



**HAL**  
open science

# Le risque d'immunisation au Rituximab dans les maladies auto-immunes systémiques et la polyarthrite rhumatoïde : fréquence et facteurs de risque. Analyse de l'efficacité d'un traitement alternatif par Ofatumumab

Alice Combier

## ► To cite this version:

Alice Combier. Le risque d'immunisation au Rituximab dans les maladies auto-immunes systémiques et la polyarthrite rhumatoïde : fréquence et facteurs de risque. Analyse de l'efficacité d'un traitement alternatif par Ofatumumab. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02996259

**HAL Id: dumas-02996259**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02996259>**

Submitted on 9 Nov 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 72

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Le risque d'immunisation au Rituximab dans les maladies auto-immunes  
systémiques et la polyarthrite rhumatoïde : fréquence et facteurs de risque.  
Analyse de l'efficacité d'un traitement alternatif par Ofatumumab

Présentée et soutenue publiquement  
le 22 mai 2019

Par

**Alice COMBIER**

Née le 10 septembre 1989 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Professeur Raphaële Seror, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Xavier Mariette, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Pascal Richette, PU-PH

M. Le Docteur Édouard Pertuiset, PH

## Abréviations

---

anti-TNF : anti tumor necrosis factor

AAM : anticorps anti-médicament

ABA : abatacept

ADA : adalimumab

CYC : cyclophosphamide

DMARD : disease modifying anti-rheumatic drug

ESSDAI : Eular Sjögren's Syndrome Disease Activity

ETN : étanercept

HACA : anticorps anti-chimérique humain

HAHA : anticorps humains anti-humain

IFX : infliximab

IV : intraveineux

LED : lupus érythémateux disséminé

MALT : Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (lymphome extranodal de la zone marginale)

MTX : méthotrexate

OFA : ofatumumab

PR : polyarthrite rhumatoïde

RTX : rituximab

RTX-AAM : anticorps anti-médicament au rituximab

RTX-HACA : anticorps anti-chimérique humain contre le rituximab

ScS : sclérodermie systémique

SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

sMAI : maladie auto-immune systémique

SRC : syndrome de relargage cytokinique

SSp : syndrome de Gougerot Sjögren primitif

TCZ : tocilizumab

## Remerciements

---

Au terme de ce travail, je tiens à exprimer ma profonde gratitude et exprimer tout mon respect et admiration à ma professeure et encadrante Pr Raphaële Seror pour son soutien sans faille et sa direction du projet qui fut empreint de rigueur et de maîtrise, patience et de compréhension.

Je tiens également à remercier mon président de jury, Pr Xavier Mariette pour le temps qu'il a consacré à ce projet ainsi que pour son encadrement. Sa rigueur et ses qualités pédagogiques ont été déterminants tant pour ma formation clinique que pour l'aboutissement ce de projet.

J'adresse aussi mes vifs remerciements aux membres du jury pour avoir accepté d'examiner et de juger ce travail : au Dr Edouard Pertuiset, qui a accompagné mes premiers mois d'internat et qui a su me faire découvrir une spécialité passionnante avec patience et pédagogie. Au Professeur Pascal Richette, auprès duquel j'ai beaucoup appris, qui m'a fait confiance et qui poursuit actuellement l'encadrement de mon Master 2.

Mes remerciements vont également à tous mes professeurs, chefs de cliniques, praticiens hospitaliers ainsi que tout le personnel que j'ai rencontré lors de mes différents stages tout au long de mon internat, et au contact desquels j'ai pu apprendre mon métier.

A tous mes co-internes auprès desquels j'ai travaillé. Ils m'ont permis de vivre des moments uniques, je garde d'eux beaucoup de moments inoubliables.

A mes amis, qui m'ont fait rire et m'ont accompagné tout du long de ces années.

A ma famille que je ne pourrais jamais suffisamment remercier pour leur affection, leur écoute et leur présence. A ma mère, qui a été d'un soutien infaillible et à ma sœur Emma, mon rayon de soleil. A mon père, qui a toujours su trouver les mots justes et se rendre disponible malgré la distance. A mon frère, mes grands-parents, mes oncles et mes cousins pour leur affectueux soutien.

Sincèrement, merci.

## Table des matières

---

Introduction.....	6
I. Traitement par Rituximab.....	8
A. Mécanisme d'action.....	8
B. Utilisations du rituximab dans les maladies auto-immunes.....	11
1) Polyarthrite rhumatoïde .....	11
2) Vascularites à ANCA.....	12
3) Utilisations du rituximab hors AMM.....	14
a. Lupus érythémateux disséminé .....	14
b. Syndrome de Gougerot Sjögren primitif .....	15
c. Vascularite cryoglobulinémique .....	17
d. Myosites.....	17
e. Sclérodemie systémique.....	18
C. Tolérance du rituximab .....	18
II. Les réactions au rituximab .....	20
A. Les réactions par relargage cytokinique.....	20
1) Physiopathologie.....	20
2) Présentation clinique.....	21
3) Traitement et prévention.....	22
B. Les réactions d'hypersensibilité immédiate .....	23

1) Physiopathologie.....	23
2) Présentation clinique.....	23
3) Traitement et prévention.....	24
C. Les réactions d'hypersensibilité retardées ou maladie sérique .....	25
1) Physiopathologie.....	25
2) La maladie sérique .....	26
3) Présentation clinique .....	26
III. Les anticorps anti-biomédicament .....	29
A. Anticorps anti-rituximab.....	29
1) Conséquences des RTX-HACA.....	29
2) Fréquence de l'immunisation dans les différentes MAIs.....	30
3) Déterminants de l'apparition des RTX-HACA.....	31
4) Traitement et prévention .....	32
B. Anticorps anti-médicaments avec les autres biothérapies.....	32
1) Immunisation contre les anti-TNF $\alpha$ .....	32
a. Structure des anti-TNF $\alpha$ .....	32
b. Fréquence d'immunisation.....	33
c. Facteurs associés à l'immunisation. ....	34
2) Conséquences de l'immunisation .....	35
a. Perte d'efficacité .....	35
b. Lien entre immunisation et réactions aux perfusions.....	36
IV. Traitements alternatifs : quels sont les autres anti-CD20 ? .....	38
A. Ofatumumab.....	39
B. Ocrélizumab.....	42

C. Veltuzumab.....	43
D. Obinutuzumab .....	43
V. Objectifs de l'étude .....	44
VI. Patients et méthodes .....	45
VII. Résultats .....	47
VIII. Discussion .....	56
IX. Résumé de l'étude.....	59
Conclusion.....	60
Bibliographie .....	62



## Introduction

---

Au cours des dix dernières années, le rituximab (RTX) est devenu un traitement efficace contre la polyarthrite rhumatoïde (PR) (1) et de nombreuses autres maladies auto-immunes systémiques (sMAI) (2). Les réactions aux perfusions sont des effets secondaires bien connus du traitement par RTX et peuvent être provoquées par divers mécanismes. Au cours de la première perfusion, les réactions immédiates (30 à 120 minutes après le début de la perfusion) sont fréquentes avec une incidence pouvant atteindre 26%. Ces réactions transitoires immédiates sont dues à la libération de cytokines par les cellules cibles et peuvent être prévenues par une prémédication par stéroïdes(3). Pour les perfusions ultérieures, le taux de réaction aux perfusions diminue à 10-15%. Ces réactions ultérieures se manifestent sous forme d'une hypersensibilité immédiate accompagnée de manifestations anaphylactiques ou d'une hypersensibilité retardée associée à une maladie sérique résultant du dépôt de complexes immuns composés de RTX et d'anticorps anti-médicaments anti-chimérique humains (HACA) (4).

Les anticorps anti-médicaments ont été largement décrits avec des médicaments biologiques tels que les anticorps monoclonaux anti-TNF (5). Le RTX étant un anticorps monoclonal chimérique murin, peut induire à la fois des anticorps anti-chimères humains (HACA) et plus rarement des anticorps humains anti-humain (HAHA). Globalement, dans le programme de développement clinique de RTX dans la PR, entre 2,7% et 9,2% des patients traités avec la PR ont développé des HACA (1,3). Des données d'observation dans d'autres sMAI suggèrent que la fréquence pourrait être beaucoup plus élevée dans ces pathologies: jusqu'à 15-26% dans le lupus érythémateux disséminé (LED) et 27% dans le syndrome de Sjögren primaire (SSp) (6,7). Cependant peu de données sont disponibles et celles disponibles sont peu détaillées. Dans la plupart des cas, ces HACA neutralisent l'effet du RTX en empêchant sa liaison au CD20 (5). Ceci entraînant une déplétion incomplète des lymphocytes B (8), une perte d'efficacité (9) mais également des événements indésirables tels que les réactions d'hypersensibilité (10).

En cas d'immunisation, poursuivre RTX peut être dangereux et ne présente généralement aucun bénéfice clinique. Par conséquent, avoir à disposition une autre thérapie ciblant le CD20 dans les SMAI serait une aide majeure au traitement de certaines de ces pathologies. L'ofatumumab (OFA) est un anticorps monoclonal totalement humanisé dirigé contre un épitope extracellulaire de CD20 distinct de celui de RTX. L'OFA est autorisé dans le traitement des hémopathies malignes où il a démontré une activité biologique dans le traitement des maladies résistantes au RTX. De manière intéressante, l'OFA a également été utilisé avec une efficacité intéressante dans quelques rares cas de SMAI (11–19).

Dans la première partie de ce travail nous ferons le point sur l'utilisation RTX dans les maladies auto-immunes. Nous développerons son mode d'action, ses indications et les études permettant une tolérance de son utilisation hors AMM ainsi que ses principaux effets secondaires. Nous décrirons par la suite les différents mécanismes conduisant aux réactions aux perfusions de RTX ainsi que la formation des HACA et leurs conséquences, notamment la maladie sérique. Les connaissances actuelles sur l'OFA et les principaux traitements anti-CD20 alternatifs au RTX dans les maladies auto-immunes seront détaillées.

Dans la seconde partie de ce travail, nous exposerons les méthodes et résultats de notre étude menée dans l'unité de rhumatologie du CHU du Kremlin-Bicêtre, qui en tant que centre de référence de SMAI a la possibilité d'utiliser le RTX hors des indications d'autorisation de mise sur le marché. Cette étude porte sur l'ensemble des 199 patients atteints d'une maladie rhumatologique auto-immune systémique traités par RTX au sein de cette unité entre 2012 et 2017. Nous avons pu étudier rétrospectivement la fréquence d'immunisation au RTX chez les patients atteints de SMAI et la comparer à celle des patients atteints de PR, ainsi que les conséquences cliniques et les facteurs prédictifs d'immunisation au RTX. De plus, nous rapportons notre expérience préliminaire d'utilisation de l'OFA comme traitement anti-CD20 alternatif chez les patients immunisés au RTX. Les résultats de cette étude seront discutés.

## Partie 1 : Traitement par rituximab

---

Le traitement par RTX a été approuvé initialement dans les maladies hématologiques, notamment la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome malin. Il a ensuite été approuvé par la US Food and Drug Administration et l'Agence européenne des médicaments en Europe pour le traitement de la PR chez les patients présentant une réponse incomplète ou une intolérance aux anti-TNF (20) compte tenu de son potentiel de réduction de la synthèse d'anticorps auto-réactifs, tels que RF et ACPA mais également de part sa capacité d'altération de la présentation antigénique aux lymphocytes T et de la production de cytokines. Son utilisation a été par la suite évaluée dans les autres maladies auto-immunes. Nous détaillerons dans cette première partie le mécanisme d'action du RTX, les différents essais cliniques menés dans les maladies auto-immunes pouvant présenter des atteintes rhumatismales ainsi que la tolérance du traitement.

### I. Mécanisme d'action du rituximab

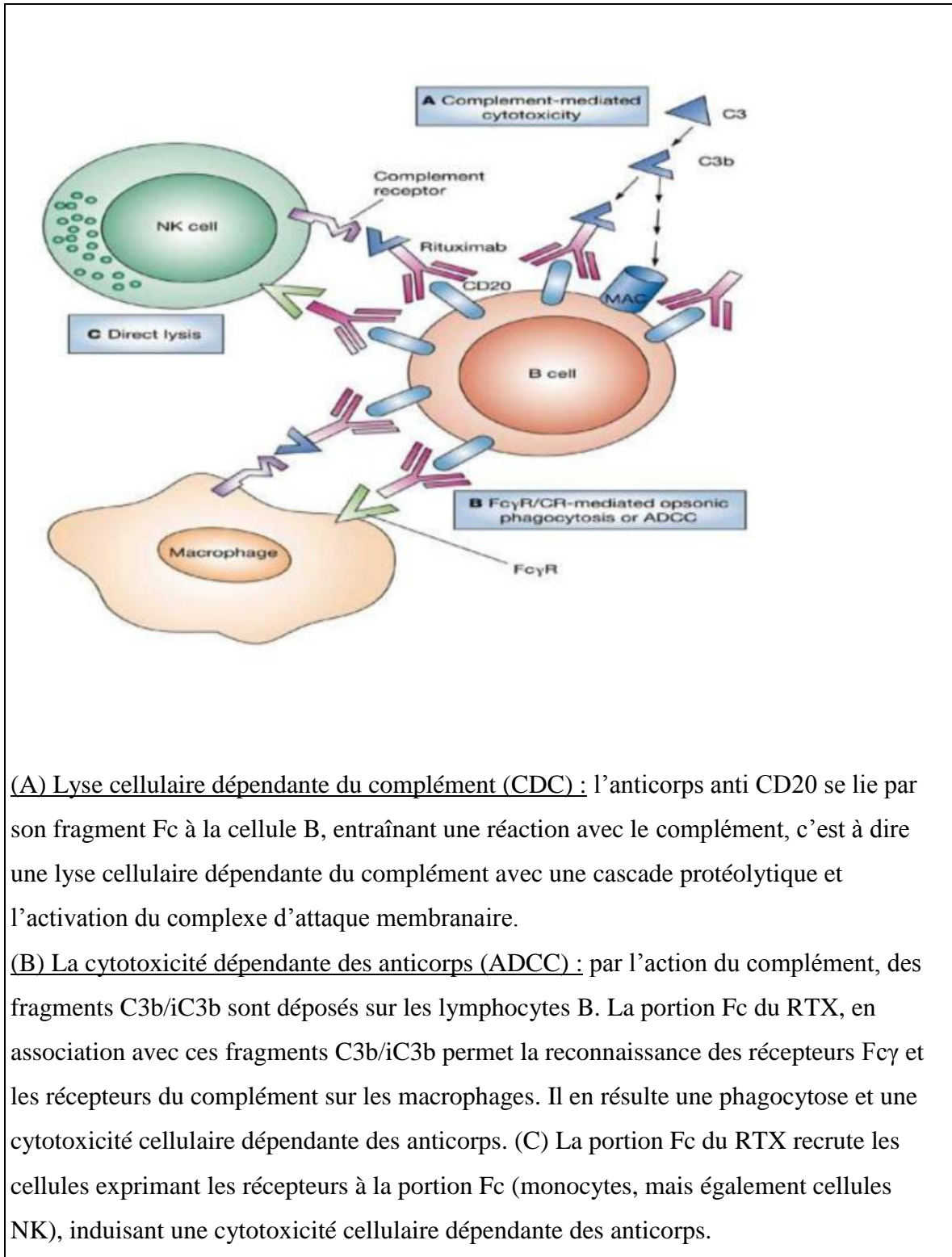
#### 1. Généralités

Le RTX est un anticorps monoclonal chimérique murin anti -CD20 qui réagit avec l'antigène CD20 des lymphocytes B. Il se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20. C'est un anticorps chimérique qui se compose de 20% de protéine murine et 80% de protéine humaine, où la partie murine est issue de cellules ovariennes de hamsters chinois. Comme tout anticorps, il est composé d'une région Fab et d'une région Fc. La région Fab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc génère des fonctions effectrices qui entraînent la lyse des lymphocytes ciblés.

Il y a trois principaux mécanismes qui ont été décrits pour le mécanisme d'action du RTX (figure 1). La cytotoxicité dépendante du complément (CDC) qui fait intervenir la liaison du fragment C1q du complément, la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) passant par un ou plusieurs récepteurs Fc $\gamma$  de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK. Le troisième mécanisme est la stimulation de la voie

apoptotique. Par l'intermédiaire de ces mécanismes, le RTX est responsable d'une élimination rapide et donc une déplétion des lymphocytes B circulants.

**Figure 1: mécanisme d'action du rituximab selon Taylor et al. (21) :**



*Abréviations : ADCC : antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps); Fcγ R : Récepteur Fcγ ; MAC : Complexe d'Attaque Membranaire; NK : cellule Natural Killer.*

## **2. L'antigène CD-20 : cible du rituximab**

Le CD20 est un antigène est une protéine transmembranaire hydrophobe avec un poids moléculaire d'environ 35 kD situé sur les pré-lymphocytes B et les lymphocytes B matures (22). En plus de sembler jouer le rôle de canal calcique favorisant l'activation des lymphocytes, il régule les premières étapes du processus d'activation pour l'initiation du cycle cellulaire et la différenciation des lymphocytes B. Au cours de l'ontogénèse, la cellule B passe par différents stades de différenciation avant d'obtenir sa fonction effectrice propre. A partir d'une cellule souche et sous l'induction de différents facteurs de croissance et de différenciation la cellule va notamment se différencier en en pro-B et pré-B. L'antigène anti-CD20 s'exprime sur la plupart des lymphocytes B mais n'est pas trouvé sur les cellules souches, les cellules pro-B, les plasmocytes normaux ou d'autres tissus normaux. En effet, le CD20 est exprimé au cours des stades intermédiaires de l'ontogénèse et disparaît pratiquement au stade plasmocytaire, ce qui explique que les plasmocytes CD20-négatifs, plasmocytes à vie longue, ne sont pas affectés par le traitement RTX.

