....	81
7. Tolérance au rituximab :	83
B. Etude analytique :.....	84
1. Analyse de l'évolution du DAS28 et la raideur matinale :	84
2. Analyse uni variée :	85
3. Analyse multi variée :	87

Discussion		88
Conclusion		95
Résumé		97
Annexe		104
Bibliographie		108

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale. Il s'agit d'une part d'une maladie rhumatismale inflammatoire entraînant des déformations et des destructions articulaires et d'autre part d'une maladie systémique, pouvant engager le pronostic vital.

La prise en charge de la PR s'est considérablement améliorée au cours des vingt dernières années. La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques en cause a permis le développement de nouvelles thérapeutiques biologiques ciblées spécifiquement sur certains médiateurs de l'immunité : les cytokines pro-inflammatoires, les lymphocytes B et les lymphocytes T. À partir de ces progrès fondamentaux, des inhibiteurs du TNF α ont été les premiers médicaments développés et commercialisés dans le traitement de la PR. Ils représentent actuellement une avancée thérapeutique majeure, qui a commencé à dépasser le cadre de cette maladie. Cependant, ces médicaments montrent une certaine limite puisque 30% des patients environ ne répondent pas au traitement ou échappent après un succès initial. À cela s'ajoutent les effets secondaires potentiellement graves rapportés avec ces produits notamment dans un pays d'endémie tuberculeuse comme le nôtre. D'où le développement d'autres biothérapies notamment le Rituximab qui est un anticorps monoclonal chimérique anti CD20.

Jusqu'aux années quatre-vingt-dix, il a été principalement utilisé dans le traitement des lymphomes B où son efficacité et sa bonne tolérance ont constitué un vrai tournant dans la prise en charge de ces maladies. Par la suite, son champ d'utilisation s'est élargi aux maladies inflammatoires notamment la PR. Son utilisation

au cours de ce rhumatisme inflammatoire chronique a fait preuve de son efficacité et aussi de sa bonne tolérance.

Notre étude observationnelle a pour objectif l'évaluation dans la «vraie vie» de l'efficacité et la tolérance du rituximab dans une population de patients marocain atteints de PR, ainsi que l'identification des facteurs prédictifs de réponse au rituximab à 6 mois. L'identification d'un profil de patients répondeurs pourrait permettre, en orientant le choix du prescripteur vers le rituximab pour ces patients, d'augmenter leurs chances de rémission; et d'autre part de diminuer le risque d'échec du rituximab chez les autres patients.

I. POLYARTHRITE RHUMATOIDE :

A. Définition :

La PR est une maladie auto-immune, la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa prévalence a été estimée de moins de 1%, le pic de prévalence survenant entre 40 et 60 ans. Il s'agit d'une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale dont la pathogénie est mal élucidée.

C'est un rhumatisme chronique, polysynovial, acromélique, destructeur, déformant et invalidant. Son expression clinique est polymorphe pouvant associer de façon diverse des signes articulaires et des signes extra-articulaires à des stades différents de la maladie. Elle se caractérise par ses destructions articulaires, ses poussées inflammatoires et engendre souvent un handicap important, altérant la qualité de vie, entraînant ainsi de lourdes conséquences sociales.

Comme toutes les maladies auto-immunes, la PR se manifeste par un ensemble de lésions secondaires à l'inflammation et la destruction des articulations. Ces lésions peuvent toucher les tendons ainsi que les organes vitaux comme les poumons, le cœur et les vaisseaux.

C'est une maladie sévère et particulièrement invalidante dans 20-25% des cas, elle justifie une prise en charge thérapeutique précoce, personnalisée, multidisciplinaire avec instauration rapide de ce que l'on appelle les traitements de fond (1).

B. Physiopathologie :

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire responsable d'une destruction de l'articulation qui contribue à une impotence fonctionnelle.

Même si des progrès considérables ont été faits dans la compréhension de sa physiopathologie, son origine reste inconnue.

De façon schématique, nous distinguons la phase de déclenchement de la maladie, avec les différents facteurs responsables de l'initiation de la PR, la phase d'inflammation de la membrane synoviale dont la pathogénie est mieux connue et la phase de destruction articulaire. :

1. Phase de déclenchement de la maladie :

Plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie : des facteurs hormonaux, le terrain génétique et des facteurs environnementaux.

Lorsque tous ces facteurs sont réunis, ils activent une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale :

a. Facteur hormonaux :

La plus grande incidence de la PR chez la femme, avec une sex-ratio de un homme pour quatre femmes suggère une implication hormonale dans le développement de la maladie.

Pendant la grossesse le risque du développement est faible tandis que dans l'année qui suit le postpartum le risque est nettement plus élevé. L'allaitement a été incriminé comme étant un facteur de risque, responsable de l'incidence plus élevée dans le post-partum.

Cette implication des facteurs hormonaux androgène est soulignée par certaines études qui ont montré une hypoandrogénie relative chez les femmes mais aussi chez les hommes atteints de PR, avec des taux de testostérone et de déhydroépiandrostérone plus bas (2).

b. Facteurs environnementaux :

Les agents infectieux viraux (Epstein-Barr), bactériens (E. coli) et mycobactéries ont été incriminés dans le déclenchement de la PR.

Une infection commune sur un terrain génétiquement prédisposé pourrait déclencher la maladie par mimétisme moléculaire de certains composants de ces agents infectieux avec des composants de l'articulation. La protéine de choc thermique HSP65 a une structure voisine avec une protéine présente dans le cytoplasme des cellules de la couche bordante. L'HSP 70 d'E. Coli est reconnu par l'épitope partagé de la molécule HLA-DR.

Les agents infectieux peuvent induire une réponse immunitaire innée par activation des toll like receptors (TLR). Ces TLR reconnaissent des molécules exprimées par les microorganismes : TLR4 est activée par les composants lipopolysaccharidiques de la membrane bactérienne et TLR9 interagit avec l'oligonucléotide CpG présent dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien (2,3).

c. Facteurs génétiques :

Le taux de concordance pour la PR chez les jumeaux homozygotes atteints est en moyenne de 13 %.

L'association génétique la plus forte est observée avec les gènes codant pour les molécules human Leukocyte antigen (HLA) de classe II qui sont surtout exprimées à la membrane des cellules présentant l'antigène.

Dans nos populations, la PR est associée aux allèles HLA-DRB1*0401,

DRB1*0404, DRB1*0101. Les molécules HLA codées par ces allèles se caractérisent par une séquence commune d'acides aminés (QKRAA), située entre les positions 70 et 74 de la chaîne β et qui correspond également au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Cette séquence commune, appelée aussi épitope partagé, pourrait être au cœur de la réaction auto-immun médiée par les lymphocytes T (3).

2. Phase d'inflammation de la synoviale :

L'inflammation de la synoviale, ou synovite, implique de nombreux acteurs cellulaires, extracellulaires et intracellulaires.

a. Acteurs cellulaires :

Le mécanisme physiopathologique de la PR est basé sur le complexe tri cellulaire CPA/lymphocytes/synoviocytes :

- Cellules présentant l'antigène :

Les macrophages, les lymphocytes B et les cellules dendritiques sont capables de présenter un antigène aux lymphocytes T ; Ces cellules expriment en effet à la surface de leur membrane des molécules HLA de classe II qui sont indispensables au déclenchement d'une réponse immunitaire médiée par lymphocytes T.

Les cellules dendritiques (CD) sont les cellules présentatrices professionnelles du système immunitaire et sont supposées être les cellules qui présentent initialement l'antigène aux lymphocytes T dans la PR (4).

- Lymphocytes T :

Les lymphocytes naïfs, après reconnaissance d'un antigène, vont se différencier en lymphocytes T producteurs d'interféron, d'IL2 ou encore d'IL17. Cette réponse est dite de type Th1 par opposition à une réponse de type Th2 qui se traduit plutôt par une production d'IL4.

L'activation des lymphocytes T est sous le contrôle des lymphocytes T régulateurs CD4+ et CD25+ capables d'inhiber l'expansion clonale des lymphocytes T CD4+. La molécule CTLA4 exprimée sur les lymphocytes T régulateurs 1 interagit avec la protéine CD28 exprimée sur les lymphocytes T CD4+ et induit un message inhibiteur et constitue également une cible thérapeutique (abatacept).

L'ensemble du processus de recrutement des cellules circulantes du compartiment sanguin vers le compartiment synovial est appelé l'adressage ou homing. Les synoviocytes en contact direct avec des lymphocytes T produisent de nombreux médiateurs de l'inflammation mais aussi de la destruction ostéocartilagineuse tels que la prostaglandine E2, la métalloprotéinase MMP-1, l'IL6 (5,6).

L'activation antigénique peut se faire différemment en impliquant les Toll Like Receptor (TLR) et le récepteur du lymphocyte B (BCR) (7).

- Synoviocytes :

Ils constituent le principal composant cellulaire de la couche bordante de la membrane synoviale, Stimulés par l'IL1 et le TNF α , elles produisent des facteurs de croissance et des cytokines pro-inflammatoires.

Les synoviocytes ont une capacité de prolifération qui ressemble par certains aspects à celle des cellules cancéreuses constituant un panus. Les protéines p53, FAS ligand ainsi que les voies de signalisation NF κ B et PI3 kinase sont particulièrement impliquées dans le phénomène de résistance des synoviocytes à l'apoptose (6,9).

- Lymphocytes B :

Pendant de nombreuses années, le rôle du lymphocyte B dans la PR a été considéré comme limité à la production d'auto anticorps. Cependant, des PR évoluant favorablement sous rituximab, ont suggéré que ces cellules jouaient un rôle plus important que prévu dans le maintien de la PR et que les thérapies ciblant les lymphocytes B peuvent avoir leur place dans le traitement de la maladie(10,11).

Rôle du lymphocyte B dans la PR (Figure1) :

- Ø Production d'autoanticorps :

Le lymphocyte B est connu depuis longtemps pour un rôle essentiel dans la PR comme producteur d'autoanticorps (ex : FR et les anti-CCP,...)

- Ø Cellule présentatrice d'antigènes pour les cellules T :

Ainsi que d'autres cellule de la synoviale, les lymphocytes B dans la PR peuvent aussi jouer le rôle de CPA (12,13). En effet, Gutierrez et al ont démontré que la déplétion des lymphocytes B par l'utilisation du rituximab induit une diminution de l'expression des gènes impliqués dans l'activation lymphocytaire T dans la synovite rhumatoïde, et, plus particulièrement, dans la réponse TH17 (14,15). Cette capacité de présentation antigénique semble d'ailleurs nettement supérieure par rapport à d'autres CPA (16). Dans la PR, les immunoglobulines membranaires des lymphocytes B peuvent lier des complexes immuns, en particulier le lymphocyte B producteur de facteurs rhumatoïdes peuvent capter les antigènes complexés aux IgG par ses immunoglobulines membranaires anti-IgG et ainsi les présenter aux lymphocytes T adjacents.

- Ø Sécrétion de cytokines :

Le lymphocyte B activé peut dans la PR produire des cytokines inflammatoires comme le font les macrophages, les RAFLS ou les lymphocytes synoviaux. Des études ont montré que les lymphocytes B stimulés produisent du TNF α , de l'IL6 et des

lymphotoxines, lesquels peuvent agir comme des facteurs de croissance et de différenciation mais également comme des amplificateurs de la réponse immunitaire (17).

Ø Rôle dans le maintient des organisations lymphoïdes :

La synovite rhumatoïde peut être associée à la formation de structure folliculaire lymphoïdes avec un centre germinatif composés de lymphocytes T et B (18). Ces structures peuvent jouer un rôle pathogénique même si les facteurs qui y contribuent ne sont pas bien connus et certaines molécule comme les lymphotoxines α et β , ou certains chémokines comme CXCL13 (chémokine 13 chémoattractant des lymphocytes B) ou CCL21(ligand 21 de chémokine C-C) ont été décrites pour y participer (19,20). Il est cependant possible, que même si ces structures lymphoïdes ectopiques ne sont pas des marqueurs spécifiques de la PR, elles peuvent être le reflet d'un degré d'inflammation plus élevé (21).

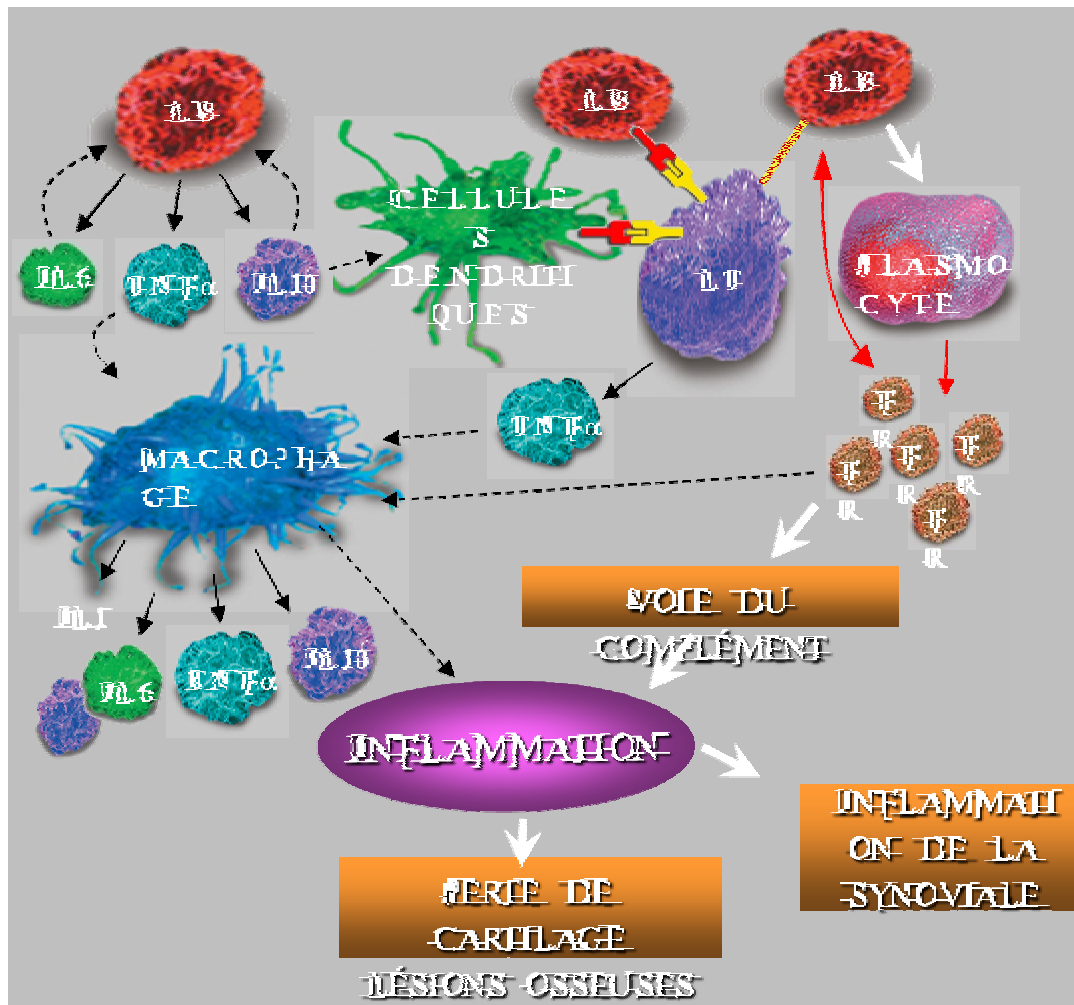


Figure 1 : Rôles du lymphocyte B dans la polyarthrite rhumatoïde

La prolifération clonale des lymphocytes B auto réactifs pourrait être favorisé par la cytokine BAFF=BlyS qui fait partie de la grande famille des TNF (Figure2).

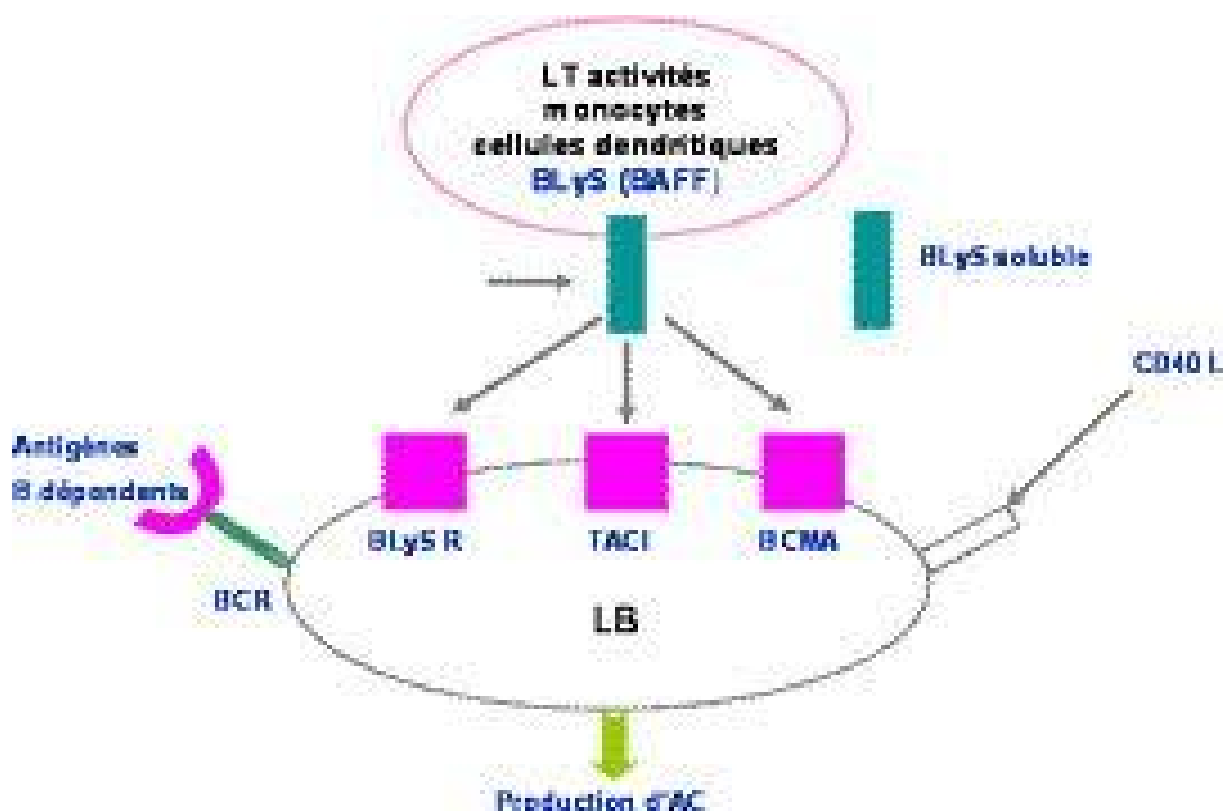


Figure 2 : Activation du lymphocyte B par le système BLS (23)

b. Acteurs intercellulaires : les cytokines :

Dans la PR, il existe un déséquilibre entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires. Les cytokines produites par les synoviocytes, telles que le $\text{TNF}\alpha$, l'IL1, l'IL15, l'IL18, l'IL6, mais aussi les facteurs de croissance et les chimiokines, sont présentes à des concentrations élevées dans le liquide synovial mais aussi dans le sérum des patients atteints de PR.

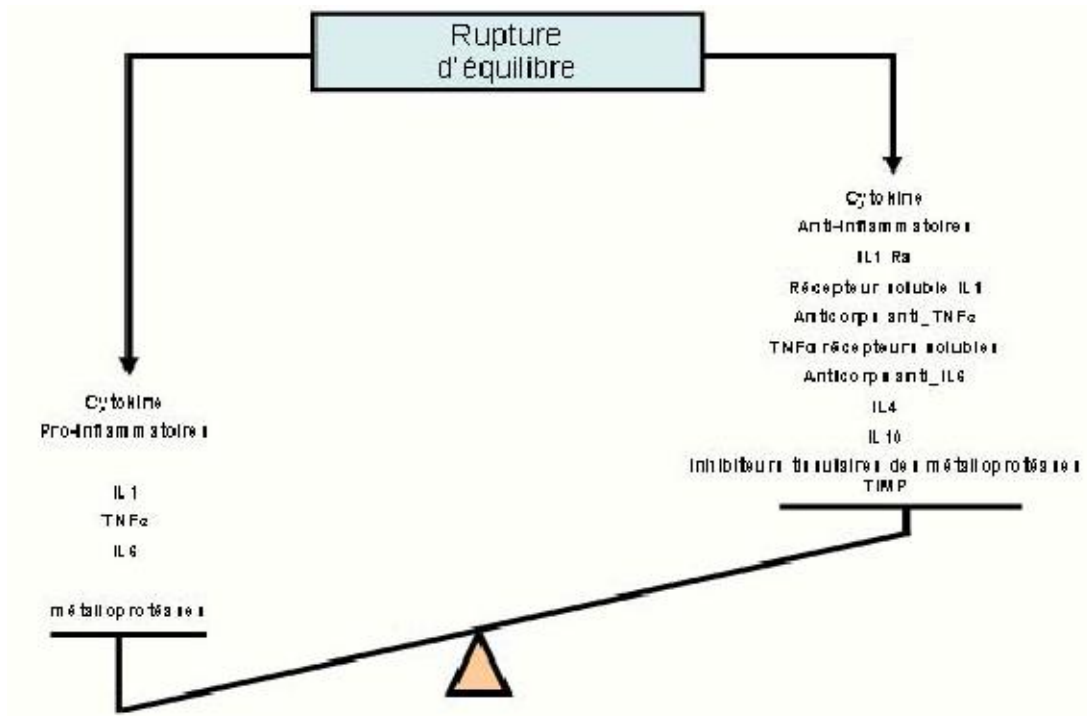


Figure 3: rupture de l'équilibre en faveur des cytokines pro-inflammatoires. (23)

c. Acteurs intracellulaires : les voies de signalisation :

Lorsqu'une cytokine se fixe sur un récepteur membranaire, elle provoque une modification de conformation du récepteur qui aboutit à la phosphorylation du récepteur lui-même ou d'une enzyme associée à ce récepteur, Cette première phosphorylation entraîne l'activation en cascade d'autres enzymes appelées les protéines kinases qui activent à leur tour les facteurs de transcription, ces facteurs de transcription régulent la synthèse de protéines en agissant directement sur le promoteur des gènes.

L'activation des facteurs de transcription est induite par des protéines kinases qui ont une activité phosphorylante, cette phosphorylation du facteur de transcription permet sa translocation du cytoplasme vers le noyau ou encore augmente son affinité pour l'ADN par changement conformationnel.

Ces voies de phosphorylation contribuent en fin à la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et des métalloprotéinases responsables de la destruction cartilagineuse (24).

3. Phases de destruction cartilagineuse :

La destruction ostéoarticulaire est la conséquence de la prolifération pseudo tumorale de la synoviale et de l'action des cytokines. La nette réduction des destructions articulaires chez les patients traités pour leur PR par des antagonistes de l'IL6 et du TNF α démontre clairement le rôle structural de ces cytokines dans cette maladie.

Les cytokines pro inflammatoires participent à cette destruction articulaire en induisant non seulement la synthèse de facteurs de croissance nécessaires à la prolifération de la synoviale, mais aussi la production par les synoviocytes de métalloprotéinases, de cathepsines et de collagénases responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage.

L'implication du système RANK/RANKL dans la résorption osseuse sous-chondrale des patients atteints de PR est démontrée. Le receptor activator of NF κ B ligand (RANKL) est une cytokine exprimée à la surface des cellules de la lignée ostéoblastique, mais aussi des lymphocytes activés et des cellules endothéliales. La production de RANKL est régulée par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL6 et le α , mais aussi l'IL17. RANK est le récepteur membranaire de RANKL et l'ostéoprotégérine la forme soluble du récepteur.

La liaison de RANKL à son récepteur membranaire RANK, présent sur les prés ostéoclastes, favorise la différenciation et l'activation des ostéoclastes. RANKL est trouvé à des concentrations élevées dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de PR(25).

4. Immunopathologie des manifestations extra articulaires :

Différents mécanismes sont impliqués dans l'atteinte systémique au cours de la PR. Les complexes immuns contenant souvent du facteur rhumatoïde chez des sujets prédisposés génétiquement contribuent à cette atteinte.

De même, plusieurs travaux ont démontré le rôle de certaines cellules inflammatoires (macrophages, lymphocyte CD8) et leurs produits de sécrétion dans la genèse de toutes manifestations cardiaques, rénales, oculaires, pulmonaire et cutané observées au cours de la PR (26).

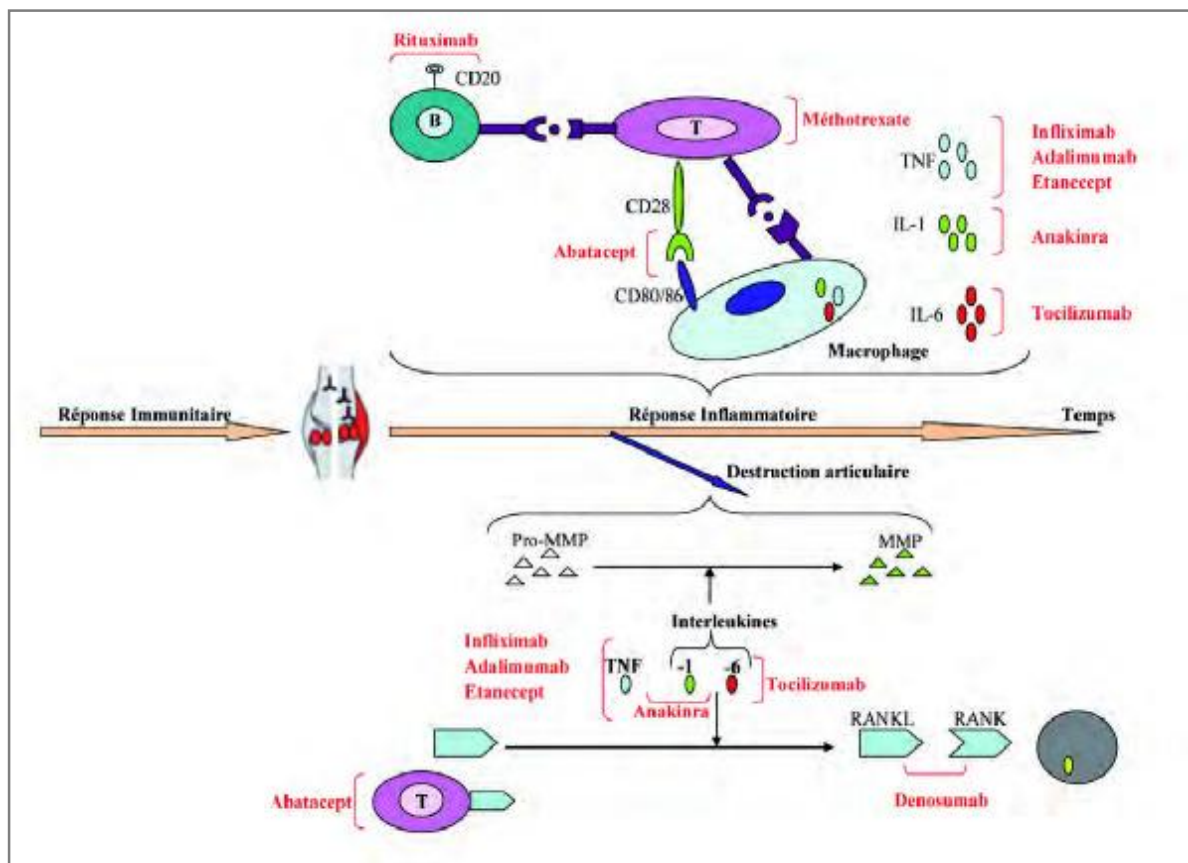


Figure 4: physiopathologie et principaux cibles thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde. (27)

C. Diagnostic positif :

Le diagnostic d'une PR récente au stade de début n'est pas une chose simple car aucun signe clinique ni biologique n'est caractéristique. C'est habituellement une maladie inflammatoire polysynoviale, intéressant au moins trois articulations et évoluant depuis plus de six semaines et moins de six mois (28-29, 30,31).

