



HAL
open science

Régénération lymphocytaire B post-rituximab dans les maladies auto-immunes, étude observationnelle monocentrique

Benjamin Yaouanc

► **To cite this version:**

Benjamin Yaouanc. Régénération lymphocytaire B post-rituximab dans les maladies auto-immunes, étude observationnelle monocentrique. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03464370

HAL Id: dumas-03464370

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03464370>

Submitted on 3 Dec 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.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

YAOUANC, Benjamin

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2020

**REGENERATION LYMPHOCYTAIRE B POST-RITUXIMAB DANS LES MALADIES
AUTO-IMMUNES, ETUDE OBSERVATIONNELLE MONOCENTRIQUE.**

Directeur de thèse : Madame SMETS Perrine, Docteur, service de médecine interne
Hôpital Gabriel-Montpied, CHU Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur ANDRE Marc, Professeur, UFR de Médecine et des
Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur SOUBRIER Martin, Professeur, UFR de Médecine et des
Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur RUIVARD Marc, Professeur, UFR de Médecine et des Professions
paramédicales de Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

YAOUANC, Benjamin

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2020

**REGENERATION LYMPHOCYTAIRE B POST-RITUXIMAB DANS LES MALADIES
AUTO-IMMUNES, ETUDE OBSERVATIONNELLE MONOCENTRIQUE.**

Directeur de thèse : Madame SMETS Perrine, Docteur, service de médecine interne
Hôpital Gabriel-Montpied, CHU Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur ANDRE Marc, Professeur, UFR de Médecine et des
Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur SOUBRIER Martin, Professeur, UFR de Médecine et des
Professions paramédicales de Clermont-Ferrand
Monsieur RUIVARD Marc, Professeur, UFR de Médecine et des Professions
paramédicales de Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre
: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mme GLANDDIER Phyllis - M. JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DETEIX Patrice - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique

M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie

**PROFESSEURS DE
1ère CLASSE**

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-physiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mlle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mlle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mlle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mlle COSTE Karen	Pédiatrie
Mlle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M. PIZON Frank	Santé Publique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale

Table des matières

INTRODUCTION :	8
METHODES	12
RESULTATS.....	14
Population	14
Régénération lymphocytaire B.....	16
Régénération lymphocytaire B en fonction des traitements reçus	18
Rechutes	19
Infections.....	19
Hypogammaglobulinémie	20
DISCUSSION	24
CONCLUSION	28
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	29

REMERCIEMENTS

A M. le Professeur Marc André,

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de juger ce travail. Mon passage dans votre équipe m'a beaucoup appris en m'apportant les bases de la réflexion de l'interniste. Veuillez croire en ma considération respectueuse.

A M. le Professeur Martin Soubrier,

Votre dévouement pour la clinique et l'enseignement m'a inspiré lors de mon passage dans votre équipe. Merci de la confiance que vous m'avez témoignée.

A M. le Professeur Marc Ruivard,

La cohésion que vous maintenez dans votre équipe m'a permis de m'épanouir durant ma fin d'internat. Merci de m'avoir permis de progresser vers l'autonomie.

A Mme le Docteur Perrine Smets,

Ton implication pour les patients force le respect. Je tiens à te remercier particulièrement de m'avoir proposé ce travail et accompagné pour le mener à terme.

A mes parents, mes frère et sœurs, mes grands-parents,

Merci de votre soutien sans faille, et de tous ces bons moments dans le Berry, en Bretagne et ailleurs.

A mes cointernes, et aux équipes croisées pendant ces 5 ans,

Oriane, Léo, Mélissa, Bastien et Elodie et toute l'équipe d'Estaing pour ce dernier semestre d'exception. Aux jeunes internistes clermontois tout terrains. A l'équipe de rhumato pour la météo. A l'équipe d'hémato pour le soutien.

Aux copains de Tours, d'avoir su trouver la route de Clermont-Ferrand (ou pas !).

A l'équipe de Grandmont, 16 ans et toujours là...

Aux copains du kayak, pour toutes ces expéditions, ces étés au club...

A Blandine, pour me supporter, pourvu que ça continue !