## **3. Déplétion en lymphocytes B et réponse clinique**

Par l'intermédiaire de sa liaison au CD20 des lymphocytes B, le RTX va déclencher les mécanismes ci décrits ci-dessus et induire une déplétion du pool des lymphocytes B. L'administration de RTX est suivie d'une déplétion périphérique en lymphocytes B. Elle est généralement évaluée par le nombre de cellules CD19 + en circulation, en moyenne deux semaines après l'administration, et ses taux sériques tombent sous la limite de détection après 16 à 20 semaines (23). Les réponses cliniques au RTX peuvent être différées de 3 mois au maximum et la durée d'efficacité varie, celle ci étant de 6 à 8 mois pour la plupart des patients, mais certains restent en rémission jusqu'à plus de 15 mois (24).

Après un traitement par RTX il y a une récupération progressive du nombre de lymphocytes B, celle ci commence généralement 6 mois après la fin du traitement et les taux médians de cellules B reviennent à la normale 12 mois après la fin du traitement.

La repopulation en lymphocytes B est associée à une rechute clinique chez certains patients, mais pas tous. Bien qu'il n'y ait pas de corrélation directe entre le degré et la durée de l'épuisement des cellules B et la réponse clinique, la repopulation a généralement lieu avant la rechute de la maladie (25).

## II. Quelles sont les utilisations du rituximab dans les maladies auto-immunes ?

### 1. Polyarthrite rhumatoïde

Le RTX en association au méthotrexate dispose de l'autorisation de mise sur le marché en cas de polyarthrite rhumatoïde active et sévère chez les patients qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF

#### a) Posologie et mode d'administration

Dans cette indication, le traitement par RTX est constitué de cycles. Un cycle de traitement par RTX est constitué de deux perfusions intraveineuses de 1 000 mg. La posologie recommandée de RTX est de 1 000 mg par perfusion intraveineuse, suivie d'une deuxième perfusion intraveineuse de 1 000 mg à deux semaines d'intervalle 17/05/2019 13:53:00.

#### b) Etudes menées sur l'efficacité du rituximab

Une étude initiale comparait le RTX en association au MTX ou au CYC (26) avec des résultats prometteurs pour le RTX, puis l'étude DANCER (*Dose-Ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in RA*) a montré que le RTX était supérieur au placebo lorsqu'il était administré à des patients réfractaires au MTX pour lesquels d'autres sDMARD ou bDMARD pouvaient avoir échoué également. L'étude REFLEX (*Randomized*

*Evaluation of Long-term Efficacy of rituximab in RA*) a suivi confirmant l'efficacité du RTX, où des patients intolérants aux anti-TNF, ou ne pouvant en recevoir, ont été recrutés pour recevoir du RTX ou un placebo en association au MTX (27). Dans ces études, le taux de répondeurs ACR 20 à la semaine 24 chez les patients recevant 1 000 mg de RTX en association au MTX, était de 54% (vs 28% pour le placebo) dans l'étude DANCER, et 51% (vs 18% pour le placebo) dans l'étude REFLEX. Ces deux essais cliniques ont permis l'obtention de l'AMM pour le RTX dans la PR réfractaire aux anti-TNF.

### c) Retraitement par rituximab

Une décision importante est de décider quel patient doit être retraité et à quel moment. Les études SERENE (*Study Evaluating Rituximab's Efficacy in methotrexate iNadequate rEsponders*) et MIRROR, malgré des modèles d'étude différents, ont confirmé qu'un nouveau traitement par RTX (soit 2 × 500 mg, 2 × 1000 mg ou une augmentation de la dose) était associé avec un maintien ou amélioration des réponses cliniques (28,29).

En pratique la nécessité de cycles supplémentaires doit être évaluée à la 24<sup>ème</sup> semaine après le cycle précédent. Un nouveau cycle doit être instauré après ce délai s'il persiste une activité résiduelle de la maladie. Un retraitement chez les répondeurs ne doit pas être envisagé avant 16 semaines, aucune donnée sur un espacement inférieur à 16 semaines n'est disponible. Ainsi, en l'absence de rechute de la maladie à la 24<sup>ème</sup> semaine, le retraitement devra être reporté et instauré dès que la maladie redevient active. Il n'y a donc pas de schéma thérapeutique à programme fixe, ceci permet d'éviter un traitement excessif chez certains patients (30) qui auraient une réponse au RTX prolongée.

## 2. Vascularites à ANCA

Le RTX dispose de l'autorisation de mise sur le marché pour les patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives. Le traitement s'effectue avec une dose d'induction puis une dose entretien.

### a) Posologie et mode d'administration

Traitement d'induction : la dose recommandée de RTX pour le traitement d'induction de la rémission de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique est de 375

mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administrés en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 4 semaines (quatre perfusions au total).

Traitement d'entretien par RTX: Il doit être débuté dans les 4 semaines suivant la rémission de la maladie. L'administration se fait en deux perfusions IV de 500 mg espacées de deux semaines, suivies d'une perfusion IV de 500 mg tous les 6 mois. Les patients doivent être traités pendant au moins 24 mois après rémission complète. Chez les patients qui présentent un risque plus élevé de rechute, il est possible d'envisager un traitement d'entretien plus long, celui-ci pouvant aller jusqu'à 5 ans.

#### **b) Essais cliniques menés dans les vascularites à ANCA**

Le CYC est l'agent d'induction qui est utilisé depuis des décennies malgré les complications bien connues relatives à la dose cumulée donnée. Les essais RAVE et RITUXVAS ont permis de montrer que le RTX n'était pas inférieur au CYC. En effet, le RTX induisait une rémission dans les cas de granulomatose avec polyangéite généralisée ANCA-positives, de polyangéite microscopique (31,32). Le RTX a été administré dans ces deux études en association avec des glucocorticoïdes et à une dose de 375 mg / m<sup>2</sup> chaque semaine pour un total de quatre injections.

Le traitement était bien toléré, notamment la fréquence des infections principalement des bronchites et des pneumonies n'était pas pire qu'avec une induction basée sur le CYC. Il y a eu de rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive due au virus JC chez des patients atteints de vascularites. En outre, il existe une controverse au sujet des patients atteints de granulomatose avec polyangéite avec des manifestations granulomateuses, chez lesquels les réponses thérapeutiques peuvent être plus lentes et moins spectaculaires (31,32). Il n'y a pas d'études prospectives contrôlées utilisant le RTX chez des patients présentant une maladie ANCA négative, mais un traitement réussi par RTX dans les granulomatoses avec polyangéite ANCA négatives a été rapporté (33).



### 3. Les utilisations du RTX hors AMM

#### a. Lupus érythémateux disséminé

De nouvelles connaissances sur la physiopathologie du LED et les progrès de la biotechnologie ont conduit à un grand nombre de thérapies ciblées qui ont été testées sur le LED. Les traitements de référence initiaux pour les atteintes systémiques sévères sont des immunosuppresseurs lourds, le CYC ou le MMF et jusqu'à présent, seul l'anticorps monoclonal anti-BLyS, le belimumab, a été approuvé pour le lupus par les autorités compétentes européennes (Agence Européenne des Médicaments) et américaines (Food and Drug Administration).

En avril 2008, un protocole thérapeutique temporaire avait été accordé pour traiter par RTX les LED réfractaires aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques, sur la base d'études non comparatives jusqu'alors réalisées avec des résultats prometteurs(34–36). Deux études prospectives randomisées contrôlées, LUNAR et EXPLORER dans lesquelles le RTX était utilisé n'ont pas permis de démontrer que le RTX était supérieur au traitement de référence(37,38). Les caractéristiques de ces études sont précisées dans le tableau 1. Ces résultats négatifs sont controversés car en désaccord avec les études ouvertes et les avis d'experts. En effet, bien qu'ils indiquent peut-être que RTX n'est pas vraiment efficace dans le LED ces résultats ont été attribués à un certain nombre de limites dans la conception de l'étude, telles que la sélection de mesures de résultats inadéquates et de co-médicaments qui auraient pu masquer le bénéfice réel du RTX.

**Tableau 1 – Etudes cliniques menées sur le RTX dans le lupus érythémateux disséminé**

Acronyme de l'étude / Premier auteur	Critère d'inclusion	Phase d'étude	Nombre de patients	Résultats
EXPLORER Merrill, 2010	Tout LED	II/III	257	Pas de bénéfice

LUNAR Rovin, 2012	Néphrite lupique	III	144	11% plus de répondeurs mais non statistiquement significatif
----------------------	---------------------	-----	-----	---

Cependant, une étude portée sur le registre de patients français AIR, incluant 136 patients consécutifs avec un LED traité par RTX a montré une réponse globale de 71 % sur le score SELENA-SLEDAI, ainsi qu'amélioration articulaire, cutanée ou rénale chez 70% des patients. En cas de rechute, un retraitement par RTX a permis une nouvelle rémission dans 91% des cas (39).

En raison de la négativité des deux essais randomisés négatifs, le RTX n'a donc pas disposé de l'autorisation de mise sur le marché dans le LED. En dépit de ceci, les recommandations de l'EULAR sur la prise en charge thérapeutique du LED rédigées suggèrent que jusqu'à 50% des patients ayant un lupus réfractaire au CYC pourraient avoir une réponse cliniquement significative au RTX (40). Les recommandations communes de EULAR et de l'European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) sur la prise en charge de la néphropathie lupique stipulent que le RTX peut être administré en combinaison ou en monothérapie, en cas d'échec ou d'intolérance du traitement d'induction par MMF ou cyclophosphamide (41).

#### **b. Le syndrome de Gougerot Sjögren primitif (SSp)**

Le RTX ne possède pas non plus l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Cependant, des données de la littérature suggèrent que le RTX peut être efficace dans les SSp avec atteinte hématologique (42) ou associés à des lymphomes du MALT (43,44).

L'utilisation du RTX dans les symptômes non systémiques, avec la triade sécheresse, fatigue et douleur n'est pas claire. St Clair et al. (45) n'ont constaté que de modestes améliorations dans un essai ouvert mené auprès de 12 patients traités par RTX. Une étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, sur l'efficacité du RTX dans la réduction de la fatigue liée au SSp a montré une amélioration significative par rapport à la valeur initiale de l'EVA de fatigue dans le groupe traité par RTX(46), tandis que des données provenant d'une étude

française sur 120 patients n'ont révélé aucun changement significatif sur le critère principal (critère composite d'EVA activité de la maladie, fatigue, sécheresse et douleur) (47).

Des études ont évalué l'utilisation du RTX chez des patients atteints de SSp suggérant que celui-ci pourrait avoir une efficacité dans les formes systémiques de cette maladie. Gottenberg et al ont étudié l'utilisation de RTX chez 78 patients atteints de SSp présentant une atteinte systémique et ont constaté une efficacité globale de 60% (48), tandis que Carubbi et al (49) ont constaté une réduction plus rapide et plus prononcée de l'ESSDAI chez les patients traités par RTX que chez ceux traités de manière conventionnelle. L'étude TEARS (*Tolérance et Efficacité du Rituximab dans le syndrome de Sjögren primitif*) est le premier essai clinique randomisé réalisé. Celui-ci n'a pas mis en évidence de différence significative entre les 2 bras à la 24<sup>ème</sup> semaine en ce qui concerne le critère de jugement principal (critère composite évaluant l'activité globale de la maladie, la douleur, la fatigue et le syndrome sec)(50). L'essai clinique TRACTISS, portant sur 52 patients comparant l'effet du RTX contre le placebo a permis de mettre en évidence un bénéfice statistiquement significatif sur le score échographique des glandes salivaires (critère composite basé sur l'échogénicité, l'homogénéité, le nombre de glandes salivaires impliquées et la taille de foci hypo-échogènes), encourageant la poursuite de recherches dans les thérapies par déplétion B, mais aussi l'utilisation de l'échographie des glandes salivaires comme critère d'évaluation(51).

Ainsi, les preuves suggèrent que le RTX peut être envisagé chez les patients présentant une atteinte systémique réfractaire au traitement standard (absence de réponse ou intolérance aux glucocorticoïdes et aux immunosuppresseurs) (52). La quantité et la qualité des preuves relatives à l'utilisation RTX pour la triade de sécheresse, douleur et fatigue restent discutables. Il est à noter que les données disponibles sont basées sur des mesures subjectives utilisant principalement des échelles analogiques visuelles. La variabilité des résultats obtenus dans les essais menés souligne toute la complexité de l'évaluation de ces maladies avec des présentations hétérogènes, et la nécessité de définir des critères d'évaluation fiables. Des études complémentaires avec des mesures de résultats objectifs sont nécessaires pour améliorer les recommandations de traitement.

### **c. Vascularite cryoglobulinémique**

Des cas ont été rapportés dans lesquels le RTX a été utilisé de manière efficace chez les patients atteints de vascularite cryoglobulinémique non associée à l'HCV chez des patients avec des atteintes systémiques sévères telles que des atteintes rénales, cutanées sévères et du système nerveux périphériques, résistants au traitement conventionnel(53,54). Une étude rétrospective multicentrique incluant 87 patients confirment ces observations, bien que 92% des patients avaient une HCV associée. Une rémission complète ou partielle était observée pour les atteintes cutanées (74% de rémission sur les lésions cutanées purpuriques, 87% sur les ulcères non cicatrisants). Une rémission a également été observée sur 44% des neuropathies périphériques, majoritairement des paresthésies. Des résultats spectaculaires sur la néphropathie ont été décrits avec une amélioration chez 95% des patients et une rémission complète chez 50% de ceux ci. De manière concomitante il y avait une amélioration sur les paramètres biologiques (cryocrite et C4), dans la moitié des cas(55).

L'efficacité du RTX a également été évaluée dans une étude ouverte sur des données provenant du registre français des maladies auto-immunes traités par RTX (AIR). Sur les 23 patients traités, tous ont obtenu une réponse clinique, complète dans 85% des cas et partielle pour 15% des patients (56).

### **d. Myosites : polymyosite et dermatomyosite**

Plusieurs rapports de cas, séries de cas et études ouvertes ont montré l'efficacité du RTX dans la polymyosite et la dermatomyosite. Oddis et al. (57) ont participé à un vaste essai multicentrique randomisé en double aveugle chez 200 patients traités par RTX atteints de polymyosite réfractaire (76 patients), de dermatomyosite (76 patients) et de dermatomyosite à début juvénile (48 patients). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement dans les critères d'évaluation principaux, mais 83% des patients atteints se sont améliorés au cours des 44 semaines de suivi selon les scores d'activité définis. Une revue de la littérature (58) incluant 48 études et 458 patients a montré que le taux de réponse au RTX était de 78,3%.

Il est recommandé de l'utiliser à des doses de 1 g par voie intraveineuse à répéter après 2 semaines, puis à 6 mois ou 375 mg / m<sup>2</sup> / semaine sur 4 perfusions. Cependant le RTX ne

bénéficie par de l'AMM dans cette indication et ne doit être utilisé qu'après décision collégiale.

#### **e. Sclérodémie systémique (ScS)**

Le RTX ne bénéficie pas d'une AMM pour la prise en charge de la sclérodémie systémique. Une étude parue en 2015, a permis d'évaluer les effets du RTX sur la fibrose cutanée et pulmonaire chez les patients atteints de sclérodémie systémique (ScS) appartenant à la cohorte d'EUSTAR (European Scleroderma Trial and Research). Il a mis en évidence une amélioration de la fibrose cutanée et une prévention de l'aggravation de la fibrose pulmonaire(59). Cependant ces résultats sont contradictoires avec ceux parus dans un essai en ouvert qui ne montrent pas d'amélioration du score cutané à 6 mois(60).

Les données d'efficacité très limitées incitent à n'envisager un traitement par RTX au cours de la sclérodémie systémique qu'après discussion collégiale du rapport bénéfice/risque individuel.

### **III. Tolérance du traitement par rituximab**

L'évaluation globale de l'innocuité du RTX dans la polyarthrite rhumatoïde chez les patients traités lors des essais cliniques, sur un total de 5013 années-patients, a montré que le RTX était généralement bien toléré et que le taux d'événements indésirables graves n'augmentait pas avec le retraitement ou la durée d'exposition(61). Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions liées à la perfusion, ces effets seront détaillés par la suite.

Le taux global d'infections graves (4,3 par année-patient, 7% des patients) était similaire à celui rapporté avec d'autres agents biologiques; la pneumonie, la cellulite et les infections des voies urinaires étaient les plus courantes. Deux cas de tuberculose ont été enregistrés. Une réactivation de l'hépatite B a été rapportée chez un patient, soulignant l'importance du dépistage du VHB, notamment des anticorps contre l'antigène principal (anti-HBc) et

l'importance de la vaccination, ou dans le cas échéant, d'un traitement prophylactique contre le VHB.

Les taux d'immunoglobuline doivent être quantifiés avant et pendant le traitement car l'hypogammaglobulinémie (présente chez 5% des patients) est un facteur prédictif d'infections graves (61). Les sous types d'immunoglobulines abaissées sont le plus couramment les IgG et IgM. La chute des IgG est un facteur de risque d'infection et bien que l'IgM soit le sous-type d'immunoglobuline qui est le plus couramment abaissé dans les suites du traitement, contrairement à l'IgG, il n'a pas été associé à un risque plus élevé d'infections (62). La réponse immunologique à la vaccination peut être moins efficace chez les patients recevant le RTX. Par conséquent, les vaccinations requises (VHB, tétanos et pneumocoques) sont recommandées au moins 4 semaines avant le début du traitement.

Des rapports indiquent également que chez les patients qui ont arrêté le RTX et commencé un autre DMARD biologique, le taux d'événements indésirables graves n'augmente pas, même lorsque la majorité des patients (83%) avaient un nombre de lymphocytes B inférieur à la limite inférieure de la normale (63).

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont également été soulevés chez les patients atteints de LED et de dermatomyosites traités par RTX (64), cependant la LEMP reste un effet indésirable rare dans les traitement des sMAI par RTX et s'observe principalement chez les patients traités par RTX en association à des chimiothérapies lourdes dans les hémopathies.

