



**HAL**  
open science

# Incidence et facteurs de risque d'infections sévères en cas de déficit acquis en immunoglobulines chez des patients traités par Rituximab pour une maladie inflammatoire à médiation immune

Léa Tardivon

► **To cite this version:**

Léa Tardivon. Incidence et facteurs de risque d'infections sévères en cas de déficit acquis en immunoglobulines chez des patients traités par Rituximab pour une maladie inflammatoire à médiation immune. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03237019

**HAL Id: dumas-03237019**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03237019>**

Submitted on 26 May 2021

**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 - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Léa TARDIVON**

le 07/04/2021

**Incidence et facteurs de risque d'infections sévères en cas de déficit  
acquis en immunoglobulines chez des patients traités par Rituximab  
pour une maladie inflammatoire à médiation immune**

Directeur de thèse : Pr Jacques Morel

**JURY**

Président : Monsieur le Professeur Jacques Morel

Assesseurs : Monsieur le Professeur Bernard Combe  
Monsieur le Professeur Philippe Guilpain  
Monsieur le Professeur Cédric Lukas

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Léa TARDIVON**

le 07/04/2021

**Incidence et facteurs de risque d'infections sévères en cas de déficit  
acquis en immunoglobulines chez des patients traités par Rituximab  
pour une maladie inflammatoire à médiation immune**

Directeur de thèse : Pr Jacques Morel

**JURY**

Président : Monsieur le Professeur Jacques Morel

Assesseurs : Monsieur le Professeur Bernard Combe  
Monsieur le Professeur Philippe Guilpain  
Monsieur le Professeur Cédric Lukas

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Française	KLEIN Bernard	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUITER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON berbard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISIER Jean Pierre

### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivier	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

### Docteurs Emérites

PRAT Dominique  
PUJOL Joseph

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

---

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU.PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale

TOUITOU Isabelle

Génétique

VANDE PERRE Philippe

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc

Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>er</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia

Hématologie ; transfusion

ASSENAT Éric

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

AVIGNON Antoine

Nutrition

AZRIA David

Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria

Pédopsychiatrie ; addictologie

BLANC Pierre

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric

Chirurgie viscérale et digestive

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CAMBONIE Gilles

Pédiatrie

CAMU William

Neurologie

CANOVAS François

Anatomie

CAPTIER Guillaume

Anatomie

CARTRON Guillaume

Hématologie ; transfusion

CAYLA Guillaume

Cardiologie

CHANQUES Gérald

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

CORBEAU Pierre

Immunologie

COULET Bertrand

Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DADURE Christophe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAUVILLIERS Yves

Physiologie

DE TAYRAC Renaud

Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DE VOS John

Histologie, embryologie et cytogénétique



DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie



PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Héléne	Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie

SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

#### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

#### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

### PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

**PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**



BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)



ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

---

---

Maitres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

**MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel**

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin

Biochimie et biologie moléculaire

PANABIERES Catherine

Biologie cellulaire

RAVEL Christophe

Parasitologie et mycologie

SCHUSTER-BECK Iris

Physiologie

STERKERS Yvon

Parasitologie et mycologie

THEVENIN-RENE Céline

Immunologie

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

BERGOUGNOUX Anne

Génétique

CHIRIAC Anca

Immunologie

DE JONG Audrey

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DU THANH Aurélie

Dermato-vénéréologie

FITENI Frédéric

Cancérologie ; radiothérapie

GOUZI Farès

Physiologie

HERRERO Astrid

Chirurgie viscérale et digestive

HUBERLANT Stéphanie

Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale

KUSTER Nils

Biochimie et biologie moléculaire

MAKINSON Alain

Maladies infectieuses, Maladies tropicales

PANTEL Aïlix

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie

Thérapeutique; addictologie

ROUBILLE Camille

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

SZABLEWSKY

Anatomie et cytologie pathologiques



**MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

**MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

**Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

CAMPAGNAC Jérômes

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe



**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

---

PERSONNEL ENSEIGNANT

**Maitres de Conférences des Universités**

Maitres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maitres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

---

---

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**PH chargés d'enseignements**

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUROUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe

MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSEY Camille	SENESE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI El Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Hélène	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

# REMERCIEMENTS

A mon président de jury,

**Monsieur le Professeur Jacques Morel**, pour son accompagnement tout au long de l'internat. J'ai beaucoup appris grâce à votre enseignement.

A mes assesseurs,

**Monsieur le Professeur Bernard Combe**, pour m'avoir apporté son expérience, notamment auprès des patients en consultation,

**Monsieur le Professeur Cédric Lukas**, pour avoir participé à ce travail, et pour sa précieuse contribution à ma formation en rhumatologie,

**Monsieur le Professeur Philippe Guilpain**, pour avoir apporté son regard d'interniste à ce travail de thèse.

**A mes chefs de clinique**, Marie, Paulina, Gisèle et Elisabeth, c'était un réel plaisir de travailler avec vous ; et à Hélène Che, Céline Vidal et Claire Daien, avec qui j'ai passé le cap du premier semestre.

**A mes co-internes**, sans lesquels les stages n'auraient pas eu la même saveur ! Et particulièrement à Baptiste, Vincent et Yvan, la super promo de la réforme, félicitations à vous docteurs !

A toute l'équipe de rhumatologie de Lapeyronie avec qui j'ai eu le plaisir de travailler régulièrement ces dernières années, et qui a largement enrichi ma formation, et notamment au docteur Gaël Mouterde, pour m'avoir fait découvrir (et apprécier) les difficultés de l'échographie ostéoarticulaire.

A l'équipe de rhumatologie Nîmoise, en particulier au professeur Cécile Gaujoux-Viala et aux docteurs Françoise Flaisler et Charlotte Hua pour leur bienveillance ; aux équipes du centre Antonin Balmès, en particulier au docteur Priscille Pons ; à l'équipe de la clinique Fontfroide, qui m'a fait découvrir les joies de la rééducation.

Aux rhumatologues alésiens Jean-Camille, Orkia et Salim, pour leur gentillesse et leur pédagogie, vous êtes au top !

**A ma famille, mes parents, Clément**, vous êtes une grande source de motivation.

**A Alexandre**, pour sa présence et son soutien ces dernières années, pour m'avoir aidé à rester motivée et à garder le cap !

A tous ceux qui m'ont épaulé de près ou de loin, mes amis, mes proches, et à ceux qui ont traversé ces études médicales avec moi, pendant l'externat ou l'internat, j'ai une pensée chaleureuse pour vous !

# SOMMAIRE

<b>Table des figures</b> .....	<b>22</b>
<b>Table des tableaux</b> .....	<b>23</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>24</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>25</b>
<i>I. Auto-immunité et traitements ciblés</i> .....	26
1. Système immunitaire .....	26
2. De la perte de tolérance immunologique à la maladie auto-immune .....	32
3. Les biomédicaments pour traiter les maladies inflammatoires à médiation immune .....	35
<i>II. Le rituximab : généralités</i> .....	37
1. Structure et propriétés pharmacodynamiques du rituximab .....	37
2. Rationnel de l'utilisation du rituximab dans les IMID .....	39
3. Indications thérapeutiques du rituximab dans les IMID .....	44
<i>III. Rituximab, risque infectieux et déficit en immunoglobulines</i> .....	47
1. Polyarthrite rhumatoïde et risque d'infection sévère sous rituximab .....	47
2. Risque d'infection sévère sous rituximab dans les IMID (hors PR).....	57
3. Rituximab et hypogammaglobulinémie .....	63
<b>Etude de cohorte rétrospective : risque d'infections sévères en cas de déficit acquis en immunoglobulines sous rituximab</b> .....	<b>70</b>
<i>I. Objectifs</i> .....	70
<i>II. Méthode</i> .....	70
1. Sélection des patients et durée de suivi .....	70
2. Recueil des données .....	72
3. Analyses statistiques .....	75
<i>III. Résultats</i> .....	76
1. Caractéristiques des patients à l'inclusion .....	76
2. Caractéristiques des patients au cours du suivi .....	82
3. Déficiences en immunoglobulines .....	85
4. Facteurs associés à la survenue d'un déficit en immunoglobulines acquis sous rituximab .....	87
5. Incidence des infections sévères .....	91
6. Facteurs associés à la survenue d'une infection sévère.....	92
7. Survenue d'une infection sévère selon le taux d'immunoglobulines .....	97
<i>IV. Discussion</i> .....	103
<i>Conclusion</i> .....	106
<b>SERMENT</b> .....	<b>116</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>117</b>

# TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Principales étapes de différenciation du LB (3) .....	28
Figure 2 - Lymphocyte B : rôle de cellule présentatrice d'antigène (2).....	28
Figure 3 - Maturation du LB immature : formation du BCR (4).....	29
Figure 4 - Schéma des réponses T-dépendantes et T-indépendantes (5) .....	30
Figure 5 - Interaction entre lymphocytes B et T (6).....	31
Figure 6 - Structure chimérique du rituximab (19).....	37
Figure 7 - Expression de CD20 à la surface des lignées B.....	38
Figure 8 - Mécanismes d'action des anti-CD20 (20) .....	39
Figure 9 - Lymphocyte B, environnement cytokinique et sclérodémie (33) .....	43
Figure 10. Flow Chart.....	72
Figure 11. Survie jusqu'à la survenue d'un déficit acquis en immunoglobulines .....	87
Figure 12. Survie cumulée jusqu'à la survenue d'un évènement infectieux sévère (avec censures) .....	91
Figure 13. Survenue d'une infection sévère selon la posologie cumulée de rituximab (courbe de Kaplan Meier, test de Log-Rank) .....	95
Figure 14. Survenue d'une infection sévère chez les patients suivis pour une PR, par rapport aux patients suivis pour une IMID non-PR (courbes de Kaplan Meier, test de Log-Rank) .....	96
Figure 15. Survenue d'une infection sévère selon la présence d'un déficit en Ig (prévalents, acquis ou indatables confondus) à la date de point (courbes de Kaplan Meier, test de Log-Rank).....	98
Figure 16. Survenue d'une infection sévère selon la présence d'un déficit en Ig prévalent, d'un déficit en Ig acquis, ou l'absence de déficit en Ig à la date de point (courbes de Kaplan Meier, test de Log-Rank) .....	99
Figure 17. Survenue d'une infection sévère selon la survenue d'un déficit en Ig acquis sous rituximab, ou l'absence de déficit jusqu'à la date de point (courbes de Kaplan Meier, test de Log-Rank).....	100
Figure 18. Analyse multivariée selon le modèle de Cox (sélection manuelle des covariables).....	102
Figure 19. Analyse multivariée selon le modèle de Cox (sélection automatique des covariables, Forward Stepwise) .....	102

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion .....	77
Tableau 2. Caractéristiques des patients à l'inclusion selon le type d'IMID .....	80
Tableau 3. Données recueillies au cours du suivi.....	82
Tableau 4. Données au cours du suivi selon le type d'IMID.....	84
Tableau 5. Déficit prévalent en immunoglobulines .....	85
Tableau 6. Déficit en immunoglobulines total à la date de point (prévalent, acquis et indatable inclus) .....	86
Tableau 7. Déficit acquis en immunoglobulines (IgG, IgA et/ou IgM).....	86
Tableau 8. Caractéristiques des patients à l'inclusion selon la survenue ou non d'un déficit acquis en immunoglobulines .....	88
Tableau 9. Caractéristiques des patients au cours du suivi selon la survenue ou non d'un déficit acquis en immunoglobulines .....	89
Tableau 10. Répartition des évènements infectieux sévères selon leur point d'appel...	92
Tableau 11. Facteurs associés à la survenue d'un évènement infectieux sévère .....	93
Tableau 12. Taux d'incidences des évènements infectieux sévères selon les taux d'immunoglobulines.....	98



# LISTE DES ABREVIATIONS

---

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ACPA	Anticorps anti-peptides citrullinés
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ( <i>anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies</i> )
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AVC	Accident vasculaire cérébral
BCR	Récepteurs des lymphocytes B ( <i>B cells receptors</i> )
bDMARDs	Biomédicament modifiant l'activité du rhumatisme ( <i>biological disease-modifying antirheumatic drug</i> )
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
csDMARDs	Médicament conventionnel synthétique modifiant l'activité du rhumatisme ( <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug</i> )
DICV	Déficit immunitaire commun variable
DS	Déviation standard
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FR	Facteurs rhumatoïdes
HCQ	Hydroxychloroquine
HLA	Antigène de leucocyte humain ( <i>human leukocyte antigen</i> )
Ig	Immunoglobulines
IL	Interleukines
IMID	Maladie inflammatoire à médiation immune ( <i>immune-mediated inflammatory disease</i> )
IQR	Ecart interquartile ( <i>Interquartile range</i> )
LB	Lymphocyte B
LES	Lupus érythémateux systémique
LT	Lymphocyte T
MAI	Maladie auto-immune
MGUS	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
MTX	Méthotrexate
PA	Patients-années
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
PNN	Polynucléaire neutrophile
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PTI	Purpura thrombopénique immunologique
RCTs	Essais contrôlés randomisés ( <i>randomized controlled trials</i> )
RTX	Rituximab
TCR	Récepteurs des lymphocytes T ( <i>T cells receptors</i> )
TLRs	<i>Toll-like receptors</i>
TNF	Facteur de nécrose tumorale ( <i>tumor necrosis factor</i> )

---

# INTRODUCTION

Le rituximab est un médicament qui a d'abord été utilisé en onco-hématologie, notamment pour le traitement des lymphomes B. Son indication s'est ensuite élargie aux maladies inflammatoires à médiation immune (IMID). Il fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique de certaines d'entre elles. En rhumatologie, Il est utilisé dans le traitement de rhumatismes inflammatoires chroniques tels que la polyarthrite rhumatoïde. Il est aussi employé pour traiter d'autres pathologies inflammatoires qui sont amenées à être suivies par les rhumatologues, de par leurs manifestations ostéo-articulaires.

Le rituximab, via son action de déplétion des lymphocytes B, conduit à un surrisque de complications infectieuses. Des études antérieures ont pu mettre en évidence plusieurs facteurs de risque d'infection sévère, chez les patients traités par rituximab. Parmi ces facteurs de risque, un déficit en immunoglobulines, lorsqu'il est présent avant l'introduction du rituximab, semble majorer l'incidence des infections sévères. Le rituximab peut lui-même causer une hypogammaglobulinémie, de façon inconstante. Il est rationnel de penser que l'apparition d'une hypogammaglobulinémie acquise sous rituximab augmente le risque infectieux. Néanmoins, il existe peu de données dans la littérature à ce sujet. En pratique, la conduite à tenir en cas de déficit en immunoglobulines survenant chez des patients traités par rituximab n'est pas codifiée. Il est donc important de définir dans quelle mesure ce déficit augmente le risque infectieux, et quels sont les autres facteurs de risques chez les patients déficitaires.

Ce travail de thèse comporte plusieurs parties : tout d'abord, une première partie concernant la physiopathologie des maladies inflammatoires à médiation immune et le mécanisme d'action du rituximab pour les traiter, puis une mise au point sur la littérature concernant le risque infectieux et l'hypogammaglobulinémie chez les patients traités par rituximab, et enfin, une étude observationnelle sur une cohorte rétrospective, menée dans le département de rhumatologie du CHU de Montpellier. Cette étude observationnelle a pour objectif principal d'évaluer l'incidence des infections sévères en cas de déficit acquis en immunoglobulines dans une population traitée par rituximab pour différentes IMID, estimer s'il existe un surrisque par rapport aux patients non déficitaires, et évaluer les facteurs de risque d'infection sévère associés.

# I. Auto-immunité et traitements ciblés

## 1. Système immunitaire

### a. Généralités

- Définition du système immunitaire

Le système immunitaire correspond à l'ensemble des mécanismes de défense de l'organisme. Il est constitué de nombreux acteurs qui, en situation physiologique, fonctionnent en équilibre grâce à des phénomènes d'activation et de régulation. Il repose sur des interactions complexes entre ces différents acteurs.

Le système immunitaire a pour rôle principal de lutter contre toute potentielle agression, endogène ou exogène, via la reconnaissance de substances considérées comme étrangères ou dangereuses. Il est capable d'éliminer ou de neutraliser ces "intrus" via la production ou l'activation d'agents effecteurs, cellulaires ou moléculaires. C'est ce qu'on appelle la réponse immunitaire.

Il est également capable d'autorégulation, afin d'éviter un emballement qui peut conduire à des situations pathologiques. Il possède un système de tolérance du soi, afin d'éviter une réponse dirigée contre l'organisme lui-même (1).

- La réponse immunitaire

La défense immunitaire fonctionne grâce à deux mécanismes complémentaires, qui sont la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative.

La réponse immunitaire innée est la première à être déclenchée lors d'une agression telle qu'une infection ; ses effecteurs sont les polynucléaires neutrophiles, cellules *Natural Killer*, monocytes, macrophages et cellules dendritiques. Ils vont reconnaître des signaux "danger" peu spécifiques, entre autres via des *Toll-like receptors* (TLRs), et être rapidement recrutés au lieu de l'agression. Leur action a pour objectif d'induire une réponse inflammatoire et éliminer les intrus tels que des agents pathogènes ou des cellules infectées.

La réponse immunitaire adaptative intervient dans un second temps, suite à la détection d'un intrus infectieux ou non infectieux. Elle agit principalement via certaines cellules immunitaires : **les lymphocytes**. Ces derniers possèdent des récepteurs spécifiques issus d'une recombinaison génétique. Ils sont responsables de la reconnaissance spécifique des agents pathogènes par certains antigènes présents sur ces derniers.

L'organisme garde ensuite un "souvenir" des antigènes spécifiquement incriminés, grâce aux lymphocytes dits "mémoires" qui seront remobilisés en cas de nouvelle apparition des antigènes en question.

Il existe deux grandes classes de lymphocytes impliqués dans la réponse immunitaire adaptative :

- les lymphocytes T (LT), responsables de la réponse immunitaire cellulaire,
- les lymphocytes B (LB), responsables de la réponse immunitaire humorale.

Le paragraphe suivant s'intéresse spécialement à la classe des lymphocytes B, qui sont les cibles du rituximab.

## **b. Rôle du lymphocyte B dans la défense de l'organisme**

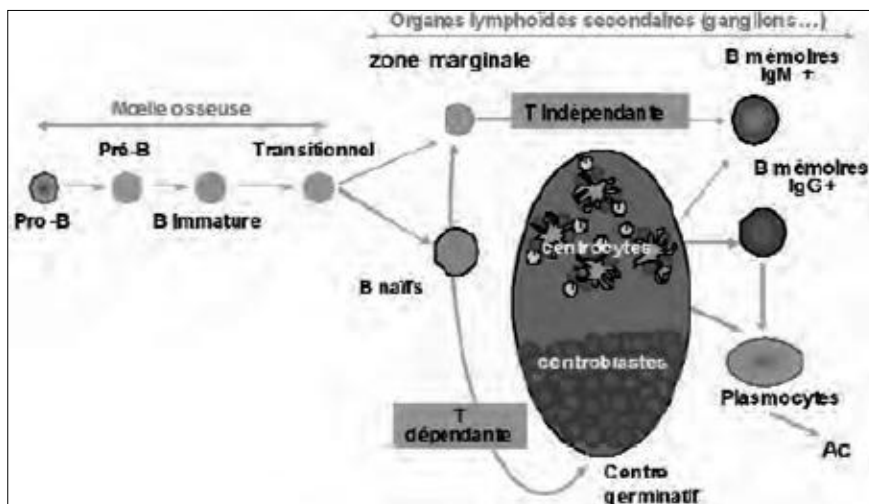
### **▪ Du lymphocyte B immature à l'immunité adaptative**

Le développement du LB immature débute au sein de la moelle osseuse : c'est l'hématopoïèse centrale. Dans la moelle osseuse, les cellules pro-B subissent des réarrangements des gènes responsables de la production des chaînes légères et des chaînes lourdes de leurs immunoglobulines (Ig). Après ce réarrangement, les LB passent au stade de cellules pré-B.

La présence d'une agression aiguë contre l'organisme agit sur l'hématopoïèse via des messagers cytokiniques, afin de recruter des cellules immunitaires dont les LB immatures au stade pré-B (2). Le LB immature est ensuite redirigé dans le sang et les organes lymphoïdes périphériques afin de lutter contre l'agression et rétablir l'homéostasie. Des LB immatures sont aussi produits dans les organes lymphoïdes secondaires.

Dans les organes lymphoïdes secondaires, le LB poursuit sa maturation avant d'entrer dans les follicules lymphoïdes pour former des centres germinatifs et participer à la réponse immunitaire. Le LB participe à la réponse immunitaire adaptative après reconnaissance de l'antigène pathogène. La reconnaissance de l'antigène en question par des récepteurs spécifiques peut se faire de façon directe par captation de l'antigène, et de façon indirecte via une cellule présentatrice d'antigène.

Après contact avec un antigène, certains LB se différencient en cellules productrices d'anticorps : les plasmocytes. D'autres deviennent des LB mémoires.



**Figure 1 - Principales étapes de différenciation du LB (3)**

Au cours de la réponse immunitaire adaptative, les LB ont donc pour objectif principal la sécrétion d'anticorps suite à leur différenciation en plasmocytes. Mais ce n'est pas leur seule fonction. Ils interagissent avec les LT et participent à leur activation et différenciation, interviennent dans la présentation de l'antigène, sécrètent des cytokines pro et anti-inflammatoires, et possèdent aussi des fonctions régulatrices (2).

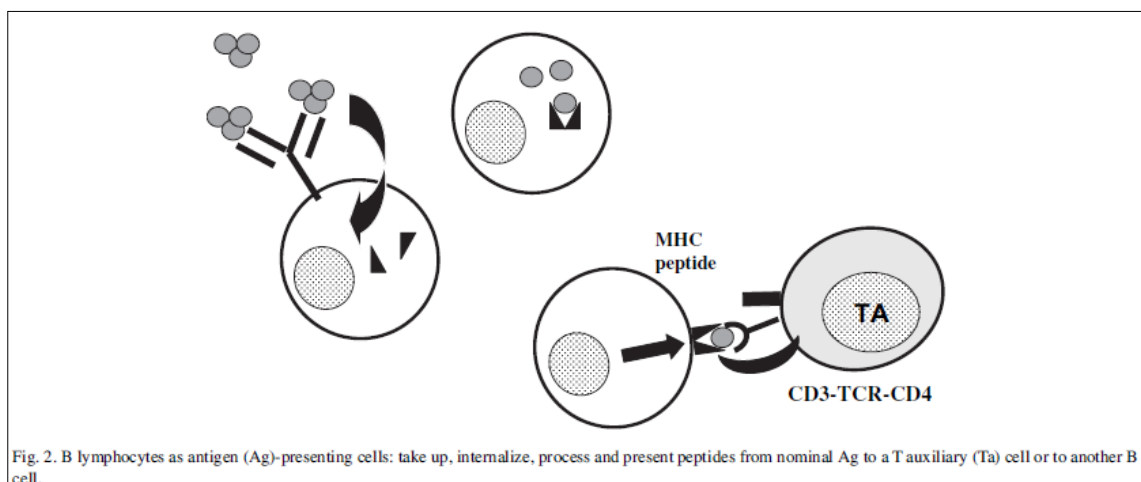


Fig. 2. B lymphocytes as antigen (Ag)-presenting cells: take up, internalize, process and present peptides from nominal Ag to a T auxiliary (Ta) cell or to another B cell.

**Figure 2 - Lymphocyte B : rôle de cellule présentatrice d'antigène (2)**

- Interaction BCR - antigène : conséquences sur la différenciation des LB et la production des anticorps

Les anticorps, ou immunoglobulines, sont des formes solubles des récepteurs antigéniques des LB. Ils ont pour rôle de se lier spécifiquement à un antigène, dans le but de le neutraliser et de l'éliminer.

De nombreux phénomènes d'activation et d'interaction entre les cellules du système immunitaire sont nécessaires afin d'aboutir à la sécrétion d'anticorps par les plasmocytes.

L'une des étapes initiales et fondamentales est l'interaction entre un antigène reconnu comme étranger et son récepteur spécifique présent à la surface des LB. En effet, suite au processus de différenciation initiale des LB immatures, chaque LB possède à sa surface un récepteur unique à un antigène donné : le BCR (*B-cell antigene receptor*). Le BCR est une immunoglobuline de surface. La grande diversité du répertoire des BCR permet la reconnaissance de nombreux antigènes, étrangers ou non.

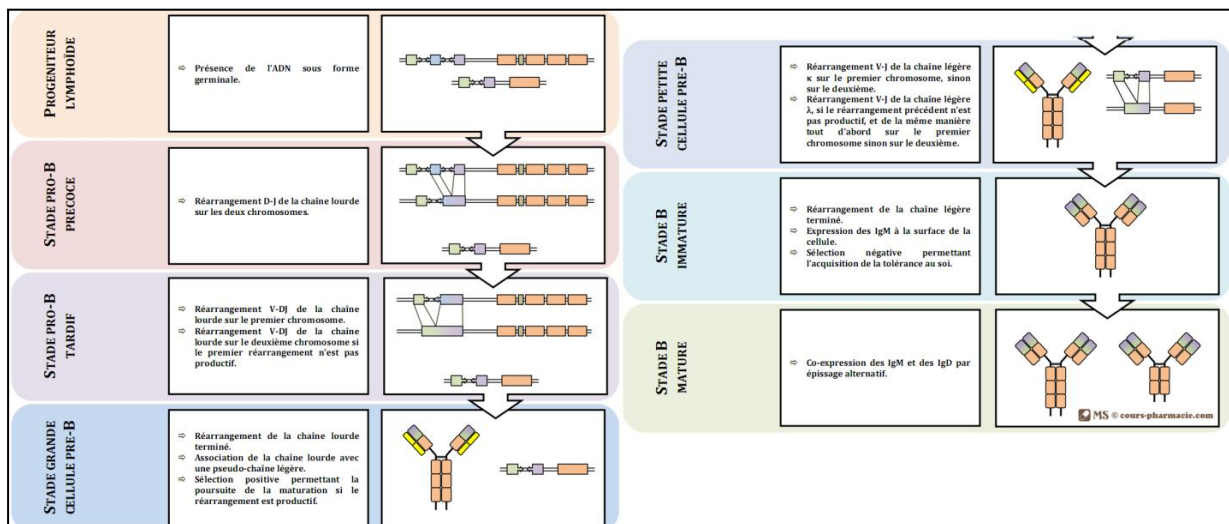
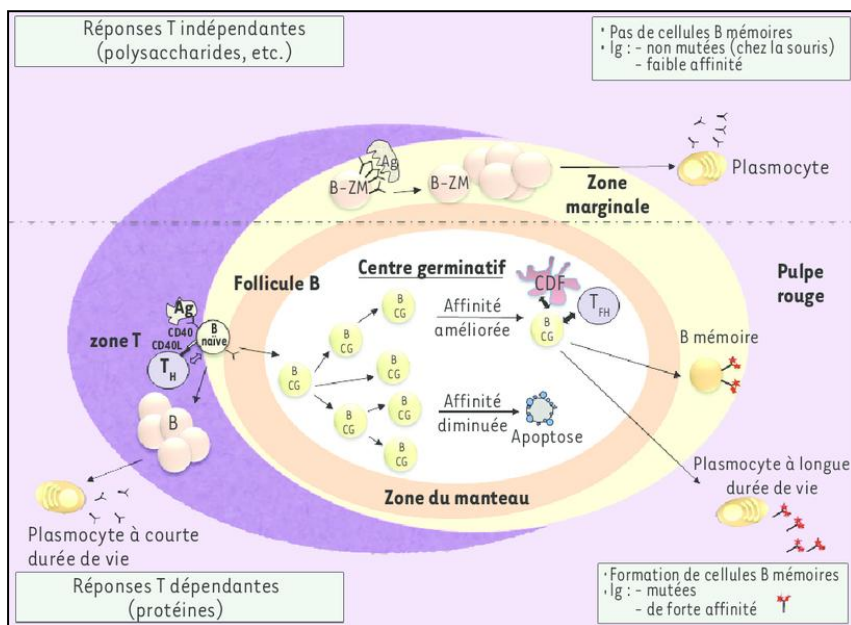


Figure 3 - Maturation du LB immature : formation du BCR (4)

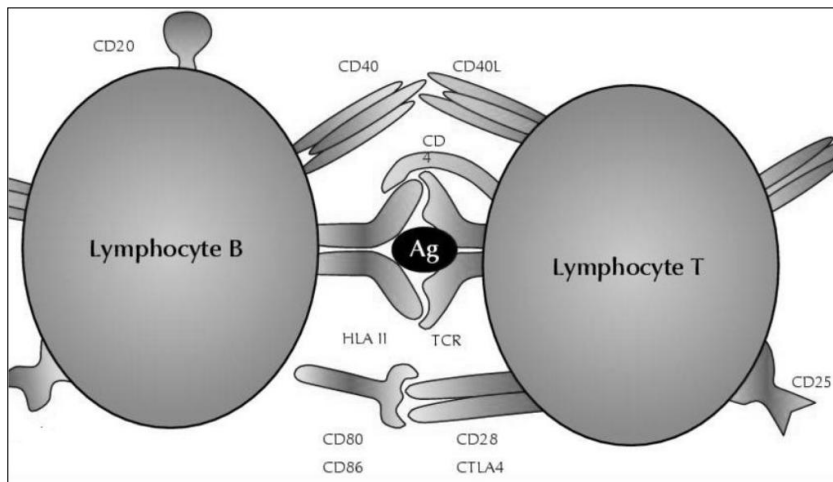
L'activation du BCR est dépendante de la fixation de l'antigène, mais pas seulement. Elle nécessite aussi la présence de co-sinaux de "danger" (3). Elle est aussi dépendante du lymphocyte T. Après contact avec un antigène spécifique, les LB sont activés par l'agrégation des BCR au sein de microdomaines membranaires présents à leur surface. Dans ces domaines, les BCR sont proches de molécules telles que le CD19 et le **CD20** (molécule d'intérêt sur laquelle se fixe le rituximab, cf. chapitre suivant). Ils sont aussi associés à plusieurs kinases qui participent à la transduction d'un signal intracellulaire. Des signaux intracellulaires déclenchés en cascade entraînent l'entrée des LB dans le cycle cellulaire et donc leur prolifération. Après cette fixation antigène-BCR, le LB prolifère de façon clonale et subit des phénomènes complexes appelés "commutation de classe" et "hypermutation somatique" afin d'obtenir un récepteur de haute affinité (4).



**Figure 4 - Schéma des réponses T-dépendantes et T-indépendantes (5)**

Le LB porteur d'un BCR de haute affinité peut se différencier en différents sous-types cellulaires : les LB mémoires et les plasmocytes. Le BCR de haute affinité sera "enregistré" par les LB mémoires afin de répondre rapidement en cas de nouveau contact avec l'antigène en question.