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX :

Tableau I : Caractéristiques des patients à l'inclusion en fonction de l'indication du rituximab.....	15
Tableau II : : Traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs reçus avant et pendant le traitement par RTX.....	16
Tableau III : Caractéristiques cliniques des patients présentant une régénération lymphocytaire B, classés selon le délai de régénération des lymphocytes B.....	21
Tableau IV : Caractéristiques cliniques des patients sans régénération lymphocytaire B, classés selon la durée de suivi des lymphocytes CD19+.....	22
Tableau V : : Types d'infections et microbiologie si disponible chez les patients présentant plus d'une infection par an.....	23

FIGURES :

Figure 1: Courbe de Kaplan Meier de la déplétion lymphocytaire B après un traitement par rituximab.	17
Figure 2: : Courbe de Kaplan Meier de la déplétion lymphocytaire B en fonction de l'indication.....	18

LISTE DES ABBREVIATIONS

AHAI : Anémie hémolytique auto-immune

AMM : Autorisation de mise sur le marché

GEM : Glomérulonéphrite extra-membraneuse

GEPA : Granulomatose éosinophile avec polyangéite

GPA : Granulomatose avec polyangéite

LED : Lupus érythémateux disséminé

PAM : Polyangéite microscopique

PR : Polyarthrite rhumatoïde

PTT : Purpura thrombotique thrombocytopénique

RTX : Rituximab

SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren

VAA : Vasculite associées aux ANCA

INTRODUCTION :

Le rituximab (RTX) est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20, antigène exprimé par les lymphocytes B pendant leur maturation dès le stade pré-B jusqu'au lymphocyte B mature mais disparaissant lors de leur différenciation en plasmocytes. Les lymphocytes B sont une cible de choix dans le traitement des pathologies auto-immunes de par leurs rôles de cellules présentatrices d'antigène, de précurseur des cellules productrices d'anticorps, et de production de cytokines en collaboration avec les lymphocytes T (1–3). Le RTX bénéficie actuellement d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), la granulomatose avec polyangéite (GPA) et dans la polyangéite microscopique (PAM). Il bénéficie de recommandations d'usage dans le purpura thrombopénique immunologique, l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) et le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). En pratique courante il est utilisé pour le traitement de diverses pathologies auto-immunes réfractaires au traitement conventionnel ou en rechutes. Ainsi dans une étude récente réalisée dans de grands centres européens, 29,8% des patients reçoivent du RTX pour une pathologie auto-immune hors AMM (4).

Le RTX provoque une déplétion en lymphocytes B par cytotoxicité médiée par le complément, induction de l'apoptose et cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (5,6). Cette déplétion est quasi-totale dans la population lymphocytaire B circulante, mais n'est que partielle dans les organes lymphoïdes secondaires (7–9). La régénération des populations lymphocytaires B circulantes suit les étapes de maturation depuis la cellule pro-B. Ses mécanismes ne sont que partiellement compris (1,10,11). Elle démarre 6 à 9 mois après l'injection de RTX chez la majorité des patients traités pour une PR ou un lupus érythémateux disséminé (LED) mais peut prendre plusieurs années chez les patients traités pour une vascularite associée aux ANCA (VAA) (1,10–12). Il est bien établi que le RTX augmente le risque d'infection dans le traitement d'entretien des hémopathies lymphoïdes (13,14) mais les données concernant la tolérance infectieuse à long terme du RTX dans les maladies auto-immunes habituellement traitées en médecine interne sont limitées (15).

L'objectif principal de cette étude est de décrire la régénération lymphocytaire B après un traitement par RTX chez des patients atteints d'une maladie auto-immune. Les objectifs secondaires sont d'apprécier l'efficacité et la tolérance de ce traitement à long terme.

METHODES

Nous avons identifié grâce aux registres de la pharmacie hospitalière les patients ayant reçu du RTX entre le 1 juin 2007 et le 31 mai 2019 dans le service de médecine interne du CHU Gabriel-Montpied à Clermont-Ferrand (France). Les patients étaient inclus s'ils avaient été traités par RTX pour une indication non oncologique, avec un traitement interrompu depuis au moins 1 an. Les critères d'exclusions étaient la poursuite d'un traitement par RTX, l'introduction d'un nouveau traitement immunosuppresseur/immunomodulateur au cours de l'année suivant la dernière administration de RTX, une maladie lymphoproliférative active et l'absence de numération lymphocytaire B positifs pour le marquage CD19 (lymphocytes CD19+) au cours du suivi.

L'analyse des dossiers cliniques a été faite via le dossier patient en recueillant systématiquement les caractéristiques morphologiques, l'indication du traitement par RTX, le statut de la maladie à l'introduction du traitement (découverte ou rechute), le protocole d'administration du RTX (le schéma PR avec 2 perfusions de 1g à 15 jours d'intervalle ; le schéma hématologique avec 4 injections à une semaine d'intervalle de 375 mg/m² ; et le schéma d'entretien avec une perfusion de 500 mg tous les 6 mois). Les traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs antérieurs et concomitants au RTX étaient recueillis, notamment les corticoïdes, le cyclophosphamide (CYC), les antimétabolites, les antipaludéens de synthèse, les immunoglobulines intraveineuses et les échanges plasmatiques.