## Partie 2 : Les réactions au rituximab

---

Les réactions aux perfusions de RTX sont un effet secondaire bien connu où plusieurs mécanismes sont en cause. Les réactions à la première perfusion sont fréquentes avec une incidence de 26% et peuvent être prévenues par corticothérapie. Ces réactions à la première perfusion sont dues à un relargage cytokinique par les cellules cibles. Pour les perfusions ultérieures, les réactions sont moins fréquentes, de l'ordre de 10-15% (4). Ces réactions ultérieures peuvent être dues à une hypersensibilité immédiate accompagnée de manifestations anaphylactiques ou à une hypersensibilité retardée associée à une maladie du sérum et résultant du dépôt de complexes immuns composés de RTX et d'anti-chimérique humain (HACA) (5).

### I. Réactions par relargage cytokinique – le syndrome de relargage cytokinique.

#### 1. Physiopathologie

Il s'agit d'un syndrome systémique accompagnant la première injection et correspondant à un relargage cytokinique des cytokines TNF, IL-1, IL-6 et IFN- $\gamma$ .

Il peut être induit par une lyse directe des cellules cibles avec libération consécutive de cytokines telles que l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), l'interleukine 6 (IL-6) ou par l'activation de lymphocytes T entraînant une libération ultérieure de cytokines. Ces cytokines déclenchent une réaction en chaîne en raison de l'activation de cellules immunitaires innées telles que les macrophages et les cellules endothéliales entraînant des manifestations cliniques.

Il y a initialement une libération massive d'IFN- $\gamma$ . L'IFN- $\gamma$  provoque de la fièvre, des frissons, des maux de tête, des vertiges et de la fatigue. L'IFN- $\gamma$  sécrétée induit l'activation d'autres cellules immunitaires, principalement les macrophages. Les macrophages activés produisent des quantités excessives de cytokines supplémentaires telles que IL-6, TNF- $\alpha$  et IL-10. Le TNF- $\alpha$  provoque des symptômes pseudo-grippaux similaires à ceux de l'IFN- $\gamma$  avec fièvre,

malaise général et fatigue, mais il est également responsable de la diarrhée aqueuse, des fuites vasculaires, de la cardiomyopathie, des lésions pulmonaires et de la synthèse des protéines en phase aiguë.

L'interleukine 6 (IL-6) semble jouer un rôle clé dans la physiopathologie du syndrome de relargage cytokinique (SRC), car des taux très élevés d'IL-6 sont observés chez les patients atteints de SRC. L'IL-6 entraîne des symptômes caractéristiques du SRC sévère, à savoir une fuite vasculaire, l'activation du complément et une cascade de la coagulation induisant une coagulation intravasculaire disséminée (65).

Agarwal *et al.* ont démontré que les taux de cytokines augmentent immédiatement après la première dose RTX, en effet neuf minutes après le début du traitement par RTX, tous les patients présentaient des augmentations significatives des niveaux d'IL-6 et de TNF $\alpha$  avec des modifications minimales des niveaux de base de IL-2, IL-4, IL-10, IL-12 et IFN. Cette libération de cytokines est transitoire dans la mesure où les niveaux de TNF $\alpha$  et d'IL-6 sont revenus à la base après la perfusion initiale de RTX (66).

La quantité de cytokines libérées après le traitement de RTX semble dépendre du nombre total de cellules CD20+. En effet, dans cette même étude, les patients dont le nombre de lymphocytes était très élevé présentaient des taux majorés de TNF- $\alpha$  et d'IL-6 ainsi que des réactions liées à la perfusion plus fréquentes que les patients avec des nombres de lymphocytes inférieurs.

## **2. Présentation clinique**

Le relargage cytokinique entraîne des symptômes cliniques variés (67). Ceux-ci peuvent aller du simple syndrome de type grippal à des manifestations graves mettant en jeu le pronostic vital à cause du déclenchement de la réponse inflammatoire par les cytokines. Parmi les symptômes les plus fréquemment rencontrés et bénins on compte la fièvre, la fatigue, les céphalées, les éruptions cutanées, les arthralgies et les myalgies. Les cas plus graves sont caractérisés par une hypotension et une forte fièvre et peuvent évoluer vers une réponse inflammatoire systémique incontrôlée avec choc, fuite vasculaire, coagulation intravasculaire disséminée et défaillance du système multi-organique. Des implications pulmonaires peuvent également survenir en raison d'un infiltrat pulmonaire interstitiel ou d'un œdème pulmonaire,



et sans certains cas, des symptômes tels que dyspnée sévère, bronchospasme et hypoxie sont observées.

Les anomalies de laboratoire courantes chez les patients atteints de SRC incluent des cytopénies, des modifications du bilan hépatique, une élévation de la créatine, des perturbations des paramètres de coagulation et une CRP élevée (65).

Dans les cas graves, le SRC peut s'accompagner de signes cliniques et d'anomalies de laboratoire ressemblant à la lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) ou au syndrome d'activation des macrophages (MAS). Les patients atteints de HLH associée au SRC présentent les résultats cliniques et biologiques typiques de HLH / MAS, tels qu'une fièvre élevée, des taux de ferritine très élevés et une hypertriglycéridémie.

### **3. Prévention**

De manière analogue, chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien, les patients traités par RTX présentent des syndromes de relargage cytokinique, plus au mois sévères en fonction de la masse tumorale. L'utilisation de glucocorticoïdes en prévention du SRC a montré son efficacité dans cette indication(68).

Ceci a conduit à des études de tolérance chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, dans l'objectif de prévenir les SRC également observés chez ces patients. Une étude de tolérance portant sur 465 patients traités par RTX et bénéficiant soit d'une prémédication par placebo ou d'une prémédication par glucocorticoïdes (méthylprédnisolone IV ou méthylprédnisolone IV suivi de glucocorticoïdes oraux pendant 2 semaines) a montré une diminution de la fréquence des réactions apparaissant dans les suites immédiates de la première perfusion (en d'autres termes, mécanisme de réaction compatible avec le SRC). Les résultats sont présentés dans le tableau 2 (1). Le traitement additionnel par glucocorticoïdes oraux pendant 2 semaines n'apportait pas de bénéfice supplémentaire en termes de tolérance. A noter que dans cette étude, la prémédication par glucocorticoïdes n'avait pas d'incidence sur la fréquence des réactions à la deuxième perfusion de RTX, ceci est concordant avec le fait que les réactions apparaissant à la deuxième perfusion résultent d'un mécanisme autre que

le SRC.

**Tableau 2 – Réaction immédiate à la première perfusion de RTX et prémédication par glucocorticoïdes IV**

Réaction à la perfusion	Placebo	RTX 1g x 2
Sans corticoïdes	14 %	37 %
Avec corticoïdes	19 %	29 %

## II. Les réactions par mécanisme d'hypersensibilité immédiate

### 1. Physiopathologie

L'administration intraveineuse de RTX peut donner lieu à des réactions d'hypersensibilité immédiate(69). Ce sont des réactions correspondant à une hypersensibilité de type I selon la classification de Gell et Coomb. Il s'agit des réactions allergiques médiées par les immunoglobulines IgE. Le mécanisme correspond à une évolution en trois phases : une phase de sensibilisation asymptomatique (premier contact avec l'antigène lors de la première perfusion de RTX), une phase de latence pendant laquelle se mettent en place les mécanismes immunologiques de la réaction, et enfin une phase symptomatique lors d'une deuxième contact où l'on voit apparaître les symptômes dans les suites de la deuxième perfusion de RTX. Par définition, cette réaction d'hypersensibilité immédiate ne peut pas avoir lieu lors de la première perfusion de RTX. Contrairement au syndrome de relargage cytokinique, une hypersensibilité apparaît dans les minutes suivant la perfusion et ne survient pas à la première perfusion mais aux perfusions ultérieures

### 2. Présentation clinique

La présentation clinique de l'hypersensibilité au RTX va de manifestations cutanées légères à des réactions pouvant engager le pronostic vital. Les réactions d'hypersensibilité immédiates peuvent être considérées comme légères, modérées ou graves et sont classées selon la

classification de Brown des réactions d'hypersensibilité immédiate : réactions légères (grade 1) qui ne concernent que les tissus cutanés et sous-cutanés, alors que les réactions modérées (grade 2) et sévères (grade 3) peuvent atteindre le système nerveux, cardiovasculaire ou respiratoire.

La présentation clinique des réactions d'hypersensibilité comprennent des atteintes muco-cutanées (érythème, bouffées vasomotrices, prurit, urticaire, œdème de Quincke, démangeaisons), cardiovasculaires (tachycardie, syncope, hypotension), respiratoires (dyspnée, hypoxie), gastro-intestinales (nausée, vomissement, diarrhée, douleur abdominale), et neurologiques (confusion, troubles visuels et paresthésies et / ou faiblesse musculaire). Autres manifestations telles que la fièvre, les frissons, des arthralgies et rachialgies ont également été décrites.

### **3. Traitement et prévention**

L'administration concomitante d'antihistaminiques avec le RTX réduit l'apparition de ces réactions à la perfusion et les symptômes peuvent parfois également être réduits par des vitesses de perfusion de RTX plus lentes.

Dans les cas où les patients présentent une hypersensibilité au RTX, la désensibilisation semblerait une alternative efficace. Des études de cas ont montré des désensibilisations efficaces chez des patients atteints MAIs et d'hémopathies ayant présenté des réactions d'hypersensibilité (70,71). Dans une étude portant sur 25 patients atteints d'hémopathies ayant présenté une réaction d'hypersensibilité sévère au RTX, 23 patients ont été désensibilisés de manière efficace, avec des scores de réactions au RTX médians passant de 3 selon la classification de Brown avant désensibilisation à 0,41 après désensibilisation. De manière intéressante, les tests cutanés ne permettaient pas de prédire le risque de réaction d'hypersensibilité, car sur 18 des 25 testés par prick-test avant la désensibilisation, uniquement 7 étaient positifs (72).

### III. Les réactions par mécanisme d'hypersensibilité retardée ou maladie sérique

#### 1. Physiopathologie

Les réactions par mécanisme d'hypersensibilité retardée correspondent à des réactions de type III selon la classification de Gell et Coombs. Après la perfusion d'un antigène étranger tel que le RTX, il peut y avoir une réaction entre le RTX et les anticorps IgG et/ou IgM du soi. Ceci induit une formation de complexes immuns IgG-RTX et/ou IgM-RTX qui sont pathogènes. En d'autres termes la portion chimérique Fab du RTX (ou plus rarement la portion Fc humaine de celle-ci) sont reconnus comme du non soi par les mécanismes immunitaires lors de la perfusion et il en résulte la formation anticorps anti-médicaments au RTX soit anti-chimériques humains (HACA) au RTX lorsqu'ils sont dirigés contre la portion Fab chimérique ou plus rarement d'anticorps-anti humains (HAHA) au RTX lorsqu'ils sont dirigés contre la portion Fc humaine. Pour des raisons de compréhension, ainsi que parce que les HAHA sont rares et ont été peu étudiés pour le RTX, nous considérerons les anticorps anti-médicaments au RTX comme des HACA, et occulterons les HAHA.

Cette production d'HACA au RTX nécessite la mise en place de mécanismes immunitaires et explique le temps de latence de 8 à 12 jours entre la première perfusion d'antigène et le début des manifestations cliniques. Cependant, une fois que des HACA ont été produits, une nouvelle administration de cet antigène induira des symptômes dans les 24-48 h. Les HACA se lient au RTX et produisent des complexes immuns qui se déposent dans les tissus cibles et provoquent l'activation de la cascade du complément. Il en résulte une dégranulation des mastocytes, conduisant au recrutement de cellules inflammatoires et la libération des cytokines pro-inflammatoires. Les symptômes cliniques en découlant caractérisant la maladie sérique. Chez un individu qui a présenté une maladie sérique, la réexposition au RTX peut entraîner des manifestations récurrentes et plus sévères.

## 2. La maladie sérique

La maladie sérique a été décrite pour la première fois en 1905 par Pironnet comme une complication de l'antis-sérum de cheval contre la toxine diphtérique (73). La maladie résulte de la conséquence des dépôts dans le tissu de complexes antigène-anticorps en circulation. Contrairement aux deux réactions aux perfusion de RTX décrites ci-dessus, la maladie sérique induite par le RTX n'a été signalée que dans quelques études de cas et essais cliniques (74). Le premier cas de maladie sérique au RTX a été signalé en 2001, 10 jours après le début de la perfusion de RTX pour une polyneuropathie auto-immune réfractaire (75). Depuis d'autres cas ont été rapportés chez les patients traités par RTX dans les maladies auto-immunes. Elle a notamment été décrite dans des pathologies telles que le LED, les vascularites cryoglobulinémiques, le purpura thrombopénique auto-immun et le syndrome de Gougerot Sjögren (67,74,76–85). Plus rarement, elle a été décrite dans la PR (83). A noter que certains cas ont également été rapportés dans les lymphomes traités par RTX, mais avec une incidence plus faible.

## 3. Présentation clinique

Le syndrome clinique se caractérise par des signes cliniques variés et aspécifiques tels que l'apparition de fièvre, d'arthralgies, de lésions cutanées, de lymphadénopathies, de symptômes gastro-intestinaux et de protéinurie, généralement 8 à 12 jours après la perfusion de RTX. Cependant il semble qu'une triade classique récurrente la caractérise composée de fièvre, arthralgie et éruption cutanée.

Une revue de la littérature publiée en 2015 par Karmacharya (10) *et al.*, a permis de faire un état des lieux sur la maladie sérique induite par RTX. Celle-ci recense 33 cas de maladie sérique identifiée dans 25 articles. La majorité des patients étaient atteints d'une maladie auto-immune (n = 28, 84,85%) : purpura thrombopénique auto-immun (n=10), syndrome de Gougerot Sjögren (n=7), cryoglobulinémie (n=3), hypergammaglobulinémie polyclonale (n = 2), PR (n = 1), connectivite mixte (n=1) et polyneuropathie auto-immune (n = 1). Dans les

autres cas, il s'agissait de rejet cellulaire et humoral aigu suite à une transplantation rénale ou à des patients atteints de lymphomes (n=5, 15,15%). Deux cas de SSp avaient un lymphome du MALT. La moyenne d'âge des patients était de 39±17,5 ans avec une prépondérance féminine (n=23, 76,67%). La présentation clinique la plus commune était de la fièvre (n = 26, 78,8%) suivie d'arthralgies (n = 24, 72,7%) et éruption cutanée (n = 23, 69,7%). Cette triade classique de la maladie sérique était présente dans 48,5% des cas (n=16). Les autres symptômes décrits étaient des myalgies (n=7, 21,2%), malaise (n=4, 12,1%), fatigue (n=3, 9,1%), hyperémie conjonctivale (n=2, 6,1%), et purpura (n = 2, 6,1%). En ce qui concerne les manifestations biologiques, il y avait un syndrome biologique avec une vitesse de sédimentation moyenne de 83.22±34,52 mm/h, CRP 83,57±58,43 mg/d et une augmentation du complément C3 56,2±55,32 mg/dL et de C4 10,67±9,3 mg/dL. Le facteur rhumatoïde a été dosé dans 11 cas, la majorité (n=7, 63,6%) des patients étaient positifs. Les anticorps anti-nucléaires étaient négatifs dans 6 des 7 cas dans lesquels ils avaient été dosés (85,7%). 11 patients avaient bénéficié d'une recherche d'HACA, les HACA étaient positif pour 6 des 11 cas (60%).

Bien que certains auteurs aient rapporté que les maladies sériques se produisaient généralement après le deuxième cycle de perfusion, il semblerait que les maladies sériques surviennent le plus souvent après la seconde perfusion du premier cycle, généralement 7 jours après la perfusion.

Les maladies sériques surviennent à partir de la deuxième perfusion de RTX. Dans certains rares cas, les maladies sériques ont été décrites à la première perfusion de RTX. Bien que ceci pourrait être justifié par des erreurs de diagnostic, car comme décrit précédemment les présentations cliniques entre les différents types de réactions au RTX sont très proches, ceci pourrait également être justifié par la nature même des maladies auto-immunes. En effet, les maladies auto-immunes sont des maladies dans lesquelles le pool d'immunoglobulines est élargi du fait de l'hyperactivité B. Elles présentent donc un degré de polyclonalité élevé et donc un risque plus élevé de réactions contre les épitopes. Ceci pourrait créer les conditions pour qu'un anticorps polyclonal produit de manière aléatoire par les lymphocytes B se lie au RTX, et donc déclencher une maladie semblable à une maladie du sérique médiée par un complexe immun. Cela pourrait être un argument pour expliquer pourquoi, dans certains cas,

les réactions soient survenues après la première perfusion et non les suivantes comme on peut s'y attendre dans un sérum classique réaction de maladie par des complexes immuns RTX / HACA (77).

On retiendra que la maladie sérique reste un diagnostic porté sur un faisceau d'arguments cliniques basé sur la triade des fièvres, des éruptions cutanées et des arthralgies survenant dans un délai concordant suivant l'exposition au RTX et sur des arguments biologiques avec la positivité des HACA.

## Partie 3 : Production d'anticorps anti-biomédicaments

---

Le RTX, du fait de sa composition chimérique, peut induire deux types d'anticorps anti-RTX: les anticorps humains anti-chimériques (HACA), dirigés contre la portion chimérique murine du RTX et des anticorps humains anti-humain (HAHA), dirigés contre la portion humaine du RTX. Pour rappel, les HAHA étant moins fréquents et moins étudiés que les HACA, nous considérerons pour le RTX, les anticorps anti-RTX comme des HACA. Pour les autres biothérapies, les HAHA sont également moins étudiés. Certaines sont de composition chimérique, d'autres de composition humanisée ou humaine, nous parlerons donc uniquement d'anticorps anti-biomédicament pour faciliter la compréhension.