Les plasmocytes représentent un stade terminal de la différenciation lymphocytaire B. Leur rôle est la sécrétion d'anticorps. D'une part, il existe des plasmocytes à courte demi-vie qui apparaissent précocement au cours de la réponse immunitaire et qui sécrètent rapidement de grandes quantités d'Ig de faible affinité. D'autre part, il existe des plasmocytes qui apparaissent plus tard, au cours de la réponse immunitaire adaptative, et qui sécrètent des anticorps de forte affinité. L'activation du BCR entraîne aussi l'expression de HLA de classe II, de CD80, de CD86 et de récepteurs de cytokines, permettant aux LB de "communiquer" avec le LT.



**Figure 5 - Interaction entre lymphocytes B et T (6)**

- Lymphocytes B et TLRs

Les lymphocytes B présentent, en plus des BCR, des TLRs à leur surface membranaire. Les TLRs reconnaissent de façon assez peu spécifique des motifs moléculaires associés généralement aux agents pathogènes (les lipopolysaccharides ou LPS). L'activation des TLRs à la surface des LB semble jouer un rôle très variable selon le contexte inflammatoire. Le signal induit par les TLRs pourrait moduler la différenciation et l'activation des LB. Il influencerait notamment la réponse humorale, la production de cytokines, la présentation d'antigène, et la différenciation en LB mémoires et plasmocytes à longue durée de vie. Néanmoins, ces mécanismes sont encore mal compris car beaucoup d'autres facteurs interviennent dans la régulation des LB (7).

En conclusion, grâce à ses rôles multiples au sein de la réponse inflammatoire et ses interactions avec de nombreux acteurs du système immunitaire, le lymphocyte B représente un acteur central très polyvalent de la réponse immunitaire innée et adaptative. Cela fait de lui une cible intéressante dans le traitement des maladies secondaires à des anomalies du système immunitaire, telles que les maladies inflammatoires à médiation immune.



## **2. De la perte de tolérance immunologique à la maladie auto-immune**

### **a. La tolérance immunologique**

Le système immunitaire est capable de distinguer les antigènes du "soi" des antigènes du "non soi". L'objectif est l'élimination des substances dangereuses pour l'organisme, tout en épargnant ce qui lui est propre. Il existe donc un phénomène de tolérance du soi. A cause de la grande variabilité des BCR et des TCR (*T cells receptors*) à la surface des lymphocytes B et T, il peut exister une certaine auto-réactivité de ces derniers, via des récepteurs capables de reconnaître les composants de l'organisme lui-même (8).

Afin d'éviter une réponse immunitaire contre le soi, différents mécanismes permettent de limiter l'apparition de cellules auto-réactives, de les inactiver ou de les détruire. Ces mécanismes représentent le système de tolérance immune. La tolérance centrale, dans les organes lymphoïdes primaires, comprend la sélection négative des TCR auto réactifs, la sélection positive des TCR reconnaissant le HLA de classe I ou II de l'individu, la sélection négative des BCR reconnaissant les auto antigènes avec une forte affinité, et la modification de la spécificité des BCR. La tolérance périphérique, dans la circulation et les organes lymphoïdes secondaires, s'effectue via la destruction ou l'inactivation des clones auto-réactifs, ou leur contrôle par des lymphocytes régulateurs (9).

Plusieurs types de LT régulateurs (Tregs) contribuent à la tolérance immunitaire. Des travaux réalisés ces dernières années ont montré que certains LB ont également des fonctions régulatrices (10). Les premières données sont issues d'études chez la souris. Elles ont montré une diminution de la prolifération et de la différenciation des LT CD4+ (TH1 et TH2) via la production d'IL-10 par les LB régulateurs (Bregs). Un autre mécanisme est la différenciation des Tregs promue par les Bregs. Les Bregs peuvent aussi réguler la réponse immunitaire via la production d'anticorps "naturels" qui éliminent les corps apoptotiques et débris cellulaires, participant ainsi à la résolution de la réponse inflammatoire (11). Chez l'homme, la littérature a montré l'existence de LB sécréteurs d'IL-10 ; ils entraînent par le biais de l'IL-10 une diminution de la différenciation des LT TH1 dépendante de CD80 et CD86, une conversion de LT CD4+CD25 en Tregs, et une diminution de la production de cytokines par les monocytes (3).

Enfin, il existe un autre système de sécurité : il réside dans le fait qu'un système de co-signalisation soit nécessaire pour déclencher une réponse immunitaire efficace. En cas de reconnaissance d'un antigène donné, la réponse immunitaire se développera donc seulement en cas de signaux "danger" associés.

## **b. L'auto-immunité**

L'auto-immunité résulte de la rupture de la tolérance du soi. Cette perte de tolérance conduit à des modifications des lymphocytes B et T, et/ou des auto-antigènes, menant entre autres à l'apparition de clones auto-réactifs de forte affinité. Les mécanismes impliqués dans le développement des maladies auto-immunes (MAI) étaient initialement catégorisés en deux types :

- l'auto-immunité secondaire à une réponse lymphocytaire T pathologique,
- l'auto-immunité secondaire à une réponse lymphocytaire B humorale anormale, responsable de dommages via la formation de complexes immuns ou l'apparition d'auto-anticorps pathogènes.

Il y a déjà quelques années, cette approche binaire a été remise en cause (12) suite à la découverte des interactions entre les LB et les LT. Les LB facilitent la réponse immunitaire adaptative T, et vice versa. Les principaux auto-anticorps sont des IgG, ce qui peut résulter d'une réponse B médiée par les LT « helpers ». Les différents mécanismes menant à l'auto-immunité semblent donc intriqués.

Les cellules auto-réactives sont responsables de conséquences pathogènes via différents processus dirigés contre des composants de l'organisme lui-même : cytotoxicité directe, cytotoxicité dépendante des anticorps ou du complément, dépôts de complexes immuns, action d'auto-anticorps sur leurs récepteurs. De plus, elles entraînent de façon directe ou indirecte une sécrétion anormale de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6, ou le TNF $\alpha$ , qui participent à l'amplification de la réponse immune. Ces dérèglements du système de tolérance donnent lieu à un emballement de la réponse immunitaire et conduisent à l'apparition de dommages tissulaires.

Les causes exactes conduisant au développement des MAI sont encore mal expliquées, elles dépendent de plusieurs facteurs intriqués, immunogénétiques et environnementaux. Le rôle du terrain génétique est suggéré par l'agrégation familiale de certaines MAI ; des polymorphismes génétiques favoriseraient l'apparition de la

maladie, comme ceux des gènes HLA par exemple. Autre exemple, la signature interféron retrouvée dans le lupus et le syndrome de Sjögren.

Des facteurs neuroendocriniens semblent jouer un rôle, comme le montrent par exemple la sur-prévalence de certaines MAI chez la femme jeune et la rythmicité par la grossesse (13). Des facteurs environnementaux jouent un rôle également, comme certains virus, toxiques ou médicaments, via l'hypothèse du mimétisme moléculaire, ou par la modulation de la réponse immunitaire. La rupture de la tolérance pourrait être favorisée par un contexte infectieux ou inflammatoire chronique. De plus, la tolérance dans les tissus périphériques semble évoluer selon l'inflammation, l'âge, et des facteurs génétiques et épigénétiques (14).

### **c. Les maladies auto-immunes : définition, classification**

Les maladies auto-immunes sont des pathologies caractérisées par une réponse immunitaire chronique, anormale et délétère contre les constituants du soi. Cela conduit à un état inflammatoire chronique et à des dommages cellulaires et tissulaires qui peuvent être graves. Leur spectre est très large et regroupe des manifestations très polymorphes, du fait de la diversité des cibles antigéniques mises en jeu.

Toutes maladies confondues, les MAI toucheraient environ 5 à 8 % de la population mondiale (8). Elles prédominent chez la femme jeune avec un sex-ratio variable selon la maladie en cause. Leur cause précise est encore inconnue, mais, comme vu précédemment, de nombreux éléments sont en faveur d'une étiologie multifactorielle associant des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux.(15)

Le diagnostic d'une MAI repose d'abord sur des signes cliniques et un contexte potentiellement évocateur, et sera confirmé par des explorations biologiques et/ou d'imagerie orientées. La présence d'auto-anticorps est inconstante mais peut fortement orienter vers le diagnostic, même s'ils peuvent être présents chez le sujet sain.

En pratique, il existe des critères de classification des MAI selon qu'elles sont spécifiques d'organe ou systémiques, et selon le type de tissus ou le type d'organe atteint (9). Ces critères de classification ne sont pas des critères diagnostiques. Ils visent principalement à définir des groupes de patients selon les particularités de leur maladie, et facilitent la recherche clinique. Il existe des critères diagnostiques édités par des organismes scientifiques pour certaines maladies auto-immunes, comme par

exemple les critères diagnostiques de polyarthrite rhumatoïde débutante de l'ACR/EULAR. Leur spécificité reste imparfaite et encourage à garder un œil critique.

Certains patients répondent aux critères de classification de plusieurs MAI ; on parle de syndrome de chevauchement. D'autre part, certaines associations de MAI sont retrouvées de façon prépondérante, comme par exemple la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de Sjögren (qualifié alors de "secondaire"). Cela démontre l'existence de mécanismes communs aux différentes MAI et explique pourquoi certaines d'entre elles répondent à un même traitement.

### **3. Les biomédicaments pour traiter les maladies inflammatoires à médiation immune**

La compréhension des mécanismes de l'auto-immunité a conduit à de nouvelles possibilités thérapeutiques dites "ciblées", dont font partie les biomédicaments. Le biomédicament répond à une définition légale inscrite au Code de la Santé Publique : "tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle" (16).

Dans le traitement des IMID, les biomédicaments ciblent spécifiquement un acteur de la réponse immunitaire afin d'enrayer son activation pathologique. Le plus souvent, ce sont des anticorps monoclonaux ou des protéines de fusion (17). Leurs cibles sont variées, elles peuvent être des :

- récepteurs de cytokines pro-inflammatoires telles que le  $TNF\alpha$ , l'IL-6, l'IL-1 ou l'IL-12-23,
- anticorps ciblant directement les cytokines pro-inflammatoires (IL-17),
- anticorps ciblant directement certains types cellulaires via des récepteurs membranaires, comme les **anti-lymphocytes B déplétants (anti-CD20)**, les antagonistes de l'activation des lymphocytes B (anti-BAFF) ou des lymphocytes T (CTLA4-Ig).

De plus, de nouveaux traitements sont apparus ces dernières années : les "biosimilaires". Ce sont des biomédicaments qui ont la même composition en substance active que les molécules originales, mais qui ne peuvent pas être considérés comme

des spécialités génériques de par la variabilité de la matière première et du procédé de fabrication.

Les biomédicaments, dont fait partie le rituximab, sont utilisés dans des spécialités médicales variées, et font aujourd'hui partie de l'arsenal thérapeutique de nombreuses IMID. Concernant les rhumatismes inflammatoires, ils sont appelés DMARDs biologiques ou bDMARDs (*Disease-modifying antirheumatic drug* : médicaments modifiant l'activité du rhumatisme).

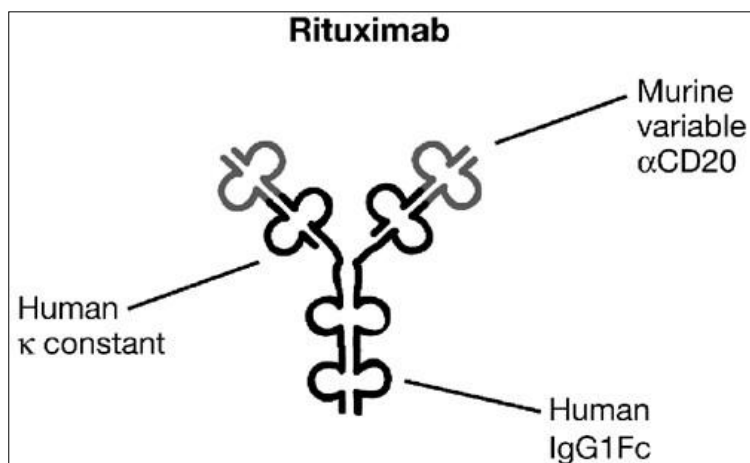
Leur multiplicité permet de choisir la molécule la plus adaptée dans la stratégie thérapeutique pour chaque patient, en prenant en compte leurs potentiels effets secondaires. Nous allons nous intéresser spécifiquement au rituximab.

## II. Le rituximab : généralités

Le rituximab fait partie des biomédicaments, et plus spécifiquement des anticorps déplétant les lymphocytes B, via sa fixation sur le récepteur membranaire CD20. Plusieurs spécialités sont disponibles actuellement, comme Mabthera® en France, Rituxan® aux Etats-Unis. Plusieurs biosimilaires ont fait leur apparition par la suite, comme le Truxima® (18), le Rixathon®, etc.

### 1. Structure et propriétés pharmacodynamiques du rituximab

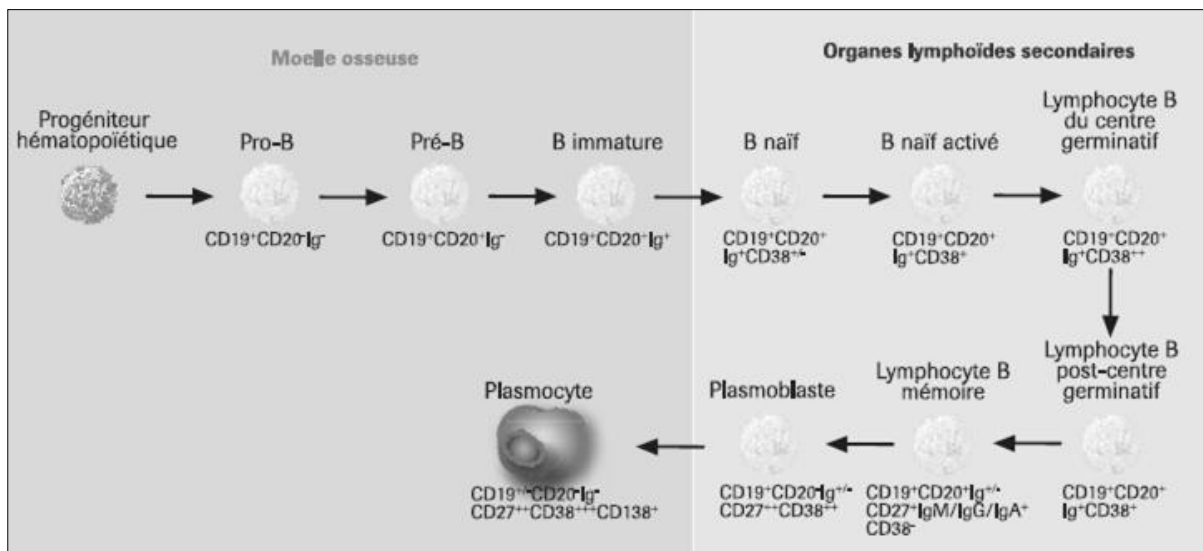
Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique (**figure 6**). Sa structure comporte deux chaînes polypeptidiques lourdes identiques et deux chaînes légères identiques. Chaque chaîne possède un fragment constant humain issu d'une chaîne lourde IgG-1 associée à une chaîne légère Kappa, et un domaine variable, issu d'un anticorps murin anti-CD20 (19). Les domaines variables ont un rôle de reconnaissance et de liaison au CD20 via les régions "Fab". Les domaines constants sont impliqués dans l'activation de la réaction immune, notamment via l'activation du complément et la production de complexes immuns.



**Figure 6 - Structure chimérique du rituximab (19)**

La liaison du rituximab sur la protéine CD20 à la surface des lymphocytes B entraîne leur déplétion. Le CD20 est spécifique de certains LB. C'est un antigène transmembranaire présent en grande quantité sur les lymphocytes du stade pré-B au stade de lymphocyte B mature (**figure 7**). Il est absent de la surface des cellules souches, des cellules pro-B et de la plupart des plasmocytes circulants, ce qui permet de préserver relativement les fonctions immunitaires physiologiques lorsqu'il est ciblé

par le rituximab, comme la sécrétion des immunoglobulines, et ainsi limiter le risque infectieux. Il ne semble pas être sécrété dans la circulation sanguine.



**Figure 7 - Expression de CD20 à la surface des lignées B**

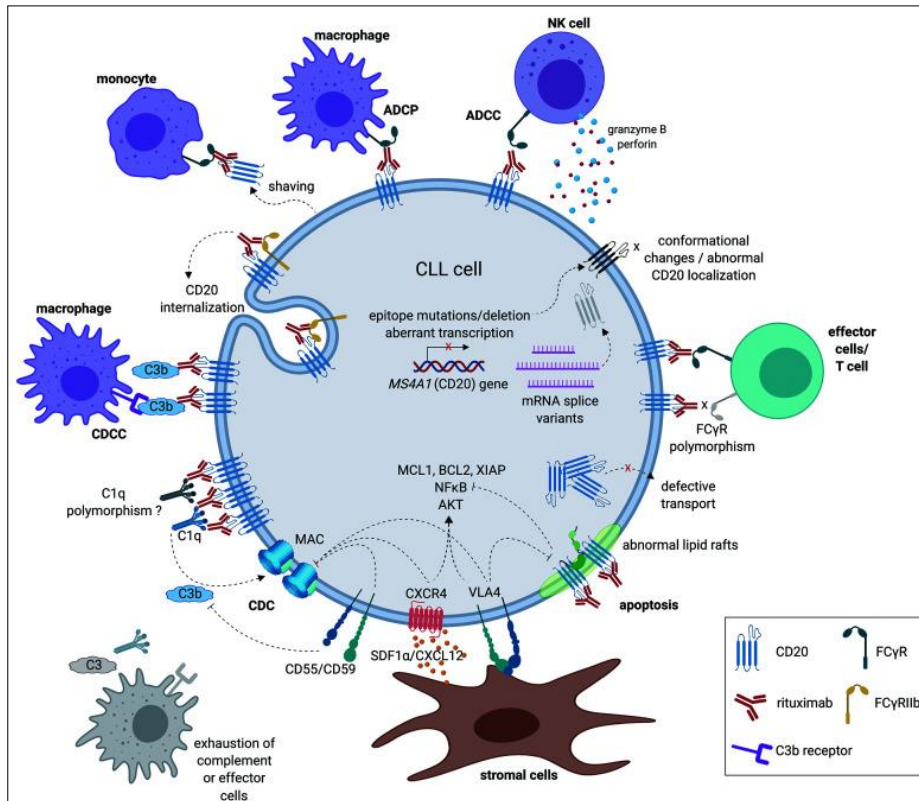
L'expression de CD20 est induite par le microenvironnement de la cellule, en partie via l'interaction CXCR4-CXCL12. Le rôle physiologique précis de CD20 est encore mal connu. Il semble intervenir dans la transmission du signal induit par les BCR, et semble aussi interagir avec de multiples protéines membranaires présentes à la surface du LB. Il participerait à la régulation du flux calcique, et interviendrait dans l'activation et la différenciation des lymphocytes B, possiblement via l'interaction avec les BCR (20) ; les BCR et le CD20 peuvent être retrouvés dans les mêmes microdomaines membranaires.

L'action précise du rituximab sur le LB a d'abord été étudiée dans les maladies hématologiques telles que les lymphomes B. Suite à la fixation du rituximab au CD20, le complexe rituximab-CD20 reste à la surface cellulaire, permettant ainsi la mise en jeu de plusieurs mécanismes intriqués conduisant à la déplétion des lymphocytes B circulants (21) dont :

- l'induction directe de l'apoptose : la fixation du fragment Fab sur CD20 active des voies de signalisation pro-apoptotiques responsables de la lyse des LB ; une des voies hypothétique est la voie mitochondriale conduisant à l'activation de la caspase 3,
- la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) : le fragment Fc issu de l'IgG humaine est reconnu par le complément ; l'activation du complément est

responsable d'une lyse cellulaire via le complexe d'attaque membranaire, et via le recrutement de différents globules blancs,

- la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) : le fragment Fc entraîne une cytotoxicité de type ADCC via sa fixation sur des récepteurs des portions Fc, présents à la surface de monocytes, macrophages, cellules NK et polynucléaires (**figure 8**).



**Figure 8 - Mécanismes d'action des anti-CD20 (20)**

## **2. Rationnel de l'utilisation du rituximab dans les IMID**

Comme évoqué précédemment, le ciblage de CD20 par le rituximab a d'abord été utilisé pour traiter certaines hémopathies, comme les lymphomes B. A présent, il est largement utilisé dans les maladies inflammatoires à médiation immune.

Le lymphocyte B intervient dans la physiopathologie de nombreuses IMID. Il participe à la production des auto-anticorps pathologiques et de cytokines pro-inflammatoires. Il a un rôle de cellule présentatrice d'auto-antigènes aux lymphocytes T et participe donc à leur différenciation et leur activation. C'est donc un acteur clé du développement des IMID. La déplétion des LB par le rituximab dure plusieurs mois et s'avère efficace pour enrayer l'activité de la maladie, via plusieurs hypothèses (22) :



- la réduction du taux d'auto-anticorps, même si celle-ci est inconstante : malgré la déplétion profonde des lymphocytes B normaux pendant plusieurs mois, la plupart des patients gardent des taux d'immunoglobulines normaux. Cela semble être dû au fait que les lymphocytes B mémoires n'expriment pas le CD20,
- la destruction des LB auto réactifs présentateurs d'antigènes et producteurs de cytokines, ce qui limite l'interaction avec les lymphocytes T auto réactifs et leur activation (23),
- une modification qualitative et quantitative du répertoire B.

Le rituximab a fait ces preuves dans le traitement de plusieurs IMID, ce qui démontre d'autant plus le rôle important des lymphocytes B dans leur physiopathologie.

### **a. Rationnel dans la polyarthrite rhumatoïde**

La physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) met en jeu des interactions complexes entre les lymphocytes B et T, les macrophages, les cellules dendritiques et les synoviocytes *fibroblaste-like*. Elle fait également intervenir de nombreuses cytokines qui ont un rôle de messagers entre les cellules impliquées. Ces interactions mènent à une réaction immunitaire exagérée dans l'espace synovial, qui conduit à l'apparition de lésions chroniques telles que la synovite. Le ciblage de ces différents acteurs par les biomédicaments a déjà prouvé son intérêt dans le traitement de la PR (24), comme l'ont démontré par exemple les anti-TNF $\alpha$ . Néanmoins, le fait que certains patients soient non répondeurs ou échappent aux anti-TNF $\alpha$  a conduit à cibler d'autres molécules, comme le CD20 présent à la surface des lymphocytes B (25).

L'efficacité du rituximab pour traiter la PR a prouvé le rôle important du LB dans la pathogénie de cette maladie. Différents mécanismes (dont certains sont cités dans le chapitre précédent) semblent être en cause (26,27) :

- il existe une accumulation de cellules immunitaires au sein de la synovite rhumatoïde, notamment de lymphocytes B activés dans des follicules lymphoïdes,
- les LB synoviaux sécrètent des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF $\alpha$  et d'autres chimiokines,
- certains lymphocytes B ont un rôle de cellules présentatrices d'auto-antigènes, activant les LT auto-réactifs ; d'autres sont responsables de signaux de costimulation pour les LT CD4+.

- de plus, les lymphocytes B auto-réactifs sont des précurseurs de plasmocytes qui synthétisent le FR et les ACPA, anticorps impliqués dans la PR et liés à son pronostic.

### **b. Rationnel dans les vascularites à ANCA**

Les LB sont impliqués dans la physiopathologie des vascularites à ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) : ils sont entre autres responsables de la production et de la libération des anticorps. Schématiquement, les LB produisent les ANCA, qui vont aller se fixer sur leurs antigènes correspondants, exprimés par les PNN, et induire de ce fait leur activation. Les PNN activés par cette liaison anticorps-antigène vont libérer des facteurs d'activation du complément, qui vont participer à l'amplification de la réponse inflammatoire locale et aux phénomènes de nécrose vasculaire (28). Les ANCA vont également se fixer sur des antigènes exprimés par les PNN apoptotiques, ce qui va entraver leur élimination et favoriser la réaction inflammatoire. Les LB participent aussi à la présentation d'auto-antigènes aux LT naïfs, à la régulation des LT, et à la production de cytokines pro-inflammatoires. A noter, les patients répondeurs au rituximab voient leurs ANCA diminuer ou disparaître dans la plupart des cas (29).

### **c. Rationnel dans le lupus systémique**

Initialement, le LT était considéré comme l'acteur prépondérant de la physiopathologie du lupus érythémateux systémique (LES). L'efficacité du rituximab dans d'autres IMID a amené à réévaluer le rôle du lymphocyte B dans cette maladie, et à prouver que le LB joue un rôle prépondérant (30).

Une augmentation des LB (entre autres des B mémoires et des plasmocytes), est retrouvée dans le LES. De plus, les lymphocytes B produisent les anticorps retrouvés dans la maladie. Les dépôts d'immunoglobulines secrétés par les LB dans les tissus sont en partie à l'origine des lésions retrouvées dans le LES. Les LB participent également à l'activation des LT qui vont participer à la réponse cytotoxique tissulaire.

A noter, l'efficacité du ciblage de BlyS (B-lymphocyte stimulator) par le belimumab est une autre preuve de l'implication des lymphocytes B dans le LES.

#### **d. Rationnel dans d'autres IMID**

- Lymphocytes B et syndrome de Sjögren primitif

Le syndrome de Sjögren est caractérisé par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines. Ces infiltrats lymphocytaires sont composés de lymphocytes T mais aussi de lymphocytes B hyperactivés (31). L'atteinte inflammatoire glandulaire débute par l'activation de cellules endothéliales et le recrutement de cellules inflammatoires, qui vont stimuler les lymphocytes T et B et entraîner une réponse spécifique cellulaire et humorale avec la sécrétion de différents anticorps et la formation de complexes immuns. Les dommages induits par l'infiltration cellulaire et ses conséquences entraînent le dysfonctionnement des glandes exocrines et donc le syndrome sec. L'hyperréactivité des LB est quant à elle responsable de manifestations systémiques de la maladie : cryoglobulinémie, hypergammaglobulinémie, hypocomplémentémie, arthrite, vasculite, neuropathie et glomérulonéphrite (32). Les LB produisent les anticorps anti-SSA et anti-SSB qui interviennent dans la physiopathologie de la maladie. De plus, dans cette maladie comme dans d'autres maladies inflammatoires chroniques, il existe un surrisque d'hémopathie B. L'inflammation chronique procurerait un microenvironnement favorable à l'apparition de clones B monoclonaux puis malins, à partir des populations de LB polyclonaux sains.

- Lymphocytes B et sclérodémie systémique

Les atteintes de la sclérodémie sont dues à un dépôt excessif de matrice extracellulaire au sein des tissus. D'après des modèles murins, le lymphocyte B pourrait intervenir par la production d'IL-6 et de TGF- $\beta$ , ce qui induirait une synthèse de matrice extracellulaire et une diminution de la dégradation du collagène (**figure 9**). La sclérodémie est aussi caractérisée par une hyper activation du système immunitaire faisant intervenir entre autres le lymphocyte B : une activation chronique des LB est retrouvée chez les patients (33). Des études ont retrouvé une réponse positive au rituximab pour ce qui est de la fibrose cutanée, ce qui montre encore une fois l'implication des lymphocytes B dans la maladie (34).

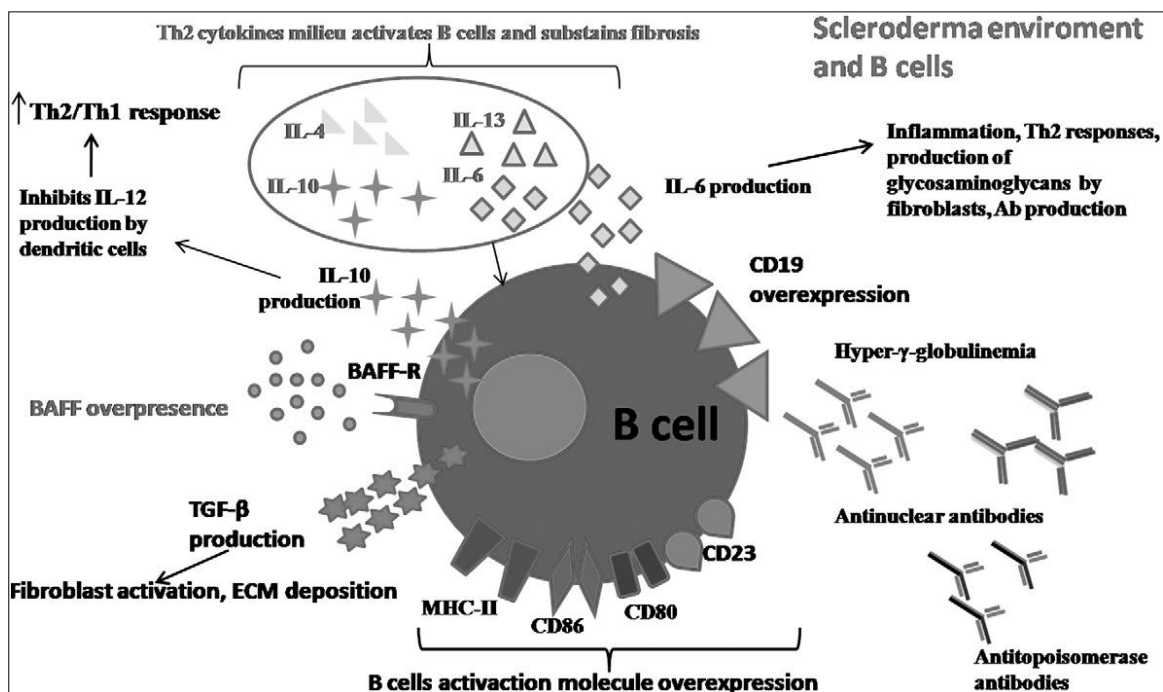


Figure 9 - Lymphocyte B, environnement cytokinique et sclérodémie (33)

- Lymphocytes B et cryoglobulinémies

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines précipitant à des températures inférieures à 37°C. Elles sont produites par le lymphocyte B. Celles de type I sont liées à une maladie lymphoproliférative ; le rituximab pourra donc être utilisé pour traiter l'hémopathie sous-jacente. Celles de type II ou III, mixtes, sont généralement secondaires à des MAI ou des infections, voire des néoplasies. Une des causes majeures est l'infection chronique au virus de l'hépatite C, qui peut infecter les tissus lymphoïdes et induire une lymphoprolifération B d'abord bénigne mais pouvant évoluer vers une prolifération plus agressive. Le rituximab pourra contrôler la production des cryoglobulines via la déplétion des LB, en cas d'échec des antiviraux (35).

- Lymphocytes B et myosites idiopathiques

Les myosites idiopathiques, ou myopathies inflammatoires, regroupent diverses pathologies impliquant une réponse inflammatoire anormale, en particulier à l'intérieur du muscle. La présence d'anticorps dans certaines formes de myosites démontre une implication des lymphocytes B dans leur physiopathologie. Le type d'anticorps, associé à la présentation clinique, permet une classification clinico-biologique de ces maladies (36), même s'il existe aussi des critères histopathologiques permettant de les classer. Les lymphocytes B sont retrouvés de façon prépondérante dans les biopsies des dermatomyosites, en association aux LT CD4+.