1. Présentation clinique :

Les tableaux cliniques inaugurant une PR sont multiples ; ils sont loin d'être toujours évocateurs de la maladie.

Schématiquement, 4 tableaux cliniques peuvent s'observer au début d'un rhumatisme inflammatoire (31) :

- Ø Une arthrite évidente, qu'elle touche une articulation (mono arthrite), 2 ou 3 articulations (oligo arthrite) ou plus de 3 articulations (polyarthrite);
- Ø Des arthralgies inflammatoires, mais sans Signe clinique objectif;
- Ø Un rhumatisme intermittent, où la notion d'arthrite n'est retrouvée qu'à l'interrogatoire;
- Ø Des manifestations rhumatismales dont l'origine articulaire n'est pas évidente (myalgies, tendinopathies...).

L'examen clinique recherchera l'existence d'une synovite, d'arthrite ou une douleur des métacarpo-phalangiennes et/ou des métatarso-phalangiennes objectivée par un Squeeze test positif (32).

Le problème pratique est donc de reconnaître l'existence même d'une arthrite chez un patient consultant pour une symptomatologie fonctionnelle pouvant faire évoquer un rhumatisme inflammatoire débutant (33).

Actuellement, l'échographie articulaire et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent aisément de reconnaître une synovite MCP et/ou MTP et rendre ainsi un tableau initialement oligoarticulaire polyarticulaire.

Les dernières recommandations du «clinical guide» parues dans la revue *Annals of the Rheumatic Diseases* notent que toute raideur matinale supérieure à 30 minutes associée ou non à une douleur des MCP et/ou des MTP objectivée par un squeeze test positif et un gonflement de plus de trois articulations nécessitent une prise en charge spécialisée par rhumatologue qui doit évaluer les facteurs d'évolution vers la chronicité (28-29,30-34).

2. Données biologiques :

Le facteur rhumatoïde (FR) détecté par les tests d'agglutination, c'est-à-dire les tests de fixation du Latex et de Waaler-Rose qui identifient principalement le FR-IgM, est souvent absent et manque de spécificité pour la maladie.

D'autres tests ont été développés pour aider à diagnostiquer la PR. En effet, le test ELISA permettant d'identifier les iso-types du FR semble être une technique plus sensible et plus reproductible que les tests d'agglutination (35-37).

Les anticorps antiflaggrines comprennent les anticorps antipérinucléaires (APN) décrits en 1964, les anticorps anti kératines (AK) en 1979 et les anticorps anti-Sa en 1994. L'intérêt de ces anticorps réside avant tout dans leur utilité pour un diagnostic précoce de la PR lequel repose actuellement sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. Bien que les APN et les AK puissent être présents avant le début clinique de la PR, les APN ne sont présents que chez 27 à 46% des PR récentes et chez seulement 13 % des PR très récentes (36-38), les AK ne

sont présents que chez moins de 38 % des PR au début de leur évolution et les anti-Sa que chez 29 % à 24 % des PR pendant les premiers mois d'évolution.

Les tests ELISA qui utilisent des peptides cycliques citrullinés (anti CCP dits aussi ACPA) sont positifs chez 52 à 57 % des PR récentes (36,37). Il existe deux types d'anticorps antiCCP : antiCCP1 et antiCCP2. Les anti CCP ont une sensibilité de 68 % et une spécificité de 98 % pour les PR tout-venant, mais chez les malades atteints d'arthrites récentes, la sensibilité varie de 40 à 66 % ; leur spécificité serait de 96 % dans les PR récentes avec une légère supériorité des antiCCP2 (39). Les antis CCP sont positifs chez 30 % des PR négatives pour le FR.

La positivité conjointe des FR et des antiCCP donne les meilleures performances en termes de spécificité et de valeur prédictive positive (98 -100 %), rendant quasi certain le diagnostic de PR, avec toutefois une sensibilité excédant pas 40-50 % (36).

L'anticorps anti-fibrinogène citrulliné (ACF), dirige contre les chaînes α et de la fibrine du tissu synovial humain, a une sensibilité (55,7 %) et une spécificité (92,6 %) presque identique aux antiCCP pour le diagnostic précoce de PR (39).

Les antiCCP 3 et les anti-vimentines citrullinées semblent avoir une sensibilité équivalente ou sensiblement plus élevée par rapport aux anti CCP2 (40).

D'autres autoAc ont été décrits comme les autoAc anti-Sa, les autoAc anti-alpha éolase, les autoAc anti-calpastatine, l'anti-glucose-6-phosphate isomérase, les anti-RA 33 et les anti-p68. Cependant, leur valeur diagnostique reste limitée comparée aux AntiCCP2 (41).

3. Données radiographiques :

ü La radiographie standard :

La valeur diagnostique des radiographies des mains et des pieds pour le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante a été très peu étudiée. Or elles

font généralement partie du bilan initial réalise devant un rhumatisme inflammatoire débutant.

Les érosions semblent être le critère le plus fiable alors que la déminéralisation en bande, qui fait aussi partie des critères de classification de l'ACR, reste très controversée. Les radiographies des pieds augmentent la sensibilité du critère radiographique. Cependant, vu le délai d'apparition des anomalies radiologiques, celles-ci n'auront qu'une faible valeur ajoutée en ce qui concerne le diagnostic précoce de PR. L'IRM et l'échographie semblent prometteuses mais sont en cours de validation (42,43).

ü L'échographie articulaire :

Elle peut amener deux informations distinctes et importantes en cas d'arthrite : d'une part objectiver les synovites et d'autre part rechercher le caractère érosif de l'arthrite.

A l'échelle d'une population, il a été démontré que l'échographie permet de détecter plus de synovites que l'examen clinique, et qu'elle Permet de détecter plus d'érosions que la radiographie standard.

Dans l'étude de Wakefield comportant 100 PR, et comparant échographie et radiographie des métacarpo-phalangiennes de la main dominante, l'échographie détectait 3,5 fois plus d'érosions que la radiographie, et la corrélation avec les érosions vues par IRM était excellente. Le power doppler donne de plus des observations sur le caractère inflammatoire des synovites en permettant de détecter et de quantifier la vascularisation. Cependant, il existe des difficultés pratiques liées à la méthode non standardisée et au manque de personnel entraîné (44,45).

ü L'imagerie par résonance magnétique :

Elle permet une évaluation des lésions osseuses précoces (œdèmes, géodes et érosions), une description de la synoviale inflammatoire des articulations et des

gaines tendineuses, et permet de distinguer entre lésions inflammatoires actives et lésions synoviales chroniques fibreuses. Il a été montré qu'un système de graduation et/ou des méthodes d'évaluation du volume de la membrane synoviale hypertrophiée pouvaient être utiles à l'évaluation de l'activité de la maladie et de sa réponse au traitement (44,46).

4. Critères de diagnostic :

a. Critères ACR 1987 :

1-Raideur articulaire matinale : raideur matinale articulaire ou péri articulaire, durant au moins une heure avant l'amélioration maximale.

2-Arthrite d'au moins 3 groupes articulaires : gonflement des tissus mous ou épanchement (et non pas saillie osseuse isolée) d'au moins 3 groupes articulaires touchés simultanément, observés par un médecin. Les 14 groupes possibles sont, à droite ou à gauche, les IPP (inter phalangiennes proximales), les MCP (métacarpo-phalangiennes), les poignets, les coudes, les genoux, les chevilles et les MTP (métatarsophalangiennes).

3 - Arthrite des articulations des mains : gonflement d'au moins un groupe articulaire parmi poignets, IPP ou MCP.

4-Arthrite symétrique : atteinte simultanée des mêmes groupes articulaires des deux côtés du corps (l'atteinte bilatérale des IPP, des MCP, ou des MTP est acceptable sans symétrie absolue).

5-Nodules rhumatoïdes : nodules sous-cutanés, sur les proéminences osseuses, les surfaces d'extension, ou dans les régions para-articulaires, observés par un médecin

6-Facteur rhumatoïde : sérique mise en évidence de quantités anormales de facteur rhumatoïde sérique par une méthode dont les résultats sont positifs chez moins de 5 % des sujets témoins normaux.

7-Modifications radiologiques : modifications radiologiques typiques de polyarthrite rhumatoïde sur les radiographies de face des mains et des poignets, avec obligatoirement des érosions ou une décalcification osseuse évidente localisée des articulations atteintes ou de façon plus nette dans les régions adjacentes à ces articulations (des modifications d'allure seulement arthrosique ne conviennent pas).

v Au moins 4 des 7 critères sont exigés

Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines

b. Nouveaux critères diagnostiques de la polyarthrite Rhumatoïde débutante

Très récemment en 2009, les collèges américain et européen de rhumatologie (ACR, EULAR) ont développé des critères permettant un diagnostic précoce de PR et par conséquent, l'instauration immédiate d'un traitement de fond (comme le méthotrexate).

Il s'agit d'une démarche en plusieurs temps comportant tout d'abord l'identification d'une articulation gonflée témoignant de l'inflammation, l'élimination d'une autre affection pouvant expliquer ces articulations gonflées, et la visualisation d'une érosion radiographique typique de PR.

S'il n'y a pas d'érosion osseuse identifiable (radiographie normale), ce qui est le cas le plus fréquent, il est proposé d'utiliser des critères pondérés sur 10 points comportant :

- ü Le nombre et le type d'articulations (petites ou grosses articulations) touchées (0 à 5 points);
- ü La présence de facteur rhumatoïde ou d'ACPA (d'anti CCP) (0 à 3 points); La présence d'une inflammation biologique (VS, CRP) (0 ou 1 point);
- ü ET la durée des symptômes (supérieure à 6 semaines) (0 ou 1 point).

S'il y a plus de 6 points sur ces critères, le diagnostic de PR peut être retenu.

D. Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde :

L'activité de la PR définit l'importance de l'inflammation articulaire et générale à un moment donné. Evaluer l'activité de la maladie chez un patient atteint de PR est particulièrement important car l'on sait que l'importance de cette activité est liée aux risques évolutifs à moyen et long termes et en particulier, au risque de dégradation Osteocartilagineuse et au risque de handicap fonctionnel ultérieur. Enfin, l'évaluation de l'activité de la maladie est un critère fondamental pour juger de l'efficacité des traitements utilisés (47).

Trois domaines doivent être évalués par le praticien au cours du suivi de la PR :

1. Critères d'activité :

Ces mesures permettent de prendre en compte la modification de l'activité de la maladie sous traitement et de classer les patients trois catégories : non répondeurs, bon répondeurs, répondeurs modérés, Le DAS28 est actuellement le score le plus fréquemment utilise pour l'évaluation de l'activité de la PR, que ce soit dans les études cliniques ou en pratique courante. Il intéresse 28 articulations (47).

Ce score repose sur une formule mathématique complexe mais facilement utilisable en pratique courante avec l'aide de calculatrices ou sur l'ordinateur en combinant :

- § Le nombre d'articulations douloureuses à la pression,
- § Le nombre d'articulations gonflées,
- § La vitesse de sédimentation globulaire à la première heure (VS).
- § L'état général ou l'activité globale de la maladie évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique de 100 mm

En considérant le DAS28, une polyarthrite rhumatoïde à une :

- ▼ Activité élevée si DAS28 >5, 1;
- ▼ Activité modérée si DAS28 >3, 2 ET ≤5, 1;
- ▼ Activité faible si DAS28 ≤3, 2;
- ▼ Rémission si DAS28 EST <2, 6.

2. la sévérité de la maladie :

La notion de bénignité et de sévérité d'une PR n'obéit pas à une définition unanimement admise. Il n'existe pour le moment aucun consensus sur ce point. Selon les études et les auteurs, la sévérité d'une PR est définie en fonction des critères cliniques biologiques et radiologiques (Tableau 1) :

Tableau 1 : critères de sévérité de la PR (48)

a) Critères cliniques	b) Critères biologiques	c) Critères radiologiques
Âge jeune de début Le début aigu Début poly articulaire Nodule rhumatoïde	Facteur rhumatoïde fortement positif Anticorps antiCCP VS, CRP élevés	Erosions précoces

3. Evaluation du retentissement fonctionnel (HAQ) :

La mesure de l'impotence fonctionnelle était longtemps calculée par l'Indice fonctionnelle de Lee beaucoup plus fréquemment par le HAQ: Health Assessment Questionnaire.

Le HAQ (Annexe 1) est rempli par le patient. Il explore 8 items. Le score obtenu est compris entre 0 et 3. Le HAQ est lent à réaliser. Il est utile pour évaluer le niveau d'handicap chez un groupe de patient dans les essais cliniques mais il est peu utile dans l'appréciation de l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique.

Quatre types de réponses sont possibles : cotation de 0 à 3 (sans aucune difficulté, avec quelque difficulté, avec beaucoup de difficulté, incapable de le faire).

Un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score à « 3» correspond à une incapacité maximale (47).

E. Traitements au cours de la PR :

1. Traitement symptomatique :

a. Les AINS :

Les AINS ont une bonne action sur l'inflammation et la douleur; ils sont généralement administrés par voie orale, à une posologie efficace en tenant compte de leurs effets secondaires, notamment digestifs (ulcère, perforation, hémorragie) et rénale. La présence de facteurs de risque cardiaques ou vasculaires doit être prise en considération ; la majoration du risque cardio-vasculaire concerne les AINS

classiques et les coxibs. Chez le sujet âgé, on évitera la prescription d'AINS à cause de leur toxicité rénale, digestive et cardio-vasculaire (49).

b. Glucocorticoïdes :

Les corticoïdes ont une action rapide et très efficace sur le processus inflammatoire. Sur le plan structural, des données intéressantes sont fournies par l'étude COBRA ; celle-ci a comparé l'efficacité de l'association de prednisone à dose initiale élevée (60mg/j réduit à 7,5mg/j en 7 semaines) au méthotrexate et à la sulfasalazine versus sulfasalazine seule (50). Après l'arrêt de la prednisone, le bénéfice sur les signes inflammatoires disparaît rapidement ; en revanche, sur le plan structural, le bénéfice initial se maintient 5 ans plus tard. On ignore si cet effet bénéfique de la prednisone sur le plan structural relève d'une action spécifique ou de sa participation au contrôle précoce de la maladie en synergie avec les molécules auxquelles elle est associée. Cela doit être tempéré par les effets indésirables majeurs et souvent subreptices de la corticothérapie. Les mesures adjuvantes ne doivent pas être négligées, notamment le régime hyposodé, hyperprotidique et faible en graisses.

Les bolus de corticothérapie intraveineuse sont utiles en cas de poussée articulaire majeure de polyarthrite, ou de complication viscérale (vascularite). La méthylprednisolone est alors utilisée à la dose de 250mg à 1g/jour pendant 1 à 3 jours de suite. Un bilan préalable est nécessaire, notamment infectieux, l'ECG, la kaliémie et la glycémie (51).

2. Traitements de fond :

A. Classiques(DMARDS) :

a. Le méthotrexate (MTX) :

Il constitue le traitement de référence «Gold Standard» de la PR. Analogue de l'acide folique, il inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme. Son antidote est l'acide folinique (Lederfoline®). Les mécanismes d'action sont multiples, le méthotrexate (MTX) diminue le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, ainsi que l'activation des macrophages. In vitro, le MTX a un effet immunodépresseur modéré sur la synthèse d'IgM et du facteur rhumatoïde de type IgM ainsi que sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes T. Le MTX s'accumule dans les cellules sous forme de 7 OH MTX et de polyglutamates et peut y persister longtemps (hépatocytes, cellules intestinales). Ceci explique les effets toxiques retardés même après arrêt du traitement. L'excrétion du MTX est principalement rénale. La posologie recommandée est de 0,3 mg/Kg/semaine per os (Novatrex comprimé 2,5 mg) ou en intramusculaire (Méthotrexate, Ledertrexate). 50 à 60% des patients répondent au MTX. L'efficacité apparaît en 4 à 6 semaines et l'arrêt du MTX s'accompagne d'un rebond précoce 4 semaines plus tard (52).

b. Le léflunomide (Arava® 10mg, 20mg et 100mg) :

C'est le plus récent des traitements de fond chimiques de la PR. Son efficacité et sa tolérance sont comparables au MTX. Molécule immun modulatrice originale, il s'agit d'un dérivé isoxazolique qui est rapidement transformé, dans l'organisme, en

son métabolite actif, l'A 77 1726. Il inhibe de manière compétitive la dihydrorotate-déshydrogénase, enzyme clé de la synthèse des bases pyrimidiques. Le léflunomide ralentit la prolifération des lymphocytes T activés, mais les cellules conservent la possibilité d'utiliser les voies de recyclage des bases pyrimidiques, ce qui limite la cytotoxique et l'immunodépression induite par la molécule. La mise en route du traitement commence par une dose d'attaque: 100 mg/j x3jours, puis une dose d'entretien de 20 mg/j. la surveillance du traitement repose sur la prise de la tension artérielle, la NFS avec le taux des plaquettes, le dosage des transaminases tous les 15 jours pendant 6 mois puis tous les 2 mois (53).

c. La sulfasalazine (Salazopyrine®) :

Le mécanisme d'action est mal connu. La sulfasalazine (SZP) pourrait agir localement sur le tube digestif (induit une diminution des Ig A sécrétoires). In vitro, elle inhibe l'activité Natural-killer et aurait une action probable sur la synthèse des Ig et des radicaux libres, ainsi qu'une diminution du chimiotactisme des polynucléaires. La sulfasalazine ne doit pas être employée en cas d'hypersensibilité aux sulfamides ou aux salicylés et s'il y a un déficit en G6 PD. Elle peut potentialiser l'action des anticoagulants et des sulfamides hypoglycémiants.

La surveillance est clinique et biologique (NFS et plaquettes) tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois, puis tous les mois jusqu'au 6ème mois puis de manière plus espacée par la suite. Un maintien pendant la grossesse est possible s'il est utile (54).

d. Antipaludéens de synthèse (APS) :

Actuellement, 2 molécules peuvent être utilisées :

- Le sulfate d'hydroxy chloroquine (Plaquenil® comprimés à 200 mg): La posologie d'attaque conseillée est de 6 mg /kg/ j soit 2 comprimés (400 mg j/).
- Le sulfate de chloroquine (Nivaquine® comprimés à 100 mg) peut également être proposé. La posologie est de 4 mg/kg/ j soit 2 à 3 comprimés. Les effets des APS sont modestes mais réels. Ils sont réservés aux formes les plus bénignes des PR ou aux rhumatismes inflammatoires indifférenciés. L'efficacité n'apparaît qu'après 4 à 6 mois de traitement (55).

B. Les biothérapies :

Le terme de «biothérapie» a été développé au début des années 2000, avec l'apparition des premiers anticorps monoclonaux qui ciblaient des épitopes (solubles ou membranaires) impliqués dans diverses pathologies dont la PR. Ce terme tente de compresser en un mot le fait que l'agent thérapeutique utilisé est une substance active issue de procédés biologiques ou biotechnologiques, à la différence des médicaments «classiques» obtenus par synthèse chimique. Ce terme n'a donc aucune connotation de classification pharmacologique, clinique ou biologique, il a été introduit plutôt sur un mode de communication.

Depuis une quinzaine d'années maintenant les biothérapies on fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde . Ces agents

biologiques ciblent les cytokines inflammatoires ou les cellules de l'inflammation comme les lymphocytes T ou B. Ainsi, on dispose aujourd'hui de plusieurs anti-TNF α , d'un anti-IL6, d'un anti CTLA4 et enfin d'un anti-lymphocyte B CD20.

a. Anti-TNF α :

Disponibles à ce jour sont l'infliximab, l'étanercept, l'adalimumab, le certolizumab et le golimumab. Bien que certains soient utilisables en monothérapie, l'association du MTX aux anti-TNF α est recommandée, cette association a prouvée son efficacité supérieure à la monothérapie (56,57). En cas d'impossibilité d'avoir recours au MTX, le léflunomide est une alternative validée (58).

Un anti-TNF α , administrés à la posologie optimale permettent d'obtenir une réponse en 2-4 semaines chez certains patients. Ils donnent généralement lieu à des améliorations importantes et visibles dans les différents paramètres d'activités de la maladie dans les 12-24 semaines (57).

Environ 30 à 40% des patients chez qui un traitement par anti-TNF α est institué seront en échec de cette première ligne de traitement. Les options chez ces patients sont donc soit un nouvel anti-TNF α soit l'une des 3 autres molécules disponible actuellement (rituximab, tocilizumab, abatacept). Les différentes études, principalement issues de registres en l'absence de véritables études face-face ne permettent pas à ce jour de préférer l'une ou l'autre des deux options. Il existe cependant quelques pistes afin de choisir la molécule la plus appropriée en fonction du patient. Par exemple, la présence d'un facteur rhumatoïde et des ACPA pourrait guider le rhumatologue à choisir le rituximab, alors que les patients sans auto-

anticorps pourraient être mieux traités avec un deuxième anti-TNF α . En effet, les différents anti-TNF α n'ayant pas le même mécanisme d'action et présentant des profils pharmacocinétiques et d'affinité au TNF différents, un échec d'un premier anti-TNF n'est pas nécessairement prédictif de l'échec d'un second (59). Enfin une récente étude de registre ayant inclus 1328 patients a permis d'observer une supériorité de l'option passage au rituximab par rapport à un changement vers un autre anti-TNF α (60).

Les contre indications à ces produits sont les suivantes : antécédents d'infection grave, d'infection récurrente, de tuberculose non ou mal traitée ; infections évolutives ; néoplasie ou hémopathie maligne de moins de 5ans ; insuffisance cardiaque congestive ; maladie démyélinisante ; hypersensibilité à la substance active ou l'un de ses excipients ; grossesse et allaitement. L'institution du traitement ne peut se faire qu'après la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique (61).

b. Le RITUXIMAB :

1. Définition :

Le rituximab est un anticorps (AC) monoclonal chimérique murin humanisé contre le CD20 obtenu par génie génétique. Il comporte les régions constantes d'une IgG1 humaine et les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine (figure 5).

Initialement utilisé avec succès dans les lymphomes B sévères, le rituximab a montré son intérêt dans certaines affections auto-immunes en permettant de rétablir la tolérance lymphocytaire B (62).

Le rituximab est un AC thérapeutique ciblant sélectivement les cellules B, sans affecter les cellules souches, les cellules pro-B ou les plasmocytes, qui peuvent donc continuer à exercer normalement leur rôle protecteur (63). Comme vu précédemment les cellules B jouent un rôle clé dans la cascade inflammatoire, qui consiste en une série de réactions entraînant une inflammation de la synovie, une perte de cartilage et une érosion osseuse caractéristique de la maladie. En fait elles sont de bons présentateurs d'auto-antigènes capables d'activer des lymphocytes T auto-réactifs sécrétant différentes cytokines : lymphotoxines, TNF α et l'IL-10, elles sont également responsables de la production d'auto-anticorps : FR et anti-CCP (64).

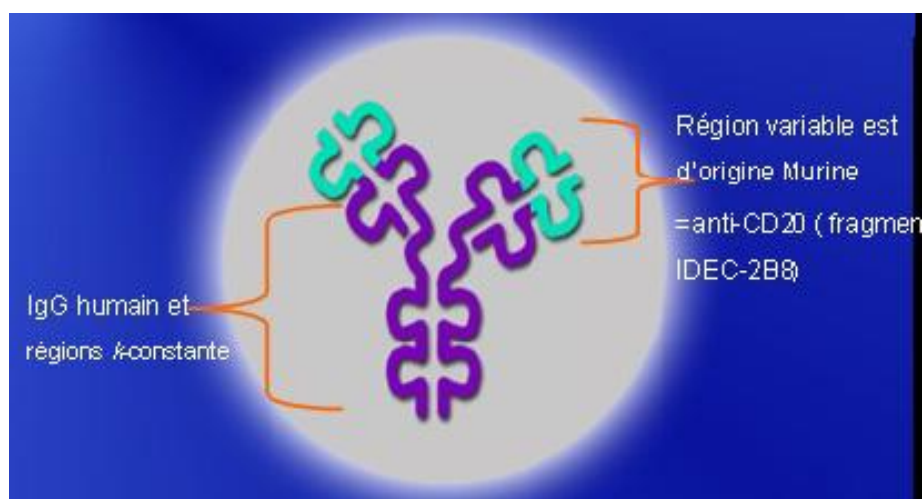


Figure 5: structure de l'Ac anti CD20 ou rituximab

2. Historique et rationnel d'utilisation :

Le rituximab est le premier anticorps monoclonal à avoir obtenu une AMM en 1998 en France et approuvée la même année par la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats- Unis. Le rituximab a obtenu des résultats intéressants

dans le traitement des lymphomes folliculaires en particulier ceux de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la seconde rechute après chimiothérapie qui est l'indication officielle. Cependant cet anticorps monoclonal a prouvé son efficacité dans bien d'autres indications notamment la polyarthrite rhumatoïde.