### I. Les anticorps anti-biomédicaments au RTX

#### 1. Conséquence des anticorps anti-RTX

##### a. La maladie sérique

Comme décrit précédemment, les HACA au RTX peuvent induire une maladie sérique par un mécanisme d'hypersensibilité retardée. Cependant, le développement de ces anticorps n'induit pas de manière obligatoire une maladie sérique. En effet, dans une étude de phase II, 3 des 300 patients qui ont développé des HACA n'ont développé aucune maladie sérique (86). La maladie sérique n'a pas non plus été signalée dans un large essai randomisé portant sur l'efficacité clinique du RTX dans la PR, bien que 5 sur 117 (4,3%) les patients traités par RTX ont développé HACA(26).

De manière corolaire, il semble que la maladie sérique ait également été décrite en l'absence d'HACA. Bien que les taux d'HACA puissent être élevés chez les patients atteints de la maladie sérique, elle n'est pas un diagnostic de la maladie. Une des explications est que les HACA peuvent être indétectables lors des dosages précoces post-perfusion en raison de quantités sériques excessives de RTX qui se lient aux HACA et rendent ceux-ci indosables



(10). Ceci souligne l'intérêt de dosages de HACA répétés à distance de la perfusion en cas de suspicion de maladie sérique. Une autre hypothèse serait la production d'HAHA au lieu d'HACA, et donc non détectés.

b. Perte d'efficacité clinique et absence de déplétion B

En dehors de la maladie sérique, et de la formation de complexes immuns pathogène, les HACA peuvent également neutraliser l'effet du RTX en empêchant sa liaison au CD20 (5). Par ce biais, ils sont en cause dans l'inefficacité des perfusions du RTX chez les patients immunisés, celle-ci pouvant être clinique ou biologique. L'absence de rémission clinique chez les patients porteurs d'HACA a été décrite dans certaines études (8). Outre cette absence de rémission clinique, il a également été noté que les patients immunisés au RTX pourraient présenter une absence de déplétion du pool de lymphocytes B, une perte d'efficacité (9), expliquant par ailleurs l'absence d'efficacité clinique observée.

## 2. Fréquence de l'immunisation dans les différentes maladies auto-immunes

La production d'HACA au RTX rapportée diffère grandement selon les pathologies traitées. En effet, les patients atteints de PR traités par RTX développent des HACA seulement 4%, alors que des données d'observation montrent que dans les SSp et la vascularite à ANCA(9), des HACA ont été rapportés dans environ 25% des cas et jusqu'à 15-26% dans le lupus érythémateux disséminé (LED) (6,7). De plus, la maladie sérique en résultant est plus rare dans la polyarthrite rhumatoïde que dans les autres maladies auto-immunes. En effet, alors qu'une vingtaine de cas de maladie sérique sont décrites dans la littérature (76), à notre connaissance seuls deux cas de maladie sérique induite par RTX ont été décrits dans la PR (76,83).

Ainsi le développement d'HACA semble être plus faible dans la polyarthrite rhumatoïde que dans les autres maladies auto-immunes systémiques, cependant la question de la différence de fréquence d'HACA entre les différentes maladies auto-immunes reste en suspens.

### 3. Déterminants de l'apparition des HACA au RTX

Seule une faible proportion de patients développent des HACA. Cependant, les raisons expliquant les raisons du développement de ces anticorps ne sont pas claires. Certaines études ont soulevé l'hypothèse de l'hyperactivité lymphocytaire B comme une des raisons du développement des HACA.

Des cas ont été décrits de patients avec des élévations marquées des IgG sériques qui ont développé une maladie sérique et soulignent donc l'hypergammaglobulinémie sévère comme un facteur de risque possible pour le développement d'une réaction d'une maladie sérique après la perfusion de RTX (77,87). La présence de FR est une autre hypothèse expliquant la formation des HACA. En effet, certains auteurs supposent une possible formation de complexes IgM-facteur rhumatoïde/RTX (76,83), induisant un complexe pathogène et des réactions semblables à la maladie sérique. Ainsi les patients présentant des FR élevées et des IgG élevés seraient plus susceptibles de développer des HACA.

Un des facteurs protecteurs serait une association à des traitements immunosuppresseurs, bien que cela n'a pas été démontré pour le RTX, cela avait été mis en évidence pour d'autres anticorps monoclonaux, chimériques tels que l'infliximab ou humains tels que l'adalimumab. De plus chez les patients atteints d'hémopathies lymphoïdes traités par RTX, il semblerait que la fréquence de développement des HACA soit plus faible. En effet, la maladie sérique n'a pas été rapportée comme événement indésirable lors d'essais cliniques étudiant le RTX dans le lymphome à cellules B. Chez ces patients, les HACA ont été détectés chez seulement 1% des cas (88,89). Ceci pourrait être dû à poly-chimiothérapie prescrite en association au RTX dans cette indication, dans lesquelles on retrouve des immunosuppresseurs à forte dose, ce qui permettrait de réduire l'immunogénicité (77).

#### **4. Traitement et prévention**

Les symptômes sont généralement spontanément résolutifs dans les cas bénins. Dans les manifestations les plus frustrées, un traitement à visée symptomatique peut être proposé. Chez les patients présentant des symptômes systémiques plus sévères, les corticostéroïdes sont le pilier de la prise en charge. Le méthylprednisolone par voie intraveineuse a souvent été signalée comme étant utile dans la gestion des maladies sériques, et les antihistaminiques ont été décrits comme pouvant apporter un bénéfice symptomatique supplémentaire (76).

En cas de maladie sérique induite par RTX, il est indispensable de ne plus réintroduire ce traitement, en effet les patients ont des symptômes plus graves à la suite d'une seconde exposition (90). Un cas de PR ayant présenté une maladie sérique dans les suites d'une perfusion de RTX avait été retraité par RTX avec des complications cliniques sévères incluant un gonflement périorbitaire et des lèvres et une insuffisance respiratoire aiguë grave nécessitant une prise en charge réanimatoire (83).

## **II. Anticorps anti-médicaments avec les autres biothérapies**

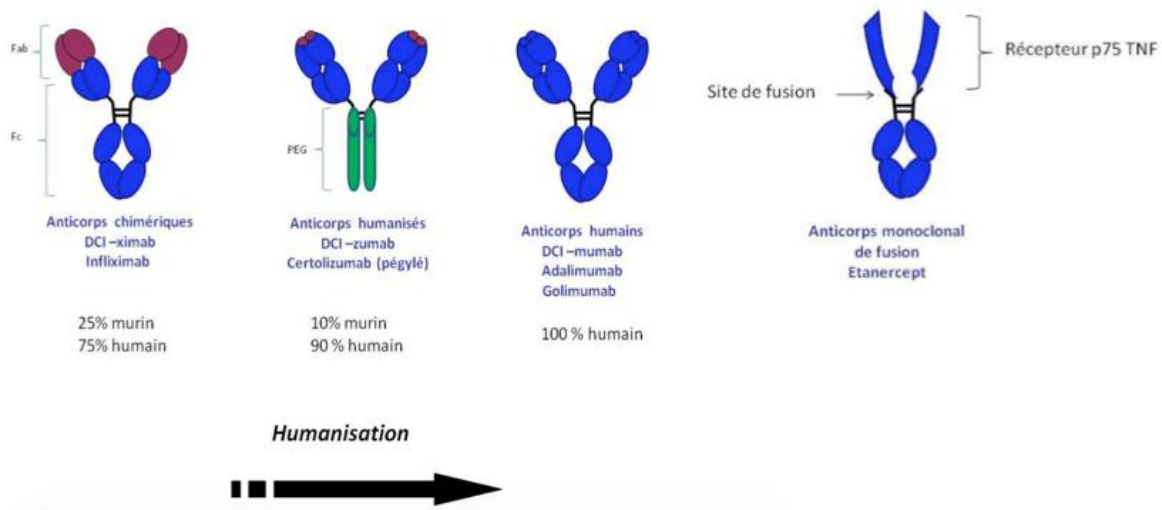
Les anticorps anti-biomédicaments ont été largement décrits avec des produits biologiques tels que les anticorps monoclonaux anti-TNF (5).

### **1. Immunisation contre les anti-TNF $\alpha$**

#### **a. Structure des anti-TNF $\alpha$**

Les anti-TNF sont des anticorps monoclonaux et exposent, tout comme le RTX, à des immunisations par production d'anticorps anti-biomédicaments. Cependant leur région de reconnaissance antigénique Fab peut être chimérique (–ximab), humanoïde ou humanisé (–

xumab) ou humain (–mumab). Les portions Fab humanisées et humanoïdes exposent à des risques d’immunisation plus faibles. Parmi les anti-TNF, les plus anciens ont une portion Fab chimérique murine (infiximab), alors que l’adalimumab et le golimumab sont totalement humains. Le certolizumab quand à lui, ne possède pas de région Fc mais un fragment Fab couplé à des chaînes de polyéthylène glycol (PEG) qui protègent le fragment Fab, permettant d’en prolonger la demi-vie et surtout de diminuer son immunogénicité. L’étanercept est un récepteur soluble du TNF $\alpha$ , dimère, constitué du domaine de liaison extracellulaire du récepteur TNF et du domaine Fc de l’IgG1 humaine qui est utilisée comme protéine de fusion et provoque une inhibition compétitive de la liaison du TNF $\alpha$  aux récepteurs de surface cellulaire.



**Figure 2 – Structure des anti-TNF $\alpha$**

b. Fréquence d’immunisation

L’IFX, anticorps monoclonal chimérique murin est le plus immunogène des anti-TNF. 44% des patients développent des HACA dans les 6 premiers mois de traitement. L’Adalimumab est le deuxième anti-TNF le plus immunogène: 19% des patients traités développent des anticorps anti-biomédicaments dans les 3 premiers mois et ceci augmente à 28% alors des 6 premiers mois de traitement(91). Le certolizumab et le golimumab, anticorps humanoïdes et humains, ont un profil d’immunisation plus faible, avec une fréquence d’immunisation respectivement de 6,9% et 3,8% (92). L’ETN, récepteur soluble, a le taux d’immunisation le

plus faible. Celui-ci chute à 0-7%. Une méta-analyse de 17 études étudiant l'immunogénicité des anti-TNF a montré qu'aucun anticorps anti-biomédicament avait été détecté dans les suites du traitement par ETN, rendant l'ETN le moins immunogène des anti-TNF(93).

### c. Facteurs associés avec l'immunogénicité

#### Structure de l'anticorps monoclonal:

La structure protéique des anticorps monoclonaux ne sont pas identiques aux immunoglobulines endogènes et des différences fondamentales dans les structures moléculaires peuvent expliquer les différences d'immunogénicité, ce qui justifierait les taux d'immunisation plus élevés avec les anticorps monoclonaux chimériques, qui ont une structure protéique plus différente des immunoglobulines endogènes que les anticorps humanisés ou humains.

De manière intéressante, l'ADA bien que ce soit un anticorps monoclonal humain, est lui aussi hautement immunogène alors même que le golimumab, anticorps monoclonal humain l'est nettement moins. Les raisons de cette différence de fréquence d'immunisation est peu claire. Le golimumab est totalement humanisé par recombinaison homologue alors que l'ADA est développé par substitution de phages. Cette différence de composition et de structure est une des pistes soulevées pouvant expliquer au taux d'immunisation plus élevé avec l'ADA(94).

#### Durée, doses et mode administration :

L'immunisation a été surtout étudiée avec l'IFX et l'ADA au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Une étude portant sur 366 patients de la cohorte ABIRISK a étudié les facteurs de risques d'immunisation chez les patients atteints de PR, dont 240 traités par ADA et 126 par IFX. Alors que certaines études ont montré que deux tiers des patients s'immunisaient après 28 semaines (95), il a été observé dans cette étude que la fréquence d'immunisation suivait une courbe sigmoïdale avec une immunisation plus fréquente entre 6 et 12 mois après le début du traitement (96). Par ailleurs, d'autres études ont suggéré que des doses élevées et un traitement d'induction était associé à une fréquence d'immunisation plus faible chez les patients atteints de PR traités par ADA et IFX. Pour ce qui est du mode d'administration, les

patients traités par golimumab par voie IV semblent s'immuniser moins fréquemment que ceux traités par voie SC(94).

#### Durée d'évolution et activité de la maladie, traitement concomitant :

Dans la même étude sur la cohorte ABIRISK, il a été montré qu'une évolution de la maladie de plus de 1 an était un facteur de risque d'immunisation et que pour l'ADA, les patients avec des PR très actives étaient plus à risque (96). Bien que ceci n'ait pas été démontré dans cette étude, plusieurs études ont montré que l'utilisation antérieure d'un autre anti-TNF augmente le risque d'immunisation(97,98) et que l'utilisation concomitante du MTX serait un facteur protecteur contre l'immunisation(99,100), et ceci de manière dose dépendante. En effet, dans un travail portant sur les patients traités par ADA, ceux-ci développaient moins d'anticorps anti-biomédicament que ceux sans MTX (odd ratio 0,20). Une des possibilités expliquant l'effet protecteur du MTX serait par son action d'inhibition précoce de réponses T et B, ce qui modulerait la réponse immune.

#### Taille des complexes immuns formés :

La taille des complexes immuns formés entre le biomédicaments et sa protéine cible peut également être un facteur déterminant dans le potentiel immunogène. La taille de ces complexes semblent varier en fonction du traitement. En effet, la protéine de fusion ETN forme de petits complexes avec le TNF $\alpha$  (300 kDa), alors que l'ADA et l'IFX, plus immunogènes, forment des complexes plus grands (4000 kDa et 14 000 kDa respectivement). Il a été décrit que des complexes immuns de grande taille sont reconnus plus tôt par les cellules présentatrices d'antigène, pouvant entraîner une plus grande immunogénicité (101).

## **2. Conséquences de l'immunisation avec les biothérapies**

### **a. Perte d'efficacité**

#### Anticorps neutralisants et non neutralisants :

Il est décrit dans la littérature une perte d'efficacité en cas d'immunisation à l'IFX ou l'ADA, mais ceci est moins évident avec d'autres biomédicaments tels que l'étanercept (102). Parmi les anticorps anti-biomédicaments produits, deux types doivent être distingués : les anticorps

neutralisants qui exercent une inhibition compétitrice sur le site de liaison et les anticorps non neutralisants qui se lient de manière concomitante à la biothérapie et à sa cible. Les anticorps neutralisants peuvent donc inhiber l'action des biothérapies et induire une perte d'efficacité(93).

Des études portant sur l'ADA indiquent que la grande majorité des anticorps anti-biomédicaments à l'ADA sont neutralisants. La composition totalement humaine de cet anticorps monoclonal pourrait expliquer ceci. En effet, la majorité des ses structures protéiques exogènes et donc immunogènes sont localisés dans les régions de liaison avec son récepteur et sont par conséquent neutralisants. Les anticorps chimériques tels que l'IFX et le RTX possèdent des structures protéiques chimériques où le domaine exogène (et donc immunogène) est beaucoup plus large et pas forcément impliqué dans le site de liaison. Les anticorps anti-médicaments produits peuvent donc être dirigés contre des portions distinctes du site de liaison induisant des anticorps non neutralisants. Pour l'IFX, 90% sont neutralisants et 10% non neutralisants(103). L'étanercept ne semble pas produire d'anticorps neutralisants. A notre connaissance aucune étude n'a étudié la proportion d'anticorps neutralisants et non neutralisants pour le RTX.

#### Formation de complexes immuns :

Un autre mécanisme expliquant la perte d'efficacité serait la formation de complexes immuns, qui accélère la clairance du médicament de la circulation. Il en résulte une diminution de sa biodisponibilité et une perte d'efficacité de celui ci. Cet autre mécanisme de perte d'efficacité est donc indépendant des anticorps neutralisants/non neutralisants (93).

#### b. Lien entre immunisation et réactions aux perfusions

Le lien entre la présence d'anticorps anti-biomédicaments et les réactions aux perfusions a été formellement mis en évidence avec l'infliximab, mais pas avec les autres agents anti-TNF (104,105). Une étude récente a permis de faire le lien entre HACA et RTX également chez les patients atteints de LED (106).

La plupart des connaissances sur les maladies sériques induites par l'IFX proviennent de la littérature en gastroentérologie. Son épidémiologie varie de 0,3 à 4% des patients traités par IFX, en fonction des séries (107). Il est intéressant de noter que l'IFX et le RTX sont des anticorps chimériques et les réactions à la perfusion pourraient être liées à la réactivité de l'anticorps anti-biomédicament contre un épitope chimérique dans les deux cas. L'absence d'association à un traitement immunosuppresseur concomitant semble être déterminants dans la formation des anticorps anti-biomédicaments. Par ailleurs, il a été démontré qu'un délai prolongé entre les perfusions d'IFX était un déterminant de formation d'anticorps anti-biomédicament contre l'IFX (107). On pourrait supposer par analogie qu'un délai prolongé entre deux perfusions pourrait induire également des RTX-HACA bien qu'il ne semble y avoir aucune étude sur le sujet à ce jour.



## Partie 4 - thérapies alternatives : quels sont les autres anti-CD20 ?

Dans la PR, l'arsenal thérapeutique est suffisamment étendu pour changer de classe en cas d'intolérance ou d'inefficacité d'un biomédicament. Contrairement à la PR, dans certaines maladies auto-immunes systémiques sévères, peu d'alternatives thérapeutiques existent en cas d'échec ou de contre indication au RTX et en particulier en cas d'immunisation au RTX. En effet, les anticorps humains anti-chimères (HACA) contre le RTX ont tendance à se développer de manière fréquente en raison de la composition chimérique du RTX.

Cliniquement, l'immunogénicité de celui-ci est suspecté de jouer un rôle préjudiciable dans l'efficacité et la tolérance.