Le suivi du patient était effectif jusqu'à la survenue d'une rechute de sa maladie auto-immune (définition ci-après), la date de sa dernière consultation ou au 31/08/2020.

La numération lymphocytaire B était réalisée par immunophénotypage des lymphocytes CD19+ sur cytomètre FACSCanto, Becton Dickinson avec les réactifs Multitest 6 color TBNK. Le marquage CD19

est l'outil le plus utilisé dans les études cliniques pour la numération lymphocytaire B. Il n'existe pas de consensus de taux seuil de régénération des lymphocytes CD19+. Nous avons défini la reconstitution lymphocytaire B par un taux de lymphocytes CD19+ supérieur ou égal à 20/ μ L, comme décrit par Jones et Venhoff dans les VAA (16,17). Le suivi des lymphocytes CD19+ était défini comme la durée depuis la dernière perfusion de RTX jusqu'au dernier dosage de lymphocytes CD19+.

L'efficacité du traitement était évaluée par l'absence de survenue d'une rechute. La rechute était définie par l'instauration d'un nouveau traitement immunosuppresseur et/ou la majoration de la corticothérapie de plus de 30% et/ou l'apparition d'une nouvelle atteinte spécifique.

La tolérance était évaluée par la survenue d'une infection ou d'une hypogammaglobulinémie. Les infections retenues étaient les infections bactériennes, virales ou fongiques ayant nécessité un traitement anti-infectieux ou une hospitalisation. Une hypogammaglobulinémie était définie par un dosage de gammaglobulines totales inférieur à 6 g/L un an après la dernière injection de RTX. Elle était qualifiée de sévère si le dosage était inférieur à 4 g/L en adéquation avec des études précédemment publiées (18–20).

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel Excel® pour l'analyse descriptive et par le logiciel en ligne pvalue.io® pour les statistiques analytiques. Les données étaient décrites sous forme de fréquence pour les critères catégoriels et sous forme de moyennes \pm écart-type ou médianes (intervalle interquartile) pour les critères continus. Pour la description de la population les maladies traitées ont été séparées en 3 groupes : les VAA rassemblant la GPA, la PAM, et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPa) ; les connectivites avec le LED, les connectivites mixtes et les dermatopolymyosites ; et les autres maladies auto-immunes. Pour la comparaison de la survie sans régénération lymphocytaire B, il a été créé 2 groupes : les VAA et les autres indications. La comparaison des valeurs catégorielles a été effectuée en utilisant un test de Fisher. Les graphiques de survie sans reconstitution lymphocytaire B à 2 ans ont été effectués par la méthode de Kaplan Meier ; les comparaisons éventuelles en utilisant un test du Log-Rank. Les taux de survie à 2 ans de la déplétion

étaient exprimés accompagnés de leur intervalle de confiance à 95%. La comparaison des taux annuels d'infection a été réalisée en utilisant un test de Mann-Whitney selon les conditions de validité pour les variables qualitatives et un test de corrélation de Spearman pour les variables continues. Tous les tests réalisés étaient bilatéraux, avec un seuil de significativité du risque de première espèce de 0,05.

RESULTATS

Population

72 patients ont reçu du RTX entre le 1er juin 2007 et le 31 mai 2019. 15 ont été exclus pour poursuite du traitement ; 1 était traité pour un lymphome ; 12 pour une durée de suivi inférieur à un an après la dernière perfusion de RTX dont 2 décès par progression de la maladie, 2 rechutes précoces, 5 ont poursuivi le suivi dans d'autres centres et 3 perdus de vue. Sur les 44 patients restants, 28 ont bénéficié d'un dosage de lymphocytes CD19+ après la fin du traitement et ont été analysés. Le suivi moyen des patients est de $3,5 \pm 2,3$ ans avec des extrêmes allant de 1,1 à 10 ans. Les indications du RTX étaient dominées par les VAA avec 19 patients dont 17 GPA, 1 PAM, 1 GEPA. 4 patients présentaient une connectivite dont 2 connectivites mixtes, 1 syndrome des antisyndétases et 1 syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS). Parmi les 5 patients restant on retrouvait 2 glomérulonéphrites extra-membraneuses (GEM), 1 vascularite cryoglobulinémique, 1 AHAI et 1 PTT. L'âge moyen de la cohorte était de $60,3 \pm 14,8$ ans. 18 patients étaient en rechute de leur maladie. 12 patients ont reçu du RTX selon le protocole hématologique suivi pour 8 d'entre eux d'un traitement d'entretien. 11 patients ont été traité selon le protocole PR suivi pour 8 d'entre eux d'un traitement d'entretien. 5 patients ont reçu uniquement un traitement d'entretien. Les caractéristiques des patients inclus sont résumées dans le tableau 1.