Pour conclure quant à la physiopathologie des IMID, le déclenchement de la maladie n'est pas lié à un acteur unique, mais à l'action combinée de plusieurs acteurs impliqués dans la réponse immunitaire qui mène à une inflammation chronique et à des dommages tissulaires. Par leurs différents rôles, les lymphocytes B font partie intégrante de cette réponse inflammatoire, d'où l'intérêt de les cibler et de les dépléter pour traiter ces maladies.

### **3. Indications thérapeutiques du rituximab dans les IMID**

Le rituximab est le premier anticorps monoclonal à avoir obtenu une AMM en France, d'abord dans le traitement des lymphomes B folliculaires en 1997. Son indication s'est ensuite étendue, avec l'obtention d'une AMM en 2006 dans la polyarthrite rhumatoïde, puis en 2011 dans les vascularites associées aux ANCA et en 2020 dans le traitement du pemphigus (37).

Concernant la polyarthrite rhumatoïde, le rituximab est indiqué en cas de rhumatisme actif et sévère, après un échec ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF $\alpha$ . C'est donc un médicament de seconde intention. Il peut être utilisé après l'échec d'un premier anti-TNF $\alpha$ , au même titre que d'autres bDMARDs. Il a montré son efficacité structurale en association au méthotrexate (38,39). De plus, en cas d'antécédent néoplasique assez récent, il pourra être employé plus précocement que les autres bDMARDs, pour lesquels un recul plus prolongé est recommandé à ce jour.

Dans les vascularites à ANCA, le rituximab fait partie des options thérapeutiques de première intention en traitement d'entretien de la rémission des vascularites systémiques (granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique) au même titre que l'azathioprine, comme l'a démontré l'étude MAINRISTAN (40). Il peut être employé en traitement d'induction, comme en cas d'échec ou d'intolérance au cyclophosphamide (41).

A noter, il possède depuis 2020 une AMM en dermatologie, en traitement d'induction de première intention du pemphigus vulgaire modéré à sévère, en association à la corticothérapie.

Le rituximab est également employé hors AMM dans le traitement de certaines IMID, principalement en cas d'échec des traitements conventionnels, après discussion collégiale et avis d'expert (42).

Dans le traitement du lupus systémique, le rituximab n'a pas d'AMM, de par les résultats négatifs ou discordants des essais contrôlés randomisés (43,44). Malgré cela, au vu de données encourageantes sur quelques patients traités en routine, il peut être prescrit comme traitement de certaines formes de LES réfractaires aux traitements conventionnels et corticodépendantes :

- atteintes articulaires et cutanées sévères en échec de traitement (AINS, hydroxychloroquine, csDMARDs type méthotrexate ou léflunomide, et bélimumab),
- thrombopénie profonde et symptomatique (purpura thrombopénique immunologique) en l'absence d'atteinte extra-hématologique grave justifiant un traitement immunosuppresseur, après échec de la corticothérapie associée à l'hydroxychloroquine,
- anémie hémolytique auto-immune cortico-résistante et en rechute après splénectomie ;
- néphropathie lupique (classes III, IV et V), en combinaison ou en monothérapie, en cas d'échec ou d'intolérance du traitement d'induction par mycophénolate mofétil ou cyclophosphamide,
- atteinte grave du système nerveux central réfractaire au traitement immunosuppresseur conventionnel associé à la corticothérapie.

Dans le syndrome de Sjögren primitif, le rituximab montre une certaine efficacité pour prendre en charge les complications telles que les thrombopénies immunologiques (45). De plus, le registre AIR a retrouvé des résultats encourageants, avec une amélioration du score ESSDAI dans 60 % des cas après un premier cycle de rituximab, dans une cohorte de 78 patients (46). Néanmoins, il n'a pas obtenu d'AMM dans le syndrome de Sjögren primitif au vu des résultats de plusieurs études, dont l'étude TEARS, qui est l'étude contrôlée randomisée avec l'effectif le plus important (47). Son utilisation est donc à réserver aux complications sévères hématologiques ou aux formes réfractaires (42).

Le PNDS "sclérodémie systémique" de 2017 réévalué en janvier 2020, indique le rituximab, hors AMM, en cas de polyarthrite réfractaire au traitement, ou en cas de

syndrome de chevauchement avec la polyarthrite rhumatoïde. Toujours d'après le PNDP, le rituximab n'est pas indiqué dans l'atteinte pulmonaire, suite aux résultats discordants d'études rétrospectives concernant la fonction respiratoire. Il peut être employé seulement en cas d'échec aux traitements de première et seconde intention, après discussion collégiale (48). A noter néanmoins, les résultats encourageants issus de la base de donnée européenne EUSTAR (*European Scleroderma Trials and Research*), chez plus de 16 000 patients et un suivi médian de deux ans, qui montrent un bénéfice sur l'atteinte cutanée, et une épargne cortisonique lorsqu'il est administré pour traiter une atteinte articulaire ou pulmonaire (49).

Le rituximab n'a pas fait ses preuves dans les myopathies inflammatoires, dans les essais cliniques qui sont peu nombreux (50). Il a apporté des bénéfices dans de très petites séries de cas (51,52). Il est réservé aux formes réfractaires ou en cas d'intolérance à l'ensemble des traitements habituels, après évaluation du rapport bénéfice-risque.

Le rituximab peut être prescrit pour traiter les cryoglobulinémies. Sa place dans la stratégie thérapeutique dépend du type de cryoglobuline. Il est utilisé pour traiter les cryoglobulinémies monoclonales (traitement de l'hémopathie maligne sous-jacente). Il peut être employé comme traitement des cryoglobulinémies mixtes, notamment celles associées au virus de l'hépatite C : des études ont montré une supériorité de l'association bithérapie antivirale et rituximab versus bithérapie antivirale seule. Des études prospectives ont également conclu à une efficacité du rituximab en monothérapie chez les patients en échec des antiviraux (53,54). Concernant les cryoglobulinémies mixtes non infectieuses, le rituximab peut être associé à la corticothérapie générale en cas de formes sévères ou récidivantes : il a une bonne efficacité clinique et pour ce qui est de l'épargne cortisonique (étude *CryoVas*) (55).

### **III. Rituximab, risque infectieux et déficit en immunoglobulines**

#### **1. Polyarthrite rhumatoïde et risque d'infection sévère sous rituximab**

##### **a. Polyarthrite rhumatoïde et infections sévères : effets des biomédicaments**

Concernant la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, les bDMARDs se sont multipliés ces dernières années. Ils sont généralement indiqués en seconde intention, après l'échec des csDMARDs. Parmi eux, la classe de biomédicaments généralement utilisée en premier lieu est représentée par les anti-TNF $\alpha$ . Le tocilizumab, l'abatacept, et les inhibiteurs de Jak peuvent aussi être employés en première ligne de traitement ciblé. Le rituximab fait partie des biomédicaments de seconde intention.

Les mécanismes d'action des biomédicaments peuvent expliquer une prédisposition aux infections. De façon générale, tous les bDMARDs indiqués dans la PR sont associés à un surrisque infectieux par rapport aux csDMARDs, à un degré plus ou moins important (56). De plus, le risque infectieux est déjà majoré chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, par rapport à la population générale (57). Seul le risque d'infection sévère sera traité ici, c'est à dire les infections qui conduisent à une hospitalisation, à une antibiothérapie intraveineuse et/ou au décès du patient.

Concernant donc spécifiquement le risque d'infection sévère sous bDMARDs, il a d'abord été comparé à celui retrouvé sous traitement par csDMARDs, notamment sous méthotrexate. Les résultats issus des essais contrôlés randomisés (RCTs « *randomised controled trials* ») et de leurs méta-analyses sont discordants, donc difficiles à interpréter (58). La majorité de ces études ne retrouve pas de hausse du taux d'infection sévère global sous bDMARDs par rapport aux csDMARDs. Néanmoins, certaines études isolées observent un surrisque pour certaines molécules, comme l'anakinra (59), l'infliximab et l'adalimumab (60). Une méta-analyse de la Cochrane a repris l'ensemble des données de tolérance des études pivots de différents biomédicaments, dans la polyarthrite rhumatoïde, mais aussi dans d'autres indications telles que la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique (61). Le risque d'infection sévère dans cette méta-analyse varie en fonction du rhumatisme traité (plus élevé dans la PR), et de l'âge des patients. Il est assez proche entre les patients traités



par bDMARDs ou csDMARDs, sauf pour le certolizumab et l'anakinra, pour lesquels il est plus important que sous csDMARDs. Ces résultats sont à interpréter avec mesure, car les RCTs ont pour limites une durée de suivi courte et une population très sélectionnée par rapport à la pratique courante. De plus, ils peuvent manquer de puissance car ils ont pour premier objectif de démontrer l'efficacité des bDMARDs. Au total, même si ces données sont plutôt rassurantes quant au risque d'infection sévère, elles encouragent à une certaine vigilance dès les premières années du traitement par bDMARDs.

Les études de cohorte "en vraie vie" ont apporté des données complémentaires sur des populations moins sélectionnées, avec un suivi plus prolongé. Elles retrouvent plus volontiers un surrisque d'infection sévère sous traitement par bDMARDs par rapport aux csDMARDs, variable selon les molécules. A titre d'exemple, dans une étude de 2019 issue de la cohorte **FORWARD** (62), qui est une grande cohorte observationnelle multicentrique américaine, les bDMARDs non-anti-TNF $\alpha$  et les anti-TNF $\alpha$  sont respectivement associés à un surrisque d'infection sévère en comparaison aux csDMARDs, chez 11 623 patients PR, après ajustement sur de potentiels facteurs confusionnels. L'âge, le HAQ, et un score d'activité de la PR élevés, ainsi que la présence de pathologies pulmonaires chroniques et la dose cumulée de glucocorticoïdes sont ressortis comme des facteurs prédictifs de survenue d'une infection sévère. Une autre étude sur un large registre de patients PR a retrouvé un surrisque d'hospitalisation pour infection sous infliximab et adalimumab par rapport au traitement par csDMARDs, ce qui n'était pas le cas sous étanercept (63). Le taux brut d'hospitalisation pour infection était plus élevé sous rituximab, mais non significativement augmenté par rapport aux csDMARDs après ajustement.

Les différentes classes de bDMARDs et leur risque infectieux respectif ont aussi été comparées entre elles. L'étude issue du registre **FORWARD** (62), déjà citée précédemment, n'a pas retrouvé de différence de risque d'infection sévère sous bDMARDs non-anti-TNF $\alpha$  versus anti-TNF $\alpha$ . Des résultats similaires ont été retrouvés dans des études de cohortes antérieures, avec des taux d'infections sévères similaires entre les anti-TNF $\alpha$  et non-anti-TNF $\alpha$  (64). Concernant la comparaison de chaque bDMARD considéré indépendamment des autres, même si les données de la littérature sont divergentes, il semble y avoir un surrisque pour certaines molécules par rapport à d'autres, comme pour l'infliximab (61,64–66), et un risque sensiblement moins élevé pour l'abatacept et l'étanercept (61,64,65,67). En conclusion, nous pouvons retenir que

la différence en termes de risque d'infection sévère entre les différents bDMARDs n'est pas majeure.

Comme pour tous les autres bDMARDs, le risque infectieux est une préoccupation lors du suivi de patients sous rituximab. Comme décrit précédemment, le rituximab entraîne une déplétion des lymphocytes B, qui sont des acteurs importants de la défense immunitaire ; il est donc rationnel de penser que ce traitement conduise à un surrisque de complications infectieuses. En partant de ce principe, la présence d'une infection sévère évolutive est une contre-indication à l'introduction ou à la poursuite du RTX, ainsi que les déficits immunitaires sévères (68). Les études concernant l'utilisation du rituximab pour le traitement des lymphomes n'ont pas retrouvé de risque accru d'infection sévère, par rapport à une chimiothérapie conventionnelle. Néanmoins, les caractéristiques de ces patients diffèrent de ceux traités pour des maladies inflammatoires à médiation immune, notamment concernant les autres thérapeutiques associées telle que la chimiothérapie. Les données de tolérance sont difficilement transposables aux IMID (69). Le prochain chapitre traite donc spécifiquement du risque d'infection sévère chez les patients traités par rituximab pour les IMID que les rhumatologues peuvent être amenés à suivre en pratique courante.

### **b. Rituximab et infection sévère dans la PR : données des essais contrôlés randomisés**

Les données les plus nombreuses quant au risque infectieux sous rituximab dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, concernent la polyarthrite rhumatoïde.

Les RCTs évaluant l'efficacité et la tolérance du rituximab pour traiter la PR, ont retrouvé des données plutôt rassurantes quant au potentiel surrisque d'infection sévère suivant un premier cycle de RTX, en comparaison au placebo. Un cycle correspond généralement à deux perfusions de 1000 mg espacées de 15 jours. Dans ces RCTs, les patients étaient généralement tous traités en association aux méthotrexate (MTX), et la comparaison concernait donc un groupe de patients sous RTX + MTX, par rapport à un groupe placebo + MTX. Les infections sévères étaient le plus souvent caractérisées par l'utilisation d'une antibiothérapie intraveineuse, la nécessité d'une hospitalisation, et/ou la survenue d'un décès dû à une infection.

A titre d'exemple, les deux études randomisées en double aveugle suivantes ont retrouvé une faible augmentation du taux d'infection sévère chez les patients traités par rituximab (70,71) :

- l'étude **REFLEX** (71), la plus importante en termes d'effectifs, a comparé deux groupes de patients durant 24 semaines : 308 patients randomisés dans le groupe MTX + RTX (2 x 1000 mg), et 209 patients dans le groupe contrôle (MTX + placebo). Seules 10 infections sévères sont survenues, dont 7 dans le groupe RTX, soit un taux de 5,2 pour 100 patients-années (PA), versus 3,7 / 100 PA dans le groupe contrôle,
- l'étude d'**Edwards et al** (70), sur un effectif plus faible (n = 161) a comparé 4 groupes suivis jusqu'à 48 semaines : un groupe contrôle MTX + placebo, un groupe RTX + MTX, un groupe RTX + placebo et un groupe RTX + cyclophosphamide. 2,5 % des patients du groupe contrôle versus 3,3 % des patients des groupes RTX ont présenté une infection sévère à 24 semaines, et deux patients supplémentaires entre la 24<sup>ème</sup> et la 48<sup>ème</sup> semaine dans les groupes traités par RTX.

Ce léger surrisque d'infection sévère n'a pas été confirmé par une 3<sup>ème</sup> étude randomisée conduite par **Emery et al** (72), qui a retrouvé des taux d'infection sévère similaires entre le rituximab et le placebo à la 24<sup>ème</sup> semaine. La méta-analyse de **Salliot et al** (59) a montré un taux poolé d'infections sévères de 5 / 100 PA sous RTX, légèrement augmenté par rapport au placebo, mais non significativement.

Au total, les résultats des RCTs sont plutôt rassurants concernant le risque d'infection sévère après un unique cycle de rituximab par rapport au placebo, chez des patients tous traités en association au méthotrexate. Le taux d'infection sévère est relativement faible sous rituximab, avec une moyenne de **5 / 100 PA**, mais légèrement augmenté par rapport aux patients des groupes contrôles. Même si cette hausse n'est pas significative, cela incite à réévaluer ce potentiel surrisque par des données à plus long terme. De plus, le *design* des RCTs vise d'abord à démontrer l'efficacité du rituximab ; ils peuvent donc manquer de puissance pour évaluer le risque infectieux.

La polyarthrite rhumatoïde nécessite la prise d'un traitement de fond au long cours afin d'éviter la récurrence. La tolérance du rituximab a donc été évaluée après un ou plusieurs retraitements.

Les études suivantes concernent un retraitement unique par rituximab :

- l'étude **SERENE** (73) a comparé la tolérance de l'association RTX + MTX versus MTX + placebo après un cycle unique de RTX, puis après un retraitement administré à la 24<sup>ème</sup> semaine. Deux groupes de retraitement ont été suivis pendant 48 semaines (2 x 1000 mg et 2 x 500 mg). A la 24<sup>ème</sup> semaine, paradoxalement, le taux d'infection sévère était plus important dans le groupe MTX + placebo par rapport au groupe MTX + RTX (1,26 et 2,46 / 100 PA sous RTX 2 x 500 mg et sous RTX 2 x 1000 mg respectivement, versus 8,83 / 100 PA dans le groupe contrôle). Les taux d'infection sévère après retraitement étaient similaires à la 48<sup>ème</sup> semaine, peu importe la posologie (2,62 et 1,96 / 100 PA respectivement, sous RTX 2 x 500 mg et sous RTX 2 x 1000 mg) et n'étaient pas significativement augmentés par rapport à la 24<sup>ème</sup> semaine ;
- l'étude **MIRROR** (74) a également évalué la tolérance du retraitement chez des patients PR traités par méthotrexate, selon différentes posologies de RTX : 2 x 500 mg puis 2 x 500 mg ; 2 x 500 mg puis 2 x 1000 mg (escalade de dose) ; et 2 x 1000 mg puis 2 x 1000 mg. Chez les patients ayant eu un retraitement, le taux d'infection sévère était similaire entre les différentes posologies à la 48<sup>ème</sup> semaine (2,4 à 4,7 / 100 PA) ;
- l'étude **SUNRISE** (75) a retrouvé un taux d'infection sévère au bout de 48 semaines de suivi similaire entre les patients ayant reçu deux cycles de RTX et ceux n'ayant eu qu'un seul cycle (2 % dans chaque groupe).

Les données des études SERENE, MIRROR et SUNRISE ne montrent pas de surrisque d'infection sévère chez les patients ayant bénéficié d'un retraitement par RTX. Ces études n'ont pas rapporté de différence de risque d'infection sévère entre les patients ayant reçu 2 x 500 mg et ceux ayant reçu 2 x 1000 mg par cycle de rituximab.

### **c. Rituximab et infection sévère dans la PR : études d'extension sur populations issues des essais randomisés**

Des études d'extension et des méta-analyses ont mesuré la tolérance du rituximab à plus long terme, et en cas de retraitements multiples.

**Van Vollenhoven et al** ont conduit une analyse poolée de 8 RTCs, 2 études d'extension et une étude prospective ouverte, sur les données de tolérance de patients

PR traités par RTX en association au MTX. Les premiers résultats publiés en 2010, chez 2578 patients ayant reçu jusqu'à 5 cycles de RTX, montraient un taux d'infection sévère de **4,31 / 100 PA** (7 % des patients), similaire après un à quatre cycles de RTX (76). Ce taux augmentait à 6,83 / 100 PA après 5 cycles, mais avec un large intervalle de confiance. Dans cette même cohorte, après un suivi prolongé jusqu'à 11 ans et demi (14 816 PA) et une moyenne de 4 cycles de RTX administrés, le taux d'infection sévère est resté stable malgré les retraitements supplémentaires ; il était évalué à **3,76 / 100 PA** chez l'ensemble des patients sous RTX, et à **2,71 / 100 PA chez les patients exposés plus de 5 ans** (n = 1246). Il ne différait pas significativement de celui retrouvé dans le groupe contrôle (3,79 / 100 PA chez les 818 patients traités par MTX et placebo) (77, 78). Les infections les plus fréquentes étaient les pneumopathies infectieuses. Quelques rares cas d'infections opportunistes ont été observés. Un unique cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été observé. Il n'y a pas eu de cas de réactivation d'hépatite B.

L'étude d'extension en ouvert de **Keystone et al** (78), menée chez des patients inclus dans 3 RCTs contre placebo, montrait des résultats similaires chez plus de 1000 patients, avec un taux d'infection sévère inchangé entre le premier et le troisième cycle de RTX (**5,1 / 100 PA** après un premier cycle). Le taux d'infection sévère était plus important dans les 3 mois suivant chaque cycle, et diminuait ensuite.

Les résultats des études d'extension ne montrent pas de signal d'alerte quant à un potentiel surrisque d'infection sévère sous RTX, même après retraitements multiples. Le taux d'infection sévère restait stable, généralement inférieur à 5 / 100 PA. Les infections opportunistes étaient très rares. Ces résultats doivent être interprétés avec réserve, car les patients inclus dans les RCTs peuvent différer de ceux qui sont traités en pratique courante. De plus, les patients les plus à risque de développer une infection sortent des études. Les patients ayant des atteintes extra-articulaires de leur PR, d'autres maladies auto-immunes associées, des comorbidités sévères actives, ou des antécédents d'infection sévère ou de cancer étaient le plus souvent exclus de ces études. Le seul csDMARDs admis en association avec le rituximab était le méthotrexate. L'association à d'autres immunosuppresseurs n'était pas évaluée. La corticothérapie maximale autorisée ne dépassait généralement pas 10 mg / jour d'équivalent prednisone.

#### **d. Rituximab et infection sévère dans la PR : études menées en pratique courante**

La tolérance du rituximab a été étudiée dans de larges études de cohortes observationnelles. Ces études incluent des populations plus représentatives des patients traités en pratique courante, et proposent un suivi plus prolongé que celui des RCTs.

En France, le **registre AIR**, promu par la société française de rhumatologie, est un registre prospectif multicentrique ayant pour objectif principal de déterminer la tolérance et l'efficacité du rituximab chez des patients atteints de maladies auto-immunes. Il inclut entre autres le registre **AIR-PR**, constitué uniquement de patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde, avec une durée de suivi jusqu'à 7 ans. Les premiers résultats de AIR-PR sur la survenue d'infections sévères et sur leurs facteurs de risque, ont d'abord été publiés en 2010 par **Gottenberg et al** (79). 1303 patients ont été analysés, avec une moyenne de suivi de 1,2 ans, soit 1629 PA. A la différence des études contrôlées randomisées, un pourcentage important de patients avait des comorbidités (13 % avaient un antécédent de cancer, 12,7 % une pathologie pulmonaire chronique et/ou une insuffisance cardiaque, 20,3 % un antécédent d'infection sévère ou récurrente). A l'inclusion, le rituximab était associé au méthotrexate dans la moitié des cas, et 80 % des patients étaient sous corticothérapie avec une posologie moyenne de 10,1 mg/jour. Le taux incident d'infections sévères était similaire à celui retrouvé dans les RCTs (**5,0 / 100 PA**). Environ 80 % des événements infectieux sévères sont survenus dans les 6 mois suivant le dernier cycle de rituximab, et 50 % dans les 3 mois suivant un cycle de rituximab. Une association significative a été retrouvée entre la survenue d'une infection sévère dans les 12 mois après un cycle de RTX et la présence d'une maladie pulmonaire chronique et/ou d'une insuffisance cardiaque, d'une atteinte extra-articulaire de la polyarthrite rhumatoïde, et/ou d'un déficit en IgG prévalent.

Des données de tolérance à plus long terme, également issues de AIR-PR, ont été présentées à l'ACR en 2016 (80). Elles concernaient alors 1986 patients, soit un suivi total de 10545 PA. La durée moyenne de suivi était de 5,3 ans, et le nombre de retraitements par rituximab était conséquent (551 patients avaient reçu entre 5 et 9 cycles, et 153 patients au moins 10 cycles). 369 infections sévères sont survenues, soit un taux de **5,2 / 100 PA**. Ce taux était similaire à celui retrouvé dans les données publiées en 2010, malgré le suivi plus prolongé (79). Il était similaire chez les patients ayant eu de multiples retraitements par rapport à ceux moins fréquemment retraités

(6,1 / 100 PA chez les patients traités par moins de 5 cycles de RTX, 4,0 / 100 PA chez les patients traités par 5 à 9 cycles, et 4,0 / 100 PA chez les patients traités par plus de 10 cycles).

Le risque d'infection sévère apparaissait encore moins élevé dans une autre étude, issue du **registre Corona** (81), avec un taux d'incidence évalué à **3,24 / 100 PA**. Ce taux était similaire après 1 ou 2 cycles de traitement. Le suivi était assez court (1361 patients, 1821 PA). Les patients qui ont présenté une infection sévère étaient plus âgés, avait une maladie plus ancienne, et plus souvent des comorbidités pulmonaires ou cardiovasculaires, du diabète, ou un antécédent d'infection sévère.

L'étude **SUNSTONE** (82) a étudié la tolérance à long terme chez des patients PR traités par rituximab après l'échec d'un anti-TNF $\alpha$ . Cette cohorte prospective incluait 989 patients ayant reçu au moins un cycle de rituximab, avec une durée moyenne de suivi de 3,9 ans. Le critère de jugement principal était la survenue d'une infection sévère. Le taux d'incidence était de **8,87 / 100 PA**. Il restait stable au cours du temps, même à une grande distance de l'administration du rituximab (8,48 / 100 PA à un an de l'introduction du rituximab, et 8,45 / 100 PA à plus de 4 ans de l'exposition au RTX). Le fait que l'incidence des infections sévères soit un peu plus importante que dans les autres études dépendait donc probablement d'autres facteurs ; les patients étaient notamment plus âgés, et la posologie moyenne de cortisone plus élevée. Après plusieurs retraitements, le taux d'infection sévère restait stable, et ne se majorait qu'après 9 cycles de RTX (10,23 / 100 PA), avec un large intervalle de confiance (IC [3,30 - 31,73]). Le taux d'incidence augmentait en cas d'âge élevé (> 65 ans), d'IMC élevé (> 30), de HAQ à l'inclusion élevé, de diabète, et en présence d'une infection dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude. La prise de cortisone au long cours était également associée à un taux plus élevé d'infection sévère. Il n'y avait pas de données concernant les taux d'immunoglobulines.

Les études de cohortes prospectives rapportent un taux d'infection sévère sous rituximab qui reste relativement faible. Il est globalement similaire à celui retrouvé dans les RCTs. Il est plus élevé dans les 3 ou 6 mois après un cycle, ce qui doit amener à une certaine vigilance pendant cette période. La survenue d'infections sévères n'apparaît pas influencée par la durée d'exposition au RTX, ni par la dose cumulée. De façon variable selon les études, un âge élevé, un IMC élevé, la présence d'un diabète, de comorbidités pulmonaires, d'une insuffisance cardiaque,

un taux bas d'IgG à l'inclusion, la survenue d'une infection durant l'année précédente, et la présence d'une atteinte extra-articulaire paraissent associés à un surrisque d'infection sévère.

### e. Rituximab et infection sévère dans la PR : comparaison aux autres bDMARDs

Comme évoqué précédemment, certaines études ont comparé les différents biomédicaments et les différentes séquences thérapeutiques dans le traitement de la PR, afin de choisir la meilleure stratégie de prescription des biomédicaments. La tolérance du rituximab a donc été comparée à celle des autres bDMARDs.

Les études suivantes ont comparé la tolérance du RTX par rapport aux anti-TNF $\alpha$  :

- l'analyse de **Rutherford et al** (67), issue du registre prospectif de la BSRBR-RA (*British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis*), retrouvait un taux d'infection sévère plus important sous rituximab par rapport à l'éta nercept, mais cette différence n'était pas significative après analyse ajustée. Les patients traités par rituximab étaient plus âgés, et la durée d'évolution de leur PR était plus importante ;

- **Silva-Fernandez et al** (83), et **Harrold et al** via le registre Corrona (84), ont comparé des patients en échec d'un premier anti-TNF $\alpha$ , traités secondairement soit par RTX, soit par un deuxième anti-TNF $\alpha$ . Les taux d'infection sévère étaient comparables après un an de suivi. Les patients sous RTX étaient également plus âgés, l'activité de leur maladie était plus élevée, et ils avaient plus souvent un antécédent de cancer (83) ;

- la revue systématique récente de **Shi et al** (85), publiée en 2019, montrait des taux d'infection sévère similaires entre un groupe constitué de patients sous RTX, et un groupe de patients prenant un traitement "non-RTX" (placebo, MTX ou anti-TNF $\alpha$ ). 11 articles ont été inclus, englobant 9502 patients (4595 sous RTX et 4907 sous traitements "non-RTX"). L'analyse poolée n'a pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant la survenue d'infections sévères (4,1 % vs 4,6 %). Il n'a pas été retrouvé de différence non plus après comparaison par sous-groupes : RTX versus placebo, RTX versus anti-TNF $\alpha$ , et RTX + MTX versus MTX + placebo.

La tolérance du rituximab a aussi été comparée aux autres bDMARDs non-anti-TNF $\alpha$ , comme le tocilizumab et l'abatacept. L'étude de cohorte de **Grøn et al** (86) publiée en 2018 a été menée chez des patients qui débutaient un traitement par rituximab,



abatacept ou tocilizumab pour une polyarthrite rhumatoïde, au Danemark et en Suède. L'incidence des infections sévères sous RTX (pour les cohortes danoise et suédoise respectivement) était de 8,8 / 100 PA et 7,1 / 100 PA, 12 mois après l'introduction du traitement, et de 7,9 / 100 PA et 6,6 / 100 PA après 24 mois. Le risque relatif d'infection sévère à 12 mois était 25 % plus bas sous tocilizumab et 10 % plus bas sous abatacept par rapport au rituximab. Néanmoins, certains facteurs de confusion ont pu subsister de par le *design* de l'étude et la non comparabilité des groupes de patients. A l'inclusion, les patients sous RTX étaient plus âgés, avaient une plus longue durée d'évolution de la PR, et plus fréquemment des antécédents de cancer.

Ces résultats n'ont pas été confirmés par l'étude plus récente de **Gottenberg et al** (87), publiée 2019, réalisée à partir des données de 3 cohortes prospectives : AIR-PR (patients sous RTX), ORA (patients sous abatacept) et REGATE (patients sous tocilizumab). L'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de ces trois biomédicaments, car ils représentent trois options thérapeutiques envisageables en cas d'échec des anti-TNF $\alpha$  dans la polyarthrite rhumatoïde. Les données de 3162 patients ont été analysées à 24 mois (abatacept : n = 610 , rituximab : n = 1614, et tocilizumab : n = 938). A 24 mois, il n'y avait pas de différences de survenue d'infections sévères entre ces trois traitements.

Une étude rétrospective sur une large cohorte aux Etats-Unis a montré un surrisque d'infection sévère sous infliximab par rapport au RTX, après une première ligne d'anti-TNF $\alpha$ , mais pas de différence entre le RTX et l'abatacept, l'adalimumab ou l'étanercept (66).

La revue systématique de la littérature conduite pour la mise à jour des recommandations EULAR 2016 sur la prise en charge de la PR, publiée par **Ramiro et al** (88), menée sur des études observationnelles ayant un groupe contrôle, ne retrouvait pas de différences entre le RTX et les bDMARDs (anti-TNF $\alpha$  et non-anti-TNF $\alpha$ ) concernant le risque infectieux ; seule une étude isolée retrouvait un surrisque sous RTX par rapport à l'abatacept.

Les données de la littérature permettent de situer la tolérance du rituximab au même niveau que les autres biomédicaments, en ce qui concerne le risque d'infection sévère. Un potentiel surrisque par rapport à l'abatacept, et un risque moins important par rapport à l'infliximab, ont été démontrés mais de façon inconstante.