Des nouvelles générations d'anticorps monoclonaux anti-CD20 qui sont soit humanisés ou totalement humains ont été développés récemment et pourraient pallier le problème d'immunogénicité. Bien qu'il soit admis que les anticorps anti-CD20 humains soient moins immunogènes et qu'ils provoquent des réactions moins sévères, il n'est pas exclu que leur utilisation pourrait induire le développement d'anticorps humains anti-humains (HAHA), possiblement pourvoyeurs de réactions, bien que ceci n'est pas été étudié. Les versions humanisées incluent l'ocrelizumab, le veltuzumab et l'obinutuzumab, tandis que l'ofatumumab est actuellement le seul anticorps monoclonal anti-CD20 entièrement humain disponible (108).

**Tableau 3 – Anti-CD20 disponibles sur le marché testés dans les maladies auto-immunes**

Génération	Format	DCI	Particularités	Indications dans les maladies auto-immunes
1ere	Chimérique Murin-Humain	Rituximab	Immunogénicité due à la nature chimérique	PR Vascularites à ANCA
2eme	Humanisé	Ocrelizumab	Affinité de liaison accrue. Plus d'ADCC et moins de CDC que RTX	-
		Veltuzumab	Plus d'ADCC et d'apoptose que RTX	-
		Obinutuzumab	Plus de CDC et d'apoptose que le RTX	-
	Humain	Ofatumumab	Se lie à un épitope distinct de celui reconnu par le RTX, l'ocrelizumab, le veltuzumab et l'obinutuzumab.	-

## I. L'Ofatumumab (OFA)

L'Ofatumumab est un anticorps monoclonal humain anti-CD20 développé initialement dans les maladies hématologiques telles que la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et pour le traitement du lymphome en cas de maladie résistante au RTX. Il cible le même antigène anti CD20 que le RTX, mais l'Ofatumumab se lie à épitope différent, plus proximal de la membrane. Il a une efficacité cytotoxique supérieure au RTX via l'augmentation de la cytotoxicité dépendant du complément (CDC). Cet anti-CD20 de deuxième génération bénéficie également d'une liaison accrue et une affinité supérieure au récepteur Fc sur les cellules B, il se dissocie donc plus lentement de sa cible que le RTX(109).

### 1. Polyarthrite rhumatoïde

Entre janvier 2008 et juillet 2013, deux essais cliniques de phase III ont été menées pour évaluer la tolérance et l'efficacité de l'ofatumumab dans la PR. OFA110635 était une étude étudiant l'ofatumumab chez des patients atteints de PR, naïfs de tout bDMARD qui avait échoué au MTX (110), alors que OFA110634 (111) était une étude portant sur ofatumumab chez des patients qui avaient échoué aux anti-TNF. Il s'agissait pour les deux études, des essais de phase III, randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo, suivies de périodes de retraitement en ouvert de 120 semaines, puis avec un suivi de sécurité jusqu'à 2 ans. Les patients ont reçu deux perfusions de 700 mg ofatumumab ou un placebo administrés à 2 semaines d'intervalle. Dans OFA110635, une plus grande proportion patients traités par ofatumumab, 50% contre 27% avec un placebo à 24 semaines ( $p < 0,001$ ), ont obtenu une réponse ACR20. OFA110634 a eu des résultats similaires à 24 semaines, avec obtention d'un ACR20 chez 42% des patients atteints d'ofatumumab contre 19% avec un placebo. Ces études ont montré que l'ofatumumab était efficace pour réduire l'activité de la maladie et induire une rémission chez les patients atteints de PR qui avaient une réponse inadéquate au MTX et anti-TNF. Cependant l'AMM n'a pas été obtenue compte tenu des meilleurs résultats avec les nombreuses autres biothérapies déjà disponibles dans cette indication.

92 patients testés dans OFA111752 étaient négatifs pour les anticorps anti-médicament. Deux décès sont survenus l'un en raison d'une infection fulminante par le virus de l'hépatite B et

l'autre en raison d'une maladie pulmonaire interstitielle (112).

**Tableau 4 - Etudes cliniques sur l'Ofatumumab dans les maladies auto-immunes**

Pathologie	Population	Etude	Voie
PR	Réponse insuffisante aux sDMARD	Phase I / II	IV
PR	Réponse insuffisante à un sDMARD. Naïfs de bDMARD	OFA111752, Phase II	IV
PR	Réponse insuffisante au MTX, naïfs de bDMARD	OFA110635, Phase III	IV
PR	Réponse insuffisante aux anti-TNF	OFA110634, Phase III	IV
PR	Réponse insuffisante au MTX	Phase I/II	SC
Pemphigus vulgaris	Echec des corticoïdes. Activité modérée ou sévère	Phase III	SC

## 2. Dans les autres maladies auto-immunes

Les avantages cliniques évidents du traitement anti-CD20 dans la PR, en particulier chez les patients réfractaires aux autres traitements disponibles, a conduit à l'élargissement des essais sur l'Ofatumumab pour d'autres maladies auto-immunes.

Dans le lupus érythémateux disséminé, l'Ofatumumab semble être une alternative thérapeutique intéressante en cas de non réponse ou de réactions contre indiquant le RTX. Une étude rétrospective parue en 2018 décrit le cas de 16 atteints de LED traités par ofatumumab (113). Tous avaient déjà été traités par RTX et avait présenté des réactions à la perfusion qui ont été jugés suffisamment graves pour exclure d'autres perfusions de RTX. L'indication de traitement par l'ofatumumab était majoritairement en raison d'une atteinte rénale active, un patient était traité pour une atteinte systémique extra-rénale et un pour maintien d'une rémission chez un patient non observant au traitement oral. Les patients étaient traités par 2 perfusions d'ofatumumab 700 mg IV à 2 semaines d'intervalle, avec 250-500 mg de IV de méthylprednisolone à chaque perfusion. 6 des 12 patients traités pour atteinte rénale ont obtenu une rémission rénale totale ou partielle. Un patient traité pour atteinte systémique extra-rénale a également obtenu une rémission clinique.

Dans les suites du traitement, 12 patients ont atteint une déplétion B complète. Deux patients sur 16 ont développé un œdème de Quincke au cours de l'administration du médicament. Cinq infections graves ont été observés chez trois patients: 2 infections des voies respiratoires inférieures; 2 infections de dialyse, 1 gastro-entérite. Il s'agit de la plus grande série publiée de patients traités avec ofatumumab pour LED avec atteinte rénale. Celle-ci suggère que l'ofatumumab est une alternative efficace pour les patients intolérants au RTX. D'autres études publiées et résumées dans le tableau 5 semblent confirmer les résultats de cette étude.

Tableau 5 - Autres études sur l'Ofatumumab dans les maladies auto-immunes (11–16,114)

Pathologie	Auteur, date	Type d'étude	Nombre de patients	Efficacité clinique / déplétion B complète	Effets secondaires
LED juvénile	Speth et al, 2018.	Etude de cas	1	Oui / Oui	Non
LED	Masoud et al, 2018.	Rétrospective	16 (n=12 avec NL)	Oui (n=7) / Oui (n=12)	n=5 (infections grade III)
LED	Md Yusof, 2017.	Prospectif	2	Oui / Oui	ND
LED / NL	Haarhaus et al, 2016.	Etude de cas	4	Oui / ND	Urticaire (n=1)
LED/AHAI	Karageorgas et al, 2016	Etude de cas	1	Oui / ND	Non
LED	Thornton et al, 2015.	Etude de cas	1	Oui / Oui	Non
Vascularite à ANCA	MacAdoo et al, 2016.	Etude de cas	8	Oui BVAS $\leq$ 5 en 3 mois / Oui	Réaction mineure (n=1) ; infection

					(n=3) ; neutropénie (n=1)
--	--	--	--	--	---------------------------------

*AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; BVAS : Birmingham Vasculitis Activity Score ; LED : lupus érythémateux disséminé ; ND : non décrit ; NL : néphrite lupique*

## II. L'Ocrélizumab

### 1. Polyarthrite rhumatoïde

L'utilisation d'ocrélizumab par voie intraveineuse (IV) pour le traitement de la PR a été étudié dans le cadre de quatre essais internationaux de phase III randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo: SCRIPT, STAGE, FILM et FEATURE(115).

Les études STADE (116), FILM (117) et FEATURE (115) ont étudié l'ocrélizumab chez des patients atteints de PR sous MTX qui n'avaient pas répondu correctement au MTX, alors que SCRIPT(118) a étudié l'ocrélizumab chez des patients atteints de PR traités par MTX ou leflunomide et qui ont eu des réponses inadéquates à au moins à un anti-TNF. Par rapport au placebo, un pourcentage plus élevé (20%) des patients traités par ocrélizumab dans l'étude FEATURE ont atteint l'ACR20 à la 24e semaine. De même, les études STAGE et SCRIPT ont montré un pourcentage plus élevé de patients traités par ocrélizumab avec une réponse ACR20 aux semaines 24 et 48 plus élevée que le placebo.

Sur les quatre essais, une faible proportion de patients ont développé des HAHA, allant de 1,0 à 4,7%. Parmi les trois patients qui ont eu une réaction grave liée à la perfusion, aucun n'était positif pour les HAHA. Cependant, parmi les patients positifs pour les HAHA, quatre ont eu une légère réaction à la perfusion.

Pour ce qui est de la tolérance, une analyse de tous les essais de phase III SCRIPT, STAGE, FILM et FEATURE ont conclu que l'ocrélizumab à des doses de 500mg en association au MTX présentaient des taux plus élevés d'infections graves par rapport au placebo en association au MTX. Pour les patients traités par des doses de 200 mg d'ocrélizumab en association au MTX, ils n'ont pas présenté de taux d'infection grave plus élevés. Trois décès, dont deux en raison de troubles respiratoires sévères sont survenus et ont été imputés à

l'ocrélizumab à la dose de 500 mg. En mai 2010, le développement de l'ocrélizumab dans la PR a été arrêté en raison d'un rapport bénéfice-risque déséquilibré.

## **2. Lupus érythémateux disséminé**

L'ocrélizumab (OCR) a également été testé dans le LED : une étude pour évaluer deux doses d'ocrélizumab chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique actif (BEGIN) et un essai clinique (BELONG LN) en tant que traitement d'induction supplémentaire en association au MMF et glucocorticoïdes ou au CYC et glucocorticoïdes. L'essai a été arrêté prématurément en raison d'un taux élevé d'infections graves dans le groupe MMF / OCR (119).

## **III. Veltuzumab**

Les données concernant les autres anti-CD20 dans les maladies auto-immunes sont insuffisantes. Une étude de cas réalisée en 2005 sur un patient avec LED sévère qui avait présenté une réaction sévère RTX en raison d'une immunisation a reçu du veltuzumab. Le traitement c'était révélé efficace avec une amélioration clinique et une déplétion B complète. Une autre étude de cas décrit un cas de rémission après utilisation de veltuzumab chez un patient atteint de pemphigus vulgaire réfractaire(120).

Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'étude VELVET, essai de doses de Veltuzumab chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère est en cours. En ce qui concerne le purpura thrombocytopénique auto-immun, une étude de doses est en cours également.

## **IV. Obinutuzumab**

Peu de données sont disponibles sur l'Obinutuzumab dans les maladies auto-immunes. Une étude pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'Obinutuzumab par rapport à un placebo chez des participants atteints de néphrite lupique (LN) est en cours.

## Objectifs de l'étude

---

Le but de notre étude était d'évaluer la fréquence de l'immunisation au RTX dans la polyarthrite rhumatoïde comparé aux autres maladies auto-immunes systémiques, de rechercher des facteurs prédictifs d'immunisation au RTX et de proposer une alternative thérapeutique par un autre anti-CD20, l'Ofatumumab, en cas d'immunisation.

Les méthodes et les résultats de ce travail sont exposés ci dessous. Il est actuellement en attente de reviewing dans l'objectif d'une publication. A la demande de la faculté de médecine de Paris Descartes, les sections suivantes correspondent à une traduction de l'article en français.

## Patients et Méthodes

---

### **Sélection des patients**

Une recherche électronique dans la base de données du département de pharmacie des Hôpitaux Universitaires Paris-Sud (HUPS) (France) a été effectuée pour identifier tous les patients traités par RTX de 2012 à 2017 pour une PR ou un autre sMAI dans notre centre de référence tertiaire pour sMAI. Une autre recherche dans la base de données du département d'immunologie a été effectuée pour identifier tous les patients pour qui le dosage d'HACA contre le RTX (RTX-HACA) a été effectué au cours de la même période. Les deux bases de données ont été fusionnées. Les dossiers médicaux de tous les patients ont été obtenus et examinés rétrospectivement. Les patients ont été inclus dans l'étude s'ils recevaient effectivement du RTX pour une PR ou pour une autre sMAI. Les patients étant entrés dans la base de données électronique de l'hôpital, ils ont par cet intermédiaire donné leur consentement éclairé pour l'utilisation de leurs données.

### **Collecte de données et évaluation clinique**

Les caractéristiques des patients atteints de PR ou de sMAI ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. Pour les caractéristiques du traitement par RTX, le nombre de cycles, la dose de chaque perfusion et le délai entre les cycles ont été recueillis. Un cycle RTX a été défini comme ceci: deux perfusions de RTX à 1000 ou 500 mg à un intervalle de 15 jours, une perfusion unique à 1000 mg ou 4 perfusions à 375 mg / m<sup>2</sup> en cas de traitement d'un lymphome ou d'une cryoglobulinémie associée à une sMAI. Pour les patients ayant bénéficié du dosage de RTX-HACA, le motif ayant conduit au dosage à été recueilli. En cas de réaction à la deuxième perfusion ou aux perfusions ultérieures, les caractéristiques de ces réactions ont été recueillies: délai après la perfusion, dose de RTX utilisée et manifestations cliniques et/ou biologiques associées.

L'activité de la maladie a été évaluée à l'aide du score Disease Activity Score for 28 joints (DAS-28) pour la PR, de l'EULAR Sjögren's Syndrome Disease activity Index (ESSDAI) pour le SSp et du Systemic Lupus Erythematosus Activity Index (SLEDAI) pour le LED. Les réponses cliniques au traitement ont été définies comme suit:  $DAS28 \leq 3,2$  après traitement,



diminution de l'ESSDAI  $\geq 3$  ou du SLEDAI  $\geq 4$  pour la PR, le SSp et le LED, respectivement. La rechute était définie par le clinicien.

### **Déplétion des lymphocytes B et dosage des RTX-HACA**

Les numérations lymphocytaires périphériques ont été déterminées par cytométrie en flux. La déplétion complète des cellules B était définie par un nombre de CD 19  $\leq 0$  /  $\mu\text{L}$  dans les 6 mois suivant une perfusion de RTX. Les taux de RTX-HACA et de RTX sérique ont été mesurés avec le test ELISA (kit Theradiag®), conformément aux instructions du fabricant. Un test positif a été défini à une concentration  $\geq 14$  ng / mL.

### **Analyses statistiques**

Les variables continues ont été rapportées en tant que médiane [intervalle] et ont été comparées en utilisant le test de Mann-Whitney. Les variables catégorielles quantitatives ont été rapportées sous forme de nombres (pourcentages) et ont été comparées en utilisant le test exact de Fisher. Pour rechercher les facteurs associés à l'immunisation au RTX, les caractéristiques des patients ayant développé des RTX-HACA ont été comparées à celles des patients n'ayant pas développé de RTX-HACA. Toutes les variables associées à l'immunisation dans les analyses univariées (valeur  $p < 0,10$ ) ont été entrées dans un modèle de régression logistique à plusieurs variables et sélectionnées pour rechercher des facteurs indépendants. Pour toutes les analyses, une valeur  $p < 0,05$  a été considérée comme significative.

## Résultats

### Sélection des patients

Entre 2012 et 2017, 213 patients ont été retrouvés à partir de la base de donnée. Parmi eux, 199 patients ont effectivement reçu du RTX pour une PR ou une sMAI dans notre centre de référence (Figure 3): 124 patients (62,3%) avaient une PR et 75 (37,7%) une autre sMAI.