Initialement, il avait été observé que la PR s'améliorait chez les patients ayant développé un lymphome traité par anti-CD20. En fait, c'est en 2001 qu'Edwards et Cambridge (65) ont décrit les 5 premiers patients, atteints de PR réfractaire au traitement conventionnel, traités par le rituximab. Tous les 5 patients ont eu une excellente réponse clinique, de type ACR 70 chez 3 d'entre eux. Deux autres études ouvertes ont confirmé ces résultats et ont montré que le rituximab représente un progrès thérapeutique majeur dans le traitement de la PR grâce à son efficacité et sa bonne tolérance.

3. Molécule CD20 : la cible

Le CD20 est un marqueur très spécifique des lymphocytes B (LB), exprimé en grande quantité à la surface des lymphocytes pré-B et de LB matures. En revanche, il n'est pas exprimé à la surface des souches hématopoïétiques, des cellules pro-B ni des plasmocytes sauf pour un petit contingent ou dans des circonstances pathologiques (comme pour certains plasmocytes myélomateux). En effet, près de 20% des plasmocytes de donneurs sains peuvent exprimer des quantités variables de CD20. Cette population pourrait correspondre à des plasmocytes moins matures de type plasmoblastes qui ont la particularité de produire des IgM (66). Chez l'homme, son expression à la surface des LB mémoire reste un

sujet controversé, mais il est possible qu'au moins une partie d'entre eux exprime le CD20. De façon beaucoup plus marginale, le CD20 est exprimé pour une faible quantité (25%) de LT (67). Malgré de nombreuses études, le rôle physiologique de CD20 est assez mal connu.

Le CD20 est une phosphoprotéine transmembranaire de 33 à 37 KDa (figure 6) qui pourrait participer à la régulation des flux calciques, son activation par des Ac (dont le rituximab) dirigés contre sa portion extra membranaire (capables d'induire un « cross link ») induit la transduction d'un signal aboutissant à l'activation de la différenciation du LB.

Il a été démontrée que la portion intracellulaire de CD20 comprend de multiples protéines kinases de la famille SRC (Lyn, Fyn, Lck) (68,64), cette activation va induire via le PLC- γ l'activation de la PIP3 (qui génère l'inositol-triphosphate) la voie des MAP-kinases et la voie de la protéine-kinase (PKC).

Cette activation est dépendante de la répartition de la densité membranaire en CD20, cette répartition membranaire (clustering) semble fondamentale car il a été montré qu'après la fixation du ligand du CD20, on observe une « diffusion » rapide du CD20 au sein des « radeaux lipidiques » (lipid raft).

Cette redistribution au sein de cette véritable synapse immunologique se fait de façon assez similaire aux récepteurs à l'Ag de LB (BCR) suggérant une coordination entre les signaux intracellulaires induits par ces deux structures. Il est intéressant d'observer que ces modifications pourraient être l'une des explications à l'effet persistant de la réponse au rituximab (69,70). Néanmoins, ces

données concernant l'activation via CD20 doivent être analysées prudemment car d'une part les cellules étudiées sont soit des lignées cellulaires, soit des cellules tumorales lympho des et très rarement des LB « normaux », d'autre part, le ligand naturel du CD20 n'étant pas connu, son activation est toujours obtenue avec des systèmes artificiels utilisant des AC capables de fixer (ou « cross-linker ») le CD20 (71).

En résumé, le CD20 est une « bonne » cible thérapeutique pour les raisons suivantes :

- Ø Le CD20 est exprimé en assez grande quantité à la surface cellulaire et il ne semble pas sécrété ou libéré dans la circulation par protéolyse membranaire. Après fixation avec un anti-CD20, le complexe CD20/antiCD20 peut être internalisé, mais ce phénomène est assez marginal et n'entraînant pas sa disparition durable. Néanmoins, dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC), il a été démontré récemment que la fixation du rituximab peut entraîner une disparition transitoire du CD20 membranaire (66,72). Cependant, ce phénomène n'a été observé qu'in vitro. Reste à savoir s'il y a une pertinence in vivo, notamment dans d'autres maladies en dehors de la LLC.
- Ø C'est un marqueur présent sur les LB, mais absent sur les cellules souches et la grande majorité des plasmocytes, ce qui permet de maintenir un taux d'Ig relativement stable et d'éviter potentiellement certaines infections, en effet il n'est pas immunosuppresseur T et non neutropéniant à la grande différence de l'alemtuzumab. (62)

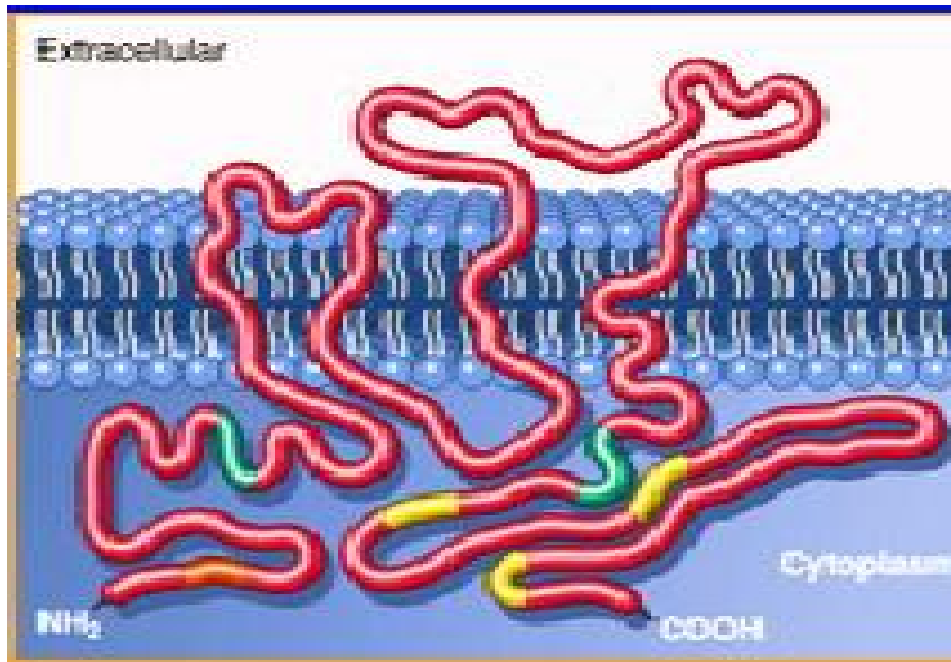


Figure 6 : La chaîne phosphoprotéine transmembranaire du CD20.

4. Mécanisme d'action du rituximab :

Le rituximab est un AC monoclonal chimérique spécifique pour le CD20 humain. Il est formé des régions variables murines anti-CD20 fusionnées avec des fragments constants d'une chaîne lourde humaine IgG-1 associé à une chaîne légère kappa. La portion Fc de l'IgG humaine a été sélectionnée pour sa capacité à fixer le complément (Figure 7) et entraîner une cytotoxicité de type

ADCC. Les principaux mécanismes d'action du rituximab ont été étudiés dans ces lymphoproliférations (73,74).

Schématiquement, il existe trois mécanismes permettant de détruire les LB tumoraux :

- L'apoptose
- La cytotoxicité complément-dépendante ou CDC

- La cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante ou ADCC.

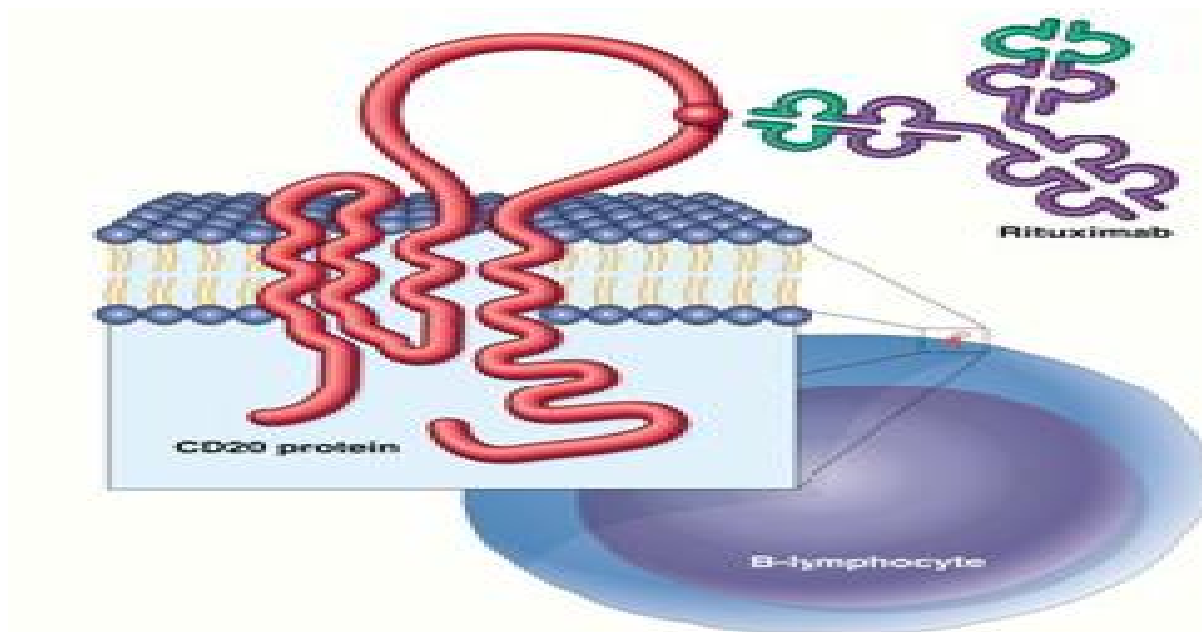


Figure 7: Interaction de l'Ac (Rituximab) avec l'Ag (CD 20).

–

a. L'apoptose : (Figure 8)

Le rituximab est capable d'induire l'apoptose en particulier dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) (75). Cette apoptose ne semble pas dépendante de la voie du TNF (TNF R1) et de la voie Fas/Fas L mais plutôt de la voie mitochondriale (cytochrome C) aboutissant à l'activation de la caspase 3. Dans un modèle cellulaire très particulier (lignée lymphoïde 2 F7 dérivée d'un lymphome de Burkitt lié au VIH), il a été démontré que le rituximab était capable de réduire l'expression de Bel-2 par la synthèse autocrine d'IL-10 et celle d'autres molécules anti-apoptiques (XIAP, Mcl-1) (76).

En conclusion, l'importance de l'apoptose comme mécanisme effecteur du rituximab reste encore hypothétique, dépendant probablement de la cellule cible et

du type d'AC monoclonal anti-CD20 utilisé. Ainsi, le tositumomab (IgG2a anti-CD20) n'a pas les mêmes propriétés effectrices que le rituximab (77).

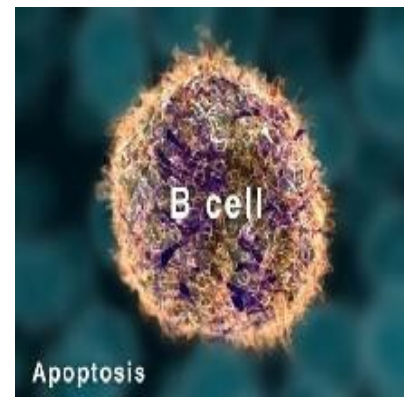
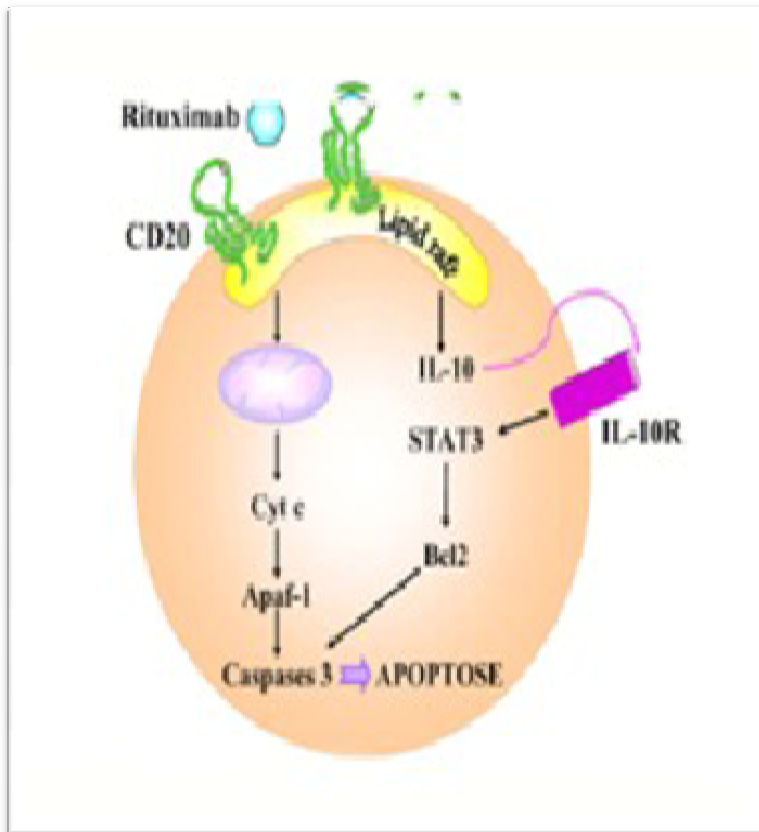


Figure 8 : Apoptose induite par le rituximab (anti-CD20). (62)

b. La cytotoxicité dépendante du complément ou CDC : (figure 9)

La CDC permet d'exprimer la lyse cellulaire par une activation du complément via la portion Fc de rituximab. Ce phénomène, démontré in vitro, a certainement une pertinence in vivo, même si sa corrélation avec l'efficacité clinique est discutable (78). De plus l'activation de complément pourrait aussi expliquer certains effets indésirables. (79)

La régulation de ce mécanisme est liée aux protéines inhibitrices du complément, en particulier CD35 ou CR55 (complément receptor type1), CD46 ou MCP (membrane cofactor protein), CD55 ou DAF (Decay Accelerating Factor) CD59 ou MIRL (membrane inhibitor of reactive lysis).

L'étude de l'expression de ces protéines inhibitrices du complément peut prédire in vitro l'efficacité de la CDC induite par le rituximab, mais la corrélation avec l'efficacité clinique est discutée.

La sensibilité à la CDC semble également liée à d'autres phénomènes notamment à la mobilité de la molécule CD20 dans les radeaux lipidiques (« lipid raft ») et à certaines protéines kinases (PKC, PKA) (69).

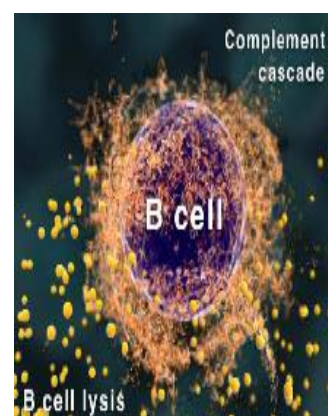
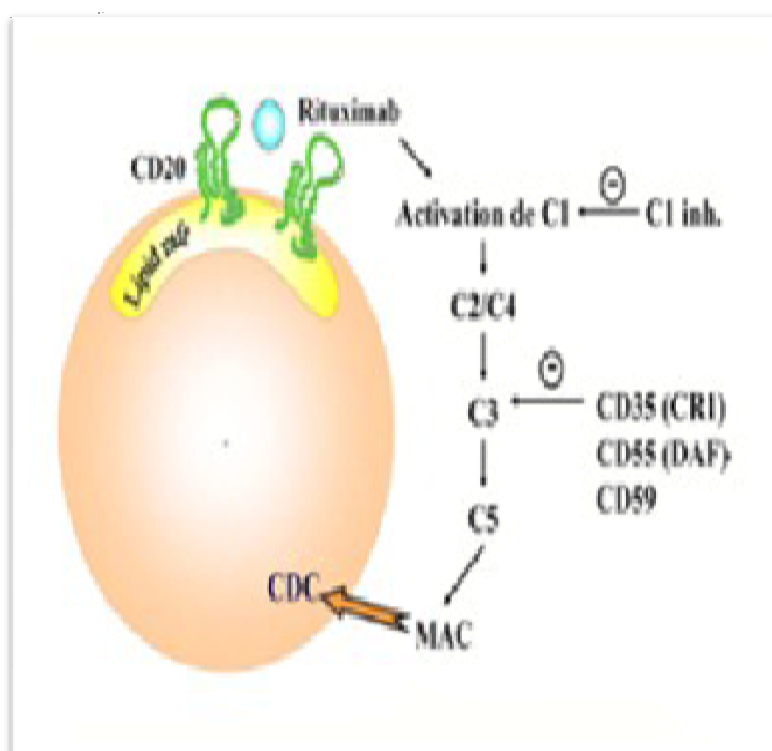


Figure 9 : Cytotoxicité dépendante du complément (CDC ou complement dependant cytotoxicity) induite par le rituximab (anti-CD20). (62)

c. La cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac ou ADCC : (figure10)

Cette cytotoxicité s'effectue par différentes cellules (monocytes, macrophages, cellules NK et aussi polynucléaires) capables de fixer la portion

Fc du rituximab. Cette fixation s'effectue par les récepteurs des portions Fc (Fc gamma-receptor) dont il existe trois formes : des récepteurs activateurs de haute affinité (Fc gamma-RI ou CD64) et de faible affinité (Fc gamma-RIIA ou CD16) et des récepteurs inhibiteurs (Fc gamma-RIIB ou CD32). Ces récepteurs ont un rôle majeur comme l'illustre le fait que les souris déficientes en Fc gamma-RIIB sont hypersensibles au mécanisme d'ADCC. (80)

Ainsi le polymorphisme de ces Fc gamma récepteurs est susceptible de moduler l'efficacité du rituximab, ce qui est l'un des premiers exemples de pharmacogénomie prédictive.

Dans les maladies auto-immunes, un travail a démontré que le polymorphisme de Fc gamma-RIIA (158 V/158V) pourrait moduler la déplétion en LB. En revanche il n'a pas été observé de corrélation avec le polymorphisme de Fc gamma-RIIA. Cette ADCC semble aussi dépendante du complément. (62)

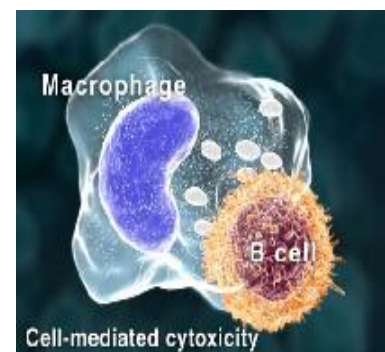
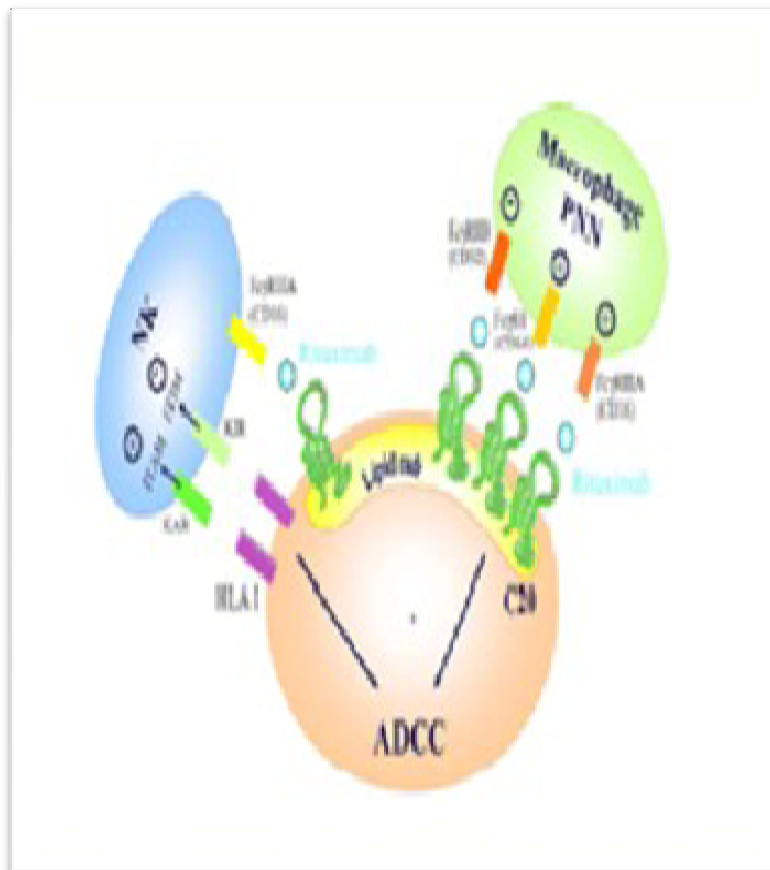


Figure 10 : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC ou antibody dépendant cellular cytotoxicity) induite par le rituximab. (62)

5. Indication :

a. AMM européenne :

Le rituximab est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présentés une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitement de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale selon la haute autorité de santé (HAS).

b. AMM Marocaine :

la société marocaine de rhumatologie (SMR) recommande le Rituximab en première intention si PR avec intolérance ou échec du MTX à dose efficace

tolérée pendant 3 mois de traitement ou si PR active et évolutive avec un DAS 28 > 5.2 ou > 3.2 avec une corticodépendance et des lésions d'évolutivité structurale.

6. Efficacité du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde:

Trois études randomisées contrôlées contre un placebo ont été réalisées dans la PR (81-82,83). Leurs principales caractéristiques méthodologiques sont décrites dans le (tableau 2). L'efficacité symptomatique du rituximab a été évaluée grâce aux critères de l'American College of Rheumatology (ACR), à ceux de la Ligue européenne contre le rhumatisme (Eular) et au score DAS28 mesurant l'activité de la maladie.

Tableau 2: Méthodologies des études contrôlées du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde

Méthodologie	Malades	Groupes thérapeutiques	
Phase Iia (81): internationale, randomisée, en double insu, contre double placebo Critère principal : ACR50 à 24 sem. Suivi de 48 sem. (+ extension en ouvert)	$n = 161$ PR active malgré MTX en cours Malades séropositifs uniquement Ancienneté moyenne de la PR : 9–12 ans DAS28 moyen : 6,8 à 6,9	MTX (témoin), $n = 40$ RTX (2 × 1000 mg), $n = 40$ RTX (2 × 1000 mg) + CTX (2 × 750 mg), $n = 41$ RTX (2 × 1000 mg) + MTX, $n = 40$	Pas de GC, $n = 42/21$ FR+/FR– + GC intraveineux, $n = 42/0$ FR+/FR– + GC intraveineux + po, $n = 44/0$ FR+/FR–
Dancer (82) : phase IIb, internationale, randomisée, en double insu, à plan factoriel 3 × 3, contre double placebo, de recherche de dose Critère principal : ACR20 à 24 sem. chez les malades séropositifs Suivi de 24 sem. (+ extension en ouvert)	$n = 465$ PR active malgré MTX en cours Échec des traitements de fond antérieurs (autres que MTX) et/ou des biothérapies Malades séropositifs et séronégatifs Ancienneté moyenne de la PR : 9–11 ans DAS28 moyen : 6,7 à 6,8	Placebo + MTX (témoin), $n = 122$ RTX (2 × 500 mg) + MTX, $n = 123$ RTX (2 × 1000 mg) + MTX, $n = 122$	Pas de GC, $n = 41/0$ FR+/FR– + GC intraveineux, $n = 41/0$ FR+/FR– + GC intraveineux + po, $n = 42/0$ FR+/FR–
Reflex (83): Phase III, internationale, randomisée, en double insu, contre placebo Critère principal : ACR20 à 24 sem. Suivi de 24 sem. (+ extension en ouvert)	$n = 520$ PR active malgré MTX en cours Réponse insuffisante au traitement anti-TNF antérieur ou en cours ou intolérance à au moins un anti-TNF Malades séropositifs et séronégatifs Ancienneté moyenne de la PR : 12 ans DAS28 moyen : 6,8 à 6,9	Placebo + MTX (témoin), $n = 201$ RTX (2 × 1000 mg) + MTX, $n = 298$	Pas de GC, $n = 43/22$ FR+/FR– + GC intraveineux, $n = 42/20$ FR+/FR– + GC intraveineux + po, $n = 43/22$ FR+/FR–

ACR : American College of Rheumatology ; CTX : cyclophosphamide ; GC : glucocorticoïdes ; MTX : méthotrexate ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; RTX : rituximab ; TNF : *tumour necrosis factor* ; sem. : semaines.

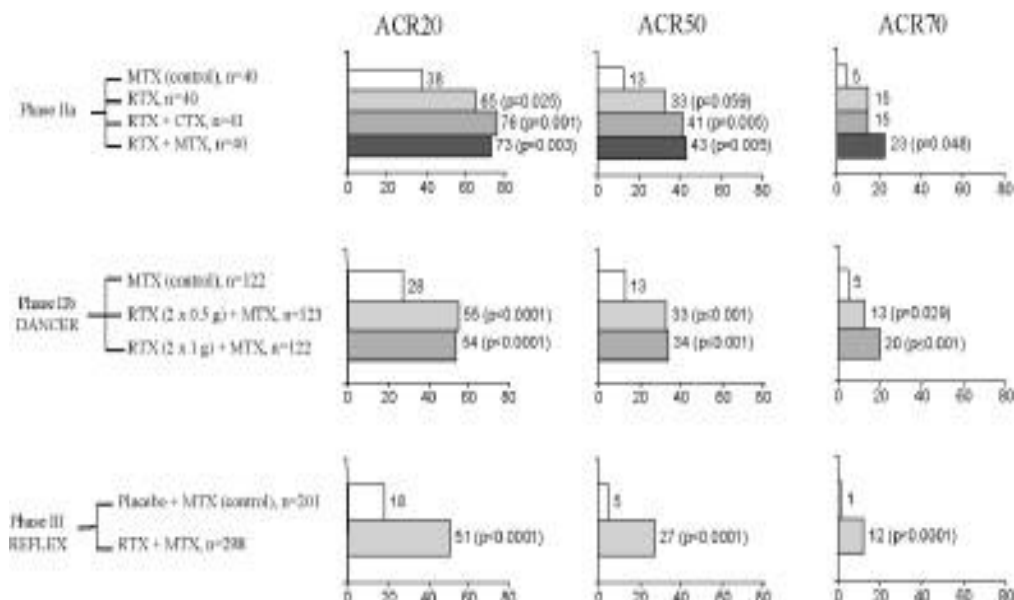


Figure 11 : Taux de réponse ACR (%) 24 semaines après une cure de rituximab dans les études contrôlées dans la polyarthrite rhumatoïde

a. L'étude de phase IIa : preuve du concept : (81)

La première étude en a porté sur 161 patients qui avaient une PR active malgré un traitement par le méthotrexate . L'ancienneté de la maladie était en moyenne de neuf à 12 ans et le score DAS28 moyen variait de 6,8 à 6,9 selon le groupe thérapeutique. Les malades ont été divisés par randomisation en quatre groupes :méthotrexate (groupe témoin) ;rituximab ;rituximab plus cyclophosphamide ; et rituximab plus méthotrexate.