Dans ces études, la population traitée par rituximab était plus âgée et présentait plus de comorbidités que celle qui recevait un autre bDMARD. Les patients recevant du rituximab en pratique courante sont donc intrinsèquement plus fragiles, et donc plus à risque de présenter des épisodes infectieux sévères. Cela incite à être vigilant chez ces patients. Compte-tenu de la longue demi-vie du rituximab par rapport aux autres bDMARDs, il peut être envisagé, chez les patients à risque d'infection, de choisir un bDMARDs à demi-vie plus courte, l'élimination se faisant plus rapidement à l'arrêt du traitement.

## **2. Risque d'infection sévère sous rituximab dans les IMID (hors PR)**

### **a. Rituximab, risque d'infection sévère et vascularites à ANCA**

Les vascularites à ANCA regroupent trois présentations phénotypiques : la granulomatose avec polyangéite (GPA), la polyangéite microscopique (MPA) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA).

Le risque infectieux est important chez les patients atteints de ces maladies. Entre 26 et 31 % des patients développeront une infection sévère nécessitant une hospitalisation, dont un tiers concernant le tractus respiratoire (89). La corticothérapie et le traitement par cyclophosphamide sont indépendamment associés à un surrisque d'infection sévère (90).

#### ▪ Traitement d'induction

Le rituximab s'avère efficace en traitement d'induction des vascularites à ANCA. Il a prouvé son efficacité en comparaison au cyclophosphamide, qui est le gold standard, entre autres d'après les résultats de l'**essai RAVE** (*Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis*) (91). RAVE est une importante étude multicentrique de non infériorité, réalisée sur 197 patients randomisés en double aveugle, dans un groupe rituximab (375 mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle, chaque semaine pendant 4 semaines) et un groupe cyclophosphamide (2 mg/kg/jour). Le nombre d'événements indésirables, dont les événements infectieux sévères, était similaire entre les deux groupes de patients. 7 % des patients ont présenté un épisode infectieux classé grade 3 (soit 7 patients dans chaque groupe). Ils étaient tous traités de façon concomitante par prednisone 1 mg/kg/jour. Le pourcentage d'infections sévères était relativement faible, mais le suivi

dans cette étude était de seulement 6 mois, et l'évaluation du risque infectieux n'était pas l'objectif principal.

L'essai **RITUXVAS** (92) a comparé le RTX et le cyclophosphamide, en traitement d'induction pour une atteinte rénale. 36 % des patients du groupe RTX ont présenté une infection, pour 27 % dans le groupe contrôle. Le taux d'infection sévère était similaire entre les groupes RTX et cyclophosphamide (18 % dans chaque groupe).

- Traitement d'entretien

Pour la majorité des patients, le traitement d'induction n'est pas suffisant pour maintenir une rémission prolongée, et un traitement d'entretien est nécessaire. A ce titre, le rituximab fait depuis peu partie des possibilités thérapeutiques, au même titre que l'azathioprine. Le protocole **MAINRISTAN** a comparé la tolérance et l'efficacité du rituximab et de l'azathioprine en traitement d'entretien chez des patients en rémission, après une phase d'induction par cyclophosphamide-corticoïdes. Cette étude randomisée en double aveugle, incluant 115 patients, a rapporté des taux d'incidence d'infections sévères similaires entre les deux groupes, prédominant légèrement sous rituximab (14 % des patients sous azathioprine versus 19 % des patients sous rituximab) (93).

Le traitement par RTX pris au long cours a fait preuve de son efficacité en termes de survie sans rechute (94–96). Cela a été prouvé dans plusieurs études de cohortes prospectives (95) ou rétrospectives (94,96). Elles ont observé une relativement bonne tolérance du rituximab sur le plan infectieux, sachant que le risque infectieux est déjà élevé dans les vascularites à ANCA :

- deux études ont retrouvé un taux d'infection sévère de 6,5 / 100 PA, l'une après 1 an de suivi, et l'autre à 4 ans de suivi moyen (96,97). Ce taux s'élevait à plus de 12 / 100 PA en cas de vascularite réfractaire aux autres immunosuppresseurs (98) ;
- une analyse rétrospective de 172 patients traités par rituximab en induction puis en entretien, suivis plusieurs années, retrouvait un taux d'infections sévères de 15 % (99), concernant surtout le tractus respiratoire ;
- dans une autre étude rétrospective, il n'y avait pas de différence entre les différentes modalités d'administration du RTX, que ce soit à l'induction (4 x 375 mg/m<sup>2</sup> versus 2 x 1 g), ou en traitement d'entretien (retraitement systématique tous les 6 mois versus

retraitement en cas de rechute). Les pourcentages d'infections sévères fluctuaient entre 21 et 27 % (94) ;

- une dernière étude, concernant 69 patients traités par rituximab en maintenance, a objectivé la survenue d'une infection sévère chez 29 % des patients sur 2 ans de suivi, dont plus de la moitié affectant le tractus respiratoire (100). Parmi ces patients, 90 % avaient reçu du cyclophosphamide.

L'incidence des infections sévères est donc très hétérogène selon les cohortes. La méta-analyse de **Thery-Casari et al** publiée en 2018 (101), a étudié spécifiquement la survenue d'une infection sévère chez les patients traités par rituximab pour une vascularite à ANCA. Dans les 33 études analysées, 21,3 % des patients ont présenté une infection sévère, mais avec une grande hétérogénéité selon les études. D'après leurs résultats, il existait une association positive entre la dose cumulée de RTX et le risque infectieux, ce qui encourage à traiter à dose minimale efficace en entretien, comme dans le protocole MAINRITSAN (93).

Au total, il est assez difficile d'évaluer le surrisque d'infection sévère imputable au rituximab dans les vascularites à ANCA, la maladie étant elle-même à haut risque infectieux. Il a été démontré que le traitement par cyclophosphamide est un facteur de risque infectieux indépendant, au même titre que la corticothérapie. Le rituximab ne semble pas augmenter le risque en comparaison du cyclophosphamide, ni en comparaison de l'azathioprine. Le taux d'infection sévère est plus élevé dans certaines études de cohorte par rapport à d'autre, mais cela peut être imputable au fait que le pourcentage de patient ayant reçu du cyclophosphamide au préalable soit plus important, ou que la maladie soit réfractaire à un premier traitement donc plus sévère. La majorité des infections sévères concernait le tractus respiratoire.

### **b. Risque d'infection sévère et rituximab : IMID traitées hors AMM**

Les données sont moins nombreuses concernant les autres IMID. Le rituximab est généralement employé pour des formes réfractaires au traitement conventionnel, donc les patients peuvent avoir reçu plus de traitements immunosuppresseurs au préalable. Cela peut augmenter le risque d'infection indépendamment du rituximab. Les patients traités par RTX pour ces maladies ont donc théoriquement des formes plus sévères, du

fait qu'elles aient échappé aux traitements immunosuppresseurs antérieurs. Cela peut aussi participer au surrisque infectieux.

- Lupus systémique

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie très polymorphe. Le risque infectieux peut donc être très variable selon la sévérité des atteintes et le degré d'inflammation systémique. Pour rappel, le rituximab n'a pas d'AMM dans cette pathologie, il est principalement indiqué en cas de formes réfractaires aux autres immunosuppresseurs et à la corticothérapie, et qui sont donc sévères. Les formes sévères sont plus à risque d'infection que d'autres formes moins graves, qui répondent bien au traitement standard.

L'efficacité et la tolérance du rituximab ont été évaluées dans deux principales études contrôlées randomisées en double aveugle : **LUNAR** et **EXPLORER**.

L'étude **EXPLORER** (44) a randomisé 257 patients lupique en échec d'un immunosuppresseur ; 88 dans le groupe placebo, et 169 dans le groupe RTX. Les formes sévères (rénales et neurologiques) étaient exclues. Une proportion équivalente de patients a présenté une infection sévère dans chaque groupe, touchant principalement les voies respiratoires. De façon paradoxale, la proportion d'infections sévères était plus importante dans le groupe placebo (17 % versus **9,5 %**) après un an de suivi. L'étude **LUNAR** (43) s'intéressait spécifiquement aux patients présentant un lupus avec atteinte rénale. 144 patients ont été randomisés, soit 72 patients dans chaque groupe (placebo et rituximab) ; le suivi était de 1 an. La survenue d'une infection sévère était similaire sous RTX et sous placebo (**19,9 / 100 PA** dans le groupe RTX, et 16,6 / 100 PA dans le groupe placebo).

Les études menées en pratique courante concernaient des patients ayant plus de comorbidités ou de formes graves, exclus de certains RCTs. La majorité de ces études concernaient des lupus réfractaires aux traitements immunosuppresseurs, donc par définition des formes sévères.

En France, le **registre AIR** a inclus 172 patients ayant un lupus érythémateux systémique (102). Le taux d'infection sévère était de **6,6 / 100 PA**. La majorité des patients avaient des atteintes cutané-articulaires, mais environ 30 % d'entre eux avait une atteinte rénale, et un peu moins de 30 % une atteinte hématologique. Environ la moitié prenait de l'hydroxychloroquine de façon concomitante, et la moitié prenait d'autres immunosuppresseurs. La posologie moyenne de cortisone était de 30 mg/jour.

Le taux d'infection sévère est très inférieur à celui de l'étude EXLORER, dans laquelle la totalité des patients prenaient d'autres immunosuppresseurs de façon concomitante.

En 2013, une cohorte rétrospective multicentrique issue du **registre GRAID** (*German Registry of Autoimmune Diseases*), a analysé 370 patients lupiques, en échec du traitement par csDMARDs ou cyclophosphamide (103). Les formes sévères n'étaient pas exclues. Dans cette étude, le taux d'infection sévère était de **6 / 100 PA**. Un tiers des patients avaient eu du cyclophosphamide au préalable.

D'après les résultats de 2018 issus du **registre BILAG** (*British Isles Lupus Assessment Group*), concernant 261 patients sous rituximab après l'échec d'au moins deux traitements immunosuppresseurs, 29 infections sévères ont été observées chez 23 patients après 9 mois de suivi, soit **8,8 %** des patients. La majorité concernait le tractus respiratoire. Une majorité est survenue dans les 3 mois après le cycle de rituximab, au moment où la corticothérapie était la plus élevée.

Une méta-analyse très récente, de 2019, s'est intéressée plus spécifiquement au risque infectieux en cas de néphrite lupique (104). Elle a repris 24 études réalisées chez 940 patients en échec du traitement conventionnel de leur néphrite lupique. La prévalence des infections sévères était de 15,8 %, et concernait majoritairement le tractus respiratoire. Il n'y avait pas de différence entre le RTX et les autres immunosuppresseurs dans cette étude (RR 0,81 ; 95% IC [0,46-1,43] ; p > 0,05).

Dans le lupus systémique, le taux d'infection sévère global est assez peu élevé sous RTX, en prenant en compte l'ensemble des études. Néanmoins, cette maladie étant très polymorphe, le risque infectieux varie selon la sévérité des atteintes. Le taux d'infection sévère est fortement majoré lorsqu'on s'intéresse aux patients ayant une néphrite lupique. De plus, ces patients ont plus souvent été traités par des immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide, qui majore le risque infectieux. La corticothérapie associée peut être plus importante également, et participe au surrisque.

- Myosites idiopathiques

Le rituximab est utilisé lors des cas les plus résistants. La littérature quant au risque infectieux est quasiment inexistante à ce jour. Dans le **registre AIR** (105), 30 patients ayant une myosite traitée par RTX ont pu être analysés. Une seule infection sévère a

été observée, et 7 infections non sévères. Des données complémentaires sont nécessaires concernant la tolérance du rituximab dans cette maladie.

- Sclérodermie

La majorité des données concernant le rituximab dans la sclérodermie systémique sont issues de la **cohorte EUSTAR** (49). Parmi les 254 patients, 16 ont présenté une infection sévère en deux ans de suivi, soit 3,5 %. Comme pour les myosites, les données de tolérance sont peu nombreuses.

- Syndrome de Sjögren primitif

Dans le registre AIR, 78 patients atteints de syndrome de Sjögren primitif ont été analysés. La grande majorité des patients étaient traités pour des complications systémiques. Seules trois infections sévères sont survenues sur plus de deux ans de suivi (Cinquetti G et al, communication orale EULAR 2012). L'étude **TEARS** (*Tolerance and efficacy of rituximab in primary Sjögren syndrome*) est un essai contrôlé randomisé en double aveugle contre placebo évaluant l'efficacité du rituximab dans le Sjögren primitif sur 24 semaines, chez 122 patients (106). Le taux d'infection sévère est similaire dans les deux groupes (placebo et RTX). Il n'y a pas eu d'infections opportunistes. Les données sont donc très rassurantes mais la littérature est limitée.

- Vascularite cryoglobulinémique

Le risque infection en cas de traitement par rituximab dans les vascularites cryoglobulinémiques non infectieuses apparaît plus élevé que dans d'autres IMID, comme le montre les résultats du **registre AIR** chez 29 patients traités, avec un taux d'infections sévères de 14,1 / 100 PA et 3 décès (107).

L'étude rétrospective **CryoVas** (55), est la plus importante en termes d'effectifs (n=242). Elle concerne également les vascularites cryoglobulinémiques non infectieuses. Plusieurs groupes de patients étaient comparés selon leur prise en charge thérapeutique. A total, 23 % des patients, traités ou non traités par RTX, ont présenté une infection sévère, soit 5,4 / 100 PA. Ce risque apparaît le plus élevé en cas d'association rituximab-cortisone-agents alkylants (42 % pour une première ligne thérapeutique, 13 % pour une seconde ligne thérapeutique). En cas d'association rituximab-cortisone, 29 % et 19 % des patients ont présenté une infection sévère, en première et seconde ligne thérapeutique respectivement. Ces chiffres sont plus élevés par rapport à la corticothérapie seule et par rapport à l'association cortisone-agents alkylants sans rituximab. Le risque d'infection est augmenté avec l'âge, l'insuffisance

rénale et les fortes doses de cortisone. Concernant la cryoglobulinémie secondaire au virus de l'hépatite C, il n'y a pas eu d'aggravation de l'infection virale (108).

Concernant le traitement hors AMM par rituximab dans les IMID, une vigilance particulière doit être apportée chez les patients qui ont une vascularite cryoglobulinémique, avec des taux d'infection plus élevés que pour les autres IMID. Le risque d'infection sévère semble majoré lorsqu'une corticothérapie est associée, d'où l'importance de bien évaluer le terrain du patient et ses potentiels facteurs de fragilité, et envisager un sevrage rapide de la cortisone. Concernant les autres IMID évoquées, il n'y a pas de signal d'alerte quant au risque d'infection sévère, même si pour certaines d'entre elles, les données de la littérature sont limitées, ce qui invite à ce jour à rester vigilant. A noter un surrisque chez les patients lupiques avec une atteinte rénale, mais qui peut être en partie attribuable aux traitements immunosuppresseurs pris au préalable tel que le cyclophosphamide.

### **3. Rituximab et hypogammaglobulinémie**

Comme vu précédemment, le rituximab est responsable d'un surrisque d'infection sévère relativement faible. Ce risque apparaît plus élevé lors de son utilisation pour traiter certaines IMID comme les vascularites, surtout en cas de complications extra-articulaires et d'atteinte d'organe. Un âge élevé, certaines comorbidités (109), et certains traitements comme la corticothérapie ou le cyclophosphamide, semblent majorer ce risque.

La présence d'un déficit en IgG prévalent au traitement paraissait également être associée à la survenue d'infections sévères sous rituximab, comme cela a été montré dans le **registre AIR-PR** chez des patients traités pour PR, et dans l'étude de cohorte de **Barmettler et al** menée chez plus de 8000 patients traités pour des pathologies variées (lymphomes, IMID, pathologies hématologiques, déficit immunitaire commun variable) (80,110).

L'apparition d'un déficit en immunoglobulines secondaire au traitement par rituximab pourrait participer au surrisque infectieux. En effet, les immunoglobulines jouent un rôle majeur dans la réponse immunitaire adaptative et la défense contre les infections. Cela a été démontré dans les déficits immunitaires primitifs, où le risque infectieux est augmenté en cas d'hypogammaglobulinémie (111). L'hypogammaglobulinémie sous



rituximab s'explique par la disparition de lymphocytes B naïfs circulants, responsable de la diminution de la réponse primaire humorale, et par la disparition de lymphocytes B mémoire circulants, responsable d'une diminution de la réponse secondaire humorale.

L'incidence des hypogammaglobulinémies sous RTX a été évaluée dans la littérature, ainsi que ses conséquences sur la survenue d'infections sévères.

### **a. Rituximab et hypogammaglobulinémie : incidence et facteurs prédictifs**

Concernant spécifiquement la polyarthrite rhumatoïde, la variation des taux d'immunoglobulines a été étudiée dans plusieurs registres de patients traités par rituximab en routine. L'apparition d'une hypogammaglobulinémie était inconstante. Elle concernait principalement les IgM, et moins souvent les IgG (112–114). Les données issues du **registre AIR** ont répertorié 21 % d'hypo-IgM, et 8 % d'hypo-IgG acquise sous rituximab, en pratique courante, après un suivi moyen de 5 ans (115). Concernant le registre de **van Vollenhoven et al** (77), concernant plus de 3000 patients PR issus de populations randomisées, 24 % des patients (n = 863) ont développé une hypogammaglobulinémie persistante pour les IgM, et 4 % (n = 143) pour les IgG. Seule l'incidence de l'hypo-IgM augmentait avec des cycles répétés de RTX. Dans l'étude de **De La Torre et al** (112), menée chez 119 patients PR traités en routine, une hypogammaglobulinémie pour les IgM ou pour les IgG est apparue chez respectivement 9,2 % et 11,8 % des patients après un premier cycle de RTX. Ces pourcentages augmentaient selon la dose cumulée de rituximab, jusqu'à atteindre respectivement 38,8 % et 22,2 % après 5 cycles.

En prenant l'ensemble des études évaluant l'incidence de l'hypogammaglobulinémie sous RTX chez des patients PR mais aussi chez ceux traités pour d'autres IMID, les IgM étaient plus fréquemment diminuées par rapport aux IgG. L'incidence de l'hypogammaglobulinémie à IgM fluctuait de 10 % dans une étude chez des patients PR (78), jusqu'à 58 % chez des patients traités pour d'autres IMID comme les vascularites à ANCA (116). Concernant l'hypogammaglobulinémie à IgG, les pourcentages fluctuaient de 1,5 % (78), à 66,7 %. Les plus faibles étaient retrouvés chez les patients PR, et les plus élevés chez ceux traités pour les vascularites à ANCA (117). L'hypogammaglobulinémie à IgA était la moins fréquente (78,118).

Une revue de la littérature publiée en 2017, par **Christou et al** (119), avait pour objectif d'évaluer spécifiquement les facteurs prédictifs d'hypogammaglobulinémie. Cette revue

concernait à la fois les patients traités pour hémopathie, et ceux traités pour IMID. La maladie représentait elle-même un facteur prédictif, avec une incidence plus importante d'hypogammaglobulinémie pour les hémopathies malignes (jusqu'à 50 % pour les lymphomes non Hodgkiniens dans certaines études). Les éléments pouvant expliquer la moindre survenue d'une hypogammaglobulinémie chez les patients traités pour une IMID par rapport à ceux traités pour une hémopathie maligne, pouvaient être les différences de thérapies immunosuppressives utilisées, et l'hypergammaglobulinémie plus fréquente dans les IMID. Parmi les facteurs de risque d'hypogammaglobulinémie, la plupart étaient spécifiques aux hémopathies : l'EBLPD (*post-transplant Epstein Barr virus-associated lymphoproliferative disorder*), la greffe de moelle osseuse autologue, les fortes doses de chimiothérapie, la transplantation de cellules souches, les lymphomes associés au VIH. Les cytopénies auto-immunes secondaires aux IMID majoraient le risque d'hypogammaglobulinémie. Concernant les patients traités pour une IMID, l'exposition au MMF était associée à une baisse des IgM, alors que l'exposition au cyclophosphamide et la corticothérapie avaient des effets plus controversés selon les études (116,120).

Dans l'étude rétrospective anglaise de **Marco et al** (120), chez 177 patients traités pour IMID, dont 56 % de vascularites systémiques, les patients ayant reçu antérieurement du cyclophosphamide avaient des taux d'IgG pré-RTX plus bas. Les trois quarts des patients ayant une hypo-IgG à l'inclusion ont eu une aggravation de la baisse des IgG, alors que seulement 23 % des patients qui n'avaient pas d'hypo-IgG à l'inclusion en ont développé une. Dans la méta-analyse de **Besada** de 2016 (121) à propos de plusieurs cohortes de patients traités par RTX pour une vascularite à ANCA, une baisse des IgG à l'inclusion s'avérait également prédictive d'une hypogammaglobulinémie. Des résultats similaires étaient retrouvés chez les patients lupiques, dans l'étude de **Reddy et al** (118) : un taux bas d'IgM à l'inclusion apparaissait comme facteur prédictif de développer une hypo-IgM sous rituximab.

En résumé, la survenue d'une hypogammaglobulinémie est inconstante, et le taux d'immunoglobulines peut rester stable suite au traitement par RTX. Cela s'explique par le fait que les immunoglobulines sont principalement sécrétées par les plasmocytes matures ; ces derniers étant CD20 négatifs, ils sont épargnés par le rituximab. Cela permettrait de limiter en partie le potentiel surrisque infectieux. De plus, la réponse secondaire humorale à l'issue du traitement se normalise, car la déplétion des lymphocytes B mémoires CD19+CD27+ est incomplète. Il existe donc une réémergence des lymphocytes B mémoires après le traitement.

D'après les études, l'hypogammaglobulinémie sous RTX intéresse principalement les IgM, puis les IgG. Elle est plus importante dans les IMID non-PR par rapport à la PR, ce qui peut s'expliquer par la prise d'autres immunosuppresseurs. La littérature retrouve souvent une augmentation de la fréquence de l'hypogammaglobulinémie avec le nombre de cycles de rituximab. L'effet de la corticothérapie, très fréquemment utilisée dans les IMID, est plus controversé. La baisse des Ig prévalente au RTX, semble être un facteur prédictif d'hypogammaglobulinémie pour les IgG et les IgM.

## **b. Rituximab et hypogammaglobulinémie : risque d'infections sévères**

Du fait de la relation documentée entre hypogammaglobulinémie et risque infectieux, certaines études se sont intéressées à l'association entre la survenue d'un déficit en immunoglobulines sous rituximab et le risque de présenter un évènement infectieux sévère au décours du traitement.

- Polyarthrite rhumatoïde

La majorité des données disponibles dans les IMID concernent la PR. Certains RCTs ont étudié la variation des taux d'Ig sous rituximab, comme l'étude **SERENE** (73), qui montrait une diminution des taux moyens d'Ig chez les patients sous MTX + RTX, plus importante pour les IgM. Parmi les 10 % de patients ayant développé une hypogammaglobulinémie sous RTX, aucun n'avait présenté d'infection sévère à 48 semaines. L'étude d'extension de **Keystone et al** (78) retrouvait une majoration de l'hypo-IgG et de l'hypo-IgM en cas de retraitement par RTX. Le taux d'infection sévère était similaire entre les patients ayant développé un déficit en IgG (5,6 / 100 PA) ou en IgM (4,8 / 100 PA) et ceux qui n'avaient pas de déficit en fin de suivi (4,7 / 100 PA). Les

résultats de ces études sont difficiles à extrapoler car les patients avaient peu de comorbidités par rapport à la pratique courante. Leur risque infectieux de base était donc moins élevé. Ils étaient exclus s'ils avaient une corticothérapie élevée (> 10 mg/jour) ou un immunosuppresseur autre que le MTX. Or la corticothérapie et les traitements immunosuppresseurs associés peuvent influencer les taux d'Ig. Par conséquent, dans ces études, les patients avaient potentiellement un taux d'Ig plus élevé qu'en pratique courante.

L'étude d'extension de **van Vollenhoven et al** (77), sur un suivi de 11 ans, montrait un taux d'infection sévère plus important chez les patients qui ont développé une hypo-IgG sous rituximab, par rapport au reste de la population. Par contre, chez les patients ayant développé une hypo-IgG, le taux d'infection sévère pour 100 PA était similaire avant (6,75 ; 95 % IC [4,48-10,15]) et après l'apparition du déficit (8,16 / 100 PA ; 95% IC [5,86-11,36]). Cela sous-entend que ces patients avaient déjà un risque inhérent de développer une infection sévère, indépendamment du taux d'IgG. Il n'y avait pas de différence entre les patients ayant développé une hypo-IgM et le reste de la population, ni de différence "avant / après" la survenue du déficit, chez les patients ayant développé une hypo-IgM. Il n'y avait pas eu d'ajustement sur de possibles facteurs de confusion. Le profil des infections chez les patients déficitaires était similaire à celui de la population totale. Cette étude est limitée par le fait que la population, issue d'études contrôlées, soit peu représentative des patients traités en routine.

Les données en pratique courante concernant le taux d'infection sévère en cas d'hypogammaglobulinémie sous RTX sont peu nombreuses. Concernant la PR, elles sont principalement issues du **registre AIR-PR**, par **Gottenberg et al**. D'après leur abstract présenté en 2011 (115), la survenue d'une hypo-IgG sous rituximab était associée significativement à la survenue d'infections sévères après ajustement sur la durée de suivi (OR 1,99 ; IC [1,2-3,3] ; p = 0,008), avec un taux de 10 / 100 PA en cas d'hypo-IgG acquise versus 3,8 / 100 PA en cas de taux d'Ig normaux. En analyse multivariée, l'hypo-IgG acquise était associée à un surrisque de survenue d'une infection sévère (OR à 6 ; p = 0,0002). Il n'y avait pas d'augmentation significative des taux d'infection sévère en cas de déficit acquis en IgM.

D'après les résultats issus du registre de **Boleto et al** (122), concernant 134 patients PR suivis 12 ans, un surrisque d'infection sévère est aussi observé en cas de déficit acquis en IgG (26,1 %, versus 6,3 % ; p = 0,033). Le taux d'infection sévère était globalement faible (1,5 / 100 PA). Cela peut être lié au fait que les patients étaient

exclus s'ils étaient suivis moins de 30 mois suite à l'introduction du RTX, d'où un biais de sélection : les patients ayant présenté des complications plus précoces, ont pu avoir arrêté le traitement par RTX avant d'atteindre les 30 mois de suivi. Ces patients présentaient potentiellement plus de comorbidités et d'épisodes infectieux, qui n'ont pas été comptabilisés.

A noter, les résultats intéressants de **Becerra et al** (123), qui montrent une association significative entre la survenue d'infections pulmonaires récurrentes et l'hypogammaglobulinémie acquise sous RTX, que ce soit pour les IgG ou les IgM.

- Autres IMID :

Une importante étude rétrospective longitudinale, par **Md Yusof et al** (109), a été réalisée chez 700 patients, dont 72 % de PR, 13 % de lupus systémiques et 7 % de vascularites à ANCA. Elle montrait un surrisque d'infection sévère à la fois en cas d'hypo-IgG à l'inclusion (16,4 / 100 PA) et en cas d'hypo-IgG acquise sous RTX (21,3 / 100 PA) par rapport la population non déficitaire (9,7 / 100 PA). Ce surrisque n'était pas retrouvé pour les IgM. Dans une autre étude concernant seulement des vascularites à ANCA, après utilisation du RTX en traitement d'induction chez 30 patients suivis 2 ans, une hypo-IgG acquise était associée significativement au risque d'infection sévère (117).

Néanmoins, même si un risque supplémentaire d'infection sévère est observé en cas d'hypo-IgG acquise dans une majorité des études de cohorte, certaines n'ont pas retrouvé ce surrisque. C'est le cas de l'étude de **Marco et al** (120), concernant 77 patients dont une majorité de vascularites. Il n'y avait pas de majoration du taux d'infection sévère chez les patients ayant une hypogammaglobulinémie acquise en IgG, IgA et IgM, sur une durée de suivi médiane de 43 mois, par rapport aux patients non déficients. De même, d'après les données du registre AIR concernant spécifiquement des patients lupiques (n = 136), 12 patients ont présenté une infection sévère, dont un seul patient qui avait une hypogammaglobulinémie inférieure à 6 mg/L (aucun n'avait d'hypo-IgG à l'infection) (124). Néanmoins, le nombre limité de patients permettait difficilement de conclure.

L'existence d'un surrisque de survenue d'une infection sévère en cas de déficit en IgG prévalent à l'introduction du rituximab a bien été démontré dans la littérature, chez des patients traités pour IMID. Pour ce qui est de la survenue d'un déficit en immunoglobulines acquises sous traitement par rituximab, l'association à un potentiel surrisque d'infection sévère est plus discutable, la littérature étant plus limitée à ce sujet.

Chez les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde, d'après les résultats de quelques études de cohorte qui se sont intéressées au lien entre infection et déficit en Ig acquis sous RTX, il existe un surrisque d'infection sévère en cas de déficit concernant les IgG. Seule l'étude issue du registre AIR-PR comportait un ajustement sur de potentiels facteurs de confusion. Ce surrisque était absent en cas de baisse des IgM.

D'autres études ont présenté des résultats plus discordants, chez des patients ayant une IMID non-PR notamment de type vascularites. Cela pourrait s'expliquer par la présence de facteurs de confusion ayant une influence plus importante sur le risque d'infection sévère que le taux d'Ig.

En conclusion, la littérature existante est donc relativement pauvre quant au risque d'infection sévère en cas d'apparition d'un déficit en immunoglobuline sous rituximab, lorsqu'il est employé pour traiter une IMID. C'est pourquoi une nouvelle étude a été réalisée, dans le département de rhumatologie du CHU de Montpellier, avec pour objectif principal d'évaluer l'influence du déficit en immunoglobulines acquises sous rituximab, sur la survenue d'évènements infectieux sévères, chez des patients traités pour des IMID pouvant être suivies en rhumatologie. Tous les patients traités par rituximab dans le département de rhumatologie ont été inclus, quel que soit le type d'IMID ; les patients sont donc représentatifs de la population traitée par rituximab en routine pour des maladies inflammatoires à manifestations entre autres ostéoarticulaires.

# ÉTUDE DE COHORTE RETROSPECTIVE : RISQUE D'INFECTIONS SEVERES EN CAS DE DEFICIT ACQUIS EN IMMUNOGLOBULINES SOUS RITUXIMAB

## I. Objectifs

### Objectifs principaux :

- Evaluer le taux d'incidence des infections sévères chez les patients suivis pour une IMID, et qui ont présenté un déficit acquis en immunoglobulines sous traitement par rituximab :
  - Groupe contrôle : patients traités par rituximab pour une IMID, non déficitaires en immunoglobulines jusqu'à la date de point ;

### Objectifs secondaires :

- Définir les facteurs de risque d'infections sévères chez les patients sous rituximab ;
- Evaluer l'incidence des hypogammaglobulinémies acquises et caractériser les facteurs associés à leur survenue.
- Evaluer le taux d'incidence des infections sévères chez les patients suivis pour une IMID, qui présentaient un déficit en immunoglobulines prévalent au traitement par rituximab ;
- Décrire les caractéristiques des infections sévères.