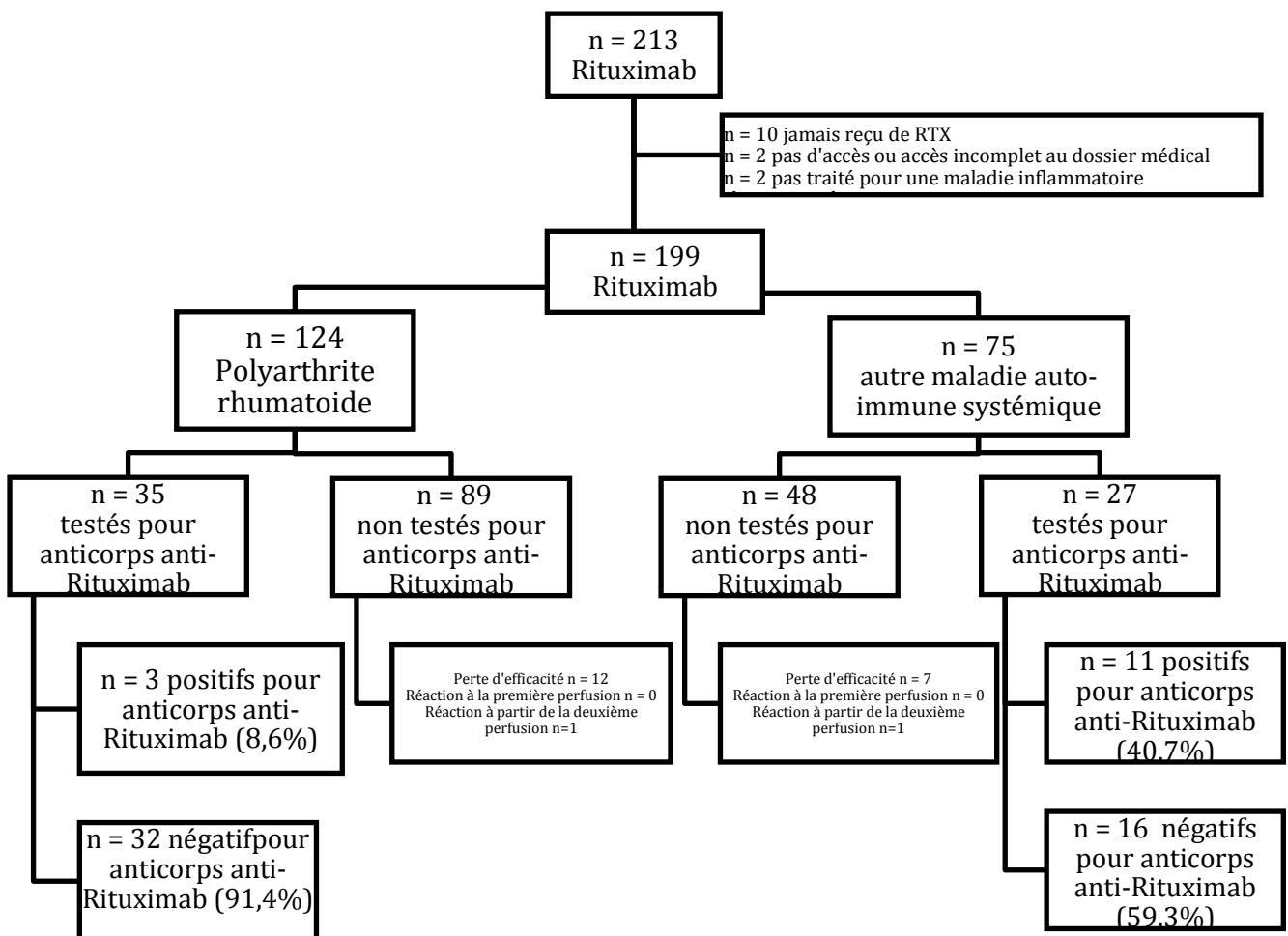


Figure 3 – Flow chart

Parmi les patients atteints de PR, 103 (83,0%) avaient une forme érosive, 90 (72,6%) avaient des anticorps anti-protéine citrullinée (anti-CCP) et 21 (16,9%) avaient une atteinte extra-articulaire. Le DAS28 médian au moment de la première perfusion de RTX était de 4,6 [2,59 - 8,2].

Les autres sMAI étaient des SSp chez 38 patients (50,6%), LED chez 15 patients (20,0%), myosite chez 7 patients (9,3%), syndrome de chevauchement chez 6 patients (8,0%), vascularite à ANCA chez 5 patients (6,6%) et sclérodémie systémique (ScS), maladie liée aux IgG4, artérite de Takayasu, leucémie lymphoïde chronique avec manifestations auto-immunes, chez un patient chacun. Au moment de la première perfusion de RTX, l'ESSDAI médian était de 19 [4-20] et le SLEDAI médian de 12 [5-20] chez les patients atteints de SSp et de LED, respectivement.

### **Fréquence de l'immunisation au RTX**

Les caractéristiques de la séquence thérapeutique par RTX sont détaillées dans le tableau 7. Parmi les 199 patients, 62 (31,1%) ont bénéficié d'un dosage de RTX-HACA. Les principales raisons ayant conduit au dosage des RTX-AMM étaient: réaction à la première perfusion de RTX (n = 4), réaction à partir de la deuxième perfusion de RTX (n = 19), une perte de réponse au traitement (n = 23), et un intervalle prolongé entre les cycles (n = 7). Au total, 14/62 (22,6%) des patients testés étaient positifs pour RTX-HACA: 3/35 (8,6%) chez les patients atteints de PR contre 11/27 (40,7%) des patients atteints d'autres sMAI (p = 0,0025). Sur l'ensemble de la population traitée par RTX (testé ou non pour RTX-HACA), le taux d'immunisation était encore plus élevé chez les patients atteints de sMAI que chez ceux atteints de PR (14,7% contre 2,4%, p = 0,0026).

### **Caractéristiques des patients immunisés au RTX**

Les RTX-HACA ont été retrouvés chez 14 patients ayant bénéficié d'un dosage: 5 atteints de SSp, 4 atteints de LED, 1 atteint de sclérodémie systémique et 3 atteints de PR (tableau 7). Tous les patients ont reçu au moins une perfusion de RTX avec une médiane de 2 cycles [1 à 7] de perfusions de RTX avant la réaction ou la perte d'efficacité. Neuf de ces patients ont reçu un traitement immunosuppresseur associé.

Des réactions à la 2<sup>ème</sup> perfusion de RTX ou aux perfusions ultérieures ont été observées chez 11 patients avec des RTX-HACA (73,6%). Ces réactions ont été observées entre 0 et 15 jours après la perfusion. Les manifestations cliniques étaient: éruption urticarienne (n = 8), fièvre (n = 6), douleurs abdominales ou vomissements (n = 4), arthralgie (n = 3), œdème de la sphère buccale (n = 3), douleur thoracique (n = 3), céphalées (n = 1) ou purpura (n = 1). Les anomalies biologiques étaient une CRP élevée (n = 3), une thrombopénie (n = 3), une cytolysse et / ou une cholestase (n = 2). De manière intéressante, les réactions à la 2<sup>e</sup> perfusion de RTX ou aux perfusions ultérieures ont été à l'origine du dépistage d'HACA pour 19 patients. Les HACA étaient positifs chez 11 d'entre eux (57,9%), mais chez aucun des 4 patients ayant présenté une réaction lors de leur première perfusion de RTX.

En ce qui concerne les 3 patients avec des RTX-HACA positifs restants, le motif ayant conduit au dosage étaient : la perte d'efficacité du RTX chez un patient atteint de PR, une inefficacité primaire chez un patient atteint de ScS et un intervalle prolongé entre deux cycles de RTX (48 mois) chez un patient atteint de PR

**Tableau 6 - Caractéristiques initiales des 199 patients atteints de maladies auto-immunes traités par RTX**

	Tous (n=199)		Patients testés pour anticorps anti-médicament au RTX (n=62)	
	RA (n = 124)	Autre sMAI (n = 75)	RA (n=35)	Autre sMAI (n=27)
<b>Caractéristiques démographiques</b>				
Age (années)	62 [22 - 89]	57 [21 - 85]*	60 [22 - 78]	56 [21 - 85]
Sexe féminin	97 (78.2%)	59 (78.7%)	29 (82.8%)	23 (85.1%)
Origine Ethnique				
Caucasien	100 (80.6%)	57 (76.0%)	27 (77.1%)	19 (70.3%)
Africain	10 (8.1%)	12 (16.0%)	3 (8.6%)	7 (25.9%)
Asiatique	14 (11.2%)	6 (8.0%)	5 (14.2%)	1 (3.7%)
<b>Caractéristiques de la maladie</b>				
Durée d'évolution (années)	13 [1 - 60]	10 [1 - 28]*	12 [1 - 34]	8.5 [2 - 28]
Type de pathologie				
PR	124 (100%)	-	35 (100%)	-
SSp	-	38 (50.6%)	-	15 (55.5%)
Avec MALT et cryoglobulinémie	-	2 (2.6%)	-	1 (6.6%)
Avec cryoglobulinémie seule	-	13 (17.3%)	-	8 (53.3%)
Avec MALT seul	-	9 (12.0%)	-	2 (13.3%)
LES	-	15 (20.0%)	-	9 (33.3%)
Myosite	-	7 (9.3%)	-	3 (11.1%)
ScS	-	1 (1.3%)	-	1 (3.7%)
Syndrome de chevauchement	-	6 (8.0%)	-	2 (7.4%)

Vascularite à ANCA	-	5 (6.7%)	-	1 (3.7%)
autre	-	3 (4.0%)	-	1 (3.7%)
Type d'anticorps				
anti-SSA	13 (10.5%)	40 (53.3%) *	2 (5.7%)	17 (62.9%) *
FR	101 (81.4%)	37 (49.3%) *	29 (82.8%)	11 (40.7%) *
Anti-CCP	90 (72.6%)	6 (8.0%) *	27 (77.1%)	3 (11.1%) *
Activité de la maladie au moment de l'initiation du RTX				
ESSDAI pour SSp	-	19 [4 - 46]	-	16 [4 - 40]
SLEDAI for LED	-	12 [5 - 20]	-	11 [5 - 19]
DAS28 for PR	4.6 [2.59 – 8.2]	-	4.6 [2.7 – 6.6]	-
<b>Traitement antérieur au RTX</b>				
Traitement antérieur avec sDMARD	25 (20,1%)	35 (46.7%) *	34 (97.1%)	14 (51.8%) *
Traitement antérieur avec bDMARD	94 (75.8%)	22 (29.3%) *	27 (77.1%)	4 (14.8%) *
≥2 lignes de traitement avant RTX	25 (20.1%)	3 (4.0%)	6 (22.2%)	0 (0%)
Pas de traitement antérieur par DMARD	30 (24.1%)	53 (70.6%) *	8 (22.9%)	23 (85.2%)
<b>Caractéristiques du schéma thérapeutique par RTX</b>				
Nombre de cycles de RTX	4 [1 - 20]	2 [1 - 14]	6 [1 - 20]	2 [1 - 14] *
> 1 cycle de RTX	105 (84.7%)	52 (69.3%) *	33 (94.3%)	20 (74.1%) *
Intervalle entre les cycles de RTX (mois)	8 [6 - 72]	10 [1 - 61]	8 [6 - 36]	11 [1 - 61]
HCQ	5 (4.0%)	11 (14.7%) *	3 (8.6%)	4 (14.8%)
MTX	79 (94.0%)	21 (65.6%) *	22 (91.7%)	8 (61.5%)
Autre	3 (2.4%)	9 (12.0%) *	2 (5.7%)	4 (14.8%)

Les résultats sont présentés en nombre (%) ou en médiane [intervalle]. \* Différence statistiquement significative entre les groupes A et B ou C et D avec  $P < 0.05$ . Anti-CCP: anti-peptides cycliques citrullinés; bDMARD: *disease modifying anti-rheumatic drug* biologique; FR : facteur rhumatoïde ; HCQ : hydroxychloroquine; LED : lupus érythémateux disséminé ; sMAI : maladie auto-immune systémique; MALT : *mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma*; MTX: méthotrexate; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SSp: Syndrome de Gougerot Sjögren primitif; RTX : Rituximab; sDMARD: *synthetic disease modifying anti-rheumatic drug*; ScS: sclérodémie systémique.

### **Facteurs associés à l'immunisation au RTX**

Parmi les 62 patients ayant bénéficié d'une recherche de RTX-HACA, les facteurs associés au risque d'immunisation au RTX étaient : être atteint d'une sMAI autre plutôt qu'une PR (78,6% contre 21,4%,  $p = 0,004$ ), un âge jeune (50,5 [25 - 65] contre 61,5 [22 - 85],  $p = 0,002$ ), une origine africaine (57,1% vs 4,2%,  $p < 0,001$ ) et les patients atteints de sMAI autres présentant des anti-SSA (90,1% vs 50,0%,  $p = 0,04$ ). En analyse multivariée, uniquement l'origine africaines et être atteint de sMAI plutôt que de PR restaient significatifs (respectivement  $p < 0,001$ , OR ajusté = 9,25 [5,08 - 302,12] et  $p = 0,026$ , OR ajusté = 5,35 [1,43 - 54,75]). Les résultats sont présentés dans le tableau 7.

Ni l'hypergammaglobulinémie, la positivité des FR, l'activité de la maladie ou un traitement immunosuppresseur associé étaient associés à la survenue de RTX-HACA

### **Traitement par Ofatumumab chez 3 patients atteints de SSp immunisés au RTX**

Trois patients atteints de SSp (deux avec une vascularite cryoglobulinémique - dont un associée à un lymphome du MALT - et un patient avec un lymphome au MALT) immunisés contre le RTX ont été traités avec de l'Ofatumumab (OFA) comme traitement anti CD20 alternatif. Deux de ces patients avaient présenté une réaction tardive sévère à la perfusion de RTX et le troisième avait eu une perte d'efficacité au RTX. Le nombre médian de perfusion de RTX avant traitement par OFA était de 3 [2 - 4]. Compte tenu de la gravité de la maladie et de la présence de lymphome MALT dans 2 cas, les trois patients avaient un traitement associé (cyclophosphamide, chlorambucil ou bendamustine). Les perfusions d'OFA ont été bien tolérées chez les 3 patients. La rémission clinique a été obtenue chez les 3 patients dès le premier cycle. La cryoglobulinémie a disparu chez les deux patients atteints de vascularite cryoglobulinémique. Une déplétion B complète a été obtenue pour tous. Une rechute est survenue chez 2 patients, ils ont été retraités avec l'OFA en association avec la fludarabine ou l'azathioprine et une nouvelle rémission a été obtenue (tableau 8).

**Tableau 7 - Facteurs prédictifs d'HACA contre RTX (RTX-HACA) pour les 62 patients testés pour RTX-HACA**

	Patients ayant bénéficié d'une recherche de RTX-HACA (n = 62)			
	RTX-HACA positifs (n = 14)	RTX-HACA négatifs (n = 48)	Analyse univariée	Analyse multivariée p-value, OR [95% CI]
<b>Age</b>	50.5 [25 - 65]	61,5 [22 - 85] *	p = 0.002	NS
<b>Durée d'évolution de la maladie</b>	12 [2 - 21]	10 [1 - 34]	p = 0.45	-
<b>Sexe féminin</b>	12 (85.7%)	40 (83.3%)	p=1	-
<b>Groupe ethnique</b>				
Caucasien	6 (42.8%)	40 (83.3%) *	p=0.004	-
Africain	8 (57.1%)	2 (4.2%) *	p<0,001	p<0.001, OR=9.25 [5.08 – 302.12]
Asiatique	0 (0%)	6 (12.5%)	p=0.32	-
<b>Caractéristiques de la maladie</b>				
<b>PR</b>	3 (21.4%)	32 (66.7%) *	p=0.004	-
Autres sMAI	11 (78.6%)	16 (33.3%) *	p=0.004	p=0.026, OR=5.35 [1.43 – 54.75]
SSp	5 (35.7%)	9 (18.8%)	p=0.273	-
LED	5 (35.7%)	4 (8.3%) *	p=0.02	-
<b>Anticorps à la première perfusion de RTX</b>				
AAN chez les PR/autres sMAI	1 (33.3%) / 11 (100%)	8 (25.0%) / 14 (87.5%)	p=1 / p=0.50	-
SSA chez les PR/autres sMAI	1 (33.3%) / 10 (90.1%)	1 (3.1%) / 8 (50.0%) *	p=0.17 / p=0.04	-
FR chez les PR/autres sMAI	4 (36.4%) / 2 (66.6%)	27 (84.4%) / 7 (43.7%)	p=0.44 / p=0.065	-
Anti-CCP chez les PR/autres sMAI	2 (66.6%) / 0 (0%)	25 (78.1%) / 2 (12.5%)	p=0.55 / p=0.50	-
<b>Raison du dosage des RTX-HACA</b>				



Réaction lors de la première perfusion	0 (0%)	4 (8.3%)	p=0.565	-
Réaction à partir de la deuxième perfusion	11 (78.6%)	8 (16.7%) *	p<0,001	-
Perte de réponse clinique	2 (14.2%)	21 (43.7%)	p=0.10	-
Long intervalle entre deux cycles de RTX	1 (7.1%)	6 (12.5%)	p=1	-
<b>Activité de la maladie à la première perfusion</b>				
ESSDAI médian pour les SSp	13.5 [7 - 36]	17 [4 - 40]	p = 0.64	-
SLEDAI médian pour les LED	11 [5 - 19]	11.5 [5 - 16]	p = 1	-
DAS28 médian pour les PR	4.3 [4.2 - 6.4]	4.6 [2.7 - 7.7]	p = 0.86	-
<b>Caractéristiques des perfusions de RTX</b>				
Délai médian entre les perfusions (mois)	7.5 [0.5 - 61]	8 [0.25 - 36]	p=0.61	-
Doses de RTX par perfusion			p=0.441	-
1000mg	10 (71.4%)	40 (83.3%)		-
autre	4 (28.5%)	8 (16.7%)		-
Traitement par HCQ associé	3 (21.4%)	4 (8.3%)	p=0.184	-
Traitement immunosuppresseur associé	9 (64.3%)	28 (58.3%)	p=0.764	-
MTX	5 (35.7%)	24 (50%)	p=0.380	-
Autre	4 (28.6%)	4 (8.3%)	p=0.070	-

Les résultats sont présentés en nombre (%) ou en médiane [intervalle]. \* Différence statistiquement significative entre les groupes A et B ou C et D avec  $P < 0.05$ . Anti-CCP: anti-peptides cycliques citrullinés; AAN : anticorps anti-nucléaires ; FR : facteur rhumatoïde ; HCQ : hydroxychloroquine; LED : lupus érythémateux disséminé ; sMAI : maladie auto-immune systémique; MTX: méthotrexate; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SSp: Syndrome de Gougerot Sjögren primitif; RTX : Rituximab ; RTX-HACA : anticorps humains anti-chimériques contre le RTX

**Tableau 8 – Caractéristiques des 3 patients atteints de SSp traités par Ofatumumab**

Patient	Manifestations à l'introduction du traitement par OFA	Anticorps / Score de Chilshom et Mason	Motif ayant conduit à changer du RTX à l'OFA	Séquence thérapeutique et traitements associés	Efficacité sur les symptômes systémiques (O/N) / sur le lymphome (O/N) / sur l'ESSDAI (avant/après)	Obtention déplétion B complète	Rechute après traitement par OFA (oui/non) / symptômes à la rechute	Retraitement par OFA après rechute (oui/non) / délai entre les deux lignes d'OFA (mois)	Séquence thérapeutique de la deuxième ligne d'OFA et traitements associés	Efficacité de la deuxième ligne d'OFA sur les symptômes systémiques (O/N) / sur le lymphome (O/N) / sur l'ESSDAI (avant/après)
1	VC type II	SSA/SSB/III	Perte d'efficacité du RTX	300mg x 1 puis 1 g par mois x 6 CTX 600mg/m <sup>2</sup> + MP 80 mg	Oui / NA ESSDAI (24/15)	Oui	Oui / CV (purpura /NP)	Oui / 10	1 g par mois x 6 AZA + PND 5 mg	Oui / NA ESSDAI (27/18)
2	VC type II + MALT	SSA/SSB/IV	Réaction à la perfusion de RTX	1 g par mois x 8 CHL 8mg/m <sup>2</sup> + MP 100 mg	Oui / Oui ESSDAI (24/3)	Oui	Oui / CV + MALT (MPGN / colite ulcérée)	Oui / 14	1 g par mois x 8 FDR 40mg/m <sup>2</sup> + MP 100 mg	Oui / Oui ESSDAI (32/3)
3	MALT	SSA/IV	Réaction à la perfusion de RTX	1g par mois x 4 B 90mg/m <sup>2</sup>	Oui / Oui ESSDAI (14/4)	Oui	Non / NA	NA	NA	NA

AZA: azathioprine; B : bendamustine; CTX: cyclophosphamide; CHL: chlorambucil; FDR: fludarabine; HCQ: hydroxychloroquine; MALT : *muco-associated lymphoid tissue lymphoma*; MP: méthylprednisone; MPGN: glomérulonéphrite membranoproliférative; MP: méthylprednisolone; NA: non applicable; NP: neuropathie périphérique; OFA: ofatumumab; RTX : rituximab; VC : vascularite cryoglobulinémique.