Les malades des quatres groupes ont reçu de la méthylprednisolone pendant 17 jours (par voie intraveineuse et orale).

La proportion de malades qui avaient une réponse ACR50 (diminution de 50 % de l'intensité des manifestations) après 24 semaines constituait le critère d'évaluation principal. Cette proportion était significativement plus élevée avec l'association rituximab–méthotrexate (43 % ; $p = 0,005$) ou rituximab–cyclophosphamide (41 % ; $p = 0,005$) qu'avec le méthotrexate seul (13 %) (figure 11). Par comparaison au groupe témoin (méthotrexate seul), les proportions étaient plus élevées pour la

réponse ACR20 (65 à 76 % versus 38 % ; $p \leq 0,025$) et la réponse Eular (83 à 85 % versus 50 % ; $p \leq 0,004$). La diminution moyenne du score DAS28 par rapport à la valeur initiale était significativement plus importante dans les groupes rituximab. Des analyses exploratoires ultérieures ont démontré la persistance de réponses ACR prononcées 48 semaines après le traitement dans les trois groupes rituximab.

Les principales conclusions de cette étude de phase IIa peuvent être résumées ainsi :

- Ø Dans la PR réfractaire au méthotrexate, le rituximab en traitement unique de deux perfusions est efficace, qu'il soit donné seul ou en association avec le cyclophosphamide ou le méthotrexate ;
- Ø L'efficacité du rituximab est accrue par l'administration concomitante de méthotrexate mais non de cyclophosphamide.

b. L'étude de phase IIb : Dancer : (82)

Une étude en double insu (étude Dancer) a ensuite été réalisée pour déterminer le protocole optimal d'administration du rituximab en association avec le méthotrexate dans la PR . Elle a porté sur 465 malades dont la PR ne répondait pas ou ne répondait plus, au traitement de fond consistant en un à cinq médicaments autres que le méthotrexate et les anti-TNF. Ces malades ont été divisés par randomisation en neuf groupes. L'ancienneté de la maladie était en moyenne de neuf à 11 ans et le DAS28 moyen variait de 6,7 à 6,8 selon le groupe thérapeutique. L'étude a comparé deux posologies de rituximab (500 mg et 1000 mg par perfusion) en deux perfusions intraveineuses espacées de deux semaines et un placebo. Tous les malades ont reçu du méthotrexate (10 à 25 mg par semaine). Afin de déterminer si l'administration concomitante de glucocorticoïdes diminuait les réactions liées aux perfusions, les malades de chacun des trois groupes ci-dessus ont reçu une prémédication intraveineuse seule (100 mg de méthylprednisolone 30 à 60 minutes avant chaque

perfusion de rituximab), une prémédication intraveineuse et orale (60 mg de prednisone de j2 à j7 et 30 mg de j8 à j14, en plus de la méthylprednisolone) ou un placebo de glucocorticoïde.

L'obtention d'une réponse ACR20 après 24 semaines (critère d'évaluation principal) a été notée chez 55 % des malades traités par rituximab 500 mg deux fois et 54 % de ceux traités par rituximab 1000 mg deux fois (figure 11), contre 28 % seulement des malades traités par le placebo (en association avec le méthotrexate) ($p < 0,0001$). Des différences comparables ont été observées pour les réponses ACR50 et ACR70. Les deux posologies de rituximab étaient similaires pour les réponses ACR20 et ACR50, mais la posologie la plus élevée a permis d'augmenter discrètement la fréquence des réponses ACR70. Les critères Eular et les scores DAS28 concordaient avec les résultats concernant les réponses ACR.

L'inclusion des 85 malades qui avaient une PR séronégative ne modifiait pas les résultats concernant le critère d'évaluation principal. Dans l'ensemble de la population (malades séronégatifs et séropositifs), la fréquence de la réponse ACR20 après 24 semaines était de 52 % dans le groupe rituximab 1000 mg deux fois contre 32 % des malades du groupe placebo. Toutefois, une analyse exploratoire des malades séronégatifs n'a pas permis de tirer des conclusions définitives, car la fréquence de l'effet placebo était inhabituellement élevée (52 % versus 48 % dans le groupe rituximab) et le nombre de malades insuffisant (21 et 63, respectivement).

L'administration de glucocorticoïdes n'a pas contribué de façon significative à l'obtention d'une réponse ACR20. En revanche, la corticothérapie intraveineuse a permis de diminuer l'intensité et la fréquence des réactions indésirables liées à la première perfusion. Avec la corticothérapie intraveineuse, une réaction aiguë à la première perfusion a été notée chez 19 % des malades du groupe placebo, 19 % du groupe rituximab deux fois 500 mg et 29 % du groupe rituximab deux fois 1000 mg ;

sans corticothérapie intraveineuse, ces proportions étaient de 14, 32 et 37 %, respectivement. La corticothérapie intraveineuse n'a pas modifié la fréquence des réactions aiguës à la seconde perfusion. L'adjonction d'une corticothérapie par voie orale n'a pas influencé la fréquence des réactions, par comparaison à la corticothérapie intraveineuse seule.

Les principales conclusions de l'étude Dancer sont résumées ci-dessous :

- Ø Confirmation de l'efficacité du rituximab dans la PR réfractaire au méthotrexate ;
- Ø Efficacité comparable des deux posologies de rituximab (500 mg et 1000 mg deux fois) en ce qui concerne les réponses ACR20 et ACR50 mais tendance vers une meilleure efficacité de la posologie 70 pour l'obtention d'une réponse ACR70 ;
- Ø Pas d'amélioration de l'efficacité en cas de traitement glucocorticoïde mais intérêt d'une dose de 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse avant la première perfusion de rituximab pour diminuer la fréquence des réactions.

c. L'étude de phase III : Reflex : (83)

Dans l'étude Dancer, un tiers des malades étaient en échec du traitement anti-TNF et avaient donc une PR réfractaire pour laquelle les possibilités thérapeutiques étaient limitées. L'étude Reflex, réalisée en double insu, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du rituximab associé au méthotrexate en cas de PR active et de réponse insuffisante à un ou plusieurs anti-TNF. Les 520 malades inclus, tous traités par méthotrexate, ont été divisés par randomisation dans un rapport trois sur deux en deux groupes, dont l'un a reçu du rituximab (deux perfusions de 1000 mg) et l'autre un placebo. L'ancienneté de la maladie était en moyenne de 12 ans. Le score DAS28 moyen variait selon le groupe de 6,8 à 6,9.

Après 24 semaines (figure11), la fréquence de la réponse ACR20 était significativement plus élevée avec le rituximab qu'avec le placebo (51 % versus 18 % ; $p < 0,0001$). Des résultats comparables ont été obtenus pour les réponses ACR50 et ACR70. Les différences étaient significatives dès la semaine 8 (ACR20), 12 (ACR50) et 16 (ACR70). Les critères Eular et le score DAS28 concordaient avec les réponses ACR. L'obtention d'une réponse ACR n'était pas influencée par le caractère séronégatif ou séropositif de la PR à l'inclusion dans l'étude. Les résultats des scores fonctionnels (HAQ et FACIT-F) après 24 semaines concordaient avec la réponse clinique .

L'administration de rituximab a été suivie d'une disparition rapide des lymphocytes B CD19+ périphériques. Ces cellules ont commencé à réapparaître entre 16 et 20 semaines après le traitement. Le titre de facteur rhumatoïde a diminué de 55 % par rapport au début de l'étude dans le groupe rituximab, tandis qu'il a augmenté de 37 % dans le groupe placebo.

Les lésions articulaires structurelles ont été évaluées grâce à la lecture de radiographies des mains et des pieds, réalisée de façon centralisées par deux observateurs qui ignoraient les résultats de la randomisation. Après 56 semaines, l'évolution des lésions structurelles, évaluée chez 456 malades, était significativement moins importante dans le groupe rituximab (84). La modification moyenne du score total de Sharp modifié par Genant et al. (85) était de 2,31 dans le groupe placebo contre 100 dans le groupe rituximab ($p = 0,0043$). Des différences significatives ont été observées aussi pour les modifications du score d'érosion (1,32 versus 0,59 ; $p = 0,01$) et de pincement articulaire (0,99 versus 0,41 ; $p = 0,0007$). La proportion de malades dont le score d'érosion est resté stable était significativement plus élevée dans le groupe rituximab (61 % versus 52 % ; $p = 0,04$). Ces résultats démontrent que le rituximab, en association au méthotrexate, permet d'inhiber de

façon significative l'apparition de lésions structurelles. Fait important, de nombreux malades du groupe placebo ont été secondairement transférés dans le groupe rituximab ; ainsi, 81 % des malades du groupe placebo ont reçu au moins une cure de rituximab, ce qui a pu diminuer la différence entre les deux groupes. De plus, les malades de cette étude avaient une PR ancienne (de 12 ans en moyenne), à un stade caractérisé par une progression lente des lésions structurelles, ce qui contribue à expliquer l'augmentation modeste du score de Sharp/Genant dans le groupe placebo. Il est intéressant de remarquer que l'effet structurel de l'abatacept chez des malades qui avaient une PR d'ancienneté similaire (étude Aim) était comparable à celui du rituximab dans l'étude Reflex, alors que le critère d'inclusion était une inefficacité du méthotrexate et non des anti-TNF (86).

Les principales conclusions de l'étude Reflex sont les suivantes :

- Ø Preuve de l'efficacité du rituximab en une seule cure de deux perfusions de 1000 mg dans la PR réfractaire aux anti-TNF, obtenue ici pour la première fois ;
- Ø Preuve d'un effet structurel du rituximab dans la PR réfractaire aux anti-TNF, elle aussi obtenue pour la première fois.

7. Bilan pré thérapeutique :(annexe 2)

En pratique clinique, un bilan s'impose avant le début du traitement par le rituximab. Les antécédents de pathologies chroniques ou récentes doivent être recherchés et un examen clinique complet réalisé afin de rechercher une éventuelle contre-indication (87). En dehors des examens biologiques habituels, il peut être utile de mesurer les concentrations initiales d'immunoglobulines, car une diminution des IgM et des IgG au fil du temps a été signalée après l'administration de rituximab. En raison de l'absence de données sur cette situation, l'hypogammaglobulinémie contre-indique la prescription de rituximab. Une sérologie VIH est indispensable. Les

marqueurs sérologiques de l'hépatite B doivent être dosés, car des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été signalés en oncologie. Une hépatite C doit être recherchée en raison des résultats discordants obtenus concernant la charge virale (88,89). Bien qu'une recherche systématique de tuberculose (qui peut être réactivée par le méthotrexate) ne soit pas indispensable, une radiographie thoracique est conseillée, car elle était systématique dans les études cliniques.

8. Tolérance du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde

La tolérance du rituximab est bonne dans l'ensemble chez les malades souffrant de PR. Une analyse de l'ensemble des données sur la tolérance obtenues chez les 1053 malades traités par le rituximab lors du programme de développement clinique (90) n'a pas suggéré de nouveaux effets indésirables non mis en évidence lors des études randomisées. L'exposition était de 2438 années-patient en tout ; 700 malades ont été suivis pendant plus de deux ans et 120 pendant plus de trois ans, et le nombre de cures atteignait sept dans certains cas. En tout, 684 malades ont reçu deux cures ou plus, 400 trois cures ou plus et 142 quatre cures ou plus. L'incidence globale des réactions indésirables a diminué de 88 % (931 sur 1053) après la première cure à 81, 72 et 65 % après la seconde, la troisième et la quatrième cure, respectivement. Une évolution comparable a été constatée pour les événements indésirables graves (91).

- Réaction aiguë à la perfusion

La majorité des réactions indésirables sont survenues lors de la première perfusion et sont restées d'intensité discrète ou modérée, cédant facilement au traitement. L'analyse des données provenant des trois études (81-82,83) a montré que la fréquence des réactions aiguës était de 26 % après la première perfusion (contre 19 % chez les témoins) et de 9 % (contre 11 %) après la seconde perfusion (91). Dans les deux groupes, moins de 1 % des malades ont présenté des réactions aiguës graves

liées à la perfusion. La prémédication par corticothérapie intraveineuse a réduit la fréquence des réactions à la première perfusion (82). La fréquence des réactions à la première perfusion a diminué avec le nombre de cures, passant de 26 % après la première cure à 11 % après la quatrième cure ; parallèlement, la fréquence des réactions à la seconde perfusion a diminué de 9 % pour la première cure à 2 % pour la quatrième cure (90).

Une prémédication par la méthylprednisolone à la dose de 100 mg en perfusion intraveineuse au moins 30 minutes avant le début de la perfusion de rituximab est donc conseillée. Il convient d'administrer aussi des antihistaminiques et du paracétamol, 30 à 60 minutes avant de débiter le rituximab. Chez les hypertendus traités, l'interruption des antihypertenseurs pendant les 12 heures précédant la perfusion de rituximab, puis tout au long de la perfusion mérite d'être discutée. Le débit de la perfusion de rituximab doit être surveillé de près.

- Anticorps humains antichimériques (Haca) :

Lors des études en double insu de la PR, moins de 5 % des malades avaient des Haca (81-82,83). Chez ces malades, le dosage est généralement devenu positif pendant les premières 24 semaines. En cas de traitement itératif, moins de 10 % des malades avaient des Haca (92). La signification clinique de l'apparition de Haca n'est pas connue dans la PR traitée par le rituximab. L'apparition d'Haca lors de l'administration d'autres anticorps monoclonaux utilisés pour traiter des maladies auto-immunes en dehors de la PR s'accompagnerait d'une diminution de l'efficacité ou de la survenue de réactions retardées.

- Infections:

Puisque le rituximab induit une chute prolongée des lymphocytes B périphériques, il était logique de se demander si le risque d'infection était accru. Une discrète augmentation de la fréquence des infections graves a été constatée pendant la

période en double insu de l'étude Dancer (4,7 sur 100 années-patient avec le rituximab deux fois 1000 mg versus 3,2 avec le placebo) et de l'étude Reflex (5,2 sur 100 années-patient versus 3,7). Toutefois, la fréquence d'ensemble des infections graves dans les groupes rituximab était comparable à celle observée dans la population générale des malades souffrant de PR et n'a pas augmenté en cas de traitement itératif(90). Globalement, des infections sont apparues chez 702 sur 1053 (67 %) malades après une ou plusieurs cures de rituximab (90). Il s'agissait principalement d'infections des voies respiratoires supérieures à type de rhinopharyngite (32 %) et d'infections urinaires (11%). Aucun cas d'infection opportuniste, de réactivation virale ou de tuberculose n'a été signalé pendant le programme de développement du rituximab dans la PR (91).

Une analyse préliminaire a été réalisée pour évaluer la tolérance des anti-TNF chez 78 malades retirés prématurément des études cliniques après avoir reçu du rituximab (93). La fréquence des infections graves dans cette situation était de 7,62 sur 100 années-patient, ce qui semblait comparable à la fréquence observée en cas de prescription de novo d'anti-TNF dans la PR (6,4 sur 100 années-patient).

Trois cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) d'apparition spontanée ont été signalés chez des malades qui recevaient du rituximab dans des indications non encore approuvées (lupus érythémateux disséminé dans deux cas et vascularite dans un cas) (94,95). Les trois malades avaient une maladie sous-jacente ancienne traitée par de nombreuses cures d'immunosuppresseurs avant l'administration de rituximab. La LEMP s'observe parfois dans le LED ou la vascularite en l'absence de traitement par le rituximab mais n'a jamais été décrite dans la PR.

Le suivi des malades traités par le rituximab pour une PR reste relativement court, et les malades à haut risque d'infection ont été exclus des études cliniques. Une surveillance très étroite à la recherche d'infections est donc indispensable. Il n'existe

pas de données sur l'association de rituximab et d'anti-TNF, qui n'est pas conseillée. Un cas isolé de miliaire tuberculeuse spontanée a été décrit chez un malade traité par rituximab en association avec de l'adalimumab et du léflunomide. Aucune observation de tuberculose n'a été observée parmi les 1053 malades traités par rituximab pendant le programme de développement clinique.

Un registre électronique a donc été créé par la Société française de rhumatologie pour permettre de suivre les malades traités par rituximab pour une PR (auto-immunité et rituximab – polyarthrite rhumatoïde [AIR-PR]www.air-cri.org). Fin novembre 2007, 689 malades étaient inscrits.

- Concentrations d'immunoglobulines et mémoire immunologique

Malgré la lymphopénie B, les concentrations d'immunoglobulines ne se sont pas modifiées de façon notable pendant les 24 semaines de suivi lors des études cliniques (81-82,83). Ce résultat était attendu, puisque le CD20 n'est pas exprimé sur les cellules souches, les autres précurseurs ou les plasmocytes. Les concentrations moyennes des isotypes IgG, IgM et IgA sont restées dans les limites de la normale et aucun effet sur les titres d'anticorps antitoxine tétanique n'a été mis en évidence. Toutefois, la proportion de malades dont les concentrations d'immunoglobulines, principalement d'IgM, était au-dessous de la limite inférieure de la normale (LIN) a augmenté avec le nombre de cures (de 10,1 % après la première cure à 31,4 % après la quatrième cure, tableau 3) (90). Parmi les malades chez qui au moins un dosage des IgG ou IgM était au-dessous de la LIN, une tendance vers une augmentation de la fréquence des infections graves a été observée, sans que la différence n'atteigne le seuil statistiquement significatif.

Tableau 3: Proportion de malades qui avaient un abaissement des immunoglobulines IgM ou IgA lors d'un dosage au moins pendant les 24 semaines suivant une cure de rituximab pour traiter une polyarthrite rhumatoïde. (90)

	1 ^e cure <i>n</i> = 1053	2 ^e cure <i>n</i> = 684	3 ^e cure <i>n</i> = 400	4 ^e cure <i>n</i> = 142
IgM < LIN	10,1	20,4	20,9	31,4
IgG < LIN	1,4	3,5	4,0	4,3

Ig : immunoglobuline ; LIN : limite inférieure de la normale.

Des données obtenues en cancérologie laissent penser que les vaccins seraient inefficaces en cas de traitement par le rituximab (96). Toutefois, le traitement par le rituximab ne semble pas contre-indiquer l'administration du vaccin antigrippal (97). Les vaccins doivent être terminés au moins quatre semaines avant la première perfusion de rituximab. Il convient d'envisager une vaccination antipneumococcique. Les vaccins vivants sont proscrits.

- Maladies malignes

Il n'y a eu, au fil des cures de rituximab, ni cas de maladies lymphoprolifératives malignes ni augmentation du risque de néoplasie maligne (90).

9. Contre-indications du rituximab

Les contre-indications comprennent les infections graves et actives, l'insuffisance cardiaque grave (NYHA Classe IV) ou toute autre cardiopathie grave et non contrôlée et l'hypersensibilité au rituximab (ou à l'un des excipients) ou aux protéines murines (AMM). Le rituximab ne doit pas être administré en cas d'infection active. En cas d'antécédents cardiaques connus, le risque de complications cardiovasculaires survenant dans le cadre d'une réaction à la perfusion doit être pris

en compte avant l'administration de rituximab et le malade doit être surveillé de près pendant la perfusion.

10. Le coût du traitement annuel par rituximab :

La posologie recommandée chez l'adulte est une cure de deux grammes par an. Au total une boîte de poudre lyophilisée de 500mg pour usage parentérale coûte 15.444,00 DH. Le coût du traitement annuel est estimé donc de 61.776,00DH.

Malgré le prix élevé du rituximab, le traitement annuel reste moins coûteux que celui des anti-TNF α , à savoir qu'un traitement par l'infliximab nécessite l'utilisation de 10 à 16 ampoules/an à 8573,60 DH l'ampoule, le coût annuel est alors de 85.736,00 à 137177,9 DH. Donc le rituximab est relativement moins coûteux mais reste très lourd pour le contexte marocain.

Au cours d'une étude réalisée en France par Robert et al.(98) sur l'impact budgétaire du rituximab utilisé après échec d'un ou plusieurs agents anti-TNF α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, le coût médical direct du traitement par rituximab se monte à près de 11444 euros par patient et par ans, ce coût est inférieur de 31% à celui d'un traitement anti TNF α utilisé en deuxième ligne de biothérapie.

c. L'abatacept et le tocilizumab :

Ils ont montré chacun une bonne efficacité chez les patients en échec d'un ou plusieurs anti-TNF α ou même en première intention. Il n'y a pas à ce jour d'étude permettant de recommander plus l'une ou l'autre de ces deux molécules, dont le mécanisme d'action diverge par cible thérapeutique. Pour l'abatacept l'activation complète des lymphocytes T nécessite deux signaux transmis par les cellules présentatrice de l'antigène : la reconnaissance d'un antigène spécifique par le TCR, récepteur du lymphocyte T, qui sera le 1^{er} signal, et un second signal de co-stimulation. L'une des principales voies de co-stimulation passe par la liaison des molécules CD80 et CD86 à la surface des CPA, via le récepteur CD28 exprimé sur les

lymphocytes T qui sera ici le deuxième signal nécessaire. L'abatacept inhibe sélectivement ce second signal de co-stimulation en se liant spécifiquement aux CD80 et CD86 du LT (99).

Le tocilizumab agit aussi sur l'inflammation de la PR, en tant qu'AC anti récepteur de l'IL6, il se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL6. Il inhibe ainsi la transmission du signal médié par ces récepteurs (100).

Le bilan pré-thérapeutique pour ces deux molécules est sensiblement le même que pour les anti-TNF α , on s'attachera toutefois à rechercher plus particulièrement une infection au VIH dans le cas de l'abatacept et un antécédent de diverticulite dans le cas de tocilizumab .

MATERIELS ET METHODES

A. But de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, menée dans le service de rhumatologie au CHU Hassan II de Fès entre juin 2010 et juin 2013.

L'objectif de notre travail était d'évaluer dans la «vraie vie» l'efficacité du rituximab dans le traitement de la PR, d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au rituximab, et d'évaluer sa tolérance.

B. Population

Notre étude a inclus les patients suivis pour PR au service de rhumatologie CHU Hassan II Fès, et qui ont bénéficié d'un traitement par rituximab.

Le diagnostic de la PR a été retenu selon les critères ACR 1987 ou ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) en cas de PR récente. Le rituximab a été administré à une dose de 2×1g à 15 jours d'intervalle.

Les patients ayant un mauvais état de santé ont été exclus de l'étude.

C. Méthodes :

1. Recueil des données:

Pour le recueil des données, nous avons rempli une fiche d'exploitation (Annexe 3) qui comprend :

a. Les données démographiques des patients :

identité, âge, sexe, niveau d'instruction (analphabète, instruit), activité professionnelle, les antécédents médicaux (diabète, HTA, cardiopathie et maladie auto-immune), le tabagisme.

b. Caractéristique de la PR avant le début du rituximab :

- Ø La durée d'évolution,
- Ø Critères diagnostic (ACR1987 ou ACR/EULAR2010),
- Ø Activité de la PR :

RM, NAD, NAG, VS, CRP le score DAS28 a été déterminé au moyen de ces derniers critères avant le début du traitement

- Ø Sévérité de la maladie :

Âge jeune de début, début aigue, début poly articulaire, manifestation extra-articulaire, nodule rhumatoïde fortement positif, FR, anti-CCP positif, érosion précoces, niveau socio-économique bas, syndrome inflammatoire important),

- Ø Retentissement socioprofessionnels HAQ.

c. Condition d'utilisation du rituximab :

- Ø Monothérapie
- Ø Association à un DMARDS (MTX, léflunomide, salazopyrine...),
- Ø association à une corticothérapie au long cours (dose de la corticothérapie)

d. Evaluation de l'efficacité du rituximab :

à 3mois et à 6mois principalement par l'évolution du DAS28.la réponse thérapeutique est mesurée par le delta DAS28 (Δ DAS28) qui correspond à la différence entre le DAS28 initial avant instauration du rituximab et le DAS28 à l'instant t(3mois et 6 mois) (tableau 4)

Tableau 4 : Réponse thérapeutique selon l'EULAR

Activité de la PR à Jn	Amélioration du DAS28 par rapport à la valeur de base (soit à J0)		
	DAS28 $\geq$ 1,2	0,6<DAS28<1,2	DAS28 $\leq$ 0,6
Faible (DAS28 $\leq$ 3,2)	Bon répondeur	Répondeur modéré	Non répondeur
Modérée (3,2<DAS $\leq$ 5,1)	Répondeur modéré	Répondeur modéré	Non répondeur
Forte (DAS28>5,1)	Répondeur modéré	Non répondeur	Non répondeur

e. Evaluation de la tolérance :

Nous avons recueilli l'ensemble des effets indésirables survenus chez les patients traités par rituximab au cours des 6 premiers mois de traitement, (hypotension, infections, allergie, neutropénie etc....).étaient considérés comme graves,les effets indésirables mettant en jeux le pronostic vital et ayant conduit à un arrêt définitif du rituximab.

2. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et codées sur Excel puis analysées à l'aide du Logiciel SPSS 17 en quatre étapes :

- La première étape consiste en une description globale de la population étudiée et des différentes données.
- La deuxième étape : une analyse par le test t de Student pour comparer des variables quantitatives entre deux groupes appariés.
- La troisième étape : une analyse unie variée.
- La quatrième étape consiste à une analyse Multi variée à fin de déterminer les facteurs prédictifs de la réponse EULAR chez les patients traités par rituximab.

On a utilisé le test Chi 2 pour analyser la relation entre deux groupes.

Les résultats sont rapportés sous formes de graphique et de tableau commentés.

Un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif.