## II. Méthode

### **1. Sélection des patients et durée de suivi**

Cette étude observationnelle est une analyse rétrospective des dossiers médicaux des patients qui ont fait l'objet d'une hospitalisation en rhumatologie au CHU de Montpellier durant l'année 2017, et qui ont reçu une perfusion de rituximab (Mabthera, Truxima ou Rixathon) au cours de leur séjour. Au total, 643 séjours pour 357 patients différents ont été comptabilisés, répartis dans le secteur d'hospitalisation à temps complet, l'hospitalisation de semaine et l'hôpital de jour.

L'étude a été approuvée par le comité éthique (IRB) du CHU de Montpellier. Un courrier d'information a été envoyé aux 357 patients éligibles afin de recueillir leur éventuel désaccord. Huit patients ont exprimé leur refus de participer à l'étude via le formulaire d'opposition joint au courrier d'information.

Les dossiers médicaux de 349 patients ont donc été analysés en totalité, depuis leur premier suivi au CHU de Montpellier jusqu'en mai 2020 (date de fin du recueil sur dossiers). Les données ont été recueillies via la lecture du contenu des comptes-rendus de suivi des patients au CHU de Montpellier (consultation et hospitalisation), des résultats des examens biologiques réalisés au CHU de Montpellier, et des documents externes archivés dans les dossiers (comptes-rendus de consultation, comptes-rendus d'hospitalisation et résultats des examens paracliniques).

Afin de sélectionner seulement les patients pour lesquels le suivi permettait d'avoir suffisamment de données, les patients dont aucun dosage des immunoglobulines n'était disponible dans le dossier médical ont été exclus, ainsi que ceux pour lesquels il n'y avait aucun dosage des immunoglobulines prélevé après l'introduction du rituximab. Les patients inclus étaient donc ceux pour lesquels le dossier médical comprenait les résultats d'au moins un dosage des immunoglobulines ayant été prélevé après l'introduction du rituximab, et la présence d'au moins un courrier de suivi après le premier cycle de rituximab. Au total, 311 patients répondaient à ces critères de sélection (**figure 10**).

La date d'inclusion a été définie comme étant la date d'administration de la première perfusion du tout premier cycle de rituximab.

La date de point répond à la définition suivante :

- date de survenue d'une infection sévère ou du décès, en cas de survenue dans les 12 mois après le dernier cycle de Rituximab pour laquelle un dosage des immunoglobulines était disponible,

ou

- date du dernier compte-rendu de suivi, s'il a eu lieu dans les 12 mois suivant le dernier cycle de Rituximab pour lequel un dosage des immunoglobulines était disponible,

ou



- date correspondant à 12 mois après le dernier cycle de rituximab pour lequel un dosage des immunoglobulines était disponible, en présence de comptes-rendus de suivi ultérieurs.

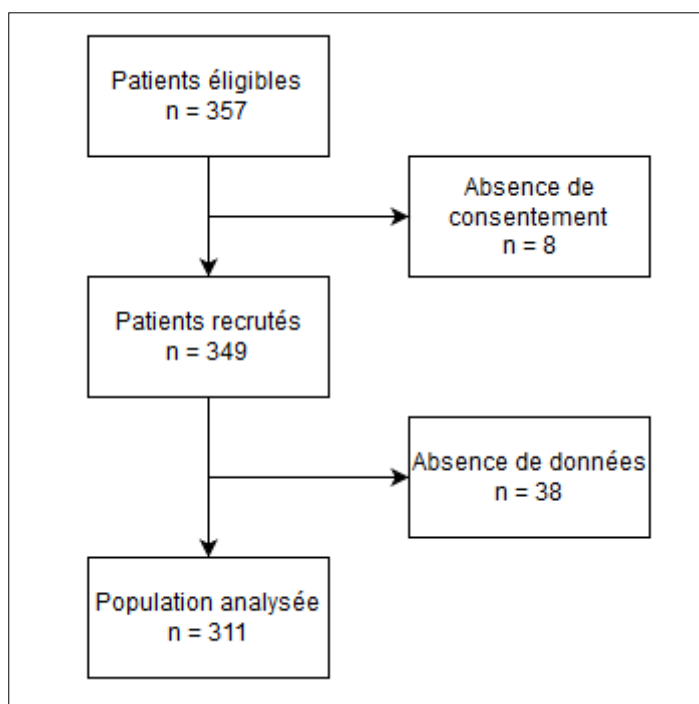


Figure 10. Flow Chart

## **2. Recueil des données.**

### **a. Recueil des données concernant l'administration du rituximab**

Les perfusions de rituximab ont été comptabilisées jusqu'à 12 mois après le dernier cycle pour lequel un dosage des immunoglobulines était disponible, et jusqu'au dernier cycle pour lequel au moins un courrier de suivi ultérieur était disponible. Le nombre total de cycles de rituximab et la dose cumulée délivrée au patient au cours du suivi rétrospectif ont été répertoriés.

### **b. Recueil des données concernant le dosage des immunoglobulines**

Les dosages des immunoglobulines ont été répertoriés via le contenu des courriers de suivi, les résultats des prélèvements réalisés au laboratoire du CHU, et les résultats des bilans biologiques prélevés à l'extérieur du CHU. Les résultats rapportés comme étant normaux dans le dossier du patient, sans valeur quantitative décrite, ont été pris en compte. Concernant les résultats quantitatifs, les seuils de déficits en IgG, IgA et IgM

étaient ceux déterminés par le laboratoire du CHU : IgG inférieures à 6,9 g/L, IgA inférieures à 0,7 g/L, IgM inférieures à 0,34 g/L.

Les patients étaient considérés comme déficitaires en immunoglobulines s'ils avaient un déficit en IgG, et/ou IgA et/ou IgM apparu avant ou après l'introduction du rituximab, et persistant ensuite jusqu'à la fin du suivi rétrospectif. Les dosages déficitaires isolés (précédés et suivis d'un dosage normal) n'étaient pas comptabilisés.

Trois groupes de patients ont été déterminés selon la date d'apparition du déficit en immunoglobulines par rapport à l'introduction du traitement par rituximab :

- un groupe "déficit acquis" incluant les patients dont le déficit en immunoglobulines est apparu après au moins un cycle de rituximab (dosage déficitaire précédé d'au moins un dosage normal post-rituximab), et persistait au cours du suivi,
- un groupe "déficit prévalent" incluant les patients dont un déficit en IgG et/ou IgA et/ou IgM était constaté avant l'introduction de rituximab, et persistait jusqu'à la date de point,
- un groupe "déficit indatable" lorsque le caractère acquis ou prévalent du déficit était inconnu, de par l'absence de dosage des immunoglobulines antérieur au dosage déficitaire réalisé après un ou plusieurs cycles de rituximab.

Le groupe contrôle était constitué des patients sans déficit en Ig prévalent, et n'ayant pas présenté de déficit en IgG et/ou IgA et/ou IgM jusqu'à la date de point.

### **c. Recueils des caractéristiques des patients**

Les caractéristiques des patients ont été recueillies via la lecture complète des dossiers médicaux. Elles comprenaient l'âge à l'inclusion, le sexe, le type d'IMID traitée par rituximab et sa durée d'évolution lors de l'inclusion, la présence de FR et d'ACPA chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les traitements antérieurs au rituximab (csDMARDs, bDMARDs / tsDMARDs, autres immunosuppresseurs : azathioprine, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, ciclosporine), les traitements associés au rituximab à l'inclusion ainsi qu'à la date de point (csDMARDs, autres immunosuppresseurs, corticothérapie), et la dose moyenne de cortisone au cours du suivi (calculée en prenant en compte la posologie d'équivalent prednisone en cours à chaque cycle de rituximab).

Le recueil des comorbidités du patient a concerné seulement celles qui étaient prévalentes à la date d'inclusion : le score de Charlson, les antécédents de néoplasie (hémopathies malignes et tumeurs solides malignes à l'exception des dysplasies du col et des tumeurs cutanées non mélaniques), les comorbidités cardiovasculaires (insuffisance cardiaque symptomatique, antécédent d'infarctus du myocarde, antécédent d'AVC/AIT, artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique), les pathologies pulmonaires chroniques (BPCO, asthme, PID, anomalies significatives aux EFR ayant des conséquences cliniques), le diabète traité (sauf par simple régime), l'insuffisance rénale chronique (à partir du stade 3), le tabac (tabagisme antérieur ou actuel versus pas de tabac), l'obésité, les pathologies hépatiques chroniques (cirrhoses et hépatites actives). La survenue d'une infection sévère dans les 12 mois précédant le premier cycle de rituximab a été évaluée (antécédent d'infection traitée par antibiothérapie parentérale, ou ayant conduit à une hospitalisation ou au décès) ainsi que la présence d'une lymphopénie à l'inclusion (lymphocytes inférieurs à 1.5 G/L).

L'activité de la maladie à l'inclusion a été estimée via le recueil de la VS, de la CRP, et des scores DAS28-VS et DAS28-CRP. Le DAS28 est en principe calculé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et pour d'autres IMID à manifestations articulaires, ce qui correspondaient donc à la majorité des patients traités par rituximab dans le secteur de rhumatologie. Afin d'avoir un reflet global de l'activité de la maladie au cours du suivi, les moyennes des VS, CRP, DAS28-VS et DAS28-CRP répertoriés à chaque cycle de rituximab ont été calculées.

#### **d. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal était la survenue d'infections sévères au cours du suivi rétrospectif, jusqu'à douze mois après un cycle de rituximab pour lequel un dosage des immunoglobulines avait été réalisé. L'infection sévère était définie comme une infection conduisant à une hospitalisation, et/ou nécessitant une antibiothérapie parentérale, et/ou menant au décès. En cas de survenue d'une infection sévère, la date de l'infection était considérée comme date de point. Leur taux d'incidence a été estimé en nombre d'infections sévères pour 100 patients-années.

Des données en rapport avec la survenue de l'infection sévère ont été recueillies : le type d'infection sévère, le nombre de cycles et la dose cumulée de rituximab administrée jusqu'à l'infection sévère, le délai entre le dernier cycle de rituximab et

l'infection sévère, l'âge et la présence d'une corticothérapie ou d'un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur associé au rituximab à la date de survenue de l'infection sévère.

### **3. Analyses statistiques**

Les caractéristiques des patients ayant présenté une infection sévère et de ceux n'ayant pas présenté d'infection ont été comparées chez les 311 patients, en analyse univariée (test du Chi<sup>2</sup> ou test de Fisher pour les variables qualitative, test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives) avec un risque alpha estimé à 0,05.

La plupart des analyses ont été rendues possibles après restriction de la population à un suivi total de 140 mois (soit 295 patients, sur la population initiale de 311 patients).

Pour répondre à l'objectif principal de l'étude, les taux d'incidence des infections sévères ont été comparés entre deux groupes de patients : ceux qui ont présenté un déficit en immunoglobuline acquis sous rituximab, et ceux qui ont gardé un taux d'immunoglobulines normal jusqu'à la fin de suivi. Les patients qui avaient un déficit en immunoglobulines indatable ou prévalent à l'inclusion ont été exclus de cette analyse. La comparaison entre les deux groupes a été faite selon un modèle de survie, via des courbes de Kaplan-Meier et un test du Log-Rank. Un modèle à risques proportionnels de Cox a été établi afin de s'affranchir de potentiels facteurs de confusion.

Pour répondre à l'un des objectifs secondaires, les taux d'incidence des infections sévères ont également été évalués chez les patients qui avaient un déficit en immunoglobulines prévalent au rituximab. Trois groupes ont donc été comparés : les patients ayant un déficit prévalent en Ig, ceux qui ont présenté un déficit acquis en Ig sous rituximab, et ceux n'ayant pas présenté de déficit jusqu'à la date de point, par des courbes de Kaplan-Meier et le test du Log-Rank. Les patients qui avaient un déficit en Ig indatable ont été exclus de cette analyse.

Les facteurs associés à la survenue d'un déficit en immunoglobulines acquis ont été évalués chez les patients qui avaient un taux d'Ig normal à l'inclusion, en analyse univariée (test du Chi<sup>2</sup> ou test de Fisher pour les variables qualitative, test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives) avec un risque alpha à 0,05.

### III. Résultats

#### 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le **tableau 1**. L'âge moyen était de 58 ans lors de l'initiation du traitement par rituximab. Environ 80 % des patients étaient de sexe féminin.

La majorité des patients recevait du rituximab pour une polyarthrite rhumatoïde (n = 267, soit 85,9 %). Puis, par ordre décroissant, les patients étaient traités pour un lupus systémique (n = 13 patients), une vascularite à ANCA (n = 8 patients), puis d'autres IMiD moins représentées (moins de 2 % chacune) : 4 sclérodermies systémiques, 4 myosites idiopathiques, 4 syndromes de Sharp, 3 vascularites cryoglobulinémiques, 3 syndromes de Sjögren primitif, et 5 syndromes de chevauchement. La durée d'évolution de l'IMiD depuis son diagnostic formel était en moyenne de 13 ans à l'inclusion. Les marqueurs biologiques de l'inflammation étaient modérément élevés avec une CRP moyenne à 16 mg/L, et une VS moyenne à 29 mm. Environ 40 % des patients présentaient une lymphopénie inférieure à 1,5 Giga/litre avant l'introduction du rituximab, mais aucun patient n'avait de lymphopénie sévère (inférieure à 0,5 G/L).

Les deux tiers des patients avaient reçu au moins un bDMARDs avant l'introduction du rituximab, majoritairement un anti-TNF $\alpha$ . Presque la totalité des patients avait été traitée au préalable par un ou plusieurs csDMARDs (méthotrexate, léflunomide, salazopyrine, ou hydroxychloroquine). A l'inclusion, environ deux tiers des patients étaient toujours traités par csDMARDs, principalement par méthotrexate (40 %). 60 % des patients recevaient une corticothérapie à l'inclusion ; 16 % des patients recevaient plus de 15 mg/jour d'équivalent prednisone. 13,5 % des patients avaient reçu au moins un autre immunosuppresseur avant l'inclusion (cyclophosphamide, ciclosporine, mycophénolate mofétil ou azathioprine) ; seuls 4,5 % poursuivaient ce type de traitement à l'initiation du rituximab.

Concernant les comorbidités, le score de Charlson médian a été évalué à 2, ce qui correspond à une probabilité de survie à 1 an de 90 %. Les comorbidités les plus représentées étaient les pathologies pulmonaires chroniques pour 28,3 % des patients (asthme, BPCO, PID), puis, par ordre décroissant, les antécédents néoplasiques à l'exclusion des tumeurs cutanées non mélaniques et des dysplasies du col utérin

(20,9 %), l'obésité (18,7 %), les comorbidités cardiovasculaires incluant l'artériopathie symptomatique des membres inférieurs, les antécédents d'AVC/AIT, les antécédents d'IDM, ou l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement (13,5 %) et le diabète sous traitement médicamenteux (12,9 %).

A noter, 20 patients (6,5 %) avaient eu une infection sévère dans les 12 mois avant l'introduction du rituximab.

**Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion**

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>N = 311</b>
<b>Age, en années</b>	
Moyenne +/- DS	57,9 +/- 12,5
Médiane [IQR]	60,0 [50,0; 67,0]
<b>Sexe féminin, n (%)</b>	251 (80,7)
<b>Durée d'évolution de l'IMID, en années</b>	
Moyenne +/- DS	13,4 +/- 10,4
Médiane [IQR]	12,0 [5,0; 19,0]
<b>Diagnostic, n (%)</b>	
Polyarthrite rhumatoïde	267 (85,9)
Vascularites à ANCA	8 (2,6)
Lupus systémique	13 (4,2)
Sclérodémie systémique	4 (1,3)
Syndrome de Sharp	4 (1,3)
Myosites idiopathiques	4 (1,3)
Vascularites cryoglobulinémiques	3 (1,0)
Maladie de Sjögren	3 (1,0)
Syndrome de chevauchement	5 (1,6)
<b>Comorbidités</b>	
Score de Charlson	
Moyenne +/- DS	2,1 +/- 1,5
Médiane [IQR]	2,0 [1,0 ; 3,0]
Maladie pulmonaire chronique, n (%)	88 (28,3)
Antécédent de néoplasie maligne, n (%)	65 (20,9)
Antécédent de néoplasie maligne diagnostiquée moins de 5 ans avant l'inclusion	37 (11,9)
Obésité, n (%)	57 / 305 (18,7)
Comorbidités cardio-vasculaires, n (%)	42 (13,5)
Insuffisance cardiaque symptomatique	5 (1,6)
Antécédent d'IDM	18 (6,0)
Antécédent d'AVC / AIT	8 (2,5)
AOMI symptomatique	24 (8,0)
Diabète, n (%)	40 (12,9)
Insuffisance rénale chronique, n (%)	20 (6,4)
Maladie hépatique chronique (cirrhose, hépatite chronique active), n (%)	8 (2,5)
Tabagisme antérieur ou actuel, n (%)	122 / 191 (64,6)

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>N = 311</b>
Infection sévère moins de 12 mois avant l'introduction du rituximab, n (%)	20 (6,4)
<b>Traitements antérieurs</b>	
csDMARDs, n (%)	305 (98,1)
Moyenne +/- DS	2,2 +/- 1,0
Médiane [IQR]	2,0 [1,0 ; 3,0]
bDMARDs/tsDMARDs, n (%)	206 (66,2)
Moyenne +/- DS	1,5 +/- 1,5
Médiane [IQR]	1,0 [0,0 ; 2,0]
Anti-TNF $\alpha$ , n (%)	202 (65,0)
1 anti-TNF $\alpha$	79 (25,4)
2 anti-TNF $\alpha$	97 (31,2)
3 anti-TNF $\alpha$	16 (5,1)
> 3 anti-TNF $\alpha$	10 (3,2)
Moyenne +/- DS	1,2 +/- 1,1
Médiane [IQR]	1,0 [0,0 ; 2,0]
Tocilizumab, n (%)	49 (15,8)
Abatacept, n (%)	46 (14,8)
JAK-inhibiteurs, n (%)	4 (1,3)
Anakinra, n (%)	9 (2,9)
Autres immunosuppresseurs (AZA, CYC, MMF, CIC), n (%)	42 (13,5)
MMF	9 (2,9)
CYC	15 (4,8)
AZA	30 (9,6)
CIC	8 (2,6)
<b>Traitements en cours au premier cycle de rituximab</b>	
csDMARDs (donnée chez 308 patients), n (%)	196 (63,6)
Méthotrexate	121 (39,3)
Léflunomide	58 (18,8)
Salazopyrine	8 (2,6)
Hydroxychloroquine	16 (5,2)
Association de csDMARDs	6 (1,9)
Autre immunosuppresseur (AZA, CYC, MMF), n (%)	14 (4,5)
MMF	5 (1,6)
CYC	3 (1)
AZA	6 (1,9)
Corticothérapie en équivalent prednisone (donnée chez 303 patients), n (%)	182 (60,1)
Posologie en mg/j, moyenne +/- DS	7,2 +/- 10,4
Posologie en mg/j, médiane [IQR]	5,0 [0,0 ; 10,0]
Corticothérapie $\geq$ 15 mg/jour, n (%)	48 (15,8)
<b>Caractéristiques biologiques à l'inclusion</b>	
VS à l'inclusion, en mm, données chez 246 patients	
Moyenne +/- DS	28,8 +/- 23,6
Médiane [IQR]	24,0 [11,3 ; 40,8]
CRP à l'inclusion, en mg/L, données chez 283 patients	
Moyenne +/- DS	16,1 +/- 23,0
Médiane [IQR]	8,8 [2,9 ; 19,3]

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>N = 311</b>
Neutropénie, données chez 266 patients, n (%)	
< 1,5 G/L	7 (2,6)
< 0,5 G/L	0
Lymphopénie, données chez 255 patients, n (%)	
< 1,5 G/L	108 (42,4)
< 1 G/L	36 (14,1)
< 0,5 G/L	0
<b>Activité de la maladie à l'inclusion</b>	
Score DAS28-VS à l'inclusion (n=221)	
Moyenne +/- DS	4,5 +/- 1,6
Médiane [IQR]	4,6 [3,6 ; 5,4]
Score DAS28-CRP à l'inclusion (n=201)	
Moyenne +/- DS	4,2 +/- 1,3
Médiane [IQR]	4,2 [3,4 ; 5,0]

AZA = azathioprine ; CIC = ciclosporine ; CYC = cyclophosphamide ; DS = déviation standard ; IQR = *interquartile range* (espace interquartile), MMF = mycophénolate mofétil.

Les caractéristiques à l'inclusion selon la pathologie traitée par rituximab sont résumées dans le **tableau 2**. Les effectifs étaient très faibles pour les IMID non-PR, ce qui permettait difficilement de conclure sur les différences de caractéristiques entre les patients selon le type d'IMID.

A l'inclusion, les patients lupiques étaient les plus jeunes. Contrairement aux autres IMID, il existait une prédominance masculine chez les vascularites à ANCA. Les durées d'évolution des PR et des LES étaient plus importantes que pour les vascularites à ANCA et les autres IMID.

Les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde représentaient la majorité des patients traités, leurs caractéristiques étaient donc globalement similaires à celles de la population d'étude globale. Ils étaient le plus souvent immuno-positifs ; environ 85 % avaient des ACPA, et 80 % des facteurs rhumatoïdes. La CRP moyenne était de 16,2 mg/L, avec une médiane à 8,8 mg/L. Les scores DAS28-VS et DAS28-CRP moyens à l'inclusion étaient de 4,54 et 4,27 respectivement, correspondant à une activité modérée de la maladie.

Le score de Charlson était similaire entre les différentes IMID. Le groupe de patients traités pour une vascularite à ANCA possédait le plus haut pourcentage d'atteintes pulmonaires et rénales chroniques. Ce sont ceux qui ont présenté la plus grande proportion d'infections sévères dans l'année précédant l'inclusion, mais compte tenu de leur faible effectif, cela ne représentait que 2 patients.



Une lymphopénie à l'inclusion était préférentiellement retrouvée dans les lupus systémiques et les vascularites à ANCA. Néanmoins, la proportion de patients ayant une lymphopénie inférieure à 1 G/L était plus similaire entre les différentes IMID (30 % chez les patients PR et lupiques, 43 % des vascularites à ANCA, 26 % pour les autres IMID).

Concernant l'historique des traitements administrés avant l'inclusion, les trois quarts des patients ayant une PR avaient déjà été traités par un bDMARD, principalement un anti-TNF $\alpha$ . Seuls 3 patients ayant une IMID non-PR avaient été traités antérieurement par un bDMARD. Les patients lupiques avaient reçu principalement de l'hydroxychloroquine. Une majorité des patients ayant un LES ou une vascularite à ANCA avaient été traités antérieurement par un traitement immunosuppresseur non-DMARD (environ 70%), à la différence des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, pour lesquels la proportion était très faible. Les traitements non-DMARD sont représentés par l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, la cyclosporine et le cyclophosphamide. Seuls 14 patients poursuivaient ce type de traitement à l'inclusion (5 LES, 4 vascularites à ANCA, une seule PR). La majorité des lupus et 65% des PR recevaient une bithérapie au premier cycle de RTX. Les patients lupiques recevaient une proportion similaire de méthotrexate et hydroxychloroquine, et les PR recevaient principalement du méthotrexate. La proportion de patients sous cortisone à l'inclusion apparaissait un peu plus importante chez les patients lupiques, mais les posologies administrées étaient plus importantes pour les patients ayant une vascularite à ANCA.

**Tableau 2. Caractéristiques des patients à l'inclusion selon le type d'IMID**

Caractéristiques à l'inclusion	PR (n = 267)	LES (n = 13)	Vascularites à ANCA (n = 8)	Autres IMID (n = 23)
Age en années, moyenne +/- DS	58,8 +/- 11,8	40,9 +/- 13,3	56,2 +/- 11,2	57,9 +/- 13,9
Sexe féminin, n (%)	214 (80,2)	11 (84,6)	3 (37,5)	23 (100)
Durée d'évolution de l'IMID en années, moyenne +/- DS	14,1 +/- 10,4	14,2 +/- 9,3	6,0 +/- 5,2	6,6 +/- 8,8
<b>Comorbidités</b>				
Tabagisme antérieur ou actuel, n (%)	103 / 164 (62,8)	6 / 8 (75)	5 / 5 (100)	8 / 14 (57,1)
Obésité, n (%)	48 (18,3)	4 (30,8)	2 (29,0)	3 (13,0)
Charlson, moyenne +/- DS	2,1 +/- 1,5	1,9 +/- 1,1	2,6 +/- 1,5	2,4 +/- 1,4
Antécédent de néoplasie maligne, n (%)	61 (22,8)	0	1 (12,5)	3 (13)

<b>Caractéristiques à l'inclusion</b>	<b>PR (n = 267)</b>	<b>LES (n = 13)</b>	<b>Vascularites à ANCA (n = 8)</b>	<b>Autres IMID (n = 23)</b>
Antécédent de néoplasie maligne 5 ans avant l'inclusion, n (%)	35 (13,1)	0	1 (12,5)	1 (4,3)
Diabète, n (%)	36 (13,5)	1 (7,7)	0	3 (13,0)
Maladie pulmonaire chronique (asthme, BPCO, PID), n (%)	68 (25,5)	4 (30,8)	5 (62,5)	11 (47,8)
Comorbidités cardio-vasculaires symptomatiques, n (%)	36 (13,5)	3 (23,1)	0	3 (13,0)
Insuffisance rénale > stade 2, n (%)	13 (5,0)	1 (7,7)	3 (37,5)	3 (13,0)
Infection sévère 12 mois avant la première cure de rituximab, n (%)	16 (6)	1 (7,7)	2 (25)	1 (4,3)
<b>Caractéristiques biologiques</b>				
VS en mm, moyenne +/- DS	29,1 +/- 22,7	35,3 +/- 47,6	19,4 +/- 10,1	22,9 +/- 16,1
CRP en mg/L, moyenne +/- DS	16,2 +/- 23	15,6 +/- 15,1	17,9 +/- 14,1	14,2 +/- 28,1
Lymphopénie, n (%)	83 (38,2)	9 / 12 (75)	5 / 7 (71,4)	11 / 19 (57,9)
<b>Traitements antérieurs</b>				
csDMARDs, n (%)	267 (100)	11 (84,6)	5 (62,5)	21 (91,3)
bDMARDs, n (%)	203 (76)	0	0	3 (13)
Anti-TNF $\alpha$ , n (%)	199 (74,5)	0	0	3 (13)
Tocilizumab, n (%)	49 (18,4)	0	0	0
Abatacept, n (%)	45 (16,9)	0	0	1 (4,3)
Baricitinib, n (%)	4 (1,5)	0	0	0
Anakinra, n (%)	9 (3,4)	0	0	0
Autres immunosuppresseurs (AZA, CYC, MMF), n (%)	18 (6,7)	9 (69,2)	6 (75,0)	9 (39,1)
MMF	0	3 (23,1)	4 (50,0)	2 (8,7)
CYC	2 (0,7)	5 (38,5)	6 (75,0)	2 (8,7)
AZA	12 (4,5)	8 (61,5)	2 (25,0)	7 (30,4)
CIC	8 (3)	0	0	0
<b>Traitements à l'inclusion</b>				
csDMARDs, n (%)	173/264 (65,5)	11 (84,6)	1 (12,5)	11 (47,8)
Méthotrexate	109 (41,3)	5 (38,5)	0	7 (30,4)
Léflunomide	57 (21,6)	1 (7,7)	0	0
Salazopyrine	8 (3)	0	0	0
Hydroxychloroquine	5 (1,9)	5 (38,5)	1 (12,5)	4 (17,4)
Autre immunosuppresseur (AZA, CYC, MMF, CIC)	1 (0,4)	5 (38,5)	4 (50)	4 (17,4)
MMF	0	2 (15,4)	2 (25)	1 (4,3)
CYC	1 (0,4)	0	0	2 (8,7)
AZA	0	3 (23,1)	2 (25)	1 (4,3)
Association	0	0	0	0

Caractéristiques à l'inclusion	PR (n = 267)	LES (n = 13)	Vascularites à ANCA (n = 8)	Autres IMID (n = 23)
Corticothérapie, n (%)	150 (57,9)	11 (84,6)	5 (62,5)	16 (69,6)
Posologie en équivalent prednisone, mg/j, moyenne +/- DS	11,7 +/- 10,5	9,5 +/- 2,7	21,7 +/- 22,2	13,7 +/- 13,7
Corticothérapie supérieure ou égale à 15 mg/j, n (%)	39 (15,1)	1 (7,7)	3 (37,5)	5 (21,7)

## **2. Caractéristiques des patients au cours du suivi**

Les données recueillies au cours du suivi sont présentées dans le **tableau 3**. Les patients ont été suivis rétrospectivement pendant une moyenne de 62,6 mois depuis le premier cycle de rituximab jusqu'à la date de point, soit un total de 1623,7 patients-années. Ils ont reçu en moyenne 6 à 7 cycles de rituximab, soit une dose cumulée moyenne de 9 grammes. Chez les 209 patients qui ont reçu au moins une fois une corticothérapie par voie orale durant le suivi, la posologie moyenne d'équivalent prednisone en cours à chaque cycle de rituximab a été calculée à 4,7 mg/jour. En fin de suivi, la proportion de patients traités par cortisone avait diminué de façon importante par rapport à l'inclusion ; moins d'un quart des patients étaient toujours sous corticothérapie à la date de point, avec une posologie moyenne de 7,1 mg/j d'équivalent prednisone. En fin de suivi, la proportion de patients traités par csDMARDs était globalement stable par rapport à l'introduction du rituximab, 56 % des patients recevant toujours une bithérapie à la date de point. Seuls 7 patients recevaient un immunosuppresseur non-DMARD. Les marqueurs de l'inflammation avaient diminué par rapport à l'inclusion, avec une CRP moyenne à 9,8 mg/L et une VS moyenne à 21 mm au cours du suivi. A noter, environ un tiers des patients ont bénéficié d'un bilan de dépistage-prévention en hôpital de jour de rhumatologie, avant ou après l'initiation du traitement par rituximab.