## Discussion

---

Dans cette étude rétrospective portant sur près de 200 patients traités par RTX pour une PR ou une autre sMAI, nous avons montré que le taux de RTX-HACA était plus élevé chez les patients présentant des sMAI que chez les patients atteints de PR et qu'il était associé à une origine africaine. Plus des trois quarts des patients atteints de RTX-HACA ont présenté des réactions à la deuxième perfusion de RTX ou aux perfusions ultérieures (jamais observés à la première perfusion) et que ces patients immunisés peuvent être traités en toute sécurité avec un autre anticorps anti-CD20.

Les raisons pour lesquelles le taux d'immunisation est plus élevé dans les autres cas de sMAI que dans la PR ne sont pas claires. Un rapport précédent avait souligné l'hypergammaglobulinémie sévère en tant que facteur de risque possible de survenue de maladie sérique après une perfusion de RTX (77). Des hypothèses ont été formulées sur la formation possible de complexes facteur rhumatoïde-RTX pouvant entraîner une maladie sérique (121). Dans notre étude, ni l'hypergammaglobulinémie, la présence de FR, l'activité de la maladie ou l'association à un traitement immunosuppresseur associé n'étaient associés à la présence de RTX-HACA.

Outre le type de maladie, l'autre facteur prédictif important de la présence d'HACA était l'origine africaine (57,1% vs 4,2%  $p < 0,001$ , OR ajusté = 9,25 [5,08 - 302,12]). À notre connaissance, l'origine ethnique n'a jamais été impliquée en tant que facteur de risque de l'HACA avec d'autres produits biologiques. Les patients africains atteints de LED et probablement de SSp sont connus pour avoir une maladie plus grave. Il est connu que des facteurs génétiques peuvent être associés aux HACA et que certains polymorphismes dans le gène BAFF augmentant l'activité des cellules B ou dans le gène NCR3 augmentant la réponse immunitaire sont plus fréquents chez les patients d'origine africaine. Le jeune âge a été identifié comme un autre facteur prédictif d'immunisation au RTX. À notre connaissance, cela n'a jamais été rapporté dans des études précédentes.

Un résultat frappant de cette étude est la fréquence d'association entre les réactions à partir de la 2ème perfusion (première perfusion de RTX exclue) et la présence de RTX-HACA: 11 patients sur 14. Les principaux symptômes cliniques étaient les éruptions cutanées urticariennes, la fièvre et les douleurs abdominales. Celles ci survenaient après une médiane de deux perfusions de RTX et, chose importante, ces réactions ne sont jamais survenues lors de la première perfusion de RTX. Elles doivent être différenciées des réactions à la première perfusion qui sont probablement dues à la libération de cytokines. Il est intéressant de noter que les réactions aux perfusions (hors première perfusion) ont été la cause des tests de l'HACA chez 19 patients et que 11/19 étaient positifs pour RTX-HACA. À l'inverse, aucun des 4 patients ayant présenté une réaction à la première perfusion n'était positif pour RTX-HACA. Le mécanisme de ces réactions aux deuxième perfusions et ultérieures est probablement proche de la maladie sérique, ce qui est soutenu par la présence d'HACA. Il faut noter que chez les patients présentant ce type de réactions les RTX-HACA peuvent être indétectables en raison de la quantité excessive d'antigène consommant totalement les anticorps. Cela souligne la nécessité de répéter le dépistage du RTX-HACA après la phase aiguë (84). En 2015, 33 cas de maladie sérique signalés dans la littérature ont été analysés (11). L'âge moyen de présentation était de  $39,1 \pm 17,5$  ans avec une prépondérance féminine ( $n = 23, 76,67\%$ ). La majorité des cas étaient associés à une affection rhumatologique sous-jacente et le plus souvent au syndrome de Sjögren. La triade classique de la maladie sérique (fièvre, éruption cutanée et arthralgie) et a été rapportée dans 16 cas (48,5%). Les manifestations cliniques étaient très proches de celles présentées par nos patients. Les anomalies biologiques observées chez nos patients étaient une thrombopénie, une CRP élevée, une cytolyse et / ou une cholestase. Jusqu'à présent, le lien entre présence d'HACA et les réactions aux perfusions a été mis en évidence avec l'infliximab, mais pas avec les autres agents anti-TNF ou les produits biologiques (104,122). Il est intéressant de noter que l'infliximab et le RTX sont des anticorps chimériques et les réactions à la perfusion pourraient être liées à la réactivité de l'HACA contre un épitope chimérique dans les deux cas.

Cette étude a plusieurs limites. Tout d'abord, c'est une rétrospective. Grâce au recueil d'information systématique par la pharmacie de tous les patients traités par RTX et connaissant grâce à cela dans tous les cas l'indication du traitement, nous sommes certains d'avoir collecté tous les cas traités avec ce médicament pour une sMAI au cours des 5 dernières années dans notre hôpital. En tant que centre de référence français, nous avons pu

traiter certains cas graves de sMAI, permettant ainsi d'étudier 75 patients dans cette situation. La principale limite est que le dosage de l'HACA n'a été administré qu'à 62 des 199 patients traités et, bien entendu, dans certaines circonstances cliniques spécifiques. Cette étude ne permet donc pas de déterminer le pourcentage de RTX-HACA chez tous les patients traités par RTX. Cependant, comme les tests de dépistage des RTX-HACA ont été effectués à une fréquence comparable dans la PR (28%) et dans d'autres formes d'MAIs (36%), et dans la mesure où ils ont été effectués dans tous les cas de réactions à la deuxième perfusion ou aux ultérieures, ce biais n'interfère probablement pas avec le facteur principal messages de notre travail: un taux plus élevé d'RTX-HACA dans les LED et les SSp que dans la PR et le lien entre RTX-HACA et les réactions au RTX à partir de la 2eme perfusion.

Dans cette étude, nous rapportons 3 cas de patients atteints de SSp traités par OFA en tant que traitement alternatif anti-CD20. Il n'y a pas eu de rechute des réactions à la perfusion, ce qui confirme le fait que les RTX-HACA étaient dirigés contre un épitope chimérique de RTX non présent dans l'OFA. Il y avait une déplétion significative des cellules B et une diminution des scores ESSDAI chez tous les patients ainsi qu'une négativation de la cryoglobulinémie chez 2 d'entre eux. Fait intéressant, la sécheresse déclarée par un patient a été améliorée sous traitement par OFA. L'OFA a déjà été rapporté comme traitement anti CD20 efficace dans plusieurs sMAI (13-15) et semble être une alternative prometteuse du traitement anti B chez ces patients immunisés contre le RTX. Des rapports de cas précédents décrivaient l'OFA comme un traitement sûr et efficace dans différentes maladies auto-immunes. Cependant, à notre connaissance, aucun cas antérieur d'OFA n'avait été rapporté pour le traitement de manifestations systémiques de SSp.

## Résumé

---

### **Objectifs:**

La fréquence et les conséquences des anticorps anti-médicaments contre le rituximab (RTX-HACA) sont mal connues dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et encore moins dans les autres maladies auto-immunes systémiques (sMAI). Notre objectif était d'évaluer la fréquence, les conséquences et les facteurs prédictifs des RTX-HACA dans la PR et les autres sMAI.

### **Méthodes:**

Tous les patients traités par rituximab (RTX) de 2012 à 2017 dans notre centre de référence tertiaire de maladies auto-immunes systémiques présentant une PR ou une autre sMAI ont été étudiés rétrospectivement. Les patients pour qui une recherche de RTX-HACA a été effectuée ont été identifiés.

### **Résultats:**

199 patients ont été traités par RTX (n=124 PR et n=75 autres sMAI). Parmi les 62 patients (31,1%) pour qui les RTX-HACA ont été dosés, la fréquence de ceux-ci étaient de 2,4% et 14,7% dans la PR et dans les sMAI respectivement (p=0,0026). La majorité des patients immunisés avaient présenté des réactions à partir de la deuxième perfusion de RTX (11 patients sur les 14 immunisés) ou une perte d'efficacité (2/14). Les facteurs prédictifs d'immunisation étaient d'avoir une PR plutôt qu'une autre sMAI (78,6% vs 21,4%, p=0,026, OR ajusté=5,35[1.43 – 54.75] et l'origine africaine (57,1% vs 4,2%, p<0,001, OR ajusté=9,25 [5,08 – 302,12]). Un traitement immunosuppresseur associé n'était pas protecteur contre l'immunisation. Trois patients immunisés contre le RTX présentant un syndrome de Gougerot Sjögren primitif (SSp) ont été retraités par ofatumumab (OFA) avec obtention d'une rémission complète de leur maladie.

### **Conclusion:**

L'immunisation au RTX est plus fréquente dans les autres sMAI que dans la PR. La recherche de RTX-HACA doit être effectuée chez les patients présentant des réactions aux perfusions ou une perte d'efficacité du RTX et ceci particulièrement s'ils sont d'origine africaine. Les patients immunisés pourraient être traités de manière efficace par ofatumumab.

## Conclusion

---

Les lymphocytes B sont des acteurs importants dans les maladies auto-immunes. Le RTX, anticorps monoclonal anti-CD20 ciblant les lymphocytes B est devenu au cours des 2 dernières décennies une arme thérapeutique très intéressante dans le traitement des maladies auto-immunes. Son efficacité a été prouvée dans des essais thérapeutiques pour la PR et les vascularites à ANCA, où il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché. Dans le LED, bien que les essais thérapeutiques n'aient pas été concluants, en raison des nombreuses études ouvertes suggérant son efficacité ainsi que les opinions d'experts, il est resté recommandé par les guidelines européennes et américaines pour le traitement des LED réfractaires. Son efficacité est également reconnue pour les vascularites cryoglobulinémiques, cependant pour les autres maladies auto-immunes elle reste discutée. Il pourrait être efficace pour certaines atteintes systémiques des SSp et dans certaines formes de myosites mais son utilisation doit être limitée à des décisions prises de manière collégiale.

Les réactions aux perfusions sont un des effets secondaires possibles lors d'un traitement par RTX. Celles-ci peuvent être liées à plusieurs mécanismes : des réactions précoces par relargage cytokinique, des mécanismes hypersensibilité immédiate, ou des réactions plus tardives par hypersensibilité retardée due à des complexes RTX/anticorps anti biomédicaments qui induisent une maladie sérique. Les réactions au RTX ont des symptômes cliniques variés et similaires ce qui les rend parfois difficile à les différencier. C'est par l'intermédiaire du délai d'apparition des symptômes et par la chronologie par rapport aux perfusions de RTX que l'on pourra les distinguer. Le dosage des anticorps anti-RTX permet également d'étayer le diagnostic de réaction d'hypersensibilité retardée, bien que ceux-ci soient parfois absents dans la maladie sérique, soulignant toute la difficulté de ce diagnostic. Il faut dans ce cas penser à les redoser à distance, les anticorps pouvant être liés au médicament toujours présent dans le sérum, les rendant indosables.

L'immunisation au RTX, par l'intermédiaire de la production d'anticorps anti-RTX est une problématique, non seulement du fait de sa fréquence élevée, mais également en raison des manifestations sévères, fois engageant le pronostic vital. Elle entraîne également une perte

d'efficacité et une déplétion incomplète des lymphocytes B. Il s'agit parfois du seul signe d'immunisation.

Les mécanismes conduisant à la production des HACA au RTX ne sont pas clairs. L'étude présentée ci dessus a permis de mettre en évidence une fréquence d'immunisation plus faible dans la PR et que dans les autres MAIs (8,6% vs 40,7%). Cette différence observée dans la fréquence d'immunisation n'est pas élucidée. Malgré des hypothèses formulées telles que l'hypergammaglobulinémie et la présence de FR notre étude n'a pas établi de lien entre eux. Cependant, dans les résultats de notre étude, il semblerait que les patients d'origine africaine soient plus à risque d'immunisation, soulevant la possibilité d'une composante génétique dans le développement des HACA au RTX.

En cas de réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée à la perfusion, il peut être judicieux de proposer une alternative thérapeutique. Si de nombreux traitements alternatifs sont disponibles dans la PR, peu d'alternatives thérapeutiques sont disponibles dans le traitement des autres maladies auto-immunes systémiques. La dernière génération d'anti-CD20, avec l'OFA en tête de ligne, semble être efficace pour certaines maladies auto-immunes telles que la PR. Cette nouvelle génération d'anti-CD20 pourrait offrir un meilleur profil de tolérance en terme d'immunogénicité du fait de l'absence de portion chimérique, ce qui serait particulièrement intéressant pour les autres MAIs qui disposent d'un arsenal thérapeutique restreint en cas d'immunisation au RTX. Des études de cas avaient déjà rapporté l'efficacité de l'OFA dans les autres MAIs telles que le LED, mais aucune n'avait rapporté son efficacité pour les SSp immunisés au RTX. L'étude présentée au cours de ce travail apporte des données supplémentaires pour le traitement des SSp systémiques pour lequel les options thérapeutiques sont minces et discutées. Cependant des études supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer nos observations.



## BIBLIOGRAPHIE

---

### Publications

1. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A., Schechtman J., Szczepanski L., Kavanaugh A., 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(5):1390- 400.
2. Gottenberg J.-E., Guillevin L., Lambotte O., Combe B., Allanore Y., Cantagrel A., et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):913- 20.
3. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum.* déc 2007;56(12):3896- 908.
4. Sethu S, Govindappa K, Alhaidari M, Pirmohamed M, Park K, Sathish J. Immunogenicity to biologics: mechanisms, prediction and reduction. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* oct 2012;60(5):331- 44.
5. Moots RJ, Xavier RM, Mok CC, Rahman MU, Wen-Chan Tsai, Al-Maini MH, et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study. *PloS One.* 2017;12(4):e0175207.
6. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FKL, Roodenburg JLN, Wolbink GJ, Mansour K, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum.* sept 2005;52(9):2740- 50.
7. Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J., Shanahan J.C., Latinis K.M., Oates J.C., et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):222- 33.
8. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum.* août 2004;50(8):2580- 9.
9. Schmidt E, Hennig K, Mengede C, Zillikens D, Kromminga A. Immunogenicity of rituximab in patients with severe pemphigus. *Clin Immunol Orlando Fla.* sept 2009;132(3):334- 41.
10. Karmacharya P., Poudel D.R., Pathak R., Donato A.A., Ghimire S., Giri S., et al. Rituximab-induced serum sickness: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(3):334- 40.
11. McAdoo SP, Bedi R, Tarzi R, Griffith M, Pusey CD, Cairns TD. Ofatumumab for B cell depletion therapy in ANCA-associated vasculitis: a single-centre case series. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2016;55(8):1437- 42.
12. Speth F, Hinze C, Häfner R. Combination of ofatumumab and fresh frozen plasma in hypocomplementemic systemic lupus erythematosus: a case report. *Lupus.* juill 2018;27(8):1395- 6.
13. Masoud S., McAdoo S.P., Bedi R., Cairns T.D., Lightstone L. Ofatumumab for B cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab. *Rheumatol U K.* 2018;57(7):1156- 61.