RESULTATS

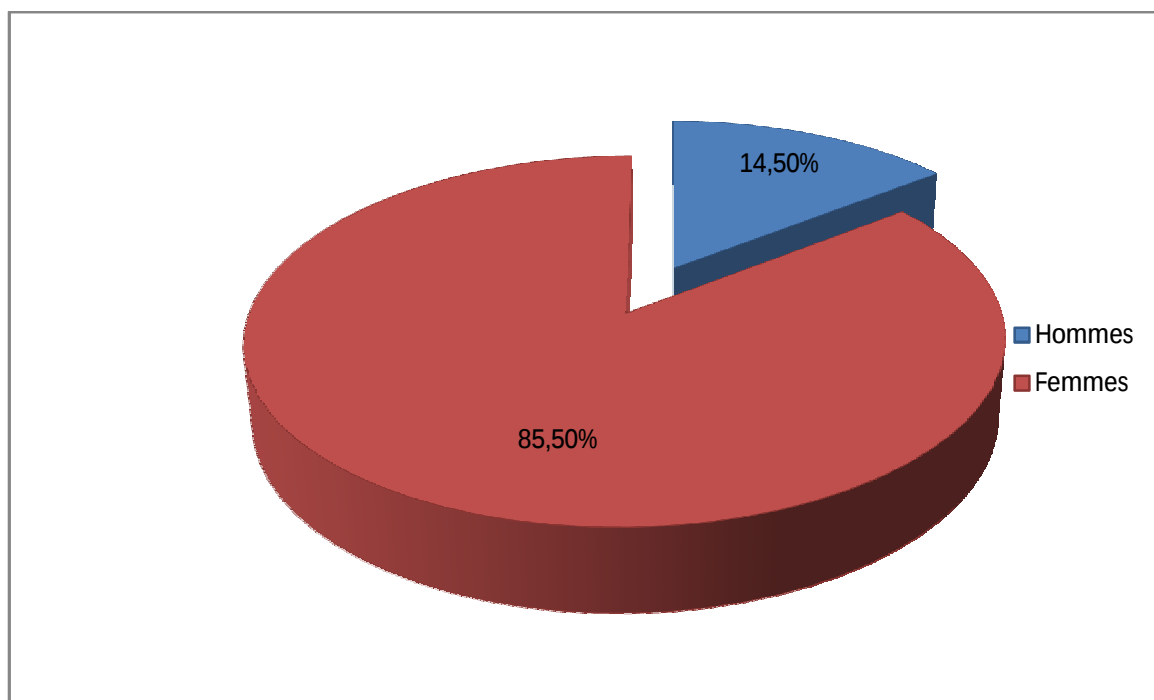
A. Etude descriptive de la population étudiée :

1. Données sociodémographiques :

Dans notre étude on a inclus 55 personnes présentant une PR diagnostiquée selon les critères ACR1987 ou ACR/EULAR 2010, et ayant été traitées par Rituximab.

a) Répartition selon le sexe :

La population étudiée se composait en majorité de femmes, elles étaient au nombre de 47 soit 85,5% avec un sexe ratio de 0,18(Graphique1).



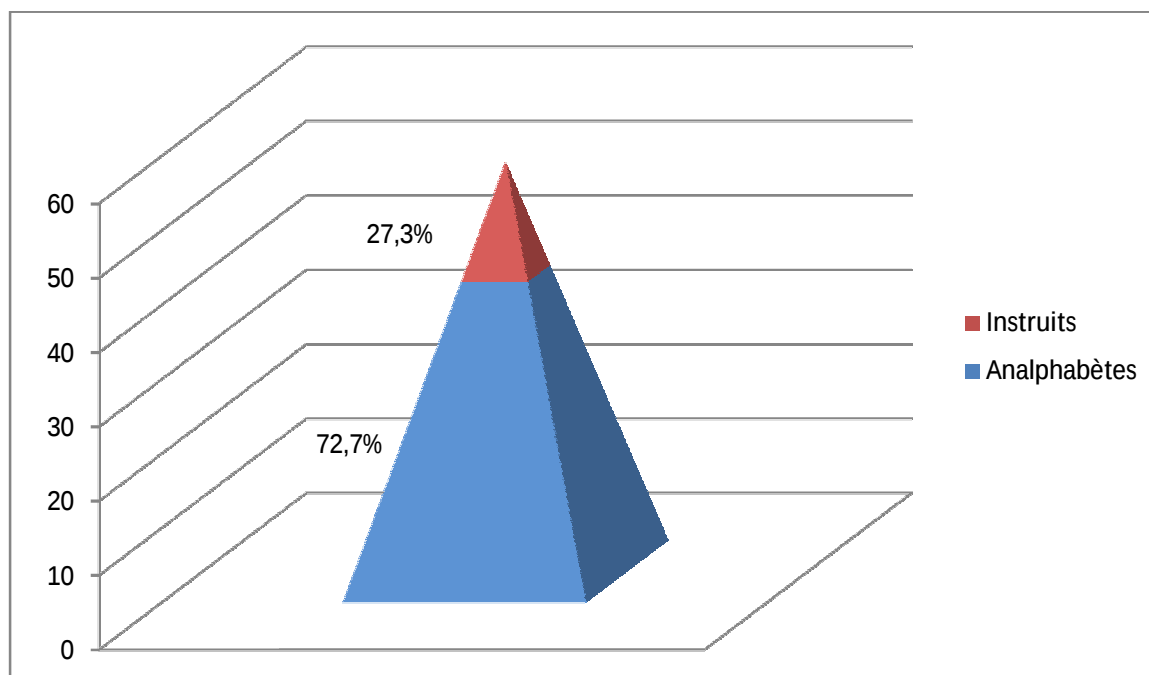
Graphique 1 : Répartition des patients selon le sexe

b) Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de la population était $51,51 \pm 9,42$ [27 - 73]

c) Répartition selon le niveau d'instruction :

La majorité des patients étaient analphabètes 72,7% et 27,3% étaient des instruits (Graphique2).

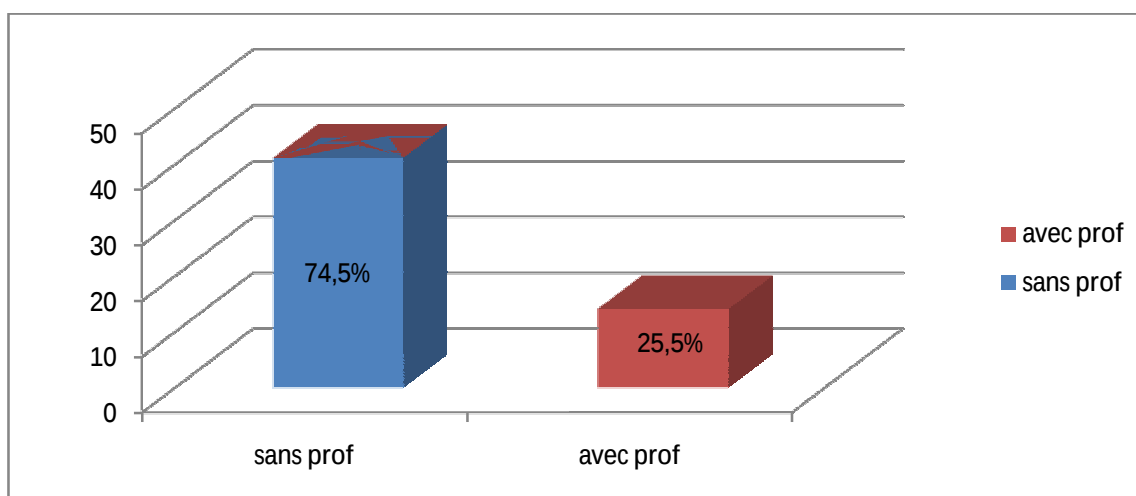


Graphique 2 : Répartition des patients selon le niveau d'instruction

d) L'activité professionnelle :

En ce qui concerne l'activité professionnelle (graphique 3):

- 41(soit 74, 5%) étaient sans profession.
- 14(soit 25, 5%) avaient une profession.

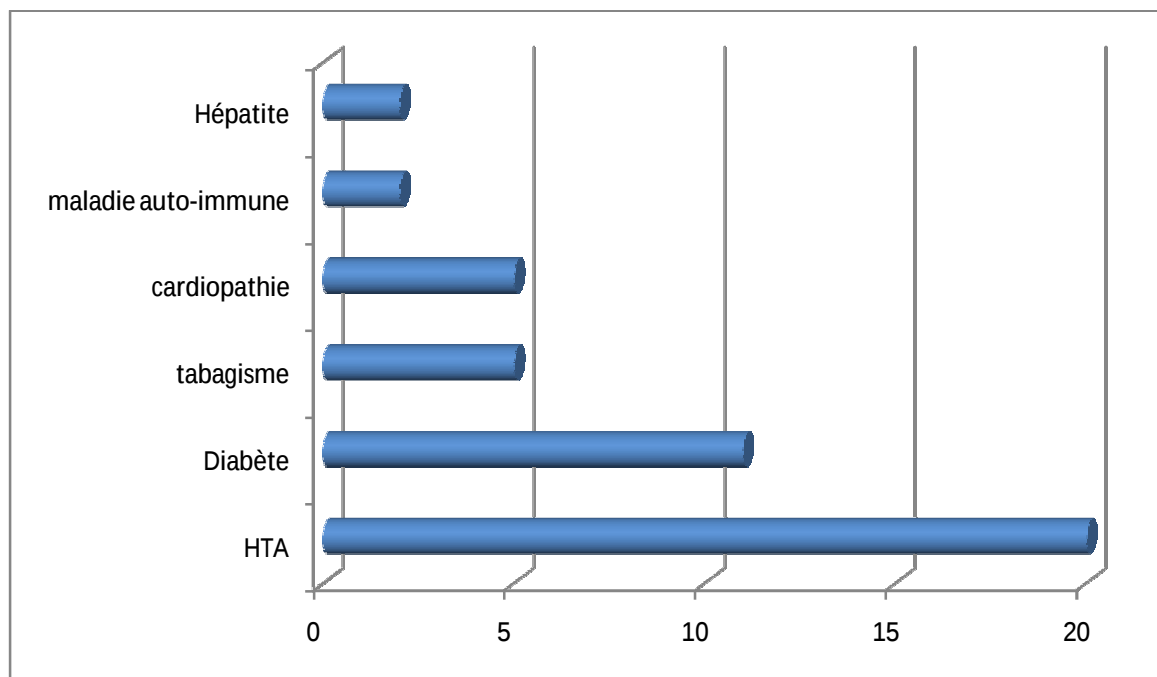


Graphique 3 : Répartition des patients selon l'activité professionnelle

2. Les Antécédants des patients :

Grâce aux données anamnestiques, nous avons pu déterminer les ATCD des patients, HTA et le diabète sont les ATCD les plus présents dans notre population d'étude :

- 20 patients souffraient d'hypertension artérielle soit 36,36%
- 11 patients diabétique soit 20%
- 5 patients souffraient de cardiopathie soit 9%
- 2 patients étaient atteints de maladie auto-immune (1 Gougerot Sjögren et 1 maladie de Crohn) soit 3,63%.
- 2 patients atteints d'hépatite (B et C) soit 3,63%.
- 5 patients tabagiques 9%.



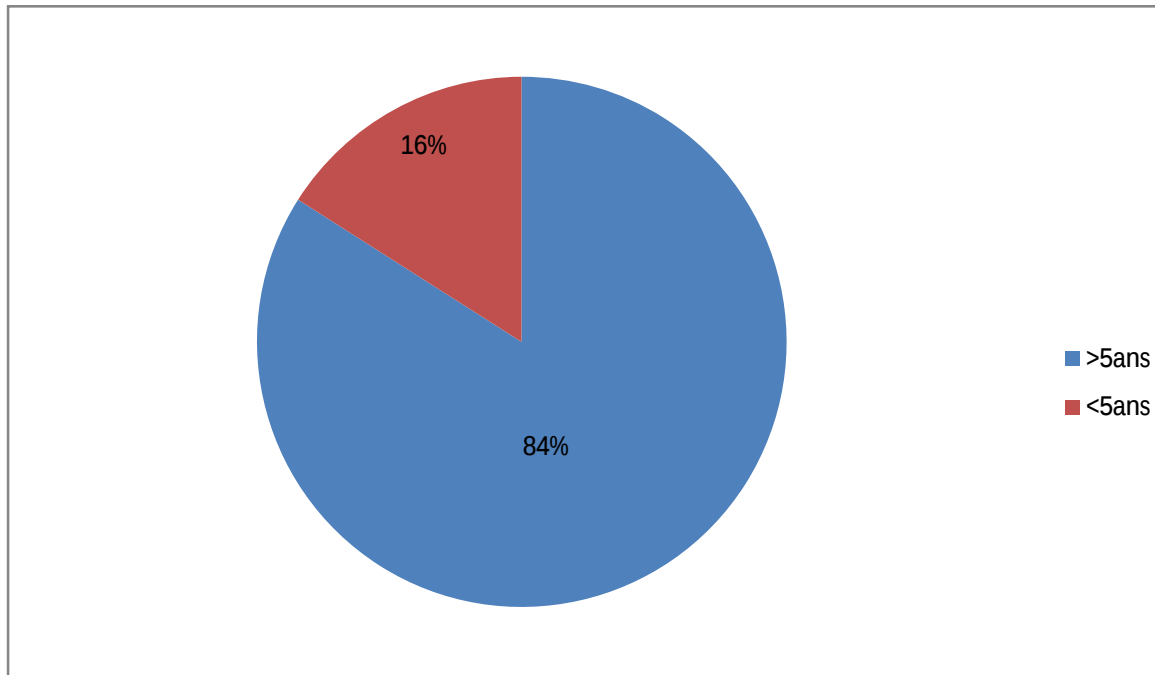
Graphique4 : Répartition des patients selon les différents ATCD dans notre population.

3. Caractéristique de la PR avant l'administration du Rituximab :

a) La durée d'évolution de la PR :

La durée moyenne d'évolution était de $8,16 \pm 3,80$ [2-20]

La majorité des patients 42 soit 84% ont une PR de plus de 5ans d'évolution et seulement 13 patients ont une durée de moins de 5ans.



Graphique 5: Répartition des patients selon la durée d'évolution

b. Evaluation de l'activité de la PR :

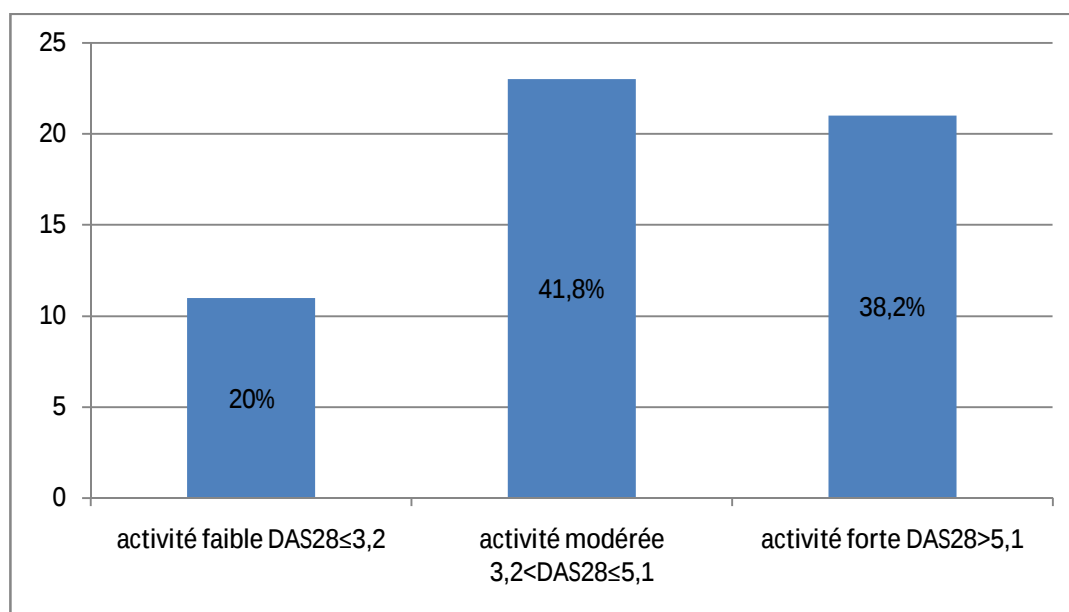
La moyenne du dérouillage matinal (DM) était de 64 avec un écart type de 48,60.

La moyenne du nombre d'articulation douloureuse (NAD), et le nombre d'articulation gonflé (NAG) était respectivement 8,58 et 5,5 ; avec un écart type de 7,50 et 4,70.

La VS moyenne à la première heure étaient de 25,45 avec un écart type de 25,92 et la CRP moyenne 23,77 avec un écart type de 28,87mg/l

Tous les patients présentaient une PR active, un score DAS moyen avant la première perfusion de rituximab était de 4,9 avec un écart type de 1,56 et un intervalle allant de 2,7 à 8,3.

21 patients (38,2%) souffraient d'une PR de fort activité ($DAS_{28} > 5,1$), 23 patients (41,8%) avaient un niveau d'activité modéré ($3,2 < DAS_{28} \leq 5,1$) et 11 patients (20%) avaient une PR de faible activité ($DAS_{28} \leq 3,2$) (graphique 8).



Graphique 6 : Répartition des patients selon l'activité de la PR

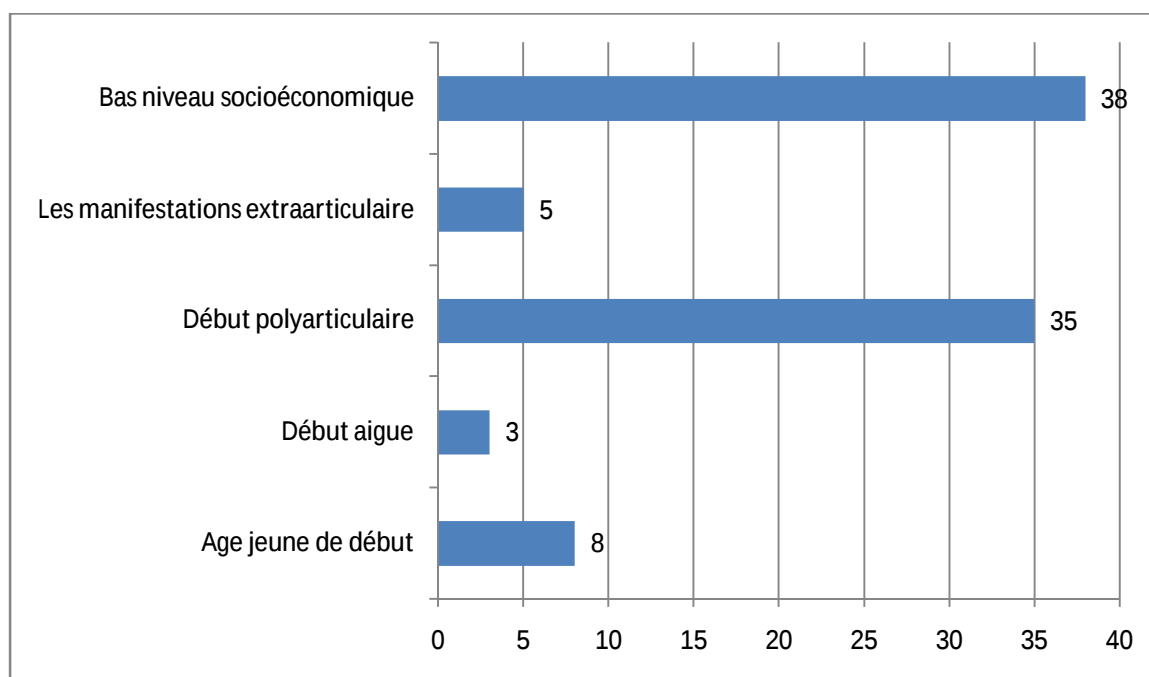
a) La sévérité de la maladie :

b.1 Critères clinique de sévérité :

Les patients avec un âge jeune de début étaient au nombre de 8 soit 14,5%, un début aigu était noté chez 3 patient soit 5,5%, un début poly articulaire chez 35 des patients soit un pourcentage de 63,6%, les manifestations extra articulaires étaient présentes chez 5 patients soit 9%. Les patients de bas niveau socioéconomique représentaient 38 soit 69,1% de l'effectif total.

En conclusion le début poly articulaire et le bas niveau socioéconomique sont les

critères cliniques de sévérité les plus répandu dans notre population (graphique 6).



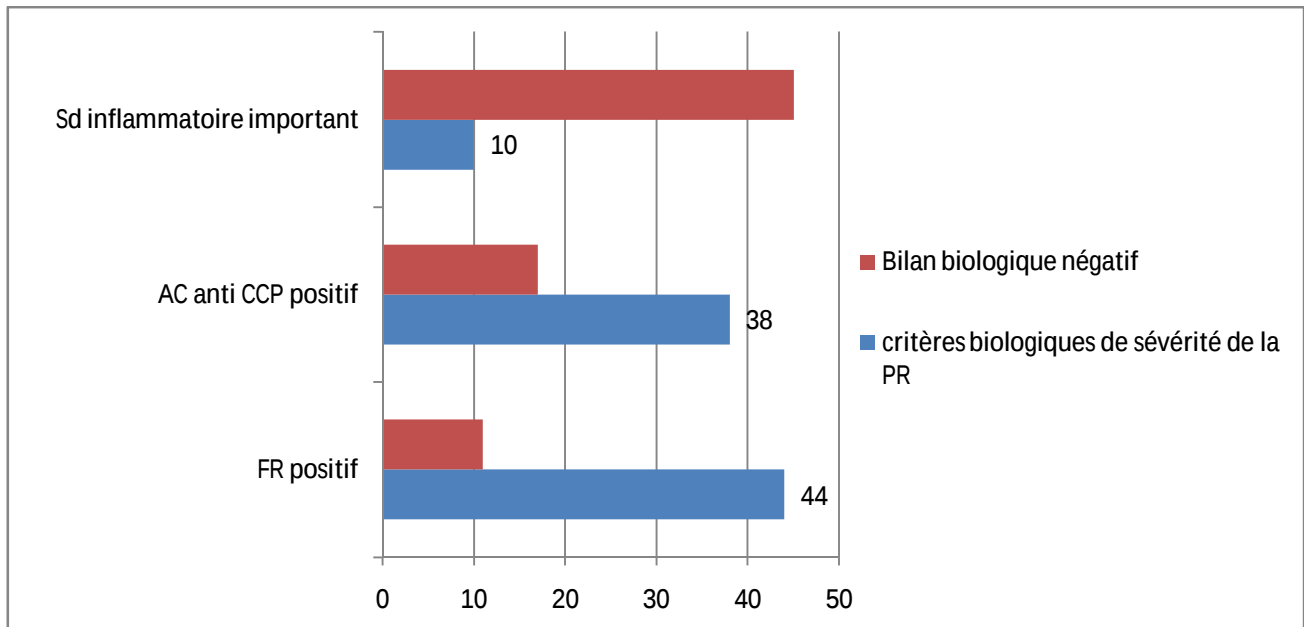
Graphique 7: Répartition des patients selon les critères cliniques de sévérité de la PR

b.2 Critères biologiques de sévérité de la PR :

Un syndrome inflammatoire important chez 10 patients soit 18,18%.

Les patients avec un facteur rhumatoïde positif dans notre étude représentaient 44 soit 80%.

Des Anticorps anti CCP positifs chez 38 soit 69,1%,



Graphique 8 : Répartition des patients selon les critères biologique de sévérité de la PR

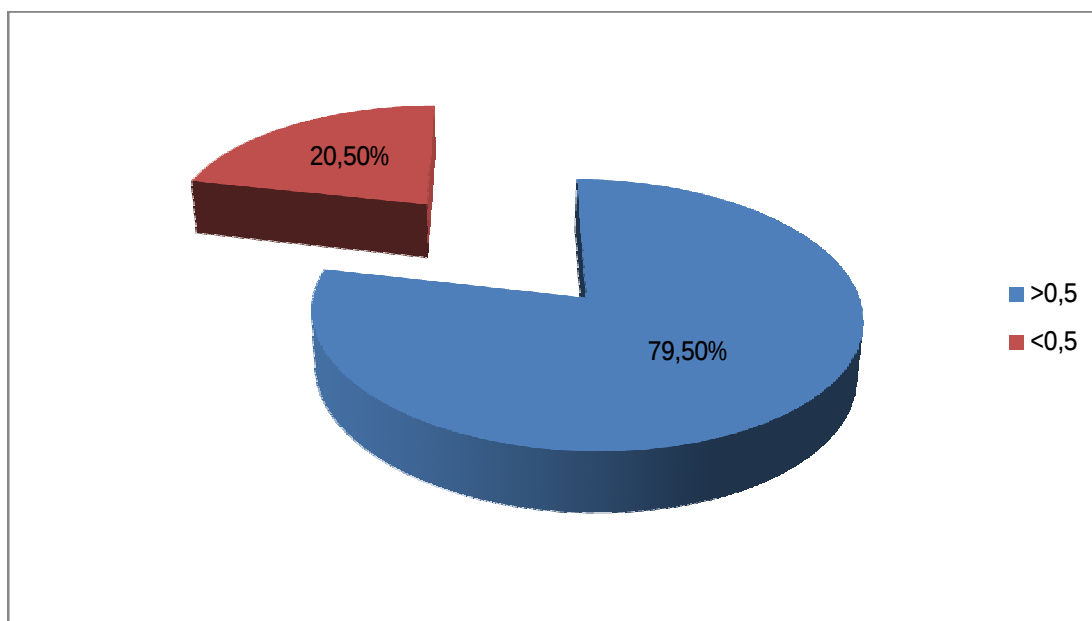
b.3 Critères radiologiques de sévérité de la PR :

36 patients soit 65,45% étaient atteints de PR érosive.

Le caractère érosive était difficile à préciser vu le caractère retrospective de notre étude.

b.4 Le retentissement sur la vie quotidienne HAQ

Le retentissement sur les activités de la vie quotidienne a été évalué selon l'indice HAQ ce qui a objectivé un retentissement fonctionnel important sur une majorité des patients 42 soit 79,5% , un HAQ<0,5 chez 13 patients soit un pourcentage de 20,5%.