**Tableau 3. Données recueillies au cours du suivi**

Données au cours du suivi	N = 311
Durée de suivi, en mois	
Moyenne +/- DS	62,6 +/- 39,4
Médiane [IQR]	54,0 (31,5 ; 83,5]
Nombre de cycles de rituximab	
Moyenne +/- DS	6,6 +/- 3,8
Médiane [IQR]	6,0 [47,0 ; 9,0]

<b>Données au cours du suivi</b>	<b>N = 311</b>
Dose cumulée de rituximab, en grammes	
Moyenne +/- DS	9,2 +/- 4,9
Médiane [IQR]	9,0 [5,5 ; 12,0]
Corticothérapie moyenne au cours du suivi, en mg/j d'équivalent prednisone (n = 209)	
Moyenne +/- DS	4,7 +/- 4,2
Corticothérapie au dernier cycle de rituximab	
n (%)	68 (21,9)
VS moyenne au cours du suivi, en mm (n = 307)	
Moyenne +/- DS	21,0 +/- 16,5
Médiane [IQR]	16,3 [10,0 ; 28,0]
CRP moyenne au cours du suivi, en mg/L (n = 309)	
Moyenne +/- DS	9,8 +/- 13,4
Médiane [IQR]	6,5 [3,3 ; 12,1]
Score DAS28-VS moyen au cours du suivi (n = 293)	
Moyenne +/- DS	3,5 +/- 1,3
Médiane [IQR]	3,4 [2,7 ; 4,3]
Score DAS28-CRP moyen au cours du suivi (n = 293)	
Moyenne +/- DS	3,2 +/- 1,0
Médiane [IQR]	3,1 [2,5 ; 3,9]
Bilan dépistage-prévention	
n (%)	96 (30,9)
<b>Traitements au dernier cycle de rituximab</b>	
Corticothérapie, n (%)	68 (21,9)
csDMARDs, n (%)	174 (55,9)
Méthotrexate	102 (32,8)
Léflunomide	53 (17,0)
Salazopyrine	6 (1,9)
Hydroxychloroquine	16 (5,1)
Autres immunosuppresseurs, n (%)	7 (2,3)
MMF	3 (1,0)
CYC	1 (0,3)
AZA	3 (1,0)

Les données recueillies au cours du suivi pour chaque IMID sont présentées dans le **tableau 4**. La durée de suivi totale sous rituximab était relativement similaire entre les pathologies traitées. Néanmoins, la dose cumulée moyenne reçue par les patients étaient plus importantes chez ceux traités pour une PR ou un lupus systémique, par rapport aux vascularites à ANCA.

Les patients ayant une PR avaient reçu la posologie moyenne de cortisone la moins importante (calculée à partir de la posologie en cours à chaque cycle de rituximab). Une posologie moyenne plus importante au cours du suivi était retrouvée en cas de vascularites à ANCA. A la date de point, la moitié des patients PR étaient toujours

traités par bithérapie, avec une association préférentielle au méthotrexate ; les trois quarts des patients lupiques étaient traités en association à l'hydroxychloroquine. Chez les patients PR, les DAS28-CRP et DAS28-VS moyens au cours du suivi étaient de 3,17 et 3,44 respectivement.

**Tableau 4. Données au cours du suivi selon le type d'IMID**

Données au cours du suivi	PR (N = 267)	LES (N = 13)	Vascularites à ANCA (N = 8)	Autres (N = 23)
Durée de suivi en mois, moyenne +/- DS	64,5 +/- 40,4	64,6 +/- 23,1	51,5 +/- 33,4	44,4 +/- 32,6
Dose cumulée de rituximab en grammes				
Moyenne +/- DS	9,5 +/- 5,0	10,9 +/- 3,6	5,4 +/- 2,3	6,5 +/- 4,5
Médiane [IQR]	9,0 [6,0; 12,0]	10,0 [9,0;12,0]	5,0 [3,9; 5,8]	5,0 [4,0; 8,5]
Corticothérapie au cours du suivi en mg/j équivalent prednisone, moyenne +/- DS	2,87 +/- 3,76	4,26 +/- 3,17	6,56 +/- 7,14	4,72 +/- 5,93
VS au cours du suivi, moyenne +/- DS	20,9 +/- 16,7	23,5 +/- 17,5	18,7 +/- 13,5	21,3, +/- 14,7
CRP moyenne au cours du suivi, moyenne +/- SD	9,5 +/- 12,2	11,3 +/- 12,0	10,7 +/- 7,8	12,1 +/- 25,0
<b>Traitements au dernier cycle de rituximab</b>				
csDMARDs, n (%)	153(57,3)	10 (76,9)	1 (12,5)	10 (43,5)
Méthotrexate	96 (36)	0	0	4 (17,4)
Léflunomide	49 (18,4)	1 (7,7)	1 (12,5)	1 (4,3)
Salazopyrine	6 (2,2)	0	0	0
Hydroxychloroquine	1 (0,4)	7 (53,8)	0	5 (21,7)
Association de csDMARDs	1 (0,4)	2 (15,4)	0	0
Autre immunosuppresseur, n (%)	0	2 (15,4)	1 (12,5)	4 (17,4)
MMF	0	1 (7,7)	1 (12,5)	1 (4,3)
CYC	0	0	0	1 (4,3)
AZA	0	1 (7,7)	0	2 (8,7)
Corticothérapie en fin de suivi, en mg/j d'équivalent prednisone				
n (%)	54 (20,2)	5 (38,5)	2 (25)	7 (30,4)
Moyenne +/- DS	7,2 +/- 5,5	7,4 +/- 4,3	3,8 +/- 1,8	7,1 +/- 5,9
Posologie ≥ 15 mg/j, n (%)	20 (7,5)	1 (7,7)	0	1 (4,3)

### **3. Déficits en immunoglobulines**

#### **a. Prévalence du déficit en immunoglobulines**

Environ 10 % des patients (n = 29) avaient un déficit prévalent en immunoglobulines à l'introduction du rituximab, concernant principalement les IgG (**tableau 5**). Les proportions de patients déficitaires étaient similaires entre ceux ayant une polyarthrite rhumatoïde et le reste de la population étudiée (9,7 % et 9,1 % respectivement). Six de ces 29 patients ont présenté un déficit en Ig surajouté après l'introduction du rituximab : quatre patients ayant un déficit en IgG prévalent ont développé un déficit en IgM ; un patient ayant un déficit prévalent en IgG et IgM a développé un déficit en IgA, et un patient ayant un déficit prévalent en IgG a développé un déficit en IgA et IgM post-rituximab.

Les patients avec un déficit prévalent au traitement par rituximab étaient plus souvent traités par corticothérapie à l'inclusion (79 % en cas de déficit prévalent, versus 58 % en l'absence de déficit à l'inclusion ; p = 0,033). La posologie moyenne de cortisone à l'inclusion était également plus importante (10,3 mg/j versus 6,9 mg/j ; p < 0,01) et restait plus élevée au cours du suivi (5,2 mg/L versus 3 mg/j ; p < 0,01). La proportion de patients traités par immunosuppresseurs non-DMARDs antérieurement était plus importante (21 % en cas de déficit prévalent, versus 9,6 % en cas de dosage des Ig normal à l'inclusion, différence statistiquement non significative). Les patients ayant un déficit prévalent avaient plus souvent un antécédent d'infection sévère dans l'année précédant l'inclusion (21 % versus 5,1 % ; p < 0,01). Ils ont été suivis moins longtemps jusqu'à la date de point, avec un nombre de cycles de rituximab et une dose cumulée plus faibles que pour le reste des patients inclus (5 cycles versus 6 à 7 cycles ; p = 0,04 ; 6,8 grammes versus 9,4 grammes de rituximab ; p < 0,01). La VS était diminuée par rapport aux patients ayant un dosage des Ig normal initialement.

**Tableau 5. Déficit prévalent en immunoglobulines**

<b>Déficit prévalent en immunoglobulines</b>	<b>Nombre de patients (%)</b>
Total, n (%)	29 (9,6)
IgG < 6,9 g/L	19 (6,3)
IgM < 0,34 g/L	4 (1,3)
IgA < 0,7 g/L	3 (1,0)
IgM < 0,34 g/L et IgG < 6,9 g/L	3 (1,0)

## b. Déficit en immunoglobulines acquis sous rituximab

Pour 9 patients, aucun dosage des immunoglobulines n'était disponible avant le premier cycle de rituximab, et le premier dosage des Ig réalisé au cours du suivi retrouvait d'emblée un déficit, qui n'a donc pas pu être daté. A la date de point, sur les 311 patients inclus, 106 (34 %) étaient déficitaires en IgG et/ou IgA et/ou IgM (en prenant en compte les déficits prévalents, acquis et non datés). Cela représentait donc plus d'un tiers des patients, et concernait principalement les IgM et/ou les IgG (**tableau 6**).

**Tableau 6. Déficit en immunoglobulines total à la date de point (prévalent, acquis et indatable inclus)**

Déficit en immunoglobulines total à la date de point	Nombre de patients (%)
Total, n (%)	106 (34,1)
IgM < 0,34 g/L +/- IgA < 0,7 g/L	40 (12,9)
IgG < 6,9 g/L +/- IgA < 0,7 g/L	36 (11,6)
IgA < 0,7 g/L	4 (1,3)
IgM < 0,34 g/L et IgG < 6,9 g/L +/- IgA < 0,7 g/L	26 (8,4)

Un total de 273 patients avait un dosage des immunoglobulines normal à l'introduction du rituximab. Parmi ces patients, environ 25 % (soit 68 patients) ont développé un déficit en Ig sous traitement par rituximab, défini comme "acquis" (**tableau 7**). Ce déficit touchait principalement les IgM (12 %) puis les IgG (8 %). Seuls 5 % des patients ont développé un déficit à la fois pour les IgM et les IgG.

**Tableau 7. Déficit acquis en immunoglobulines (IgG, IgA et/ou IgM)**

Déficit acquis en immunoglobulines	Nombre de patients (%)
Total, n (%)	68 (24,9)
IgM < 0,34 g/L +/- IgA < 0,7 g/L	32 (11,7)
IgG < 6,9 g/L +/- IgA < 0,7 g/L	22 (8,1)
IgA < 0,7 g/L isolé	1 (0,4)
IgM < 0,34 g/L et IgG < 6,9 g/L +/- IgA < 0,7 g/L	13 (4,8)

La **figure 11** représente la survie avant la survenue du déficit acquis en immunoglobulines, depuis le premier cycle de rituximab jusqu'à la date de point. La population a été restreinte jusqu'à un suivi 140 mois (N = 295) afin de rendre possible une analyse des risques proportionnels temps-dépendante par la suite (cf paragraphe 6 : évènements infectieux sévères). Le déficit en immunoglobulines est survenu en moyenne 32 +/- 24 mois après le premier cycle de rituximab (médiane de 23,5 mois, IQR [14,0; 44,0]). Les patients avaient reçu en moyenne entre 3 et 4 cycles

de rituximab (médiane de 3 cycles, IQR [2,0; 5,0]) soit une dose cumulée de 5,6 +/- 3,6 grammes (médiane de 5 grammes, IQR [2,4; 8,0]).

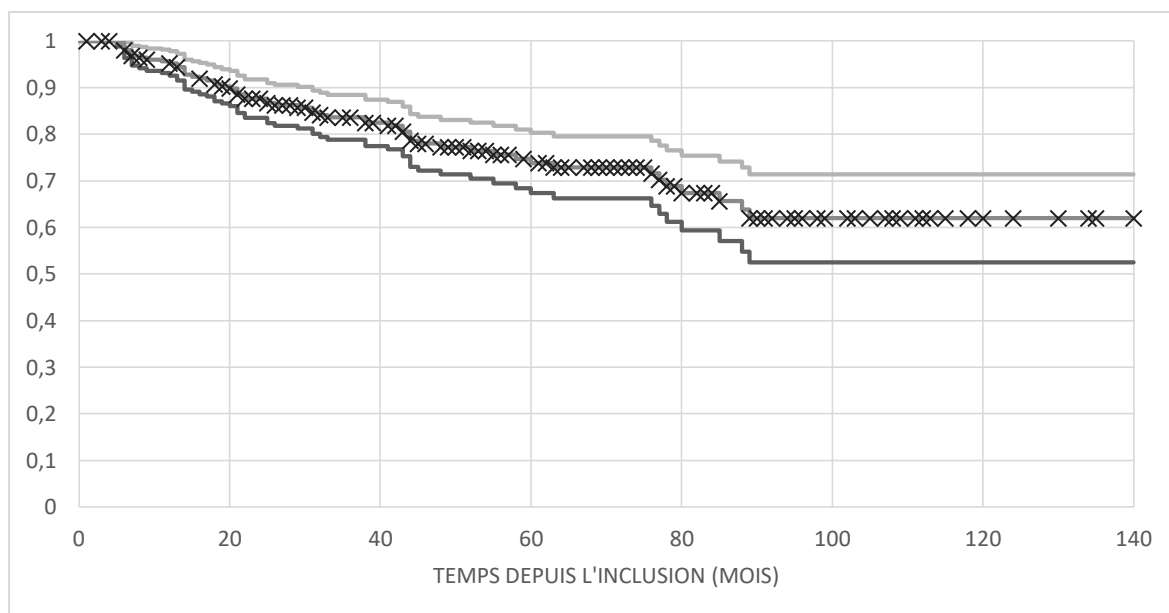


Figure 11. Survie jusqu'à la survenue d'un déficit acquis en immunoglobulines

#### **4. Facteurs associés à la survenue d'un déficit en immunoglobulines acquis sous rituximab**

Les caractéristiques des patients à l'inclusion (**tableau 8**) et au cours du suivi (**tableau 9**) ont été comparées selon la survenue ou non d'un déficit en immunoglobulines sous rituximab. Après restriction de la population à 140 mois de suivi, un total de 60 patients avaient développé un déficit acquis en immunoglobulines, et 198 patients avaient un taux d'Ig normal jusqu'à la date de point. La survenue du déficit en immunoglobulines sous rituximab différait significativement selon la pathologie traitée ( $p = 0,015$ ) ; elle apparaissait significativement plus fréquente en cas de lupus systémique. Elle semblait également majorée en cas de vascularite à ANCA, mais de façon non significative. 21 % des patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde ont développé un déficit en immunoglobulines sous rituximab. Environ la moitié des patients lupiques et de ceux suivis pour une vascularite à ANCA ont développé un déficit en Ig au cours du suivi, mais sur des effectifs plus faibles.

La survenue d'un déficit en Ig apparaissait significativement associée à la prise d'un traitement immunosuppresseur non-DMARD à l'inclusion (12 %, versus 2 % des patients non déficitaires ;  $p = 0,004$ ). De plus, 18 % des patients ayant développé un déficit en Ig avaient reçu un IS non-DMARD avant l'inclusion, contre moins de 10 % des



patients non déficitaires, mais cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,064$ ). La proportion de patients sous corticothérapie à l'inclusion était également significativement plus importante chez les patients qui ont développé un déficit en Ig (70 % des patients déficitaires ;  $p = 0,046$ ), mais sans différence en termes de posologie. Le pourcentage de patients sous corticoïdes en fin de suivi et la posologie moyenne de cortisone au cours du suivi ne différaient pas non plus, de même que le pourcentage de patients sous csDMARDs. Concernant les comorbidités, l'obésité et le diabète apparaissaient significativement associés à la survenue d'un déficit en immunoglobulines.

Les patients ayant développé un déficit en immunoglobulines sous rituximab avaient une durée de suivi plus longue, et avait reçu une dose cumulée de rituximab plus importante.

La survenue d'un déficit en immunoglobulines sous rituximab ne différait pas selon la présence ou l'absence des FR et des ACPA. La VS moyenne et le DAS28-VS moyen au cours du suivi apparaissaient significativement abaissés chez les patients qui ont développé un déficit en immunoglobulines, de même que le DAS28-CRP.

**Tableau 8. Caractéristiques des patients à l'inclusion selon la survenue ou non d'un déficit acquis en immunoglobulines**

	Dosage des Ig normal (n = 198)	Déficit acquis en Ig (n = 60)	p
Age à l'inclusion, en années			
Moyenne +/- DS	57,7 +/- 12,7	58,3 +/- 12,9	0,777
Médiane [IQR]	60,0 [49,0; 67,8]	59,5 [53,8; 66,0]	
Sexe féminin, n (%)	164 (82,8)	45 (75,0)	0,176
Durée d'évolution de l'IMID, en années			
Moyenne +/- DS	13,7 +/- 10,5	12,4 +/- 10,3	0,4
Médiane [IQR]	12,0 [5,0; 21,0]	10,0 [5,0; 17,0]	
Diagnostic, n (%)			
Polyarthrite rhumatoïde	171 (86,4)	47 (78,3)	0,132
Vascularite à ANCA	3 (1,5)	4 (6,7)	0,053
Lupus systémique	6 (3,0)	6 (10,0)	<b>0,025</b>
Autres	18 (9,1)	3 (5,0)	0,423
Comorbidités			
Score de Charlson, moyenne +/- DS	2,0 +/- 1,4	2,4 +/- 1,7	0,126
Maladie pulmonaire chronique, n (%)	56 (28,3)	15 (25,0)	0,618
Antécédent de néoplasie maligne, n (%)	37(18,7)	15 (25,0)	0,286
Antécédent de néoplasie maligne dans les 5 ans, n (%)	22 (11,1)	9 (15,0)	0,417
Obésité, n (%)	28 (14,4)	18 (31,0)	<b>0,004</b>
Comorbidités cardio-vasculaires, n (%)	24 (12,1)	7 (11,7)	0,924

	Dosage des Ig normal (n = 198)	Déficit acquis en Ig (n = 60)	p
Diabète	19 (9,6)	12 (20,0)	<b>0,030</b>
Insuffisance rénale chronique, n (%)	13 (6,6)	5 (8,3)	0,576
Infection sévère durant les 12 mois avant l'inclusion, n (%)	11 (5,6)	2 (3,3)	0,738
<b>Traitements antérieurs à l'inclusion</b>			
bDMARDs / tsDMARDs			
n (%)	132 (66,7)	38 (63,3)	0,633
Moyenne +/- DS	1,5 +/- 1,5	1,4 +/- 1,4	0,397
Médiane [IQR]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	
Anti-TNF $\alpha$			
n (%)	130 (65,7)	38 (63,3)	0,741
Moyenne +/- DS	1,2 +/- 1,1	1,1 +/- 1,0	0,907
Médiane [IQR]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	
Autre immunosuppresseur, n (%)	19 (9,6)	11 (18,3)	0,064
<b>Traitements au premier cycle de rituximab</b>			
csDMARDs, n (%)	123 (62,4)	39 (66,1)	0,608
Méthotrexate, n (%)	76 (38,6)	20 (33,9)	-
Salazopyrine, n (%)	6 (3,0)	2 (3,3)	-
Léflunomide, n (%)	35 (17,7)	15 (25,0)	-
Hydroxychloroquine, n (%)	9 (4,5)	6 (10,0)	-
Autre immunosuppresseur, n (%)	4 (2,0)	7 (11,9)	<b>0,004</b>
Corticothérapie en équivalent prednisone			
n (%)	107 (54,9)	41 (69,5)	<b>0,046</b>
Posologie en mg/j, moyenne +/- DS	6,7 +/- 10,7	8,0 +/- 9,9	0,424
Posologie en mg/j, médiane [IQR]	5,0 [0,0; 10,0]	7,0 [0,0; 10,0]	

**Tableau 9. Caractéristiques des patients au cours du suivi selon la survenue ou non d'un déficit acquis en immunoglobulines**

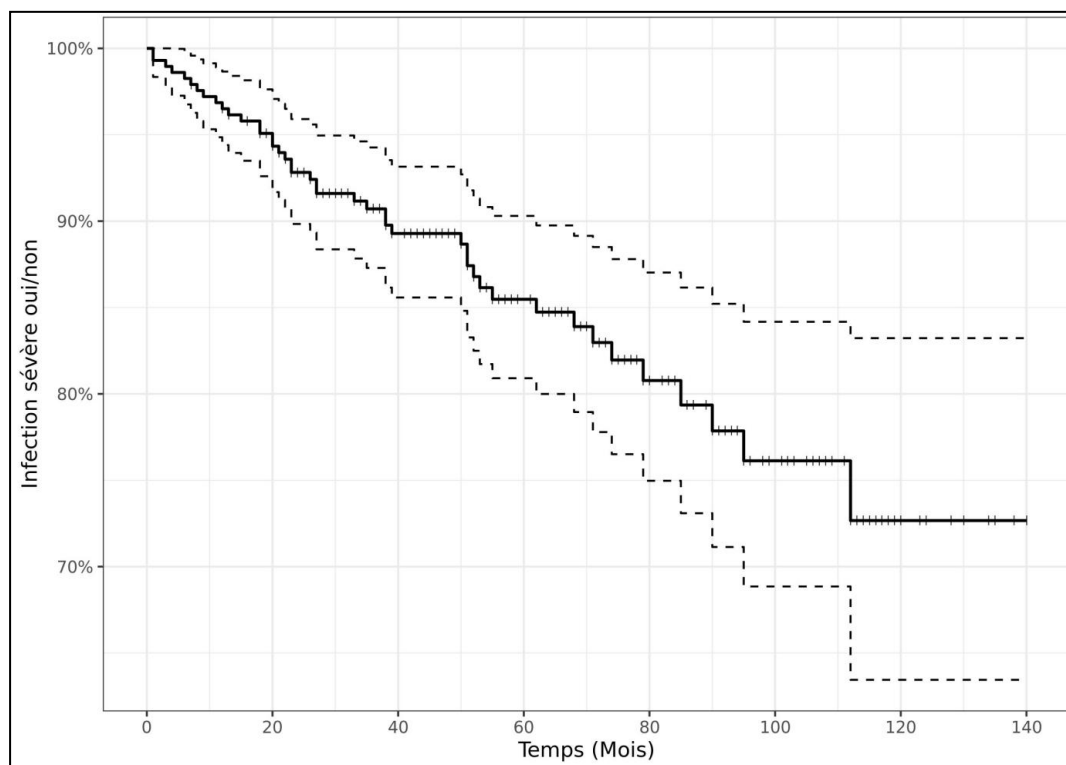
	Dosage des Ig normal (n = 198)	Déficit acquis en Ig (n = 60)	P
Durée de suivi, en mois			
Moyenne +/- DS	53,3 +/- 32,5	73,8 +/- 31,3	<b>0,000</b>
Médiane [IQR]	46,0 [27,0; 75,0]	68,0 [47,8; 95,8]	
Nombre de cycles de rituximab			
Moyenne +/- DS	5,6 +/- 3,1	8,4 +/- 3,1	<b>0,000</b>
Médiane [IQR]	5,0 [3,0; 8,0]	8,0 [6,0; 10,0]	
Dose cumulée de rituximab, en grammes			
Moyenne +/- DS	8,1 +/- 4,3	12,0 +/- 4,3	<b>0,000</b>
Médiane [IQR]	7,3 [5,0; 10,9]	12,0 [9,8; 15,3]	
Dose cumulée de rituximab, n (%)			
< 6 grammes	65 (32,8)	4 (6,7)	<b>0,000</b>
6 -10 grammes	82 (41,4)	15 (25,0)	

	Dosage des Ig normal (n = 198)	Déficit acquis en Ig (n = 60)	P
> 10 grammes	51 (25,8)	41 (68,3)	
Dose cumulée de rituximab par quartile, n (%)			
Quartile 1	65 (32,8)	1 (1,7)	<b>0,000</b>
Quartile 2	35 (17,7)	12 (20,0)	
Quartile 3	59 (29,8)	14 (23,3)	
Quartile 4	39 (19,7)	33 (55,0)	
Corticothérapie moyenne au cours du suivi, en mg/jour			
Moyenne +/- DS	3,0 +/- 4,3	2,9 +/- 3,7	0,817
Médiane [IQR]	1,7 [0,0; 5,0]	1,6 [0,8; 3,8]	
<b>Traitements en fin de suivi, n (%)</b>			
Autre immunosuppresseur	2 (1,0)	3 (5,0)	0,084
Corticothérapie	40 (20,2)	11 (18,3)	0,750
csDMARDs	113 (57,1)	30 (50,0)	0,334
<b>Données biologiques et score d'activité DAS28</b>			
Lymphopénie à l'inclusion (donnée manquante n = 44), n (%)	72 (45,0)	19 (36,0)	0,26
VS à l'inclusion, en mm			
Moyenne +/- DS	31,1 +/- 25,8	25,0 +/- 14,1	0,130
Médiane [IQR]	25,0 [12,0; 42,0]	21,0 [14,0; 37,0]	
CRP à l'inclusion, en mg/L			
Moyenne +/- DS	14,4 +/- 21,5	21,0 +/- 27,7	0,057
Médiane [IQR]	6,4 [2,0; 18,0]	11,6 [5,3; 25,0]	
Score DAS28-VS à l'inclusion			
Moyenne +/- DS	4,6 +/- 1,6	4,4 +/- 1,3	0,384
Médiane [IQR]	4,7 [3,8; 5,4]	4,7 [3,3; 5,3]	
Score DAS28-CRP à l'inclusion			
Moyenne +/- DS	4,2 +/- 1,3	4,3 +/- 1,5	0,562
Médiane [IQR]	4,1 [3,3; 4,9]	4,5 [3,7; 5,3]	
VS moyenne au cours du suivi, en mm			
Moyenne +/- DS	23,0 +/- 16,3	16,7 +/- 10,4	<b>0,005</b>
Médiane [IQR]	18,5 [11,2; 31,4]	14,5 [9,0; 21,6]	
CRP moyenne au cours du suivi, en mg/L			
Moyenne +/- DS	10,0 +/- 15,9	9,2 +/- 6,0	0,686
Médiane [IQR]	5,7 [2,9; 10,4]	7,5 [4,7; 12,7]	
Score DAS28-VS moyen au cours du suivi			
Moyenne +/- DS	3,7 +/- 1,3	3,1 +/- 1,0	<b>0,004</b>
Médiane [IQR]	3,7 [2,8; 4,4]	3,0 [2,4; 3,8]	
Score DAS28-CRP moyen au cours du suivi			
Moyenne +/- DS	3,3 +/- 1,1	2,9 +/- 0,9	<b>0,038</b>
Médiane [IQR]	3,1 [2,5; 3,9]	2,8 [2,3; 3,5]	
Facteur rhumatoïde, n (%)	149 (75,3)	39 (65,0)	0,118
ACPA, n (%)	149 (75,3)	42 (70,0)	0,416

## 5. Incidence des infections sévères

Au cours du suivi rétrospectif, 45 patients de la cohorte ont présenté une infection sévère dans les 12 mois suivant un cycle de rituximab, soit 14,5 % de la population d'étude. Cela représentait un taux d'infections sévères de **2,77 pour 100 patients-années**. La survie jusqu'à la survenue d'une infection sévère est représentée par une courbe de Kaplan-Meier (**figure 12**). Le délai moyen entre l'introduction du rituximab et la survenue d'une infection sévère était de 42 mois (médiane de 27 mois). Les patients avaient reçu en moyenne 5 cycles de rituximab (médiane de 4 cycles, IQR [2; 6]), avec une dose cumulée moyenne de 7 grammes (médiane de 6 grammes, IQR [4; 9]). Les infections sévères sont survenues en moyenne 5,9 mois après le dernier cycle de rituximab (médiane de 6 mois, IQR [3; 8]). L'âge moyen à la survenue de l'infection était de 63 ans (médiane de 66 ans).

Lors de la survenue d'une infection sévère, les deux tiers des patients concernés étaient sous bithérapie (un tiers sous Méthotrexate, et environ 20 % sous Léflunomide). Environ 42 % d'entre eux étaient sous corticothérapie ; seuls 4 patients prenaient une posologie en équivalent prednisone d'au moins 15 mg/jour. 9 % des patients étaient traités par rituximab en association à un immunosuppresseur non-DMARD.



**Figure 12. Survie cumulée jusqu'à la survenue d'un évènement infectieux sévère (avec censures)**

La répartition du type d'infections est représentée dans le **tableau 10**. Plus de 40 % des infections sévères étaient des pneumopathies, suivies d'infections d'origine urinaire, puis de la peau et des tissus mous. Deux épisodes d'infections systémiques sont survenus en post-opératoire, dans les suites immédiates de la pose d'une prothèse totale de hanche et d'une prothèse de coude. Deux patients ont présenté un épisode de neutropénie fébrile hospitalisée ; l'un d'entre eux était suivi par ailleurs pour une leucémie lymphoïde chronique, le deuxième était traité par rituximab pour un syndrome de Sharp avec atteintes systémiques et lymphopénie chronique. Aucune infection sévère répertoriée dans cette étude n'a conduit au décès.

**Tableau 10. Répartition des évènements infectieux sévères selon leur point d'appel**

Type d'évènement infectieux sévères par point d'appel	N = 45 patients
Pulmonaire, n (%)	19 (42,2)
Urologique, n (%)	9 (20,0)
Peau et tissus mou, n (%)	4 (8,9)
Digestif, n (%)	3 (6,7)
Génital, n (%)	3 (6,7)
ORL, n (%)	3 (6,7)
Sepsis post-opératoire immédiat, n (%)	2 (4,4)
Neutropénies fébriles, n (%)	2 (4,4)
Sepsis post-opératoire immédiat, n (%)	2 (4,4)
Neutropénies fébriles, n (%)	2 (4,4)

## **6. Facteurs associés à la survenue d'une infection sévère**

Les facteurs potentiellement associés au risque d'infection sévère sont présentés dans le **tableau 11**. Il existait un lien inversement proportionnel significatif entre la survenue d'une infection sévère et le nombre de cycles de rituximab, la dose cumulée de rituximab (test du Log-Rank :  $p < 0,01$  ; **figure 13**) et la durée de suivi totale.

Les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde ont présenté moins d'infections sévères que les autres patients (13 % des patients suivis pour une PR, versus 25 % des patients suivi pour une IMID non-PR (test du Log-Rank :  $p < 0,01$  ; **figure 14**). Le taux d'incidence des infections sévères était de **2,44 / 100 PA** chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, et de **5,28 / 100 PA** chez les patients non-PR. Trois patients lupiques (23,1 %) et un seul patient ayant une vascularite à ANCA (12,5 %) ont présenté une infection sévère (12,5 %). 7 patients recevant du rituximab pour une autre IMID ont présenté une infection sévère, soit 30 %.