14. Haarhaus ML, Svenungsson E, Gunnarsson I. Ofatumumab treatment in lupus nephritis patients. *Clin Kidney J.* août 2016;9(4):552- 5.
15. Thornton CC, Ambrose N, Ioannou Y. Ofatumumab: a novel treatment for severe systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl.* mars 2015;54(3):559- 60.
16. Karageorgas T, Zomas A, Kazakou P, Katsimbri P, Mantzourani M, Boumpas D. Successful treatment of life-threatening autoimmune haemolytic anaemia with ofatumumab in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl.* nov 2016;55(11):2085- 7.
17. Huang A, Madan RK, Levitt J. Future therapies for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond. *J Am Acad Dermatol.* avr 2016;74(4):746- 53.
18. Chen LY, Shah R, Cwynarski K, Lambert J, McNamara C, Mohamedbhai SG, et al. Ofatumumab is a feasible alternative anti-CD20 therapy in patients intolerant of rituximab. *Br J Haematol.* 24 janv 2018;
19. Crowley MP, McDonald V, Scully M. Ofatumumab for TTP in a Patient with Anaphylaxis Associated with Rituximab. *N Engl J Med.* 04 2018;378(1):92- 3.
20. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* juin 2011;70(6):909- 20.
21. Taylor RP, Lindorfer MA. Drug insight: the mechanism of action of rituximab in autoimmune disease--the immune complex decoy hypothesis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* févr 2007;3(2):86- 95.
22. Nadler LM, Ritz J, Hardy R, Pesando JM, Schlossman SF, Stashenko P. A unique cell surface antigen identifying lymphoid malignancies of B cell origin. *J Clin Invest.* janv 1981;67(1):134- 40.
23. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JCW. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. *Rheumatol Oxf Engl.* avr 2007;46(4):626- 30.
24. Roll P, Dörner T, Tony H-P. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum.* juin 2008;58(6):1566- 75.
25. Breedveld F, Agarwal S, Yin M, Ren S, Li NF, Shaw TM, et al. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. *J Clin Pharmacol.* sept 2007;47(9):1119- 28.
26. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 17 juin 2004;350(25):2572- 81.
27. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, 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.* sept 2006;54(9):2793- 806.
28. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, A. J. Racewicz, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis.* sept 2010;69(9):1629- 35.
29. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay J-L, Carreño L, Armstrong G, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatol Oxf Engl.* sept 2010;49(9):1683- 93.
30. Emery P, Mease PJ, Rubbert-Roth A, Curtis JR, Müller-Ladner U, Gaylis NB, et al. Retreatment with rituximab based on a treatment-to-target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pooled

- analysis. *Rheumatol Oxf Engl*. déc 2011;50(12):2223- 32.
31. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 15 juill 2010;363(3):221- 32.
  32. Jones RB, Furuta S, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. juin 2015;74(6):1178- 82.
  33. Khan A, Lawson CA, Quinn MA, Isdale AH, Green MJ. Successful Treatment of ANCA-Negative Wegener's Granulomatosis with Rituximab. *Int J Rheumatol*. 2010;2010:846063.
  34. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, Ehrenstein M, Isenberg DA. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann Rheum Dis*. sept 2007;66(9):1259- 62.
  35. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum*. août 2004;50(8):2580- 9.
  36. Turner-Stokes T, Lu TY, Ehrenstein MR, Giles I, Rahman A, Isenberg DA. The efficacy of repeated treatment with B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: an evaluation. *Rheumatol Oxf Engl*. août 2011;50(8):1401- 8.
  37. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. janv 2010;62(1):222- 33.
  38. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. avr 2012;64(4):1215- 26.
  39. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum*. août 2010;62(8):2458- 66.
  40. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. févr 2008;67(2):195- 205.
  41. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. nov 2012;71(11):1771- 82.
  42. Jiang B, Li T, Guo L, Shen H, Ye S, Chen S. Efficacy and Safety of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren Syndrome Patients With Refractory Thrombocytopenia: A Retrospective Study of 21 Cases. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. août 2015;21(5):244- 50.
  43. Jackson AE, Mian M, Kalpadakis C, Pangalis GA, Stathis A, Porro E, et al. Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue of the Salivary Glands: A Multicenter, International Experience of 248 Patients (IELSG 41). *The Oncologist*. oct 2015;20(10):1149- 53.
  44. Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A, Baimpa E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)*. janv 2012;91(1):1- 9.
  45. St Clair EW, Levesque MC, Prak ETL, Vivino FB, Alappatt CJ, Spychala ME, et al.

- Rituximab therapy for primary Sjögren's syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis. *Arthritis Rheum.* avr 2013;65(4):1097- 106.
46. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, Ikeda K, Pease CT, Hamburger J, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis.* nov 2008;67(11):1541- 4.
  47. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot J-M, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 18 févr 2014;160(4):233- 42.
  48. Gottenberg J-E, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis.* juin 2013;72(6):1026- 31.
  49. Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, Benedetto P, Ruscitti P, Berardicurti O, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study. *Arthritis Res Ther.* 30 oct 2013;15(5):R172.
  50. Cornec D, Jousse-Joulin S, Costa S, Marhadour T, Marcorelles P, Berthelot J-M, et al. High-Grade Salivary-Gland Involvement, Assessed by Histology or Ultrasonography, Is Associated with a Poor Response to a Single Rituximab Course in Primary Sjögren's Syndrome: Data from the TEARS Randomized Trial. *PloS One.* 2016;11(9):e0162787.
  51. Fisher BA, Everett CC, Rout J, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, et al. Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjögren's syndrome: results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):412- 6.
  52. Engel P, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Lozano F, Bosch X. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. *Pharmacol Rev.* mars 2011;63(1):127- 56.
  53. Koukoulaki M, Abeygunasekara SC, Smith KGC, Jayne DRW. Remission of refractory hepatitis C-negative cryoglobulinaemic vasculitis after rituximab and infliximab. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* janv 2005;20(1):213- 6.
  54. Pasquet F, Combarous F, Macgregor B, Coppere B, Mausservey C, Ninet J, et al. Safety and efficacy of rituximab treatment for vasculitis in hepatitis B virus-associated type II cryoglobulinemia: a case report. *J Med Case Reports.* 27 janv 2012;6:39.
  55. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, Roccatello D, Scaini P, Sebastiani M, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* nov 2011;11(1):48- 55.
  56. Terrier B, Launay D, Kaplanski G, Hot A, Larroche C, Cathébras P, et al. Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res.* déc 2010;62(12):1787- 95.
  57. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* févr 2013;65(2):314- 24.
  58. Fasano S, Gordon P, Hajji R, Loyo E, Isenberg DA. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. *Rheumatol Oxf Engl.* 2017;56(1):26- 36.
  59. Jordan S, Distler JHW, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis.* juin 2015;74(6):1188- 94.
  60. Smith V, Van Praet JT, Vandooren B, Van der Cruyssen B, Naeyaert J-M, Decuman S, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis.* janv 2010;69(1):193- 7.
  61. Gottenberg J-E, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk

- factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* sept 2010;62(9):2625- 32.
62. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol.* mars 2010;37(3):558- 67.
  63. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, Cohen S, Keystone E, Matteson EL, et al. Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* déc 2009;68(12):1894- 7.
  64. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum.* sept 2012;64(9):3043- 51.
  65. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 15 juin 2018;6(1):56.
  66. Agarwal A, Vieira CA, Book BK, Sidner RA, Fineberg NS, Pescovitz MD. Rituximab, anti-CD20, induces in vivo cytokine release but does not impair ex vivo T-cell responses. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2004;4(8):1357- 60.
  67. Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metastasis Rev.* 1999;18(4):465- 71.
  68. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* août 1998;16(8):2825- 33.
  69. Doan T, Massarotti E. Rituximab. *Drugs Today Barc Spain* 1998. déc 2005;41(12):785- 97.
  70. Yang BC, Castells MC. Rituximab hypersensitivity and desensitization: a personalized approach to treat cancer and connective tissue diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 16 mars 2019;
  71. Della-Torre E, Conti A, Berti A, Yacoub MR, Alessio M. Rituximab hypersensitivity in IgG4-related disease: successful desensitization in a patient with IgG4 rheumatoid factor. *Int J Rheum Dis.* févr 2017;20(2):276- 9.
  72. Ataca P, Atilla E, Kendir R, Bavbek S, Ozcan M. Successful desensitization of a patient with rituximab hypersensitivity. *Case Rep Immunol.* 2015;2015:524507.
  73. Bielory L, Gascon P, Lawley TJ, Young NS, Frank MM. Human serum sickness: a prospective analysis of 35 patients treated with equine anti-thymocyte globulin for bone marrow failure. *Medicine (Baltimore).* janv 1988;67(1):40- 57.
  74. Todd DJ, Helfgott SM. Serum sickness following treatment with rituximab. *J Rheumatol.* févr 2007;34(2):430- 3.
  75. Levine TD, Pestronk A. IgM antibody-related polyneuropathies: B-cell depletion chemotherapy using Rituximab. *Neurology.* 12 mai 1999;52(8):1701- 4.
  76. Karmacharya P, Poudel DR, Pathak R, Donato AA, Ghimire S, Giri S, et al. Rituximab-induced serum sickness: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2015;45(3):334- 40.
  77. Finger E, Scheinberg M. Development of serum sickness-like symptoms after rituximab infusion in two patients with severe hypergammaglobulinemia. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* avr 2007;13(2):94- 5.
  78. Isoda A, Ishikawa T, Sato N, Miyazawa Y, Matsumoto M, Sawamura M. Repeated rituximab-induced serum sickness with anaphylaxis. *Rinsho Ketsueki.* 2016;57(6):771- 3.
  79. Sène D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Musset L, Cacoub P. Rituximab may form a complex with IgMkappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. *Arthritis Rheum.* déc 2009;60(12):3848- 55.

80. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FKL, Roodenburg JLN, Wolbink GJ, Mansour K, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum.* sept 2005;52(9):2740- 50.
81. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W, Leeaphorn N, Griger DT. Rituximab-induced serum sickness in overlapping syndrome between sjögren syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* sept 2013;19(6):360.
82. Le Guenno G, Ruivard M, Charra L, Philippe P. Rituximab-induced serum sickness in refractory immune thrombocytopenic purpura. *Intern Med J.* févr 2011;41(2):202- 5.
83. Kumar A, Khamkar K, Gopal H. Serum sickness and severe angioedema following rituximab therapy in RA. *Int J Rheum Dis.* févr 2012;15(1):e6-7.
84. D'Arcy CA, Mannik M. Serum sickness secondary to treatment with the murine-human chimeric antibody IDEC-C2B8 (rituximab). *Arthritis Rheum.* juill 2001;44(7):1717- 8.
85. Scherlinger M, Schaefferbeke T, Truchetet M-E, Fédération Hospitalo Universitaire ACRONIM. Serum sickness-like disease after switching to biosimilar infliximab. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 nov 2017;56(11):2032- 4.
86. Grillo-López AJ, White CA, Varns C, Shen D, Wei A, McClure A, et al. Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Semin Oncol.* oct 1999;26(5 Suppl 14):66- 73.
87. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FKL, Roodenburg JLN, Wolbink GJ, Mansour K, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum.* sept 2005;52(9):2740- 50.
88. Grillo-López AJ, White CA, Varns C, Shen D, Wei A, McClure A, et al. Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Semin Oncol.* oct 1999;26(5 Suppl 14):66- 73.
89. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* août 1998;16(8):2825- 33.
90. Kumar A., Khamkar K., Gopal H. Serum sickness and severe angioedema following rituximab therapy in RA. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(1):e6- 7.
91. Bartelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JWR, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA.* 13 avr 2011;305(14):1460- 8.
92. Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. Golimumab for Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med.* 20 mars 2019;8(3).
93. Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* déc 2013;72(12):1947- 55.
94. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* août 2017;31(4):299- 316.
95. Bartelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JWR, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA.* 13 avr 2011;305(14):1460- 8.
96. Quistrebert J, Hässler S, Bachelet D, Mbogning C, Musters A, Tak PP, et al. Incidence and risk factors for adalimumab and infliximab anti-drug antibodies in rheumatoid arthritis: A European retrospective multicohort analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 12 oct 2018;

97. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis.* mai 2010;69(5):817- 21.
98. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, van Schaardenburg D, Stapel SO, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis.* févr 2011;70(2):284- 8.
99. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis.* nov 2012;71(11):1914- 5.
100. Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CEM, Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatol Oxf Engl.* févr 2014;53(2):213- 22.
101. van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* mars 2013;9(3):164- 72.
102. Krieckaert CL, Jamnitski A, Nurmohamed MT, Kostense PJ, Boers M, Wolbink G. Comparison of long-term clinical outcome with etanercept treatment and adalimumab treatment of rheumatoid arthritis with respect to immunogenicity. *Arthritis Rheum.* déc 2012;64(12):3850- 5.
103. van Schie KA, Hart MH, de Groot ER, Kruithof S, Aarden LA, Wolbink GJ, et al. The antibody response against human and chimeric anti-TNF therapeutic antibodies primarily targets the TNF binding region. *Ann Rheum Dis.* janv 2015;74(1):311- 4.
104. van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, Stigter van Walsum M, de Groot ER, Wolbink G, et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* févr 2007;66(2):253- 6.
105. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 13 févr 2003;348(7):601- 8.
106. Wincup C, Menon M, Smith E, Schwartz A, Isenberg D, Jury EC, et al. Presence of anti-rituximab antibodies predicts infusion-related reactions in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 28 mars 2019;annrheumdis-2019-215200.
107. O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2014;20(1):1- 6.
108. Du FH, Mills EA, Mao-Draayer Y. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Auto- Immun Highlights.* 16 nov 2017;8(1):12.
109. Zhang B. Ofatumumab. *mAbs.* août 2009;1(4):326- 31.
110. Taylor PC, Quattrocchi E, Mallett S, Kurrasch R, Petersen J, Chang DJ. Ofatumumab, a fully human anti-CD20 monoclonal antibody, in biological-naïve, rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis.* déc 2011;70(12):2119- 25.
111. Quattrocchi E, Østergaard M, Taylor PC, van Vollenhoven RF, Chu M, Mallett S, et al. Safety of Repeated Open-Label Treatment Courses of Intravenous Ofatumumab, a Human Anti-CD20 Monoclonal Antibody, in Rheumatoid Arthritis: Results from Three Clinical Trials. *PloS One.* 2016;11(6):e0157961.
112. Østergaard M, Baslund B, Rigby W, Rojkovich B, Jorgensen C, Dawes PT, et al. Ofatumumab, a human anti-CD20 monoclonal antibody, for treatment of rheumatoid arthritis with an inadequate response to one or more disease-modifying antirheumatic drugs: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I/II study. *Arthritis Rheum.* août

2010;62(8):2227- 38.

113. Masoud S, McAdoo SP, Bedi R, Cairns TD, Lightstone L. Ofatumumab for B cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab. *Rheumatol Oxf Engl*. 19 mars 2018;

114. Md Yusof MY, Shaw D, El-Sherbiny YM, Dunn E, Rawstron AC, Emery P, et al. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. nov 2017;76(11):1829- 36.

115. Emery P, Rigby W, Tak PP, Dörner T, Olech E, Martin C, et al. Safety with ocrelizumab in rheumatoid arthritis: results from the ocrelizumab phase III program. *PLoS One*. 2014;9(2):e87379.

116. Rigby W, Tony H-P, Oelke K, Combe B, Laster A, von Muhlen CA, et al. Safety and efficacy of ocrelizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a forty-eight-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III trial. *Arthritis Rheum*. févr 2012;64(2):350- 9.

117. Stohl W, Gomez-Reino J, Olech E, Dudler J, Fleischmann RM, Zerbini CAF, et al. Safety and efficacy of ocrelizumab in combination with methotrexate in MTX-naïve subjects with rheumatoid arthritis: the phase III FILM trial. *Ann Rheum Dis*. août 2012;71(8):1289- 96.

118. Tak PP, Mease PJ, Genovese MC, Kremer J, Haraoui B, Tanaka Y, et al. Safety and efficacy of ocrelizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to at least one tumor necrosis factor inhibitor: results of a forty-eight-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III trial. *Arthritis Rheum*. févr 2012;64(2):360- 70.

119. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, Bijl M, Jayne D, Furie RA, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum*. sept 2013;65(9):2368- 79.

120. Ellebrecht CT, Choi EJ, Allman DM, Tsai DE, Wegener WA, Goldenberg DM, et al. Subcutaneous veltuzumab, a humanized anti-CD20 antibody, in the treatment of refractory pemphigus vulgaris. *JAMA Dermatol*. déc 2014;150(12):1331- 5.

121. Sène D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Musset L, Cacoub P. Rituximab may form a complex with IgMkappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. *Arthritis Rheum*. déc 2009;60(12):3848- 55.

122. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 13 févr 2003;348(7):601- 8.

## Documents électroniques

*E-Vidal version 3* [Ressource électronique].

Disponible sur : <http://www.cia.gov/cia/publications/factbook/index.html>



## Résumé

---

### **Objectifs:**

La fréquence et les conséquences des anticorps anti-médicaments contre le rituximab (RTX-HACA) sont mal connues dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et encore moins dans les autres maladies auto-immunes systémiques (sMAI). Notre objectif était d'évaluer la fréquence, les conséquences et les facteurs prédictifs des RTX-HACA dans la PR et les autres sMAI.

### **Méthodes:**

Tous les patients traités par rituximab (RTX) de 2012 à 2017 dans notre centre de référence tertiaire de maladies auto-immunes systémiques présentant une PR ou une autre sMAI ont été étudiés rétrospectivement. Les patients pour qui une recherche de RTX-HACA a été effectuée ont été identifiés.

### **Résultats:**

199 patients ont été traités par RTX (n=124 PR et n=75 autres sMAI). Parmi les 62 patients (31,1%) pour qui les RTX-HACA ont été dosés, la fréquence de ceux-ci étaient de 2,4% et 14,7% dans la PR et dans les sMAI respectivement (p=0,0026). La majorité des patients immunisés avaient présenté des réactions à partir de la deuxième perfusion de RTX (11 patients sur les 14 immunisés) ou une perte d'efficacité (2/14). Les facteurs prédictifs d'immunisation étaient d'avoir une PR plutôt qu'une autre sMAI (78,6% vs 21,4%, p=0,026, OR ajusté=5,35[1.43 – 54.75] et l'origine africaine (57,1% vs 4,2%, p<0,001, OR ajusté=9,25 [5,08 – 302,12]). Un traitement immunosuppresseur associé n'était pas protecteur contre l'immunisation. Trois patients immunisés contre le RTX présentant un syndrome de Gougerot Sjögren primitif (SSp) ont été retraités par ofatumumab (OFA) avec obtention d'une rémission complète de leur maladie.

### **Conclusion:**

L'immunisation au RTX est plus fréquente dans les autres sMAI que dans la PR. La recherche de RTX-HACA doit être effectuée chez les patients présentant des réactions aux perfusions ou une perte d'efficacité du RTX et ceci particulièrement s'ils sont d'origine africaine. Les patients immunisés pourraient être traités de manière efficace par ofatumumab.