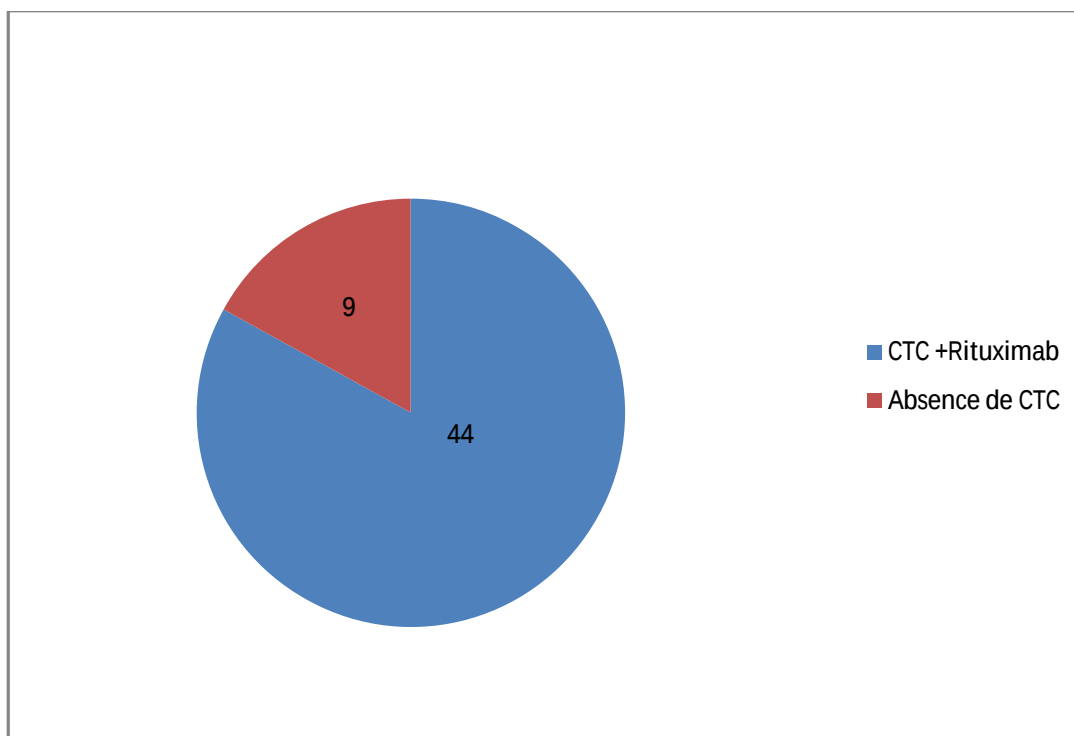


Graphique 9 : Répartition des patients selon le retentissement socioprofessionnel (HAQ)

4. Traitement concomitant au Rituximab :

a) La corticothérapie :

Dans notre étude 44 patients recevaient la CTC soit 80% à dose moyenne 9,2 mg/jour $\pm$ 3,43 d'équivalent de prédnisone.



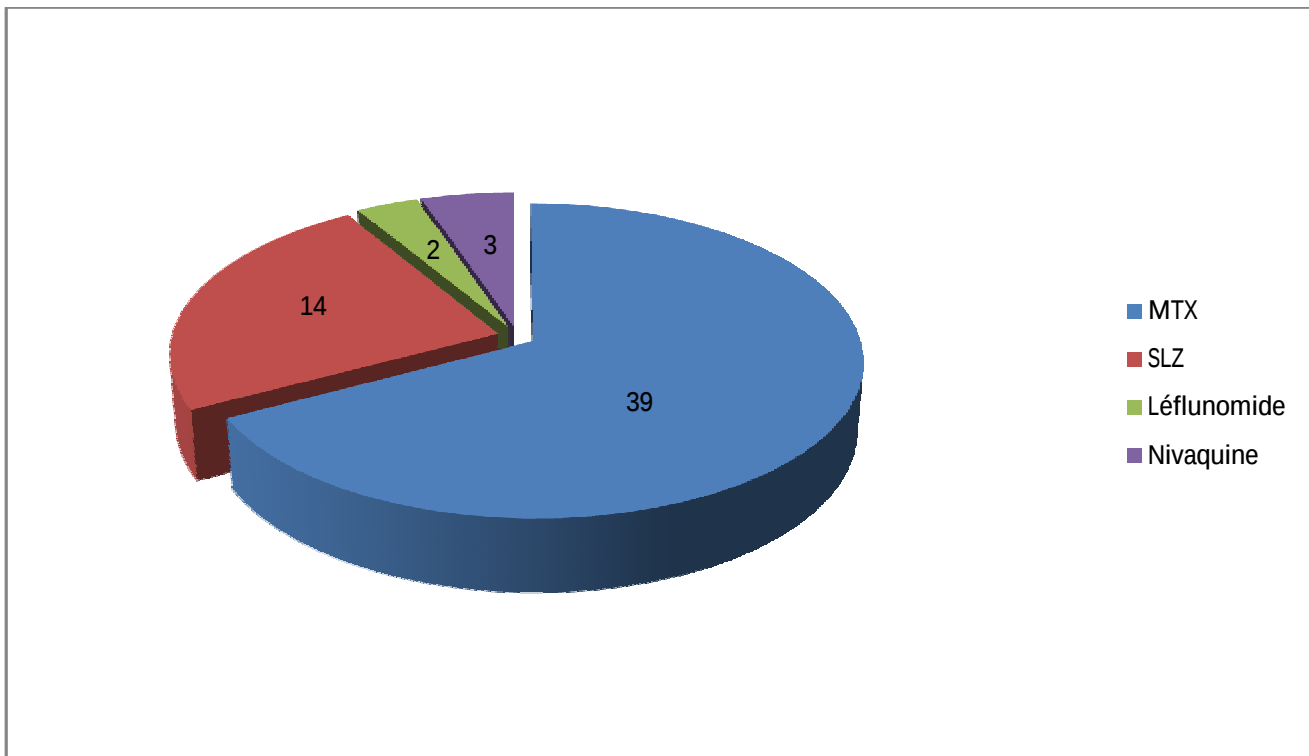
Graphique10 : Répartition des patients selon l'association du rituximab à la CTC

b) DMARD :

Dans notre série d'étude nous avons 39 patients soit 71% sous MTX associée au rituximab, à une dose moyenne de 16,9mg/semaine($\pm 4,9$).

14 patients recevaient du SLZ soit 25,45%

3 patients recevaient le nivaquine et 2 la léflunomide



Graphique 11 : Répartition des patients selon l'association aux DMARDS

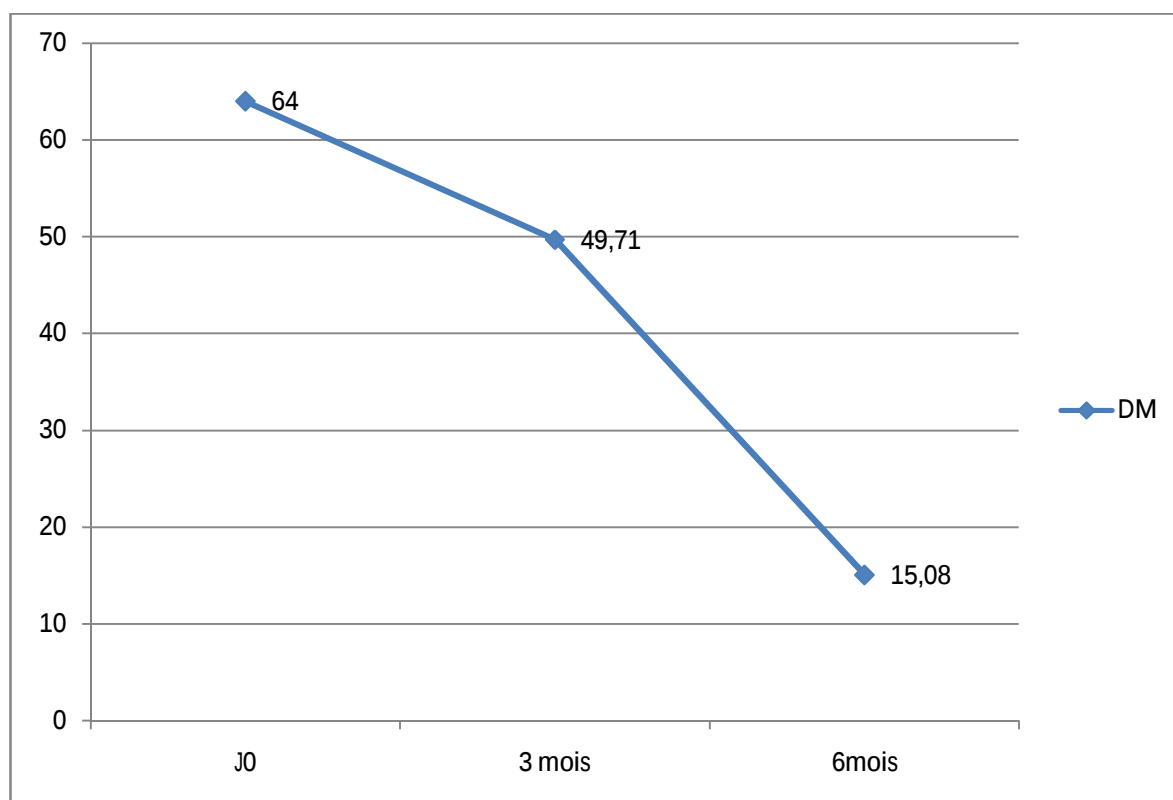
5. Evolution des paramètres clinique et biologique après 3mois et 6mois de l'administration du rituximab (tableau 5):

Tableau 5 : Evolution au cours du temps des différents paramètres cliniques et biologiques sous rituximab

	DAS28 moyen	NAD moyen	NAG moyen	DM moyen (min)	VS moyenne (mm)	CRP moyen (mg/l)
J0	4,9± 1,56	8,58± 7,50	5,5± 4,70	64± 48,60	25,97± 25,95	23,83± 33,34
M3	3,93± 1,03	6,80± 7,43	3,98± 4,56	49,71± 29,91	18,26± 16,42	15,82± 14,99
M6	2,71± 1,10	3,62± 6,5	2,10± 3,43	15,08± 20,73	8,5± 12,98	4,88± 6,99

a) DM

Le dérouillage matinal (DM) moyen diminue de 64±48,60 à 49,71 à 3mois, et à 15,08±20,73 à6mois (graphique 12).

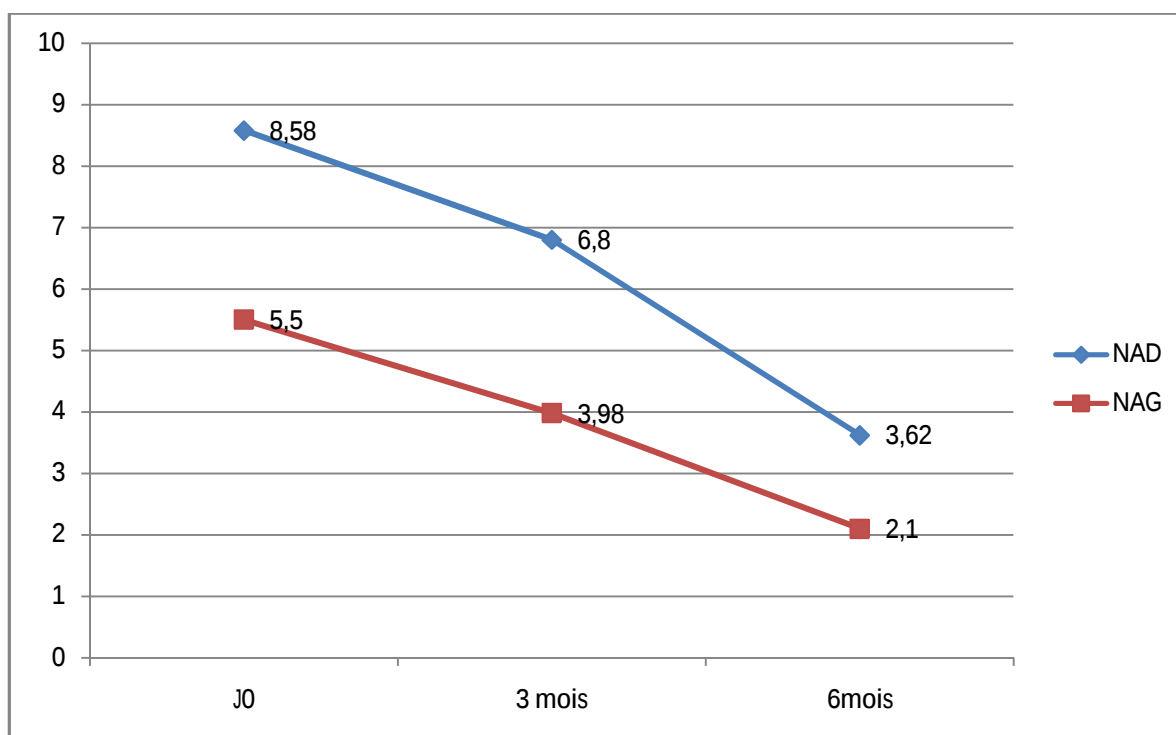


Graphique 12: Evolution du dérouillage matinal (DM) sous rituximab

b) Le NAD et le NAG :

Le nombre d'articulations douloureuses (NAD) moyen décroît de $8,58 \pm 7,50$ à $6,80 \pm 7,43$ à 3mois et à $3,62 \pm 6,5$ à 6mois.

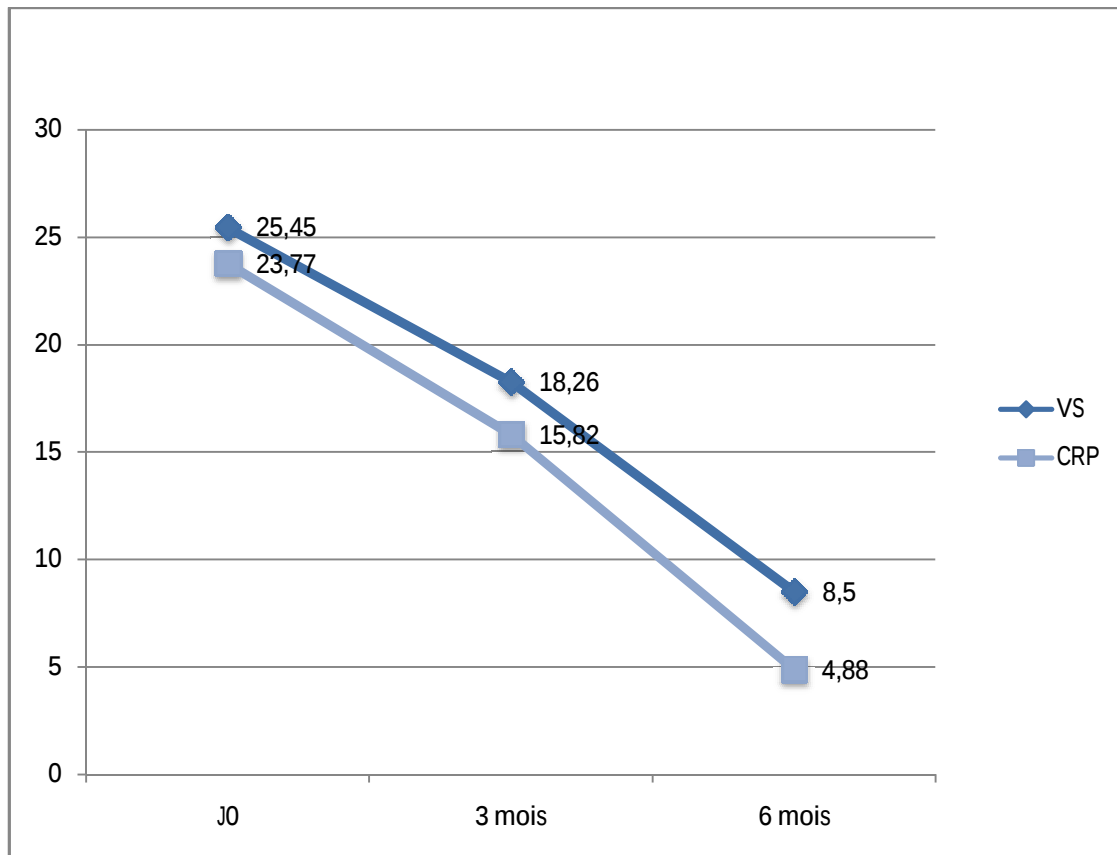
Le nombre de synovites douloureuses(NAG) moyen décroît de $5,5 \pm 4,70$ à $3,98 \pm 4,56$ à 3mois, et à $2,10 \pm 3,43$ au sixième mois (graphique 13).



Graphique 13 : Evolution du nombre d'articulation douloureuse (NAD) et d'articulation gonflées (NAG) sous rituximab

c) VS et CRP :

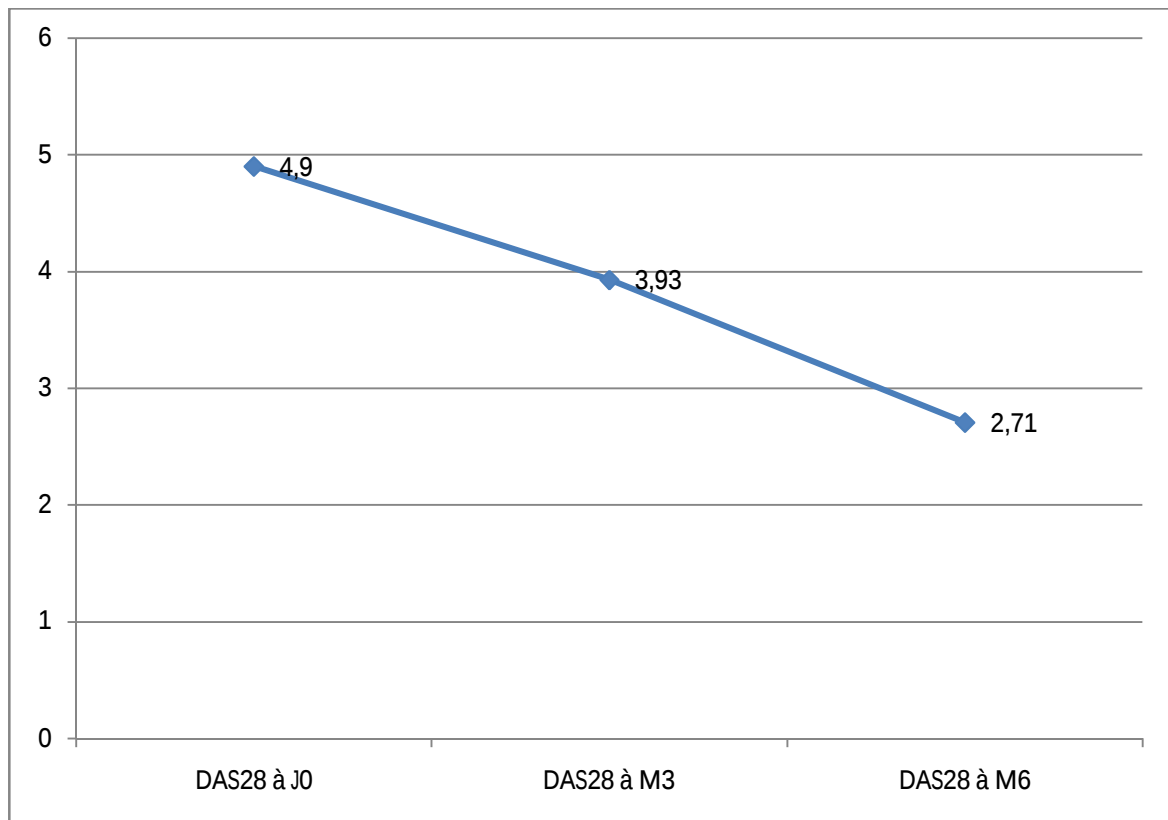
Quant aux paramètres biologiques, on note une diminution de la VS moyenne et de la CRP respectivement de $25,45 \pm 25,95$ et de $23,77 \pm 33,34$ à $18,26 \pm 16,42$ et $15,82 \pm 14,99$ à 3mois, puis à $8,5 \pm 12,98$ et à $4,88 \pm 6,99$ à 6 mois (graphique 14).



Graphique 14 : Evolution de la VS et la CRP sous rituximab

a) Le DAS28 :

Le score DAS28 moyen diminue de $4,9 \pm 1,56$ à $3,93 \pm 1,03$ à 3mois, et à $2,71 \pm 1,10$ à 6mois (graphique15).



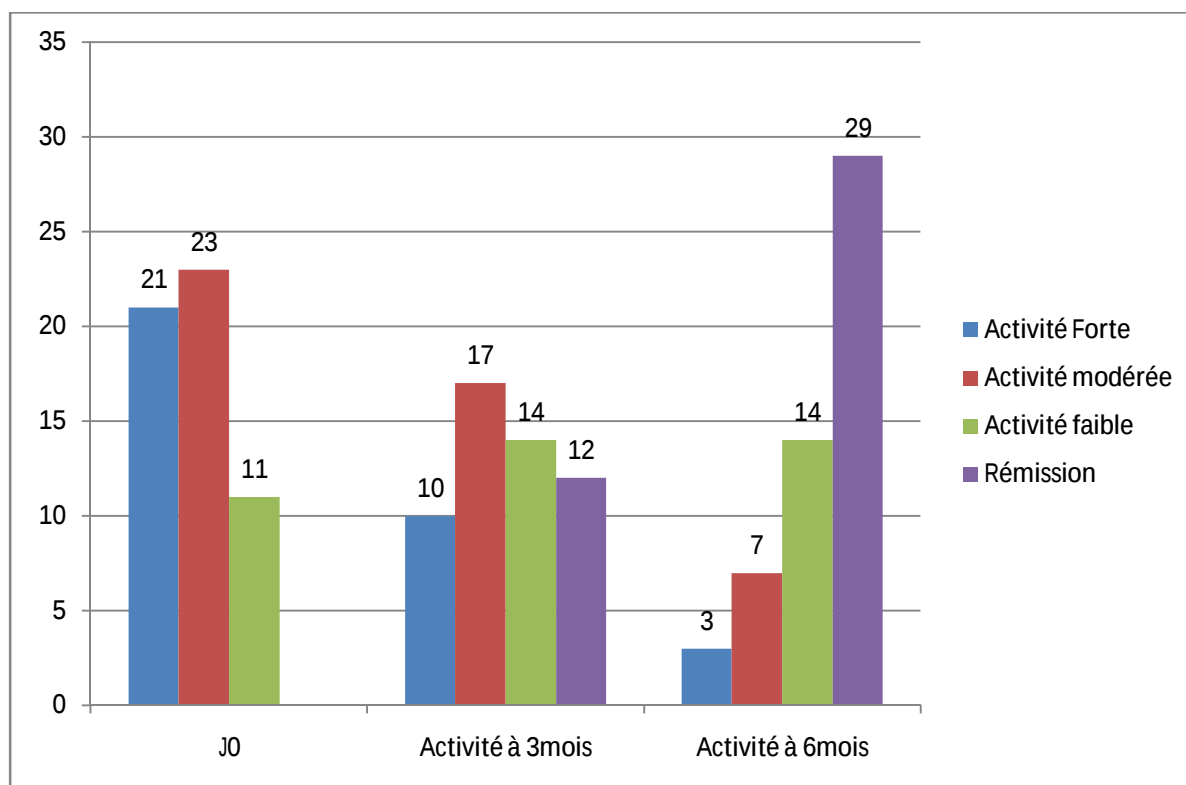
Graphique 15 : Evolution du DAS28 sous rituximab

On observe donc une diminution rapide du DAS28, du NAD, du NAG, du DM et des paramètres inflammatoires (VS et CRP), cette diminution des variables est plus importante entre 3mois et 6mois qu'entre J0 et 3mois

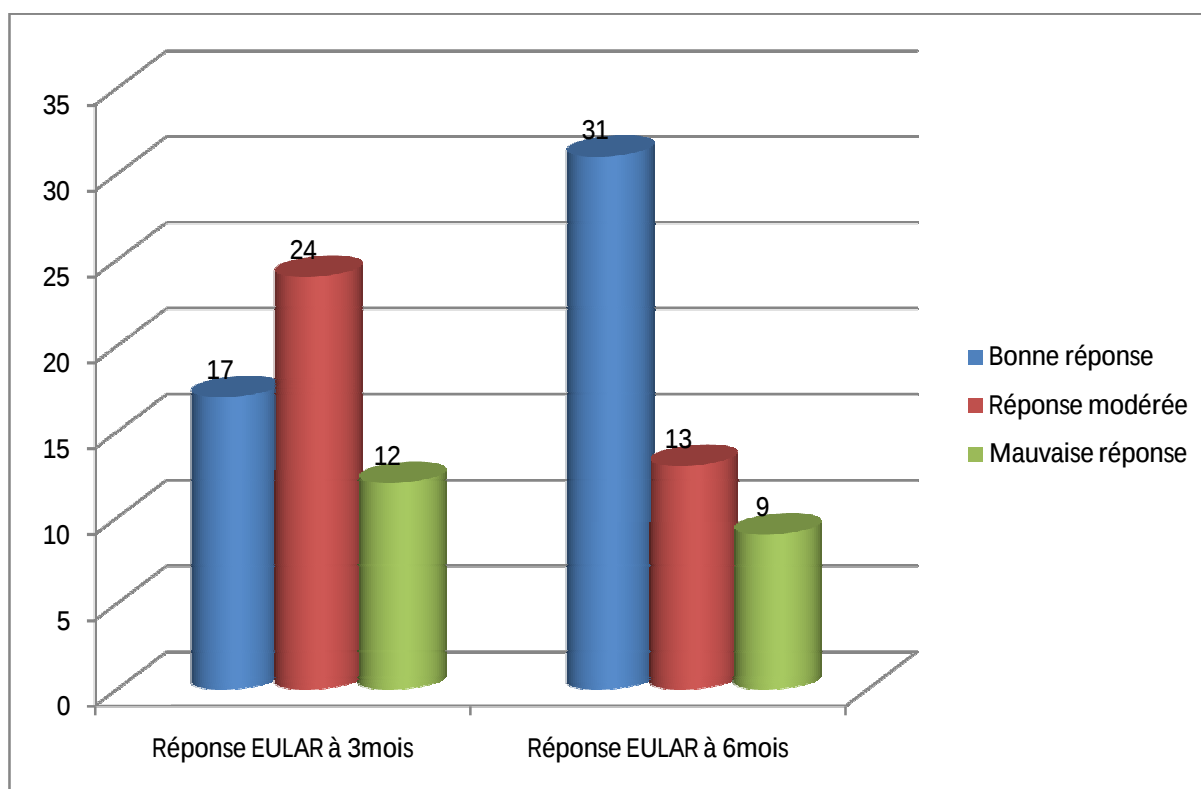
6. Evaluation de la réponse EULAR à 3mois et à 6mois (graphique 16 et 17):

Après 3mois , 12 patients étaient en rémission et 14 en faible activité. 17 patients étaient bons répondeurs EULAR, 24 patients étaient répondeurs modérés selon la réponse EULAR et 12 n'étaient pas répondeurs .