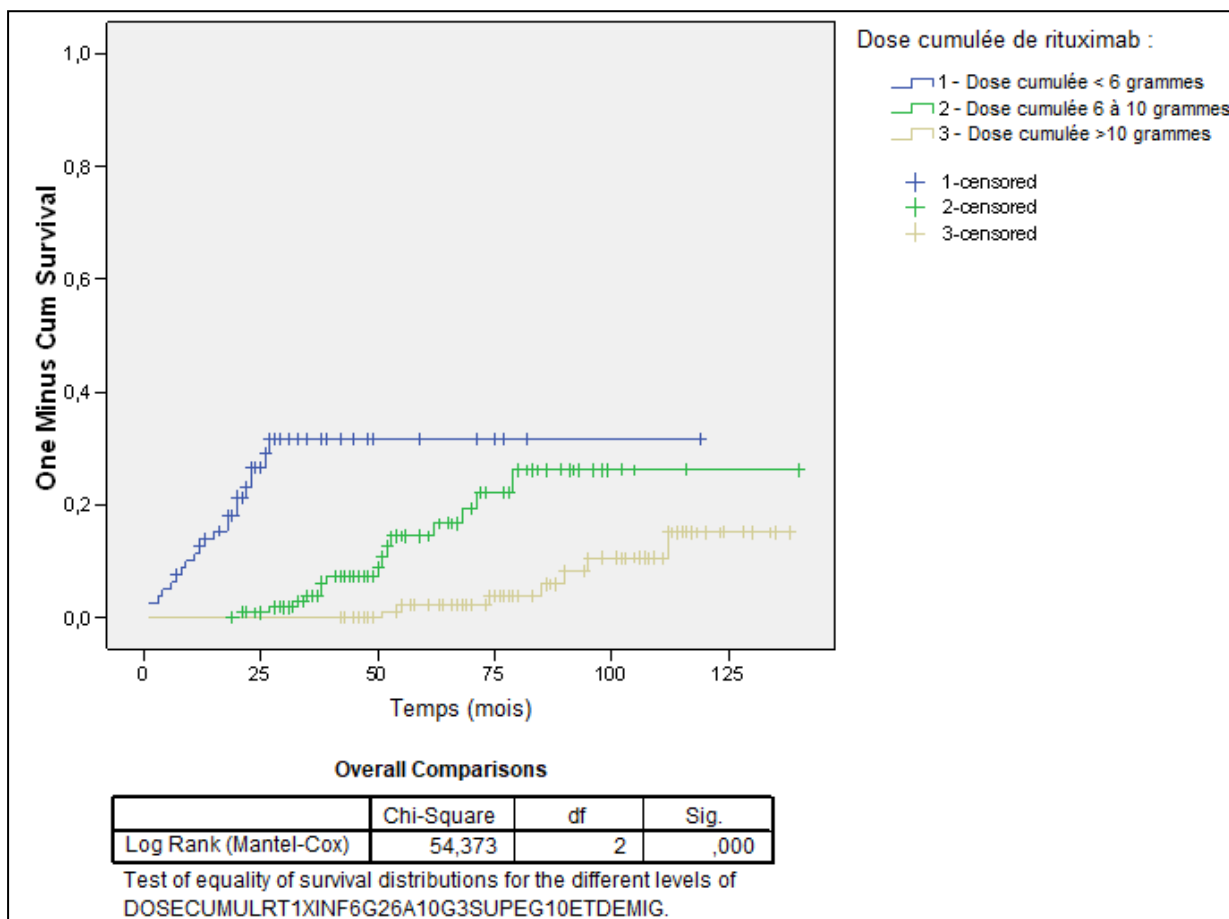
Le score de Charlson était similaire entre les patients ayant présenté une infection sévère et le reste de la population d'étude. Néanmoins, la survenue d'une infection sévère était significativement associée à la présence de comorbidités pulmonaires chroniques. Une CRP moyenne et un DAS28-CRP moyen plus élevés au cours du suivi ont été retrouvés chez les patients qui ont présenté une infection sévère.

La présence d'une corticothérapie à l'inclusion était associée à la survenue d'une infection sévère ; la posologie moyenne de cortisone, calculée à chaque cycle de rituximab, était aussi significativement plus élevée chez ces patients. Un traitement par un immunosuppresseur non-DMARD, pris antérieurement ou pendant le suivi rétrospectif en association au rituximab, était retrouvé préférentiellement chez les patients ayant présenté une infection. Il n'y avait pas de différence en cas de bithérapie avec un csDMARD.

**Tableau 11. Facteurs associés à la survenue d'un événement infectieux sévère**

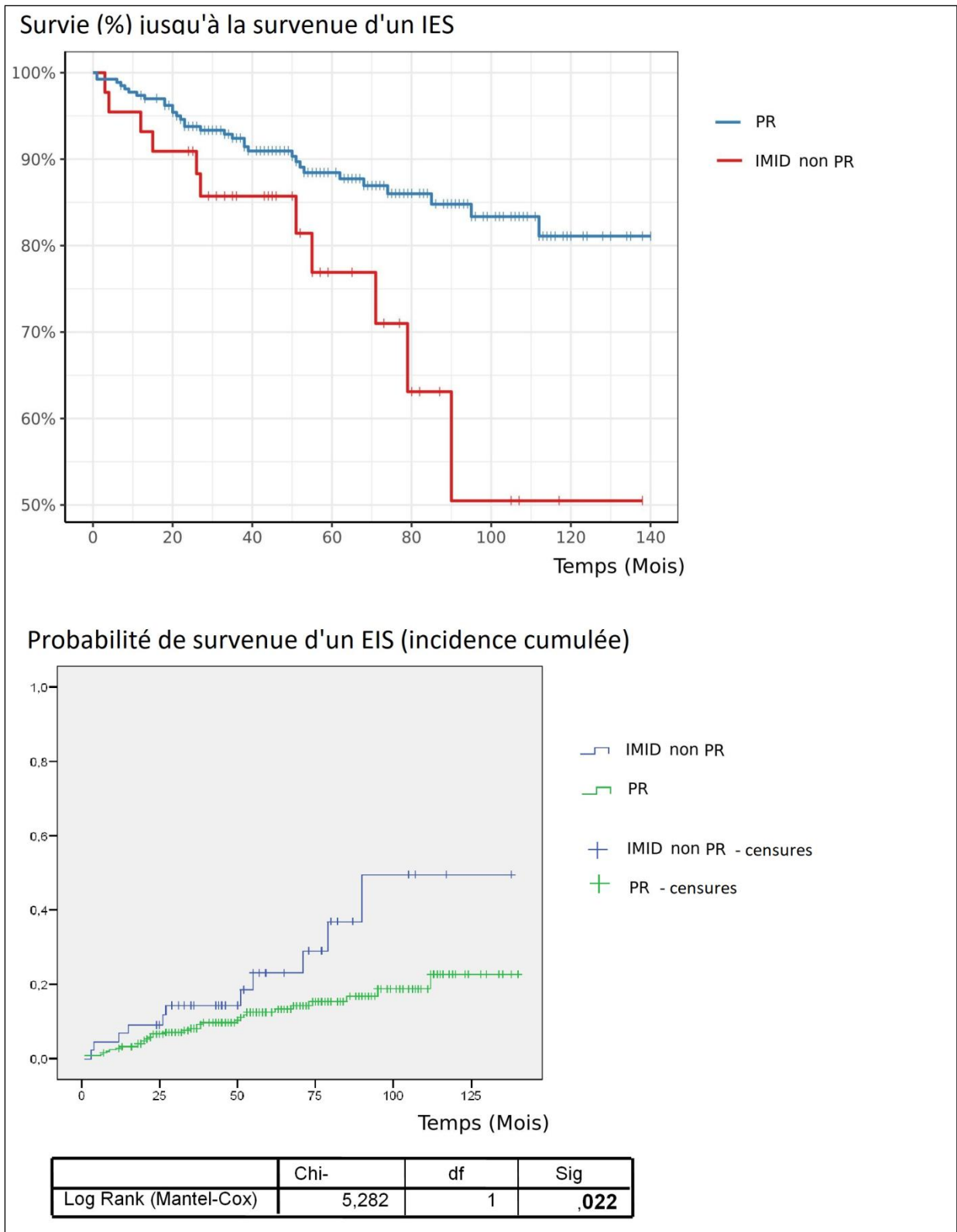
	<b>Infection sévère (n = 45)</b>	<b>Absence d'infection sévère (n = 266)</b>	<b>p</b>
Age à l'inclusion, moyenne +/- DS	59,2 +/- 15,2	57,7 +/- 12,0	0,467
Sexe féminin, n (%)	36 (80,0)	215 (80,8)	0,897
Durée d'évolution de l'IMID en année, moyenne +/- DS	13,6 +/- 10,1	13,3 +/- 10,5	0,872
<b>Diagnostic, n (%)</b>			0,246
PR	35 (77,8)	233 (87,6)	<b>0,032</b>
Lupus systémique	3 (6,7)	10 (3,8)	0,412
Vascularite à ANCA	1 (2,2)	7 (2,6)	1,000
Autre	6 (13,3)	17 (6,4)	0,1
<b>Comorbidités à l'inclusion, n (%)</b>			
Score de Charlson, moyenne +/- DS	2,4 +/- 1,4	2,1 +/- 1,5	0,115
Maladies pulmonaires chroniques, n (%)	22 (48,9)	66 (24,8)	<b>0,001</b>
Antécédent de néoplasie maligne, n (%)	9 (20,0)	56 (21,1)	0,872
Néoplasie maligne moins de 5 ans avant l'inclusion, n (%)	6 (13,3)	31 (11,7)	0,748
Comorbidités cardio- vasculaires, n (%)	9 (20,0)	33 (12,4)	0,168
Diabète, n (%)	7 (15,6)	33 (12,4)	0,559
Obésité, n (%)	6 (13,6)	51 (29,5)	0,353
Tabagisme (données manquantes n= 120), n (%)	13 (52,0)	109 (65,7)	0,185
Insuffisance rénale chronique, n (%)	4 (8,9)	16 (6,0)	0,507
Infection sévère moins de 12 mois avant l'inclusion, n (%)	3 (6,7)	17 (6,4)	1,000

	<b>Infection sévère (n = 45)</b>	<b>Absence d'infection sévère (n = 266)</b>	<b>p</b>
Lymphopénie < 1,5 G/L, n (%)	17 (37,8)	91 (34,2)	0,865
<b>Traitements antérieurs</b>			
Nombre de bDMARDs, moyenne +/- DS	1,6 +/- 2,0	1,5 +/- 1,4	0,670
Nombre d'anti-TNF $\alpha$ , moyenne +/- DS	1,2 +/- 1,4)	1,2 +/- 1,0	0,695
Autre immunosuppresseur non- DMARD, n (%)	12 (26,7)	30 (11,3)	<b>0,005</b>
<b>Traitements à l'inclusion</b>			
csDMARDs, n (%)	26 (57,8)	170 (63,9)	0,377
Corticothérapie, n (%)	35 (77,8)	147 (57,0)	<b>0,009</b>
Posologie en mg/j, moyenne +/- DS	9,2 +/- 10,1	6,9 +/- 10,4	0,171
Posologie en mg/j, médiane [IQR]	8,0 [5,0 ; 10,0]	5,0 [0,0 ; 10,0]	
Autre immunosuppresseur non- DMARD, n (%)	5 (11,1)	9 (3,4)	<b>0,039</b>
<b>Données recueillies au cours du suivi</b>			
Durée de suivi totale, en mois			
Moyenne +/- DS	41,71 +/- 37,6	70,8 +/- 88,9	<b>0,031</b>
Médiane	57,5	27,0	
Nombre de cycles de rituximab			
Moyenne +/- DS	5,1 +/- 4,7	6,9 +/- 3,6	<b>0,002</b>
Médiane [IQR]	4,0 [2,0; 6,0]	6,0 [4,0; 9,0]	
Dose cumulée de rituximab, en grammes			
Moyenne +/- DS	7,0 +/- 5,3	9,6 +/- 4,8	<b>0,001</b>
Médiane [IQR]	6,0 [4,0; 9,0]	9,0 [6,0; 12,0]	
Corticothérapie au cours du suivi			
Moyenne +/- DS	5,9 +/- 6,6	2,7 +/- 3,3	<b>&lt; 0,001</b>
Médiane [IQR]	4,3 [1,5 ; 8,3]	1,6 [0,0 ; 4,4]	
CRP, moyenne +/- DS	16,3 +/- 27,9	8,7 +/- 8,7	<b>0,000</b>
VS, moyenne +/- DS	21,7 +/- 15,1	20,9 +/- 16,7	0,787
DAS28-CRP, moyenne +/- DS	3,6 +/- 1,5	3,1 +/- 0,9	<b>0,004</b>
DAS28-VS, moyenne +/- DS	3,7 +/- 1,4	3,5 +/- 1,4	0,191
<b>Traitements en fin de suivi</b>			
Autre immunosuppresseur non- DMARD, n (%)	4 (8,9)	3 (1,1)	<b>0,009</b>
Corticothérapie, n (%)	19 (42,2)	49 (18,4)	<b>&lt; 0,001</b>
Posologie en mg/j, moyenne +/- DS	3,9 +/- 6,5	1,2 +/- 3,0	<b>0,006</b>
csDMARDs, n (%)	28 (62)	146 (55)	0,359



**Figure 13. Survenue d'une infection sévère selon la posologie cumulée de rituximab (courbe de Kaplan Meier, test de Log-Rank)**





**Figure 14. Survenue d'une infection sévère chez les patients suivis pour une PR, par rapport aux patients suivis pour une IMID non-PR (courbes de Kaplan Meier, test de Log-Rank)**

## **7. Survenue d'une infection sévère selon le taux d'immunoglobulines**

La survenue d'un évènement infectieux sévère a été évaluée selon les résultats des dosages des immunoglobulines, comme résumé dans le **tableau 12**. Pour rappel, le taux d'infection sévère dans la population totale (N = 311) était de 2,77 / 100 PA.

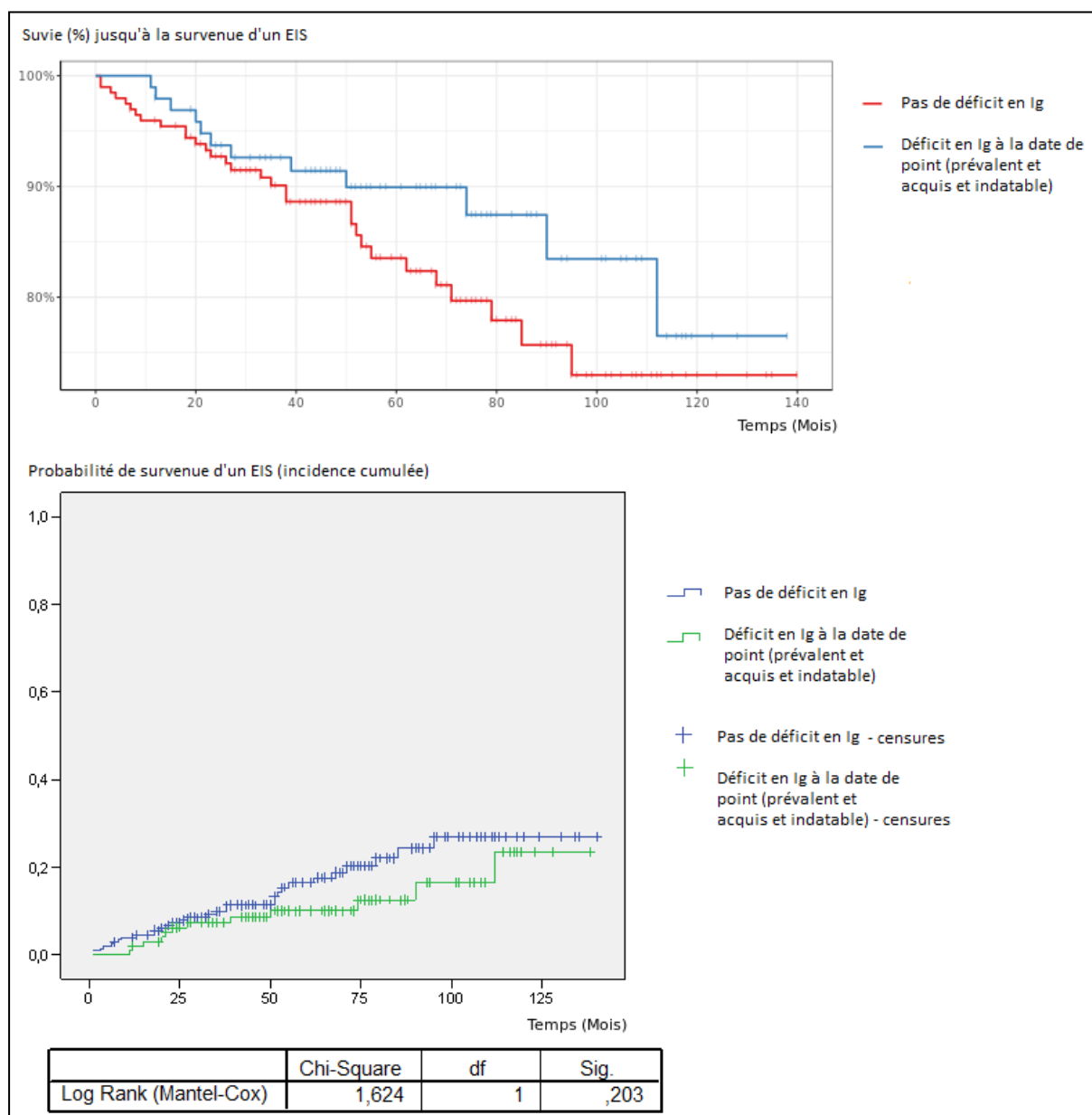
Parmi les 205 patients dont le dosage des Ig est resté normal jusqu'à la date de point, le taux d'incidence des infections sévères était de 3,19 / 100 PA. Concernant les 106 patients déficitaires en immunoglobulines à la date de point (déficits prévalents, acquis ou indatables confondus), il était estimé à 2,15 / 100 PA. Ces deux taux d'incidences ne différaient pas significativement (**figure 15** ; test du Log-Rank ;  $p = 0,203$ ). En distinguant les patients ayant un déficit prévalent à l'inclusion, les patients ayant développé un déficit en Ig au cours du traitement par rituximab ("déficit acquis"), et les patients non déficitaires jusqu'à la date de point, il existait une différence de répartition du taux d'incidence des infections sévères, toutes classes confondues (**figure 16** ; test du Log-Rank ;  $p = 0,021$ ). Concernant les patients ayant un déficit prévalent en Ig, le taux d'incidence des infections sévères était plus important que pour le reste des patients de la population étudiée (**6,49 / 100 PA** ; test du Log-Rank ;  $p = 0,037$ ).

### **a. Déficit acquis en Ig et risque d'infection sévère : analyses univariées**

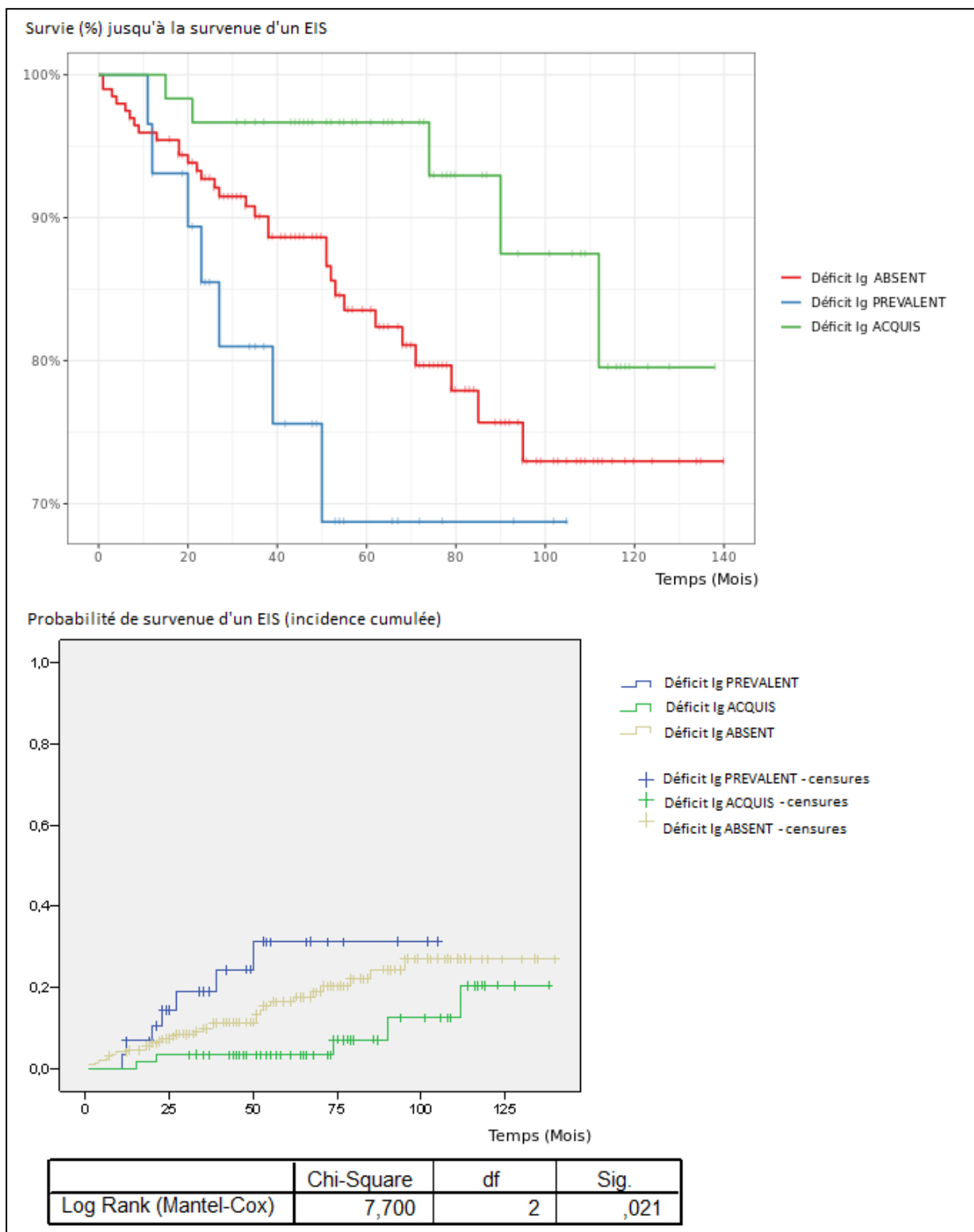
La présence d'un déficit en immunoglobulines acquis sous rituximab semblait être un facteur protecteur de survenue d'une infection sévère en analyse univariée, par rapport aux patients non déficitaires jusqu'à la date de point (**figure 17** ; test du Log-Rank ;  $p = 0,041$ ). Le taux d'incidence des infections sévères était de **1,47 / 100 PA** en cas de déficit en Ig acquis sous rituximab (7 infections sévères chez les 68 patients concernés). Chez ces 68 patients, en prenant en compte uniquement la durée du suivi depuis l'apparition du déficit jusqu'à la date de point, le taux d'incidence était alors estimé à **2,95 / 100 PA** (soit 3,11 / 100 PA en cas de déficit acquis en IgG, 2,88 / 100 PA en cas de déficit acquis en IgM, et 3,0 / 100 PA en cas de déficit acquis en IgG et IgM), ce qui se rapproche du taux d'infection sévère retrouvé dans la population totale.

**Tableau 12. Taux d'incidences des évènements infectieux sévères selon les taux d'immunoglobulines**

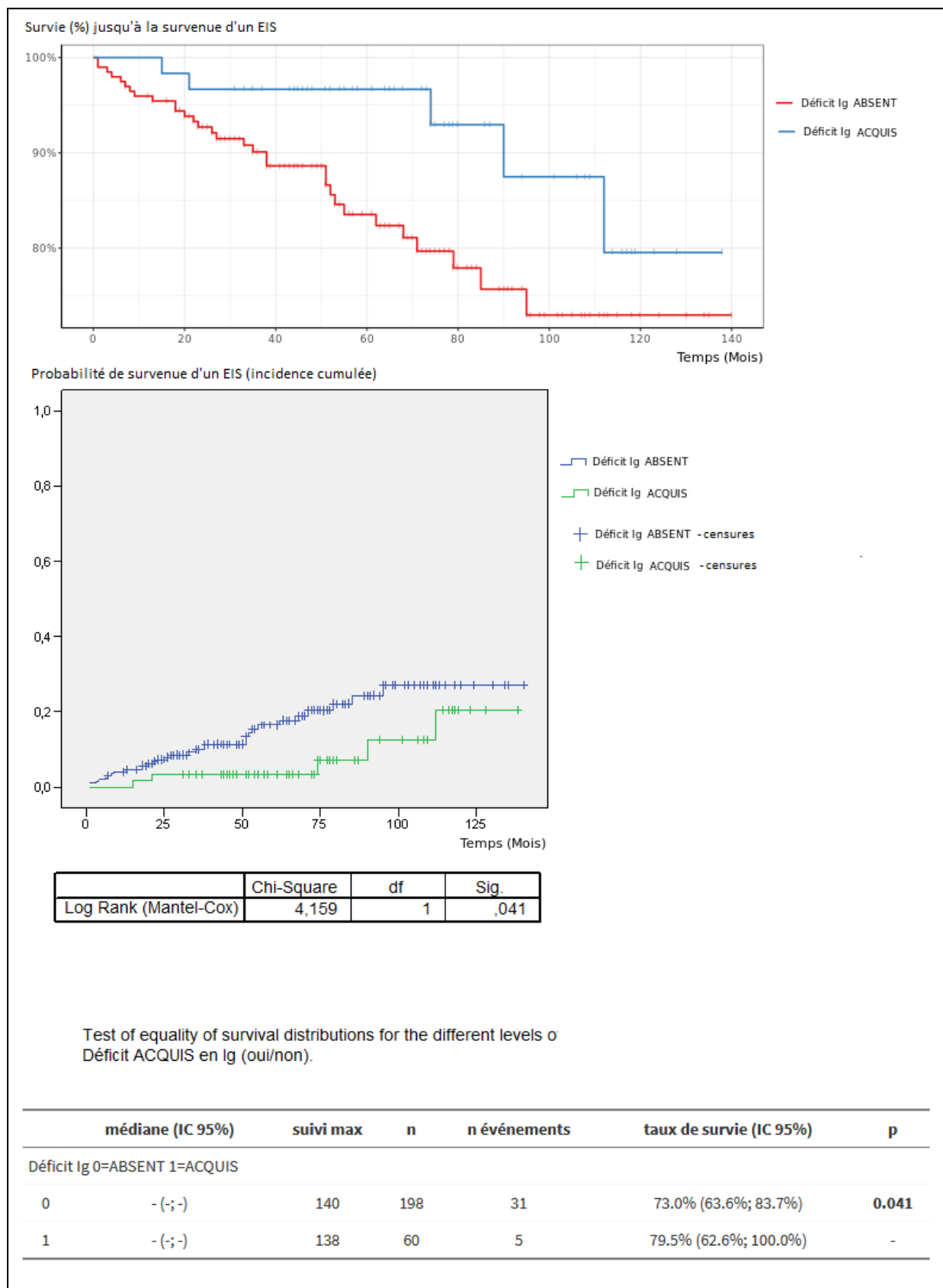
Déficit en immunoglobulines	Nombre d'infections sévères (%)	Taux d'incidence des infections sévères pour 100 patients-années
Déficit total en Ig à la date de point (acquis + prévalent + indatable)	14 / 106 (13,2)	2,15
Déficit en Ig prévalent	7 / 29 (24,1)	6,49
Déficit en Ig acquis sous rituximab	7 / 68 (10,3)	1,47
Déficit acquis en IgG	2 / 22 (9,1)	1,38
Déficit acquis en IgM	3 / 32 (9,4)	1,30
Déficit acquis en IgG et IgM	2 / 13 (15,4)	2,05



**Figure 15. Survenue d'une infection sévère selon la présence d'un déficit en Ig (prévalents, acquis ou indatables confondus) à la date de point (courbes de Kaplan Meier, test de Log-Rank)**



**Figure 16. Survenue d'une infection sévère selon la présence d'un déficit en Ig prévalent, d'un déficit en Ig acquis, ou l'absence de déficit en Ig à la date de point (courbes de Kaplan Meier, test de Log-Rank)**



**Figure 17. Survenue d'une infection sévère selon la survenue d'un déficit en Ig acquis sous rituximab, ou l'absence de déficit jusqu'à la date de point (courbes de Kaplan Meier, test de Log-Rank)**

## **b. Déficit acquis en Ig et risque d'infection sévère : analyses multivariées**

Pour rappel, la présence d'un déficit acquis en immunoglobuline sous rituximab apparaissait être un facteur protecteur de survenue d'une infection sévère, en analyse univariée (**figure 17**). Une analyse multivariée a été réalisée, afin de s'affranchir de potentiels facteurs de confusion pouvant influencer cette association.

Dans un premier modèle (**figure 18**), des variables qui apparaissaient associées à la survenue d'une infection sévère en analyse univariée ont été incluses : la présence ou l'absence d'un déficit acquis en Ig (protecteur de survenue d'une infection sévère), le traitement d'une PR ou d'une IMID non-PR (IMID non-PR associées à la survenue d'une infection sévère), la dose cumulée de rituximab (moins élevée en cas d'infection sévère), la présence ou l'absence de comorbidités pulmonaires chroniques et la prise d'un traitement immunosuppresseur non-DMARD à l'inclusion (associée au risque infectieux), la posologie de cortisone au cours du suivi (plus élevée en cas de survenue d'une infection sévère). Un second modèle issu du premier a été créé, avec une sélection automatique des variables jugées potentiellement explicatives (**figure 19**), qui ont donc été testées et ajoutées une à une selon leur significativité (procédure "*Forward Stepwise*", et test du rapport de vraisemblance entre modèles emboîtés successifs).

Après ajustement sur les variables précédentes, le déficit en immunoglobulines acquis sous rituximab n'était plus significativement un facteur protecteur de survenue d'une infection sévère ( $p = 0,399$ ). La présence de **comorbidités pulmonaires chroniques**, et une **posologie moyenne de cortisone recueillie à chaque cycle de rituximab plus importante**, restaient associées significativement à la survenue d'une infection sévère après ajustement. La **dose cumulée de rituximab au cours du suivi** restait inversement associée à la survenue d'une infection sévère.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Déficit acquis en Ig (oui/non)	-,447	,531	,710	1	,399	,639	,226	1,810
IMiD PR (oui/non)	,466	,520	,801	1	,371	1,593	,575	4,420
Dose cumulée de RTX (en grammes)	-,323	,068	22,862	1	,000	,724	,634	,826
Comorbidités pulmonaires chroniques (oui/non)	,900	,351	6,560	1	,010	2,460	1,235	4,900
Immunosuppresseur non-DMARD à l'inclusion (oui/non)	1,131	,841	1,808	1	,179	3,099	,596	16,119
Corticothérapie moyenne au cours du suivi (mg/j)	,084	,035	5,744	1	,017	1,088	1,015	1,166

**Figure 18. Analyse multivariée selon le modèle de Cox (sélection manuelle des covariables)**

Omnibus Tests of Model Coefficients <sup>d,e</sup>										
Step	-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step			Change From Previous Block		
		Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
1 <sup>a</sup>	316,902	33,829	1	,000	43,500	1	,000	43,500	1	,000
2 <sup>b</sup>	305,565	59,963	2	,000	11,337	1	,001	54,838	2	,000
3 <sup>c</sup>	300,089	65,231	3	,000	5,475	1	,019	60,313	3	,000

a. Variable(s) Entered at Step Number 1 : Dose cumulée de RTX (en grammes)  
b. Variable(s) Entered at Step Number 2 : Corticothérapie moyenne au cours du suivi (mg/j)  
c. Variable(s) Entered at Step Number 3 : Comorbidités pulmonaires chroniques (oui/non)  
d. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 360,403  
e. Beginning Block Number 1. Method = Forward Stepwise (Conditional LR)

Variables in the Equation										
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)			
							Lower	Upper		
Step 1 Dose cumulée de RTX (en grammes)	-,341	,061	31,317	1	,000	,711	,631	,801		
Step 2 Dose cumulée de RTX (en grammes)	-,308	,061	25,217	1	,000	,735	,652	,829		
Corticothérapie moyenne au cours du suivi (mg/j)	,107	,029	13,862	1	,000	1,113	1,052	1,177		
Step 3 Dose cumulée de RTX (en grammes)	-,311	,063	24,066	1	,000	,733	,647	,830		
Comorbidités pulmonaires chroniques (oui/non)	,794	,335	5,613	1	,018	2,212	1,147	4,266		
Corticothérapie moyenne au cours du suivi (mg/j)	,102	,029	12,085	1	,001	1,108	1,046	1,174		

**Figure 19. Analyse multivariée selon le modèle de Cox (sélection automatique des covariables, Forward Stepwise)**

## IV. Discussion

Même s'il existe un certain nombre de données retrouvant une association entre le risque d'infection sévère et la présence d'un déficit en IgG préexistant au traitement par rituximab, peu d'études se sont intéressées à l'association entre la survenue d'un déficit en immunoglobulines acquises sous rituximab et le risque d'infection sévère, chez des patients traités pour une IMID, et qui avaient des taux d'immunoglobulines normaux à l'introduction du traitement.