A 6 mois, 29 patients étaient en rémission et 14 en activité faible. 31 patients étaient bons répondeurs EULAR, et 13 patients avaient une réponse EULAR modérée et 9 n'étaient pas répondeurs.



Graphique16 : Evolution des patients selon l'indice d'activité DAS28 sous rituximab



Graphique 17 : Evolution des taux de réponse EULAR sous rituximab

On observe que le taux des patients bons répondeurs EULAR augmente au cours du temps. A 6 mois, plus de la moitié des patients sont bon répondeurs.

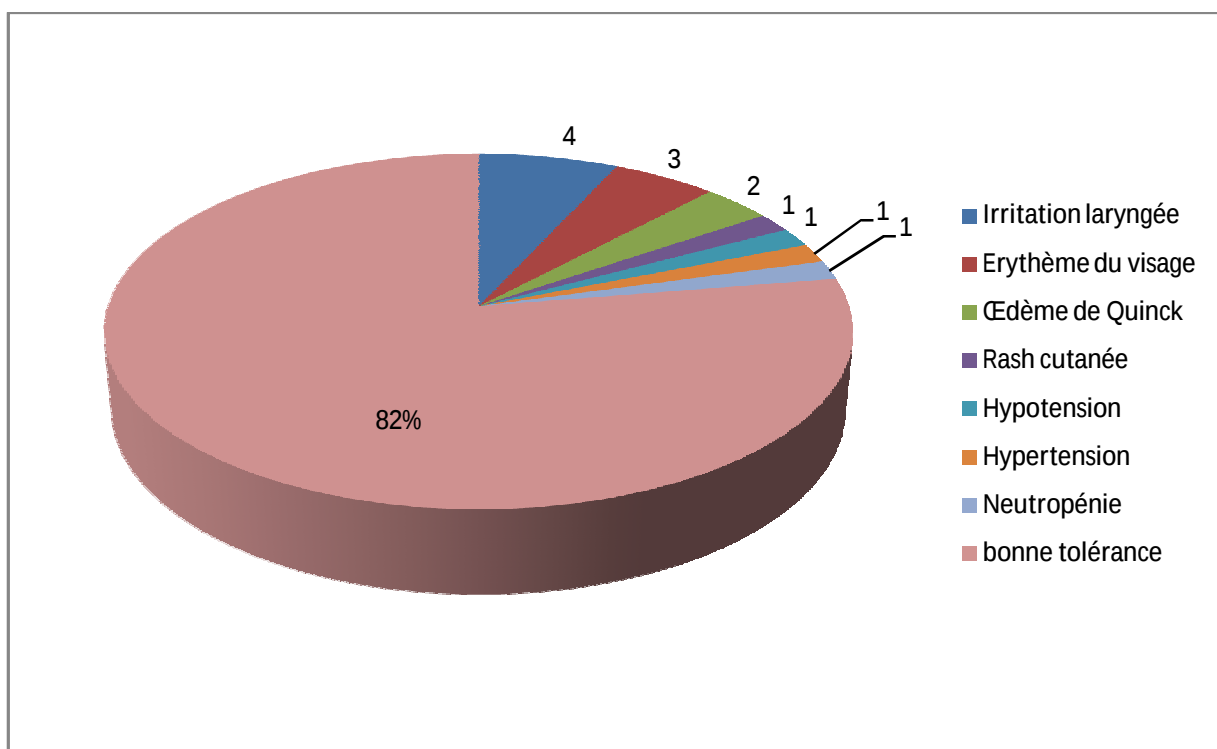
7. La Tolérance au Rituximab :

Les patients qui ont présentés des effets indésirables son au nombre de 10 soit 18%.

Parmi les 7 effets indésirables observés, il y avait un effet indésirable grave (œdème de Quinck) chez 2 patients ce qui a causé un arrêt définitif du rituximab chez eux.

86% des effets indésirables observés sont liés à la perfusion (2 œdème de Quinck, 4 irritation laryngé, 3 érythèmes du visage et 1 rash cutané, 1 hypotension, 1hypertension).

Une patiente a présenté une neutropénie de grade 1($PNN \geq 1500/mm^3$) à 3mois.



Graphique18 : Répartition des patients selon la survenue d'effets indésirable .

B. Etude Analytique :

1. Analyse de l'évolution du DAS28 :

Cette analyse consiste à déterminer si la diminution de la moyenne du DAS28 est statistiquement significative à 3 mois et à 6 mois.

Tableau 6: L'évolution du DAS28 et RM à 3 mois par rapport au DAS28 et RM initial :

<u>Paramètres</u>	Avant rituximab (n=53)	A 3 mois de traitement	t de student P
DAS28 moyen	4,9+ / - 1,50	3,93+ / - 1,32	<0,001(3,056exp-10)

La baisse du DAS28 moyen à trois mois est statistiquement significative avec un $p < 0,001$.

Tableau 7: L'évolution du DAS28 et RM à 6 mois par rapport au DAS28 et RM initial :

<u>Paramètres</u>	Avant rituximab	A 6 mois de traitement	t de student P
DAS28 moyen	4,9+ / - 1,50	3,93+ / - 1,32	<0,001(1,508exp-10)

La baisse du DAS28 à six mois est statistiquement significative avec un $p < 0,001$.

2. Analyse uni variée :

Cette analyse consiste à déterminer parmi les paramètres suivants : l'âge, le sexe, la durée d'évolution de la PR, FR, anti CCP, traitement concomitant au rituximab, activité initial (DAS28) ; ceux qui sont associés à une réponse EULAR à 6mois.

Au cours de cette analyse nous avons procédé au regroupement des patients en deux groupes :

- Ø Patients répondeurs EULAR : réponse bonne ou modérée.
- Ø Patients non répondeurs.

**Tableau 8 : Analyse des différentes caractéristiques de la PR chez nos patients selon
la la réponse ou non au rituximab**

paramètres		Patients répondeurs EULAR à M6 (n=44)	Patients non répondeurs à M6 (n=9)	P
Age moyen (années)		51,95	50,22	0,621
sexe	Femmes	40(87%)	6(13%)	0,086
	hommes	4(57,1%)	3(42,9%)	
Bas niveau socio-économique		29(78,4%)	8(21,6%)	0,524
Durée d'évolution de la PR (années)		51,32	52,83	0,579
HAQ	moyen	1,30	1,04	0,235
	<0,5	9(81%)	2(18,2%)	0,606
	≥0,5	35(83,3%)	7(16,7%)	
FR+		38(90,5%)	4(9,5%)	<u>0,001</u>
Anti CCP+		33(91,7%)	3(8,3%)	<u>0,001</u>
PR erosive		20(55,6%)	16(44,4%)	0,145
MTX associé		33(84,6%)	6(15,4%)	0,442
Dose du MTX		16,98	16,66	0,888
Corticothérapie associée		37(84,1%)	7(15,9%)	0,643
Dose de la corticothérapie		9,21	9,37	0,907
DAS28 initial moyen		5,07	4	<u>0,013</u>

Les patients répondeurs EULAR avaient une PR plus active avec un DAS28 moyen de 5,07 ; par rapport à ceux qui n'avaient pas de réponse dont le DAS28 était de 4. L'association de la réponse au rituximab et l'activité de la PR est statistiquement significative avec un $p=0,013$.

En ce qui concerne le bilan immunologique, 38 patients (soit 90,5%) ayant un facteur rhumatoïde positif et 33 (soit 91,7%) ayant des anti-CCP positifs, contre 4 (soit 9,5%) patients ayant un FR négatif et 3 (soit 8,3%) patients ayant des anti-CCP négatifs. Cette différence est statistiquement significative avec un $p=0,001$ pour le FR, et 0,001 pour les anti-CCP. Donc la positivité des FR et/ou les anti-CCP était un facteur prédictif de réponse au rituximab.

3. Analyse multi variée :

Tableau 9 :Facteurs prédictifs de la réponse au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le rituximab

Paramètres	OR	IC95%	P
DAS28 initial	7,672	1,397-42,11	0,019
FR +	7,91	1,64-38,11	0,010

En analyse multi variée, deux facteurs étaient prédictifs de la réponse au rituximab au cours de la polyarthrite rhumatoïde, le DAS28 élevé, et le FR positif.

Les patients dont le DAS28 est élevé avaient 7,6 fois de chance d'avoir une réponse bonne à modérée sous rituximab par rapport à la population de base.

Les patients dont le FR positif avaient presque 8 fois de chance d'avoir une réponse sous rituximab.

DISCUSSION

1. Efficacité du rituximab :

Tableau 10: Efficacité du rituximab au cours du traitement de la polyarthrite
rhumatoïde son les différentes séries :

Séries	Nombre de patients atteints de PR et sous rituximab	Patients répondeur EULAR à 6mois
Somerville et al. 2007 (101)	20	60% (85% à 3mois)
Assous et al. 2007 (102)	50	82%
Quartuccio et al. 2009 (103)	110	84%
Sellam et al. 2011 (104)	208	74%
Chatzidionysiou et al. 2011 (105)	2019	65%
Solau Gervai et al. 2012 (106)	55	75%
Soliman et al. 2012 (BSRBR) (107)	646	60%
Cauderc et al. 2012 (108)	46	71,5%
Notre série	53	83% (77,4% à 3mois)

Dans notre étude, on observe à 3mois une efficacité clinique et biologique, qui se traduit par une diminution des paramètres clinique (RM, NAD, NAG) et biologiques (VS, CRP), et une amélioration significatif du DAS28 ($p < 0,001$), avec un taux de répondeur EULAR de 41(soit 77%) et un taux de patients en rémission de 12 (soit 22,64%) .Ces résultats sont semblables à ceux retrouvés dans la littérature. Dans l'étude Somerville et al. (101) qui s'est intéressée à l'efficacité à 3mois, la réponse était de 85%, et le DAS28 moyen s'est amélioré de 7,2 à 5,6 de façon significative.

La réponse à 6mois retrouvé dans notre étude était de 83%, c'est une réponse supérieur à celle retrouvé dans la série de Soliman et al (107) qui est de 60%, et comparable à celle de la série Quartuccio et al (103) qui est de 84%.

Dans notre étude, l'efficacité du rituximab augmente jusqu'au sixième mois. Elle se traduit à la fois par une diminution des paramètres clinique (RM, NAD, NAG) et biologique (VS, CRP), et par une amélioration importante et significatif du DAS28 ($p < 0,001$), et par augmentation du taux de répondeur EULAR à 44(soit 83%),et du taux des patients en rémission de 29 (soit 54,71%). Dans la plupart des études cette notion d'efficacité croissante jusqu'au sixième n'a pas été étudié. On observe dans l'étude Quartuccio et al (103) :84% de répondeur. Par contre, dans l'étude somerville et al. (101) on a une diminution de la réponse à 60% à 6mois (80% à 3mois). Ceci est peut être expliqué par le fait que la comparaison directe entre les études cliniques n'est pas toujours possible en raison à des différences dans les caractéristiques démographiques des patients, les critères d'évaluation, traitement préalable (ex anti TNF α)et des protocoles de traitement .

Au sixième mois de traitement, le taux de répondeurs EULAR, de rémissions sont plus élevés qu'au troisième mois. Cependant, cinq patients (soit 9,43%) qui étaient répondeurs au troisième mois ne répondaient plus au rituximab à six mois. Deux entre eux avaient atteint la rémission au troisième mois et ne l'étaient plus à six

mois. La perte d'efficacité observée à six mois chez ces patients pourrait s'expliquer par un échappement thérapeutique précoce. Aucun profil particulier pouvant expliquer cet échappement ne ressort chez ces patients. Le mécanisme est mal compris, mais il est peut être associé à des niveaux élevés d'IgM ou à une faible affinité des récepteurs Fc.

2. Les facteurs prédictifs de réponse au rituximab :

La littérature sur le sujet des facteurs pronostiques de réponse thérapeutique au rituximab est des plus discordantes (109) avec plusieurs études qui s'opposent.

On a trouvé que le DAS28 élevé est corrélé positivement et de façon statistiquement significative avec une réponse bonne à modérée. Ainsi, dans notre étude, un score DAS28 initialement élevé est un facteur pronostique de réponse thérapeutique. Ce résultat est similaire à celui retrouvé par les autres auteurs. Ainsi Soliman et al (107) décrit qu'un DAS28 initialement élevé est prédictif d'une meilleure réponse thérapeutique. D'autre part Soulaou-Gervais et al (106), dans une analyse multi variée montrent qu'un DAS28 initialement élevé est prédictif de bonne réponse thérapeutique EULAR. Par contre dans la méta-analyse de Chatzidionysiou et al (105) regroupent les résultats de dix registres européens d'où il ressort qu'un DAS28 initialement bas est prédictif de bonne réponse thérapeutique.

Concernant le facteur rhumatoïde, il a été rapporté qu'il était associé de façon significative à la réponse au rituximab . Ce résultat est similaire à celui retrouvé par les autres auteurs. Ainsi une méta-analyse récente de Issacs et al.(110) retrouve une meilleure amélioration du DAS28 chez les patients ayant facteur rhumatoïde positif. De même, plusieurs études retrouvent cette positivité comme facteur prédictif de réponse thérapeutique bonne à modérée(106,107,111) .Ceci pourrait être expliqué par le

mécanisme d'action du rituximab en agissant sur les lymphocytes B, le rituximab entraînerait un déclin de la production du FR (112,113),corrélé à son efficacité .

En revanche ,d'autres études n'ont pas retrouvé cette séropositivité comme facteurs prédictifs de réponse (107,108) .Seules deux études ont pris exclusivement les patients ayant eu une bonne réponse thérapeutique pour rechercher les facteurs pronostiques de bonne réponse et leurs résultats sont aussi discordants. D'une part Chatzidionysiou et al(105), dans une méta-analyse portant sur 2019 patients, le facteur rhumatoïde ne ressort pas comme facteur prédictifs de bonne réponse ,et d'autre part pour Solau-Gervais et al.(106), sur un effectif plus restreint que dans la méta-analyse (95 patients) la positivité du FR est prédictif de bonne réponse.

En ce qui concerne la positivité des anti-CCP, ce paramètre biologique dans notre étude ne semblait pas être prédictif de réponse au rituximab. Cette observation, sur un effectif certes limité, est cependant conforté par l'étude de Quartuccio et al. (103) qui montre, après analyse multi variées que la positivité des ACPA n'est pas statiquement prédictive de réponse thérapeutique, de même que l'étude de Solau-Gervais et al. (qui s'est intéressé à la seule bonne réponse) pour laquelle la positivité des ACPA ne ressort pas. D'autres études en revanche ont retrouvé la positivité des ACPA comme facteur prédictif d'une réponse thérapeutique EULAR bonne à modérée(108,114), et une seule étude retrouve la positivité des anti-CCP comme étant prédictive de bonne réponse EULAR (105).

Concernant l'association du rituximab au MTX, il ne ressort pas dans notre étude que celle-ci soit un facteur prédictif de réponse thérapeutique .Ce résultat a été décrit plusieurs fois dans la littérature (106,107,108) , ce qui conforterait l'hypothèse que rituximab pourrait être utilisé en monothérapie. Par contre dans le prolongement de l'étude d'Edward,Stand a montré que le rituximab était efficace uniquement dans le groupe rituximab+MTX.

Dans notre étude, on n'a pas trouvé de corrélation entre un score HAQ de base élevé et la réponse au rituximab, ce résultat est similaire aux résultats des autres auteurs (104,105,106,107,...), par contre dans l'étude de Soliman et al (107), où il a été mis en évidence qu'un score HAQ élevé avant traitement était prédictif d'une absence de réponse.

Concernant les autres variables (l'âge, le sexe, la durée d'évolution de la PR, caractère érosive de la PR, corticothérapie associée,...) aucun lien avec la réponse bonne à modérée n'a été mis en évidence dans notre travail, ni dans les autres études.

3. La tolérance du rituximab:

Dans notre série de 55 patients, le rituximab avait une bonne tolérance de 82%, c'est un résultat tout à fait comparable à celui retrouvé dans la série Lupo et al. (115) qui est de 80%, et celui de la série Mowlah et al. (118) qui est de 88%.

Séries	Nombre de patients atteints de PR et sous rituximab	Bonne tolérance au rituximab
Lupo et al. 2008 (115)	329	80%
Toussirot et al.2010 (116)	161	80%
Samy et al. 2011 (117)	186	87,1%
Mowlah et al.2013 (1118)	94 (16% PR)	88%
Notre série	55	82%

Les effets indésirables les plus fréquents dans notre étude étaient des réactions liées à la perfusion avec une fréquence de 16,3% (90% des effets indésirables) et la majorité de ces effets apparaissaient pendant la première perfusion. Ce résultat est semblable à celui retrouvé dans les autres études. En effets, Lupo et al. (115) ont

rapporté dans leur étude une fréquence de 15,5% d'effets indésirables lié à la première perfusion, cette fréquence a diminué lors des cycles ultérieurs (12,2% du second ; 7,5% lors du troisième).Le mécanisme de survenue de ces réactions n'est pas totalement élucidé. Cependant, la majorité des cas apparaissent pendant la première perfusion, ce qui oriente plutôt vers une réaction liée au relargage de cytokines que vers une réaction d'hypersensibilité par les IgE.

En ce qui concerne l'infection, on n'a pas constaté la survenue d'infection au cours des 6mois après l'administration du rituximab chez nos patients. En effets, Toussiro et al. (116) ont rapporté dans leur étude consacré à la tolérance du rituximab chez des patients avec ATCD d'infection bactérienne sévère ou récurrente ; sur un suivie moyen de 20,1mois, six patients avaient présenté de nouvelles infections. Il est difficile de lier l'infection au traitement car dans la PR il y a un trouble du système immunitaire et un risque élevé d'infection, notamment dans la cohorte longitudinale de Rochester et al.(119) qui avait objectivé un risque élevé d'infection dans le groupe PR par rapport au groupe non PR.

Pour le risque de cancer, on n'a pas noté la survenue de cancer chez nos patients, ce résultat est similaire à celui trouvé dans les autres études (115, 116,118). Ce qui suggère que le rituximab n'augmente pas le risque de cancer au cours de la PR. Dans l'étude de Samy et al. (117) consacré à l'étude de la survenue du cancer chez les patients traité par rituximab dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, 24(12,9%) avaient des ATCD de cancer ; sur un suivi de 22,3 mois, cinq cancer furent diagnostiqué mais aucun cancer hématopoïétique.

Il n'a pas été retrouvé de profil particulier en termes d'âge, d'ATCD médicaux, de caractéristiques de la PR etc) chez les deux patients ayant interrompu le rituximab pour effets indésirables (œdème de Quincke).

CONCLUSION

Le rituximab représente l'alternative thérapeutique de choix chez les malades poly arthritiques dans notre contexte marocain (tuberculose, coût diminué par rapport aux autres biothérapies) en cas d'échec du traitement par DMARDS.

Notre étude, qui est la première de son genre dans notre pays, illustre son efficacité dans une population poly arthritique marocaine et surtout sa bonne tolérance. Ces résultats encourageant d'avantage son utilisation chez nos patients atteints de PR et nous procure une certaine assurance dans son utilisation. Cette dernière ne devra affecter en rien notre vigilance au cours de la manipulation du produit vu que notre travail garde certaines limites représentées principalement par le cours terme du suivi et le relatif faible de l'échantillon.

RESUME

RESUME

INTRODUCTION :

L'utilisation du rituximab au cours de la polyarthrite rhumatoïde a fait preuve de bonne efficacité et aussi de bonne tolérance dans les essais randomisés. C'est à ce titre que des études basées sur la pratique quotidienne sont nécessaires pour confirmer ces résultats, surtout dans le contexte marocain puisqu'il est utilisé en première intention comme biothérapie.

L'objectif de notre travail était d'évaluer dans la «vraie vie» l'efficacité du rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au rituximab, et d'évaluer sa tolérance.

Matériels et méthodes :

L'efficacité et la tolérance du rituximab a été évaluée par une étude rétrospective observationnelle, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde remplissant les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) 1987 ou les critères ACR/EULAR 2010 (European league Against Rheumatism) sur une période de 36 mois (juin 2010-juin 2013), les patients ayant un mauvais état de santé ont été exclus de l'étude. Le rituximab a été administré à une dose de 2×1g à 15 jours d'intervalle. La saisie des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS 18. Une analyse par le test t de student

Pour déterminer la signification de l'évolution du DAS28. Une analyse bi-variée ainsi qu'une régression logistique ont été utilisées pour identifier les facteurs associés à la réponse au 6 mois.

Résultats :

La réponse EULAR au rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde était de 77,4% à 3mois et 83% à 6mois. L'évolution du DAS28 à 3mois et à 6 mois étaient statistiquement significatif ($p < 0,001$). La présence de la réponse était associée à la positivité du facteur rhumatoïde ($p = 0,001$), et la positivité des anti-CCP ($p = 0,001$), ainsi qu'une activité importante de la PR ($p = 0,013$). Les autres facteurs (âge, le sexe, HAQ, durée d'évolution de la PR, MTX associé, corticothérapie associé) ne semblaient pas être associés à la présence d'une réponse EULAR sous rituximab. Après régression logistique, il persistait une association avec l'activité de la maladie ($OR = 7,672$; $IC_{95\%} = 1,39-42,11$; $p = 0,019$), et la positivité du facteur rhumatoïde ($OR = 7,91$; $IC = 1,64-38,11$; $p = 0,010$).

En ce qui concerne la tolérance on a trouvé une bonne tolérance de 82%, les effets indésirables les plus rencontrés étaient des réactions liées à la perfusion (86% des effets indésirables observés).

Conclusion :

Notre étude illustre une efficacité du rituximab dans une population marocaine polyarthritique ainsi qu'une bonne tolérance. Une activité importante (DAS28 élevé) et la positivité du facteur rhumatoïde semblaient être associées à l'augmentation de la réponse au rituximab .

ABSTRACT

INTRODUCTION :

The use of rituximab in rheumatoid arthritis has shown good efficiency and also well tolerated in randomized trials . It is for this reason that studies based on daily practice is needed to confirm these results, especially in the Moroccan context as it is used as a first-line biologic .

The aim of our study was to evaluate the "real life" the efficacy of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis , to identify predictors of response to rituximab and to assess tolerance .

Materials and methods :

The efficacy and safety of rituximab was evaluated by a retrospective observational study in patients with rheumatoid arthritis fulfilling the criteria of the American College of Rheumatology (ACR) 1987 or the ACR / EULAR 2010 (European League Against Rheumatism) over a period of 36 months (June 2010- June 2013) , patients with poor health were excluded from the study. Rituximab was administered at a dose of 2 × 1g to 15 days apart. Data entry was performed using SPSS 18 software. An analysis by the Student t test

To determine the significance of changes in the DAS28 . A bivariate analysis and a logistic regression were used to identify factors associated with metabolic syndrome.

Results:

The EULAR response to rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis was 77.4 % at 3 months and 83 % at 6 months . The evolution of DAS28 at 3 months and 6 months were statistically significant (<0.001). The presence of response was associated with rheumatoid factor positivity ($p = 0.001$) , and anti -CCP positivity ($p = 0.001$) and a significant disease activity ($p = 0.013$). Other factors (age , sex, HAQ , disease duration of RA, MTX associated corticosteroid partner) does not appear to be associated with the presence of a EULAR response rituximab . After logistic regression , there persisted an association with disease activity (OR = 7.672 , 95% CI = 1.39 to 42.11 , $p = 0.019$) , and rheumatoid factor positivity (OR = 7.91 , CI = 1.64 to 38.11 , $p = 0.010$) .

Regarding tolerance we found a good tolerance of 82% , the most common side effects encountered were infusion-related reactions (86% of adverse events) .

Conclusion :

Our study shows efficacy of rituximab in a polyarthritis Moroccan population and a good tolerance. An important activity (high DAS28) and rheumatoid factor positivity appeared to be associated with increased response to rituximab .

ملخص

مقدمة:

وقد أظهرت استخدام ريتوكسيماب في التهاب المفاصل الروماتويدي كفاءة جيدة ، وكذلك تحملها جيدا في التجارب العشوائية . وهذا هو السبب في أن الدراسات التي تعتمد على الممارسة اليومية هناك حاجة لتأكيد هذه النتائج ، لا سيما في السياق المغربي حيث يستخدم على أنها بيولوجية الخط الأول.

وكان الهدف من دراستنا لتقييم "الحياة الحقيقية" فعالية ريتوكسيماب في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي ، لتحديد تنبؤ استجابة ل ريتوكسيماب وتقييم التسامح.

المواد و الطرق:

تم تقييم فعالية وسلامة من ريتوكسيماب من قبل دراسة وصفية بأثر رجعي في المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي تحقيق معايير الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم 1987 (ACR) أو ACR / (EULAR 2010 الدوري الأوروبي ضد Rheumatism) على مدى فترة 36 شهرا (يونيو 2010 يونيو 2013) ، تم استبعاد المرضى الذين يعانون من حالة صحية سيئة من الدراسة. كانت تدار ريتوكسيماب بجرعة 2 × G 1 إلى 15 أيام على حدة . تم إجراء إدخال البيانات باستخدام SPSS 18 برنامج . تحليلًا من قبل تي اختبار الطلاب

لتحديد أهمية التغيرات في . DAS28 تم استخدام التحليل ثنائي المتغير و الانحدار اللوجستي لتحديد العوامل المرتبطة بمشاكل التمثيل الغذائي.

النتائج:

وكان الرد EULAR ل ريتوكسيماب في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي 77.4 ٪ في 3 أشهر و 83 ٪ في 6 أشهر. كانت تطور DAS28 في 3 أشهر و 6 أشهر ذات دلالة إحصائية ($P < 0.001$) . وارتبط وجود استجابة إيجابية مع الروماتويدي عامل ($P = 0.001$) ، والإيجابية المضادة لل CCP ($P = 0.001$) و نشاط المرض معنويا . ($P = 0.013$) لا يبدو أن العوامل الأخرى (العمر ، الجنس ، الحق ، مدة المرض من

التهاب المفاصل الروماتويدي، MTX المرتبطة شريك كورتيكوستيرويد (لتتوافق مع وجود ريتوكسيماب استجابة
 EULAR بعد الانحدار اللوجستي ، واستمرت هناك ارتباط مع نشاط المرض (OR = 7.672 ، CI = 95 % ،
 1، 39 حتي 11،42 ، (P = 0.019 ، والإيجابية عامل الروماتويد (OR = 7.91 ، CI = 1 ، 64 حتي
 11،38 ، (P = 0.010) .

وفيما يتعلق التسامح وجدنا التسامح جيدة من 82 % ، وكانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعا واجه ردود فعل
 ذات الصلة التسريب (86 % من الأحداث السلبية.)

والخلاصة:

دراستنا تبين فعالية ريتوكسيماب في التهاب المفاصل سكان المغرب و التسامح جيدة . نشاط هام (عالي
 (DAS28 و الروماتويدي الإيجابية عامل يبدو أن تتوافق مع زيادة استجابة إلى ريتوكسيماب.

ANNEXES

ANNEXE 1

INDICE FONCTIONNEL : HAQ

(Health Assessment Questionnaire)

Veuillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
Habillage, soins corporels				
Etes-vous capable de :				
- Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
- Vous laver les cheveux ?				
Se lever				
Etes-vous capable de :				
- vous lever d'une chaise				
- vous mettre au lit et vous lever du lit				
Les repas				
Etes-vous capable de :				
- couper votre viande				
- porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
- ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
La marche				
Etes-vous capable de :				
- marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
- monter 5 marches ?				
Hygiène				
Etes-vous capable de :				
- vous laver et vous sécher entièrement ?				
- prendre un bain ?				
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
Attraper				
Etes-vous capable de :				
- prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
- vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
Préhension				
Etes-vous capable de :				
- ouvrir une porte de voiture ?				
- dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
- ouvrir et fermer un robinet ?				
Autres activités				
Etes-vous capable de :				
- faire vos courses ?				
- monter et descendre de voiture ?				
- faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.				

Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :

Canne	Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,...)
Déambulateur	Ustensiles spécialement adaptés
Béquilles	Chaise spécialement adaptée
Fauteuil roulant	
Autres, préciser.....	Autres, préciser.....

Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :

S'habiller et se préparer	Manger
Se lever	marcher

Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :

Siège de WC surélevé	Poignée ou barre de baignoire
Siège de baignoire	Instrument à long manche pour attraper les objets
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	Instrument à long manche

Autres, préciser.....

Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :

Hygiène	Saisir et ouvrir des objets
Atteindre et attraper	Courses et tâches ménagères

Méthode de calcul :

A chaque question est allouée la note suivante :

- 0 = sans aucune difficulté
- 1 = avec quelque difficulté
- 2 = avec beaucoup de difficulté
- 3 = incapable de le faire

La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à la plus forte note des questions de ce domaine. S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier, la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

La notion sur la nécessité de l'aide d'une tierce personne et / ou du recours à des appareils peut modifier ce système de cotation. Dans ce cas le score pour le domaine concerné doit être au moins égal à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3 ; dans tous les autres cas on attribue le score de 2).

L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).

Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.

Références bibliographiques :

FRIES J.F., SPITZ P., KRAINES R.G., HOLMAN H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980, 23, 137-145.

GUILLEMIN F., BRIANCON S., POUREIL J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Rev Rhum* 1991, 58, 459-465.

ANNEXE 2

1

Prise en charge pratique des patients sous rituximab



Bilan pré-thérapeutique initial

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Cette check-list a pour objectif de vous aider à chercher systématiquement les principales contre-indications au rituximab. Elle ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement.

À l'interrogatoire, vérifier l'absence de :

- ☐ Antécédent d'insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe IV) ou de maladie cardio-vasculaire sévère non contrôlée
- ☐ Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récurrentes (bactériennes, virales)
- ☐ Antécédent de cancer solide (un antécédent de lymphome B n'est pas une CI)
- ☐ Pathologies associées pour lesquelles l'utilisation de corticoïdes représenterait un risque thérapeutique

À l'examen clinique, vérifier l'absence de :

- ☐ Infection évolutive
- ☐ Signes d'insuffisance cardiaque décompensée ou pathologies cardiaques ischémiques
- ☐ Hypertension artérielle mal équilibrée

Vaccinations :

- ☐ On proposera une mise à jour des vaccinations
- ☐ On vaccinera systématiquement contre le pneumocoque

Examens complémentaires à conseiller :

- ☐ Typage lymphocytaire (taux des lymphocytes B et des lymphocytes T)
- ☐ Sérologie VIH

Les contre-indications au rituximab :

- ☐ Insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe IV) ou de maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée
- ☐ Infections sévères, chroniques et/ou récurrentes (bactériennes, virales)

Les précautions d'emploi du rituximab :

- ☐ IgG en dessous de la normale du laboratoire
- ☐ Lymphopénie T et/ou B
- ☐ Hépatite, VIH
- ☐ Neutropénie < 1500/mm³

Examens complémentaires à demander systématiquement en première intention :

- ☐ Électrocardiogramme
- ☐ Hémogramme
- ☐ Électrophorèse des protéines sériques
- ☐ Dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM)
- ☐ Sérologies hépatites B et C. Si des sérologies de moins de 5 ans sont disponibles, elles ne seront pas refaites sauf en cas de facteurs de risque ou de geste médical à risque dans l'intervalle.

Juin 2012

GRJ

Fiche d'exploitation

Numéro du dossier :

DE :

DS :

Données générales du patient : Téléphone :

- Identité : - IP :

- Nom et prénom :

- Age :

- Sexe : ☐ Homme ☐ femme

- Niveau éducationnel : analphabète, primaire, secondaire, études supérieures.

- Profession :

- Ethnie :

- ATCD :

- HTA :

- Diabète

- Cardiopathie :

- Tabac :

- Autres tares associées :

Caractéristiques du RIC (PR) avant asministration du rituximab:

* durée d'évolution: ☐ ≤ 5an ☐ > 5an Nombre d'année :

* critères diagnostiques : ACR 1987 : ou ACR/EULAR 2010

* activité : IA : IS : VS : , CRP : , DAS 28 (VS) :

* sévérité : Age jeune de début : , début aigue : , début poly articulaire :

Manifestations extra-articulaires : , Nodules rhumatoïdes

FR : , anti-CCP : , Erosions précoces :

Niveau socio-économique :

Syndrome inflammatoire important

* retentissement fonctionnel : HAQ :

Traitement concomitant au rituximab :

* DMARDS synthétiques reçus :

	Dose	Date de début	Date d'interruption	Motif d'arrêt (inefficacité, intolérance digestive, mauvaise observance du patient, cytolyse hépatique, rupture de stock, autres ;..)
MTX				
Salazopyrin				
Léflunomide				
Nivvaquine				

* corticothérapie orale : Molécule : , dose moyenne :

Date de début : , arrêt:

Durée :

Paramètres clinique et biologique à 3mois et 6mois :

Paramètres clinique et biologique	A 3mois	A 6mois
RM		
NAD		
NAG		
VS		
CRP		
DAS28		

Effets secondaires : - au cours de la première perfusion :

-au cours de la deuxième perfusion :

- au cours des 6mois après perfusion

BIBLIOGRAPHIE

1. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2005;19:55-72.
2. Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E, Agren A, Rantapaa Dahlqvist S. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in norther Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumato* 2010;39:454-60.
3. Olsson LM, Nerstedt A, Lindqvist AK et al. Copy number variation of the gene NCF1 is associated with rheumatoid arthritis. *Antioxid Redox Signal* 2012;16:71-8.
4. Lebba F, Di Sora F, Tarasi A, Leti W, Montella F. Rheumatoid arthritis: a typical multifactorial genetic disease: review of the literature. *Recenti Prog Med* 2011;102:175-82.
5. Snir O, Rieck M, Gebe JA et al. Identification and functional characterization of T cells reactive to citrullinated vimentin in HLA-DRB1*0401-positive humanized mice and rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2011;63:2873-83.
6. Beavis PA, Gregory B, Green P et al. Resistance to regulatory T cell-mediated suppression in rheumatoid arthritis can be bypassed by ectopic foxp3 expression in pathogenic synovial T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:16717-22.
7. Shotorbani SS, Su ZL, Xu HX. Toll-like receptors are potential therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *World J Biol Chem* 2011;2:167-72.
8. Cheng CP, Sytwu HK, Chang DM. Decoy receptor 3 attenuates collagen-induced arthritis by modulating T cell activation and B cell expansion. *J Rheumatol* 2011;38:2522-35.

9. Di W, Chang Y, Wu YJ, Wei W. Research progress on B cell surface molecules targeted therapy in rheumatoid arthritis. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan* 2011;42:175-80.
10. Protheroe A, Edwards JC, Simmons A, MacLennan K, Selby P.. Remission of inflammatory arthropathy in association with anti-CD20 therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38: 1150-2
11. Stewart M, Malkovska V, Krishnan J, Lessin L, Barth W. Lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis receiving methotrexate treatment: successful treatment with rituximab. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001; 60: 892-3
12. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JrJ, Weyand CM. T Cell Activation in Rheumatoid Synovium Is B Cell Dependent. *The Journal of Immunology* 2001;167: 4710-8
13. Tanaka-Watanabe Y, Matsumoto I, Iwanami K, Inoue A, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. B cells play a crucial role as antigen-presenting cells and collaborate with inflammatory cytokines in glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis. *Clinical & Experimental Immunology* 2009;155: 285-94
14. Van de Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ, Timmermans K, Di Padova F, Koenders MI, Gutierrez-Roelens I, Durez P, Netea MG, van der Meer JWM, van den Berg WB, Joosten LAB. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the T helper 17 response. *Arthritis & Rheumatism* 2011;63:1507-1516
15. Gutierrez-Roelens I, Galant C, Theate I, Lories R, Durez P, Nzeusseu-Toukap A, Van den Eynde B, Houssiau F, Lauwerys B. Rituximab treatment induces the expression of genes involved in healing processes in the rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1246-54

16. Roosnek E, Lanzavecchia A. Efficient and selective presentation of antigen-antibody complexes by rheumatoid factor B cells. *J Exp Med* 1991;173: 487-9
17. Martinez-Gamboa L, Brezinschek H-P, Burmester GR, Dörner T. Immunopathologic role of B lymphocytes in rheumatoid arthritis: Rationale of B cell-directed therapy. *Autoimmunity Reviews* 2006; 5: 437-42
18. Takemura S, Braun A, Crowson C, Kurtin PJ, Cofield RH, O'Fallon WM, Goronzy JrJ, Weyand CM. Lymphoid Neogenesis in Rheumatoid Synovitis. *The Journal of Immunology* 2001;167: 1072-80
19. Shi K, Hayashida K, Kaneko M, Hashimoto J, Tomita T, Lipsky PE, Yoshikawa H, Ochi T. Lymphoid Chemokine B Cell-Attracting Chemokine-1 (CXCL13) Is Expressed in Germinal Center of Ectopic Lymphoid Follicles Within the Synovium of Chronic Arthritis Patients. *The Journal of Immunology* 2001;166: 650-5.
20. Rosengren S, Wei N, Kalunian KC, Kavanaugh A, Boyle DL. CXCL13: a novel biomarker of B-cell return following rituximab treatment and synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011; 50: 603-10.
21. Cantaert T, Kolln J, Timmer T, van der Pouw Kraan TC, Vandooren B, Thurlings RM, Canete JD, Catrina AI, Out T, Verweij CL, Zhang Y, Tak PP, Baeten D. B Lymphocyte Autoimmunity in Rheumatoid Synovitis Is Independent of Ectopic Lymphoid Neogenesis. *The Journal of Immunology* 2008;181: 785-94
22. www.journalmed.de/newsview.php
23. www.Rhumato.info Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde: acquisitions récentes L. Achemlal A. Nouijai M. Ghazi A. Mounach A. Bezza A. El maghraoui 17 décembre 2005 .
24. Saber T, Veale DJ, Balogh E et al. Toll-like receptor 2 induced angiogenesis and invasion is mediated through the Tie2 signalling pathway in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2011;6:e23540.

25. Yeo L, Toellner KM, Salmon M et al. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2022-8.
26. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev* 2011; 11:123-31.
27. Revue marocaine de rhumatologie dossier : physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde Imad Ghozlani, Lahsen Achemlal, Asmaa Rezqi, Aziza Mounach,Ahmed Bezza, Abdellah El Maghraoui *Rev Mar Rhum* 2012;19:6-9.
28. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2005;19:55-72.
29. Combe B. Faut-il traiter de façon agressive une polyarthrite débutante ? *Rev Rhum* 2004;71:854-9.
30. Janet M, Weisman KH, Weisman MH. When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? *Arthritis Rheum* 2000;43:473-84.
31. Aletaha D, Eberl G, Nell VPK, Machold KP, Smolen JS. Practical progress in realisation of early diagnosis and treatment of patients with suspected rheumatoid arthritis: results from two matched questionnaires within three years. *Ann Rheum Dis* 2002;61:630-4.
32. Revue marocaine de rhumatologie Diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde Imad Ghozlani, Lahsen Achemlal, Asmaa Rezqi, AzizaMounach, Ahmed Bezza, Abdellah El Maghraoui *Rev Mar Rhum* 2012;19:6-9.
33. Dougados M. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde au début. *Rev Prat*1997;47:1998-2004.

34. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.
35. Vittecoq O, Jouen-Beades F, Krzanowska K et al. Rheumatoid factors, anti-filaggrin antibodies and low in vitro interleukin-2 and interferon-gamma production are useful immunological markers for early diagnosis of community cases of rheumatoid arthritis. A preliminary study. *Rev Rhum* 2001;68:239-49.
36. Vittecoq O, Goeb V, Le Loet X, Tron F. La phase preclinique de la polyarthrite rhumatoide et du lupus. *Joint Bone Spine* 2005;72:443-6.
37. Le Goff P, Saraux A, Baron D, Youinou P. Interet des anticorps anti-citrulline dans la polyarthrite rhumatoide. *Rhumatologie* 2004;56:4-8.
38. Sebbag M, Chapuy-Regaud S, Auger I et al. Interet clinique et role physiopathologique de la reponse auto-immune contre les proteines citrullinee dans la polyarthrite rhumatoide. *Rev Rhum* 2004;71:872-81.
38. Van Gaalen FA, Visser H, Huizinga TW. A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-cyclic citrullinated peptides autoantibody (CCP1 and CCP2) tests for rheumatoid arthritis. *Ann Rheu Dis* 2005;64:1510-2.
39. Nielen MMJ, Van der Horst AR, Van Schaardenburg D et al. Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1199-204.
40. Correia ML, Carvalho S, Fortuna J, Pereira MH. Comparison of Three Anti- CCP Antibody Tests and Rheumatoid Factor in RA and Control Patients. *Cli Rev Allergy Immunol* 2008;34:21-5.

41. Fabien N, Goetz J, Sordet C, Humbel RL, Sibilia J. Nouveaux auto-anticorps de la polyarthrite rhumatoïde : les auto-anticorps anti-peptides ou protéines citrullinées et les autres. La Presse Médicale 2008;37:1756-66.
42. Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Alapetite S, Colin D, Le Goff P. Les radiographies des mains et des pieds sont-elles un bon critère de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde débutante ? Rev Rhum 2002;69:859-67.
43. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005;19:91-116.
44. Guermazi A, Taouli B, Lynch JA, Peterfy CG. Imaging of bone erosion in rheumatoid arthritis. Semin Musculoskelet Radiol 2004;8:269-85.
45. Magnani M, Salizzoni E, Mule R, Fusconi M, Meliconi R, Galletti S. Ultrasonography detection of early bone erosions in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2004;22:743-8.
46. Ostergaard M, Ejbjerg B. Magnetic resonance imaging of the synovium in rheumatoid arthritis. Semin Musculoskelet Radiol 2004;8:287-99.
47. WWW. RHUMATO.INFO Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde Publié le 16 février 2006 Écrit par Pr. R Niamane R. NIAMANE. Hôpital Militaire Avicenne. C.H.U. Mohammed VI. Marrakech.
48. 73/ van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a followup study. J Rheumatol 1993;20:1288-96.
49. Bannwarth B. thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses. Rev Prat, 2003, 53 : 1819-1826.

50. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Reum* 2002, 46: 347-356.
51. Bijlsma JW, Boers M, SAAG KG. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 1033- 1037.
52. Berthelot JM, Combe B. Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. *Rev Rhum*, 2002, 69 : 72-83.
53. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H, Emery P, Deighton C, Rozman B, et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. *Arthritis Rheum* 2003;48:1513-20.
54. Combe B. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : traitement. EMC 2006 ; 14 :220-20.
55. MacKenzie AH, Scherbel A C. Chloroquine and hydroxychloroquine in rheumatological therapy. In: Huskisson ED, editor. *Antirheumatic drugs*. New York: Praeger 1983; 623-45.
56. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964-7
57. Furst DE, Keystone EC, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, De Benedetti F, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl 2:i2-45.
58. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, von Hinueber U, Tony HP, Dockhorn R, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1856-6.

59. Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:2252-61.
60. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Ashcroft DM. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1108-15.
61. Pham T, Gossec L, Fautrel B, Combe B, Flipo RM, Goupille P, et al. Physical examination and laboratory tests in the management of patients with rheumatoid arthritis: development of recommendations for clinical practice based on on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2005;72:222-8.
62. Sibilia J, Sordet C. Le Rituximab: une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes. *Rev Med Interne* 2005;26:485-500.
63. Gonzalez-Stawinski GV, Yu PB, Love Sdparker W, Davis RD. Hapten-induced primary and memory humoral responses are inhibited by the infusion of anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Immunol* 2001;98:175-9.
64. Shaw T, Quan J, Totoritis MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis : the rituximab (anti-CD20) experience. *Ann Rheum Dis* 2003;62: ii55-9.
65. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology* 2001;40:205-11.
66. Takemura S, klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CM. Cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependant. *J Immunol* 2001;167:4710-8.

67. Saville MW, Benyunes MC, Mutani PS. No clinical evidence for CD4+ cell depletion caused by rituximab. *Blood* 2003;102(1):408.
68. Rivera A, Chen CC, Ron N, Dougherty JP, Ron Y. Role of B cells as antigen-presenting cells in vivo revised antigen-specific B cells are essential for cell expansion in lymph nodes and for systemic T cell responses to low antigen concentration. *Int Immunol* 2001;13:1583-93.
69. Gonzalez M, Mackay F, Browning JL, Kosco-Vilbois MH, Noelle RJ. The sequential role of lymphotoxin and B cells in the development of splenic follicles. *J Exp Med* 1998;187:997-1007.
70. Fillatreau S, Sweenie CH, McGeachy MJ, Gray D, Anderton SM. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol* 2002;3:944-50.
71. Cragg MS, Morgan SM, Chan HT et al. Complement-mediated lysis by anti-CD20 mAb correlates with segregation into lipid rafts. *Blood* 2003;101:1045-52.
72. Treon SP, Mitsiades C, Mitsiades N et al. Tumor cell expression of CD59 is associated with resistance to CD20 Serotherapy in patients with B cell Malignancies. *J Immunother* 2001;24:263-271.
73. Villamor N, Montserrat E, Colomer D. Mechanism of action and resistance to monoclonal antibody therapy. *Semin Oncol* 2003;30:424-33.
74. Bohen SP, Troyanskaya OG, Alter O et al. Variation in gene expression patterns in follicular lymphoma and the response to rituximab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1926-30.
75. Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood* 1998;91:1644-52.

76. Bannerji R, Kitada S, Flinn IW et al. Apoptic-regulatory and complement-protecting protein expression in chronic lymphocytic leukemia: relationship to in vivo rituximab resistance. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1466-71.
77. Cardarelli PM, Quinn M, Buckman D et al. Binding to CD20 by anti-B1 antibody or F(ab') is sufficient for induction of apoptosis in B-cell lines. *Cancer Immunol Immunother* 2002;51:15-24.
78. Bellosillo B, Villamor N, Lopez-Guillermo A et al. Complement-mediated cell death induced by rituximab in B-cell lymphoproliferative disorders is mediated in vitro by a caspase-independent mechanism involving the generation of reactive oxygen species. *Blood* 2001;98: 2771-7.
79. Van Der Kolk LE, Grillo-Lopez AJ, Baars JW, Hack CE, Van Oers MH. Complement activation plays in the side-effects of rituximab treatment. *Br J Haematol* 2001;115:807-11.
80. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000;6:443-6.
81. J.C. Edwards, L. Szczepanski, J. Szechinski et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis *N Engl J Med* 2004;350: 2572–2581.
82. P. Emery, R. Fleischmann, A. Filipowicz-Sosnowska et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial *Arthritis Rheum* 2006;54:1390–1400.
83. S.B. Cohen, P. Emery, M.W. Greenwald 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* 2006;54:2793–2806.

84. Keystone E, Emery P, Peterfy C et al. Prevention of joint structural damage at 1 year with rituximab in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to one or more TNF inhibitors (REFLEX study) *Ann Rheum Dis*, 65 (Suppl. II) (2006), p. 58.
85. H.K. Genant, Y. Jiang, C. Peterfy et al. Assessment of rheumatoid arthritis using a modified scoring method on digitized and original radiographs *Arthritis Rheum* 1998;41:1583–1590.
86. J.M. Kremer, H.K. Genant, L.W. Moreland et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial *Ann Intern Med* 2006;144:865–876.
87. J.S. Smolen, E.C. Keystone, P. Emery et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 143–150.
88. D. Sansonno, V. De Re, G. Lauletta et al. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20 *Blood* 2003; 101: 3818–3826.
89. D. Roccatello, S. Baldovino, D. Rossi et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3054–3061
90. M.C. Genovese, F.C. Breedveld, P. Emery et al. Safety of TNF inhibitors and non-biologic DMARDs in rheumatoid arthritis patients previously treated with rituximab *Ann Rheum Dis*, 66 (Suppl. II) (2007), p. 262
91. R. van Vollenhoven, P. Emery, C. Bingham et al. Extended follow-up of the long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis*, 66 (Suppl. II) (2007), p. 88

92. L. Moreland, R. van Vollenhoven, P. Emery et al. Safety of rituximab in rheumatoid arthritis: Results of a pooled analysis *Ann Rheum Dis*, 65 (Suppl. II) (2006), p. 332.
93. F.C. Breedveld, M. Genovese, P. Emery et al. Safety of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis patients previously treated with rituximab *Ann Rheum Dis*, 65 (Suppl. II) (2006), p. 178
94. L.H. Calabrese, E.S. Molloy, D. Huang et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease *Arthritis Rheum* 2007;56:2116–2128.
95. R.J. Looney, R. Srinivasan, L.H. Calabrese The effects of rituximab on immunocompetency in patients with autoimmune disease *Arthritis Rheum* 2008; 58: 5–14.
96. E. Kimby Tolerability and safety of rituximab (MabThera®) *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 456–473.
97. Oren C, Mendelbaum M, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis patients: the effect of rituximab on the humoral response. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, Washington, DC. 2006 [abstract 1234].
98. R. Launois, S. Payet, N Saidenberg-Kermanac'h, C. Francesconi, Lionel R. França, M. Boissier Modèle d'impact budgétaire du rituximab utilisé après échec d'un ou de plusieurs agents anti-TNF α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde *Revue du Rhumatisme* 2008 ; 75 :1229-1236.
99. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005;353:1114-23.

100. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1516-23.
101. M. Somerville, K. Gaffney and D. G. I. Scott R. N. Jois, A. Masding. Rituximab therapy in patients with resistant rheumatoid arthritis: real-life experience. *Rheumatology* 2007;46:980–982.
102. N. Assous, L. Gossec, P. Dieudé, O. Meyer, M. Dougados, A. Kahan, Y. Allanore. Utilisation du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde en pratique courante : étude observationnelle de 50 cas. *Revue de Rhumatisme (English Edition)* 2007 ;74 :10-11.
103. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Atzeni F, Saracco M, Benucci M, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1557-9.
104. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, Abbed K, Combe B, Le Loet X, et al. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:933-8.
105. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1575-80.

106. Solau-Gervais E, Prudhomme C, Philippe P, Duhamel A, Dupont-Creteur C, Legrand JL, et al. Efficacy of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. Influence of serologic status, coprescription of methotrexate and prior TNF-alpha inhibitors exposure. *Joint Bone Spine*. 2012;79:281-4.
107. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Ashcroft DM. Effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *J Rheumatol*. 2012;39:240-6.
108. Couderc M, Mathieu S, Pereira B, Glace B, Soubrier M. Predictive factors of rituximab response in rheumatoid arthritis: Results from a french university hospital. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct 8.
109. Benucci M, Manfredi M, Puttini PS, Atzeni F. Predictive factors of response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis: What do we know today? *Autoimmun Rev*. 2010;9:801-3.
110. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:329-36.
111. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Jan 2.
112. Bokarewa M, Lindholm C, Zendjanchi K, et al. Efficacy of anti-CD20 treatment in patients with rheumatoid arthritis resistant to a combination of methotrexate/anti-TNF therapy. *Scand J Immunol* 2007;66:476–83.

113. Teng YK, Levarht EW, Hashemi M, et al. Immuno histochemical analysis as a means to predict responsiveness to rituximab treatment. *Arthritis Rheum* 2007;56:3909–18
114. Narvaez J, Diaz-Torne C, Ruiz JM, Hernandez MV, Torrente-Segarra V, Ros S, et al. Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARDs. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:991-7.
115. Lupo G, Gottenberg J, Combe B, Bardin T, Dougados M, Flipo R, Le Loet X, Ravaud P, Schaeffer T, Sibilia J, Mariett X Suivi prospectif du traitement par rituximab chez 410 patients ayant une maladie auto-immune réfractaire : premières données des registres AIR-PR et AIR *Revue du Rhumatisme* 2007; 74 :1020-1021
116. Toussirot E, Pertuiset H, Sordet C, Augé B, Wendling D, Pallot-Pradès B, Collet P, Lohse A, Balblanc J-C. Tolérance du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde chez des patients avec antécédent d'infections bactériennes sévères ou récurrentes : étude observationnelle de 30 cas suivis en pratique courante 2010 ; 77 :169-173.
117. Samy Slimani, Cédric Lukas, Bernard Combe, Jacques Morel Rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde et risque de cancer : résultats d'une cohorte française *Original Revue du Rhumatisme* 2011 ;78 :427-430.
118. Mowlah S, Rughoobur-Bheekhee A, Hessamfar M, Vandenhende A, Duffau P, Lazaro E, Morlat P, Pellegrin J, Mercie P, Viallard J, Bonnet F, et al. Profil de tolérance au long cours du rituximab dans les maladies immuno-inflammatoires 2013 ; 34 :58-59.