Les atouts majeurs de notre étude sont la bonne représentativité des patients traités par rituximab en rhumatologie en pratique courante, et une durée de suivi rétrospectif prolongée, permettant d'observer la tolérance du rituximab après de multiples retraitements.

Cette étude comprenait principalement des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, mais aussi un pourcentage non négligeable de patients traités pour une autre IMID à manifestations ostéo-articulaires. Certaines des caractéristiques des patients différaient selon qu'ils aient ou non une PR ou une autre IMID, et pouvaient influencer les résultats de l'étude. Néanmoins, des analyses en sous-groupes de patients selon chaque type d'IMID n'ont pas été possibles de par les faibles effectifs de certaines pathologies.

### **Caractéristiques et incidence des évènements infectieux sévères**

Environ 15 % des patients ont présenté une infection sévère sous rituximab dans notre étude (n = 45). Comme dans les autres études, la majorité de ces infections étaient d'origine broncho-pulmonaire. Un taux d'incidence d'infections sévères relativement faible a été retrouvé, estimé à **2,77 / 100 PA**, malgré un suivi prolongé et de multiples retraitements par rituximab. Il est plus faible que celui retrouvé dans les études antérieures, sur cohortes prospectives. Il était entre autres moins élevé que celui retrouvé dans l'étude issue du registre AIR-PR, malgré le fait que notre population ait plus de comorbidités à l'inclusion, en particulier pulmonaires, et plus souvent un antécédent néoplasique. Par contre, le pourcentage de patients sous cortisone à l'inclusion était plus faible dans notre étude (60 % versus 80 %), ainsi que la posologie médiane à l'inclusion (5mg/j versus 10 mg/j). Nos patients avaient également moins souvent un antécédent d'infections sévères ou récurrentes. Cela concernait 30 % des patients de la cohorte AIR-PR, et apparaissait comme un facteur de risque d'infection sévère dans leur registre. La présence d'une corticothérapie à l'inclusion était associée



à la survenue d'une infection sévère dans leur étude comme dans la nôtre, ainsi que la présence de comorbidités pulmonaires chroniques.

La moindre survenue des infections sévères dans notre étude peut donc être due à certaines différences en termes de caractéristiques des patients à l'inclusion, mais aussi à un biais lié à son caractère rétrospectif, par manque d'exhaustivité de certains dossiers médicaux. En effet, les patients ayant présenté une infection sévère ont pu être pris en charge hors du CHU de Montpellier, et avoir stoppé par la suite leur traitement par rituximab sans poursuivre le suivi dans notre département. L'information quant à la survenue d'une infection sévère pouvait donc être absente du dossier médical, ce qui a pu minorer le taux d'infection sévère répertorié. Les études sur cohortes prospectives s'avéraient plus exhaustives quant au recueil des données.

De même que dans la littérature préexistante, les patients traités par RTX pour une IMID non-PR ont présenté significativement plus d'infections sévères dans notre cohorte, par rapport à ceux traités pour une PR (5,28 / 100 PA en cas d'IMID non-PR, et 2,44 / 100 PA en cas de PR ;  $p = 0,022$ ). Cela peut être dû au fait que les patients ayant un LES ou une vascularite à ANCA avaient plus souvent été traités antérieurement par un immunosuppresseur non-DMARD, et recevaient une posologie plus importante de cortisone, notamment pour les vascularites. De plus, les patients ayant une vascularite à ANCA avaient plus de comorbidités pulmonaires ou rénales, et plus d'antécédents d'infection sévère.

### **Hypogammaglobulinémie prévalente**

Les patients ayant déjà une hypogammaglobulinémie à l'inclusion étaient plus souvent sous corticothérapie, avec des posologies plus élevées au cours du suivi, par rapport aux patients non déficitaires. Ils avaient plus souvent reçu un traitement immunosuppresseur non-DMARD, et avaient plus souvent des antécédents d'infection sévère, ce qui pourrait expliquer une moins bonne tolérance du rituximab, et donc le fait qu'ils aient été suivis moins longtemps avant l'arrêt du traitement. Ils ont donc reçu une dose cumulée de rituximab moins importante. Même si ce n'était pas l'objectif de notre étude, nous avons retrouvé un surrisque d'infection sévère en cas d'hypogammaglobulinémie prévalent au traitement par rituximab, ce qui concorde avec les données retrouvées dans la littérature préexistante.

## **Incidence des hypogammaglobulinémies sous rituximab**

Parmi les patients qui avaient un dosage des immunoglobulines normal à l'introduction du rituximab, un quart a développé un déficit en Ig, dont la moitié touchant seulement les IgM, un tiers touchant les IgG, et 20 % touchant à la fois les IgM et les IgG. Pour l'hypo-IgM acquise, la proportion de patients concernés était un peu plus faible que celles retrouvées dans les autres études concernant des patients ayant une PR, et une durée de suivi et un nombre moyen de cycles de RTX similaires à notre étude.

Nous avons retrouvé un surrisque d'hypogammaglobulinémie acquise en cas d'IMID non-PR, surtout pour le lupus et les vascularites à ANCA, et également en cas de prise de traitements immunosuppresseurs non-DMARDs antérieurement. Ces mêmes résultats étaient retrouvés dans la littérature.

Les patients ont présenté un déficit en Ig après une moyenne de 32 mois de suivi, et une dose cumulée moyenne de 5,6 grammes de rituximab. Ils étaient suivis significativement plus longtemps et avaient reçu une dose cumulée plus importante de rituximab que les patients ayant conservé un taux d'Ig normal. Cela est lié au fait que seuls les patients traités assez longtemps par rituximab finissaient par développer un déficit.

### **Hypogammaglobulinémie acquise sous rituximab et infections sévères**

A la différence des études antérieures concernant les patients sous rituximab pour différentes IMID, nous n'avons pas retrouvé de surrisque d'infection sévère en cas d'hypogammaglobulinémie acquise sous rituximab. Au contraire, **en analyse univariée, l'hypogammaglobulinémie acquise sous rituximab apparaît comme un facteur protecteur vis à vis de la survenue d'une infection sévère.** Le taux d'incidence des infections sévères en cas de déficit en Ig acquis sous rituximab était évalué à **1,47 / 100 PA** ; il était similaire entre les patients ayant une hypo-IgG ou une hypo-IgM.

Les patients ayant présenté un déficit acquis en Ig sont suivis plus longtemps dans notre étude, et ont reçu une dose cumulée de rituximab plus importante que les patients non déficitaires. Cela peut expliquer la moindre survenue d'infections sévères chez ces patients par un biais d'indication : les patients ayant développé un déficit acquis au cours du suivi sont ceux qui toléraient le mieux le traitement par rituximab et qui n'ont pas eu à le stopper pour un effet secondaire tel qu'une infection sévère, ce qui leur a laissé le temps de développer le déficit en Ig. A contrario, les patients ayant présenté

une infection sévère ont dû arrêter le traitement par rituximab avant de développer un déficit en Ig.

**En analyse multivariée, en prenant en compte la survenue d'une infection sévère comme variable temps-dépendante, l'hypogammaglobulinémie acquise n'était plus significativement protectrice quant à la survenue d'infections sévères.** Seule la présence de comorbidités pulmonaires, et une posologie moyenne plus importante de cortisone recueillie à chaque cycle de rituximab, restaient significativement associées à la survenue d'une infection sévère. En analyse multivariée, une dose cumulée de rituximab plus élevée était toujours inversement associée au risque d'infection sévère, mais comme évoqué précédemment, cela est dû à un probable biais d'indication : les patients ayant présenté une infection sévère avaient arrêté le traitement plus précocement, et avaient donc reçu moins de cycles de rituximab.

## Conclusion

Les résultats de notre étude ne retrouvent pas de surrisque d'infections sévères en cas de survenue d'une hypogammaglobulinémie acquise sous rituximab, contrairement à d'autres études antérieures. Les complications infectieuses semblent survenir avant le développement de l'hypogammaglobulinémie. Les données de la littérature préexistante incitent néanmoins à la prudence, et à poursuivre la surveillance régulière du dosage des immunoglobulines au cours du traitement par rituximab.

La conduite à tenir en cas de survenue d'hypogammaglobulinémie n'est pas codifiée, et doit être discutée au cas par cas en fonction des autres facteurs de risque du patient. La présence de comorbidités pulmonaires, le traitement de patients ayant une IMID autre que la polyarthrite rhumatoïde, la présence d'une corticothérapie, et l'existence d'un déficit en Ig prévalent à l'introduction du traitement, doivent mener à une certaine vigilance chez les patients sous rituximab. Il est donc important de prescrire une électrophorèse des protéines sériques, et un dosage des immunoglobulines avant l'introduction du traitement. L'épargne cortisonique doit faire partie des objectifs de la prise en charge.

Même si le risque infectieux paraît peu augmenté sous rituximab, la recherche d'un point d'appel doit rester une priorité avant la réalisation d'une perfusion, entre autres par un interrogatoire orienté et un examen clinique systématique, et par une surveillance biologique comprenant au minimum une NFS, et une VS ou une CRP.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Le système immunitaire [Internet]. Société Française de Rhumatologie. 2019 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/le-systeme-immunitaire-0>
2. Youinou P. B cell conducts the lymphocyte orchestra. *J Autoimmun.* 2007;28(2-3):143-51.
3. Immunopathologie pour le praticien - Le Lymphocyte B [Internet]. Club rhumatismes et inflammation. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/formation-et-congres/documents-formation/immunopathologie-pour-le-praticien>
4. Les lymphocytes B [Internet]. Cours pharmacie. 2009 [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-b.html>
5. Weller S, Descatoire M. IgM+IgD+CD27+ B cells in human: an essential role in the protection against encapsulated bacteria. *Med Sci Paris.* juill 2015;31(6-7):647-53.
6. Janin C, Renaudineau Y, Youinou P. Traitement du lupus érythémateux disséminé par anticorps monoclonaux : un exemple d'immunothérapie des maladies auto-immunes. *Médecine Thérapeutique.* 2004;10(1):39-46.
7. Hua Z, Hou B. TLR signaling in B-cell development and activation. *Cell Mol Immunol.* 2013;10:103-6.
8. Maladies auto-immunes : la rupture de la tolérance au soi [Internet]. Inserm. 2018 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-auto-immunes>
9. Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement [Internet]. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. 2017 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-15.php>
10. Bouaziz J, de Masson A, Le Buanec H, Bagot M, Bensussan A. Update on regulatory B cells. *Med Sci Paris.* août 2014;30(8-9):721-4.
11. Lee J, Sim J, Kim I. Peripheral immature B cells: modulators of autoimmunity. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(2):200-7.
12. Izquierdo J, Canas C, Tobon G. B lymphocytes in autoimmunity [Internet]. *Autoimmunity: From Bench to Bedside.* 2013. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459431>
13. COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Elsevier / Masson. 2015.
14. Agrawal A, Agrawal S, Gupta S. Role of Dendritic Cells in Inflammation and Loss of Tolerance in the Elderly. *Front Immunol.* juill 2017;8:896.
15. Maladies-auto-immunes [Internet]. Société Française de Rhumatologie. 2019 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/maladies-auto-immunes>
16. Article L5121-1 en vigueur au 1er janvier 2020 relatif à la partie V du code de la santé publique : Médicaments à usage humain. [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=L EGIARTI000006689870&dateTexte=&categorieLien=cid>

17. Biomédicaments immunomodulateurs (et autres anticorps et protéines de fusion) [Internet]. VIDAL. 2020 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/4042/biomedicaments\\_immunomodulateurs\\_et\\_autres\\_anticoorps\\_et\\_proteines\\_de\\_fusion/contexte/](https://www.vidal.fr/recommandations/4042/biomedicaments_immunomodulateurs_et_autres_anticoorps_et_proteines_de_fusion/contexte/)
18. Rituximab [Internet]. ANSM. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2020 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/Liste-des-medicaments-biosimilaires/Rituximab>
19. Smith M. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*. oct 2003;22:7359-68.
20. Pavlasova G, Mraz M. The regulation and function of CD20: an “enigma” of B-cell biology and targeted therapy. *Haematologica*. juin 2020;105(6):1494-506.
21. Boross P, Leusen J. Mechanisms of action of CD20 antibodies. *Am J Cancer Res*. 2012;2(6):676-90.
22. Sibilia J, Sordet C. Le rituximab : une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes. *Rev Médecine Interne*. juin 2005;26(6):485-500.
23. Kessel A, Rosner I, Toubi E. Rituximab: Beyond Simple B Cell Depletion. *Clin Rev Allergy Immunol*. févr 2008;34(1):74-9.
24. Olsen N, Stein C. New Drugs for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. mai 2004;350:2167-79.
25. Singh R, Robinson D, El-Gabalawy H. Emerging biologic therapies in rheumatoid arthritis: cell targets and cytokines. *Curr Opin Rheumatol*. mai 2005;17(3):274-9.
26. Silverman G, Carson D. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. déc 2003;5(suppl 4):S1-6.
27. Shaw T, Quan J, Totoritis M. B cell therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti-CD20) experience. *Ann Rheum Dis*. oct 2003;62(supl II):ii55-9.
28. Jennette J, Falk R. B-Cell Mediated Pathogenesis of ANCA-Mediated Vasculitis. *Semin Immunopathol*. mai 2014;36(3):327-38.
29. Utilisation du rituximab dans les vascularites systémiques associées aux ANCA [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour/prise--en-charge-pratique-des-patients-sous-rituximab>
30. Terrier B, Mouthon L. Lupus érythémateux systémique Traitements par anticorps monoclonaux et molécules recombinantes. *Med Sci Paris*. janv 2013;29(1):65-73.
31. Ancantara C, Gomes M, Ferreira C. Rituximab Therapy in Primary Sjögren’s Syndrome. *Ann N Acad Sci*. sept 2009;1173:701-5.
32. Looney R. Will Targeting B Cells Be the Answer for Sjögren’s Syndrome? *Arthritis Rheum*. mai 2007;56(5):1371-7.
33. Bosello S, De Luca G, Tolusso B, Lama G, Angelucci C, Sica G, et al. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun Rev*. août 2011;10(10):624-60.

34. Elhai M, Boubaya M, Distler O, Smith V, Matucci-Cerinic M, Alegre Sancho J. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* juill 2019;78(7):979-87.
35. Chizzolini C. Cryoglobulines et vasculite cryoglobulinémique. *Rev Med Suisse.* avr 2004;0:23798.
36. Troyanov Y, Targoff I, Tremblay J, Goulet J, Raymond Y, Senécal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Med Baltim.* juill 2005;84(4):23-349.
37. Mabthera. Historique des avis [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2020 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983658/fr/mabthera](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983658/fr/mabthera)
38. Keystone E, Cohen S, Emery P, Kremer J, Dougados M, Loveless J, et al. Multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data from the REFLEX Study. *J Rheumatol.* déc 2012;39(12):2238-46.
39. Cohen S, Keystone E, Genovese M, Emery P, Peterfy C, Tak P, et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1158-61.
40. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* nov 2014;371(19):1771-80.
41. Tieu J, Smith R, Basu N, Brogan P, D’Cruz D, Dhaun N, et al. Rituximab for maintenance of remission in ANCA-associated vasculitis: expert consensus guidelines—Executive summary. *Rheumatology.* avr 2020;59(4):727-31.
42. Utilisation du rituximab dans les maladies auto-immunes (hors PR et vascularites à ANCA) [Internet]. Club Rhumatismes et Inflammations. 2016. Disponible sur: <http://www.cri-net>
43. Rovin B, Furie R, Latinis K, Looney R, Fervenza F, 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.
44. Merrill J, Neuwelt C, Wallace D, Shanahan J, Latinis K, Oates J, 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.
45. Jiang B, Li T, Guo L, Shen H, Ye S, Chen S. Jiang B, Li T, Guo L et al. 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* 2015;21:244-50. *J Clin Rheumatol.* août 2015;21(5):244-50.
46. Gottenberg J, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, et al. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren’s syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1026–31. *Ann Rheum Dis.* juin 2013;72(6):1026-31.
47. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot M, Perdriger A, Puechal X, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* févr 2014;160(4):233-42.

48. Sclérodémie systémique. Protocole National de Diagnostic et de Soins [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2017. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds)
49. Elhai M, Boubaya M, Distler O, Smith V, Matucci-Cerinic M, Alegre Sancho JJ, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 1 juill 2019;78(7):979.
50. Allenbach Y, Guiguet M, Rigolet A, Marie I, Hachulla E, Drouot L, et al. Efficacy of Rituximab in Refractory Inflammatory Myopathies Associated with Anti-Synthetase Auto-Antibodies: An Open-Label, Phase II Trial. *PLoS One*. nov 2015;10(11):e0133702.
51. Noss E, Hausner-Sypek D, Weinblatt M. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. mai 2006;33(5):1021-6.
52. Levine T. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *févr 2005;52(2):601-7*.
53. Dammacco F, Tucci F, Lauletta G, Gatti P, De Re V, Conteduca V, et al. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood*. juill 2010;116(3):343-53.
54. Petrarca A, Rigacci L, Caini P, Colagrande S, Romagnoli P, Vizutti F, et al. Safety and efficacy of rituximab in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia and severe liver disease. *Blood*. juill 2010;116(3):335-42.
55. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood*. juin 2012;119(25):5996-6004.
56. Morel J. Le risque infectieux au cours de la polyarthrite rhumatoïde et sa prévention. *Rev Rhum Monogr*. févr 2018;85(1):32-6.
57. Doran M, Crowson C, Pond G, O'Fallon W, Gabriel S. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. sept 2002;46(9):2287-93.
58. Fisher M, Greenberg J. Assessing infection risk with biologic agents in RA: methodological challenges. *Nat Rev Rheumatol*. mai 2009;5(5):288-91.
59. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. janv 2009;68(25-32).
60. Bongartz T, Sutton A, Sweeting M, Buchan I, Matteson E, Montori V. Anti-tNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. mai 2006;295(19):2275-85.
61. Singh J, Wells G, Christensen R, Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald J, et al. Adverse effects of biologics: a net-work meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. févr 2011;2011(2):CD008794.

62. Ozen G, Pedro S, England B, Mehta B, Wolfe F, Michaud K. Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Versus Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1:424-32.
63. Aaltonen K, Joensuu J, Virkki L, Sokka T, Aronen P, Relas H. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *J Rheumatol.* mars 2015;42(3):372-8.
64. Curtis J, Yang S, Patkar N, Chen L, Singh J, Cannon G. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res Hoboken.* juill 2014;66(7):990-7.
65. Yun H, Xie F, Delzell E, Levitan E, Chen L, Lewis J, et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare. *Arthritis Rheumatol.* janv 2016;68(1):56-66.
66. Johnston S, Turpcu A, Shi N, Fowler R, Chu B, Alexander K. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients switching from anti-TNF agents to rituximab, abatacept, or another anti-TNF agent, a retrospective administrative claims analysis. *Semin Arthritis Rheum.* août 2013;43(1):39-47.
67. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1 juin 2018;77(6):905.
68. Résumé des Caractéristiques du Produit MabThera®.
69. Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'infections bactériennes et virales ? [Internet]. Club Rhumatismes et Inflammations. 2016. Disponible sur: [www.cri-net.com](http://www.cri-net.com)
70. Edwards J, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close D, et al. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* juin 2004;350(25):2572-81.
71. Cohen S, Emery P, Greenwald M, Dougados M, Furie R, Genovese M, et al. Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis Rheum.* sept 2006;54(9):2793-806.
72. Emery P, Fleishmann 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. *Arthritis Rheum.* mai 2006;54(5):1390-400.
73. Emery P, Deodhar A, Rigby W, Isaacs J, Combe B, Racewicz A, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve 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):1629-16335.
74. Rubbert-Roth A, Tak P, Zerbini C, Tremblay J, Carreno L, Armstrong G, et al. Efficacy and safety of various dosing regimens of rituximab in patients with active RA: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology.* sept 210apr. J.-C.;49(9):1683-93.
75. Mease J, Cohen S, Gaylis N, Chubick A, Kaell A, Greenwald M, et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol.* mai 2010;37(5):917-27.



76. van Vollenhoven R, Emery P, Bingham 3rd C, Keystone E, Fleishmann R, Furst D, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol.* mars 2010;37(3):558-67.
77. van Vollenhoven R, Fleishmann R, Furst D, Lacey S, Lehane P. Longterm safety of rituximab: final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *J Rheumatol.* oct 2015;42(10):1761-6.
78. Keystone E, Fleishmann R, Emery P, van Vollenhoven R, Bathon J. 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.
79. Gottenberg J, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantrigel 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.
80. Gottenberg J, Ravaud P, Bardin T, Cantrigel A, Combe B, Dougados M, et al. Safety of Multiple Retreatments with Rituximab in Real Life: Long Term Registry Data from 1984 Patients with Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016;68(suppl 10). Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-of-multiple-retreatments-with-rituximab-in-real-life-long-term-registry-data-from-1984-patients-with-rheumatoid-arthritis/>. Accessed October 15, 2020.
81. Pappas D, Reed G, Zlotnick S, Best J, Magner R, Persuitte G. Repeated rituximab infusions for the therapy of rheumatoid arthritis is not associated with increased rates of serious infections [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:846.
82. Winthrop K, Saag K, Cascino M, Pei J, Jahreis A, Haselkorn T, et al. Long-term safety of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: results of a five-year observational study (SUNSTONE registry). *Arthritis Care Res.* août 2019;71(8):993-1003.
83. Silva-Fernandez L, De Cock D, Lunt M, Low A, Watson K, BSRBR-RA Contributors Group. Serious infection risk after 1 year between patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab or with a second TNFi after initial TNFi failure: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* sept 2018;57(9):1533-40.
84. Harrold L, Reed G, Magner R, Shewade A, John A, Greenberg J. Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corona registry. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):256.
85. Shi Y, Wu Y, Ren Y, Jiang Y, Chen Y. Infection risks of rituximab versus non-rituximab treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum.* mai 2019;22(8):1361-70.
86. Grøn K, Arkema E, Glinborg B, Mehnert F, Ostergaard M, Dreyer L, et al. Risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care with abatacept, rituximab and tocilizumab in Denmark and Sweden. *Ann Rheum Dis.* mai 2019;78(3):320-7.
87. Gottenberg J, Morel J, Perrodeau E, Bardin T, Combe B, Dougados M, et al. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BJM.* janv 2019;364:l67.
88. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam J, Smolen J, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* juin 2017;76(6):1101-36.

89. Wall N, Harper L. Complications of long-term therapy for ANCA-associated systemic vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* juin 2012;8(9):523-32.
90. Charlier C, Hegenar C, Launay O, Pagnoux C, Berezne A, Bienvenu B, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis.* mai 2009;68(5):658-63.
91. Stone J, Merkel P, Spiera R, Seo P, Langford C, Hoffman G, et al. RAVE-ITN Research Group : Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* juill 2015;363(3):221-32.
92. Jones R, Cohen Tervaert J, Hauser T, Luqmani R, Morgan M, Peh C, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* juill 2010;363(3):211-20.
93. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* nov 2014;371(19):1771-80.
94. Smith R, Jones R, Guerry M, Laurino S, Catapano F, Chaudhry A, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* nov 2012;64(11):3760-9.
95. Cartin-Ceba R, Golbin J, Keogh K, Peikert T, Sanchez-Menendez M, Ytterberg S, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum.* nov 12apr. J.-C.;64(11):3770-8.
96. Roll P, Ostermeier E, Haubitz M, Lovric S, Unger L, Holle, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: results from a German registry (GRAID). *J Rheumatol.* nov 2012;39(11):2153-6.
97. Besada E, Koldingsnes W, Nossent J. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. *Rheumatology.* nov 2013;52(11):2041-7.
98. Teixeira V, Mohammad A, Jones R, Smith R, Jayne D. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *RMD Open.* juin 2019;5(1):e000905.
99. Pendergraft 3rd W, Cortazar F, Wenger J, Murphy A, Rhee E, Laliberte K, et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* avr 2014;9(4):736-44.
100. Alberici F, Smith R, Jones R, Roberts D, Willcocks L, Chaudhry A, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Oxf.* juill 2015;54(7):1153-60.
101. They-Casari C, Romain E, Sabine J, Stephane D, Reynaud Q, Durieu I, et al. Complications infectieuses chez les patients ayant une vascularite à ANCA traitée par rituximab : une méta-analyse. *Rev Med Interne.* déc 2018;39(2):A67.
102. 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.

103. Witt M, Grunke M, Proft F, Baeuerle M, Aringer M, Burmester G, et al. Clinical outcomes and safety of rituximab treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) - results from a nationwide cohort in Germany (GRAID). *Lupus*. oct 2013;22(11):1142-9.
104. Zhong Z, Li H, Zhong H, Zhou T. Clinical efficacy and safety of rituximab in lupus nephritis. *Drug Devel Ther*. mars 2019;13:845-56.
105. Couderc M, Gottenberg J, Mariette X, Hachulla E, Sibilia J, Fain O, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory inflammatory myopathies in adults: results from the AIR registry. *Rheumatology*. déc 2011;50(12):2283-9.
106. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot M, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of Primary Sjögren Syndrome With Rituximab. A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. févr 2014;160(4):233-42.
107. 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 Hoboken*. déc 2010;62(12):1787-95.
108. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, Terrier B, Karras A, Perard L, et al. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood*. juill 2010;116(3):326-34.
109. Md Yusof Y, Vital E, McElvenny D, Hensor E, Das S, Dass S, et al. Predicting Severe Infection and Effects of Hypogammaglobulinemia During Therapy With Rituximab in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheum*. nov 2019;71(11):1812-23.
110. Barmettler S, Ong M-S, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*. 2 nov 2018;1(7):e184169.
111. Furst D. immunoglobulins and risk of infection: how low can you go? *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(1):18-29.
112. De La Torre I, Leandro M, Valor L, Becera E, Edwards J, Cambridge G. Total serum immunoglobulin levels in patients with RA after multiple B-cell depletion cycles based on rituximab: relationship with B-cell kinetics. *Rheumatology*. mai 2012;51(5):833-40.
113. Popa C, Leandro M, Cambridge G, Edwards J. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. *Rheumatol Oxf*. 2007;46(4):626-30.
114. van Vollenhoven R, Emery P, Bingham 3rd C, Keystone C, Fleishmann R, Furst D, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 72(9):1496-502.
115. Gottenberg J, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantrigel A, Combe B, et al. Low serum IgG level after rituximab is associated with an increased risk of serious infections in rheumatoid arthritis: data of the AIR registry. *Arthritis Rheum – Abstr Suppl – 2011 Annu Sci Meet*. nov 2011;63(10):abstract 1641-p S641).
116. Roberts D, Jones R, Smith R, Alberici F, Kumaratne D, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun*. févr 2015;57:60-5.

117. Shah S, Jaggi K, Greenberg K, Geetha D. Immunoglobulin levels and infection risk with rituximab induction for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Kidney J.* août 2017;10(4):470-4.
118. Reddy V, Martinez L, Isenberg D, Leandro M, Cambridge G. Pragmatic Treatment of Patients With Systemic Lupus Erythematosus With Rituximab: Long-Term Effects on Serum Immunoglobulins. *Arthritis Care Res Hoboken.* juin 2017;69(6):857-66.
119. Christou E, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *Int Rev Immunol.* nov 2017;36(6):352-9.
120. Marco H, Smith R, Jones R, Guerry M, Catapano F, Burns S, et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15(1):1-9.
121. Besada E. Low immunoglobulin levels increase the risk of severe hypogammaglobulinemia in granulomatosis with polyangiitis patients receiving rituximab. *BMC Musculoskelet Disord.* janv 2016;17(6).
122. Boleto G, Avouac J, Wipff J, Forien M, Dougados M, Roux C. Predictors of hypogammaglobulinemia during rituximab maintenance therapy in rheumatoid arthritis: A 12-year longitudinal multi-center study. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(2):149-54.
123. Becerra E, Cambridge G, De La Torre I, Leandro M. Long-term safety of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol.* 2012;7(4):383-90.
124. 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

## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
  
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
  
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
  
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
  
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

## RESUME

### **Incidence et facteurs de risque d'infections sévères en cas de déficit acquis en immunoglobulines chez des patients traités par rituximab pour une maladie inflammatoire à médiation immune**

Le rituximab est efficace pour traiter les maladies inflammatoires à médiation immune. Une hypogammaglobulinémie peut apparaître sous traitement, et majorer le risque infectieux. La littérature à ce sujet étant limitée, une étude de cohorte rétrospective monocentrique a été réalisée, afin de déterminer l'existence d'un surrisque d'infection sévère en cas de survenue d'un déficit en immunoglobulines sous rituximab. 311 patients ont été inclus, avec un suivi rétrospectif de 1623,7 patients-années. 15 % des patients ont présenté une infection sévère (2,77 / 100 PA). 68 patients ont développé une hypogammaglobulinémie, principalement pour les IgM (12 %) et les IgG (8 %). Aucun surrisque infectieux n'a été détecté en cas d'hypogammaglobulinémie acquise. Par contre, le taux d'infection sévère est plus élevé en cas de déficit prévalent au traitement. La corticothérapie, les comorbidités pulmonaires chroniques et le traitement d'une pathologie autre que la polyarthrite rhumatoïde majorent le risque. Après ajustement, les pathologies pulmonaires chroniques et la corticothérapie au cours du suivi sont associées au surrisque d'infection sévère. Au total, l'étude n'a pas montré de majoration du risque d'infection sévère en cas de déficit acquis en immunoglobuline, au contraire d'autres études de cohorte préexistantes. Ces données incitent à poursuivre la surveillance régulière du dosage des immunoglobulines sous rituximab. La conduite à tenir en cas de survenue d'une hypogammaglobulinémie doit être discutée au cas par cas, en prenant en compte les autres traitements associés, et les comorbidités notamment pulmonaires. La recherche d'un point d'appel infectieux doit rester une priorité avant la réalisation d'une perfusion de rituximab.

Mots-clés : rituximab ; infection sévère ; hypogammaglobulinémie ; maladie inflammatoire à médiation immune