	n	Sexe masculin, n	Âge, années	Rechuteurs, n	Dose RTX, g	Durée de traitement par RTX, années	Durée de suivi, années
Vascularites associées aux ANCA	19	13	58,1 ±15,5	13	3,9 ±1,3	1,9 ±1,2	3,8 ±2,6
GPA	17	12	56,6 ±15,7	11	3,9 ±1,3	1,9 ±1,2	4,1 ±2,6
PAM	1	0	75,0 ±NA	1	3,5 ±NA	2,5 ±NA	1,2 ±NA
GEPA	1	1	67,1 ±NA	1	4,8 ±NA	2,1 ±NA	1,4 ±NA
Connectivites	4	2	66,2 ±18,4	4	2,4 ±0,5	0,4 ±0,5	2,5 ±1,1
Connectivite mixte	2	0	77,3 ±4,7	2	2,3 ±0,4	0,4 ±0,4	2,7 ±1,1
Syndrome des antisynthétases	1	0	39,3 ±NA	1	3,0 ±NA	1,0 ±NA	1,4 ±NA
SGS	1	1	70,7 ±NA	1	2,0 ±NA	0,1 ±NA	3,5 ±NA
Autres	5	3	64 ±9,1	1	2,7 ±0,5	0,4 ±0,6	2,9 ±1,3
AHAI	1	0	71 ±NA	1	3,2 ±NA	0,1±NA	3,1 ±NA
GEM	2	2	68,2 ±7	0	2,5 ±0,7	0,7 ±0,9	4,0 ±1,0
PTT	1	0	62,5 ±NA	0	2,3 ±NA	0 ±NA	1,6 ±NA
Vascularite cryoglobulinémique	1	1	50,1 ±NA	0	2,9 ±NA	0,7 ±NA	1,7±NA
Total général	28	18	60,3 ±14,8	18	3,5 ±1,2	1,5±1,2	3,5±2,3

Tableau I : Caractéristiques des patients à l'inclusion en fonction de l'indication du rituximab.

Valeurs exprimées en moyenne ± écart type. NA non applicable ; RTX rituximab ; GPA granulomatose avec polyangéite ; GEPA granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; PAM polyangéite microscopique ; AHAI anémie hémolytique auto-immune ; SGS syndrome de Gougerot-Sjögren ; GEM glomérulonéphrite extra membraneuse ; PTT purpura thrombotique thrombocytopénique.

27 patients avaient reçu une corticothérapie orale antérieure dont 26 en recevaient à l'initiation du RTX. 15 patients avaient reçu des bolus de corticoïdes intraveineux antérieurs dont 5 à l'initiation du RTX. 15 patients avaient reçu du cyclophosphamide ; aucun n'en recevait lors du traitement par RTX. 10 patients avaient reçu de l'azathioprine (tableau 2). Une prophylaxie de la pneumocystose par trimetoprim-sulfaméthoxazole était donnée chez 24 patients ; 1 recevait de l'atovaquone.

Traitements immunomodulateurs	Antérieurs au RTX, n	Concomitants au RTX, n
Corticothérapie orale	27	26
Bolus méthylprednisolone	15	5
Azathioprine	8	0
Methotrexate	4	1
Cyclophosphamide	15	0
Mycophénolate mofetil	2	0
Echanges plasmatiques	3	1
Hydroxychloroquine	5	4
Leflunomide	1	0
Immunoglobulines polyvalentes	2	0

Tableau II : traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs reçus avant et pendant le traitement par RTX.

Régénération lymphocytaire B

10 patients ont présenté une régénération lymphocytaire B après une durée médiane de 1,3 an (0,86-1,57). Parmi ces patients : 7 GPA, 1 GEM, 1 vascularite cryoglobulinémique et 1 connectivite mixte (Tableau 3). 18 patients n'ont pas présenté de régénération lymphocytaire B au cours d'un suivi médian de 1,26 an (0,7 – 2,3) (Tableau 4). Parmi ces patients : 12 VAA (10 GPA, une PAM, une GEPA), 3 connectivites (une connectivite mixte, un syndrome des antisynthétases et un SGS), une AHAI, une GEM et un PTT. 2 patients traités pour une GPA n'ont pas reconstitué leur lymphocytes B à respectivement 5,7 et 10 ans du dernier RTX.

La survie de la déplétion lymphocytaire B à 2 ans après la dernière injection de RTX était de 59.8% IC 95% [41.4 ; 86.3] (figure 1). La survie de la déplétion lymphocytaire B à 2 ans était de 61.9% IC95%

[40.4 ; 94.7] pour les VAA et de 54.7% IC95% [26.6; 100.0] pour les autres indications (p = 0 ,45) (figure 2).

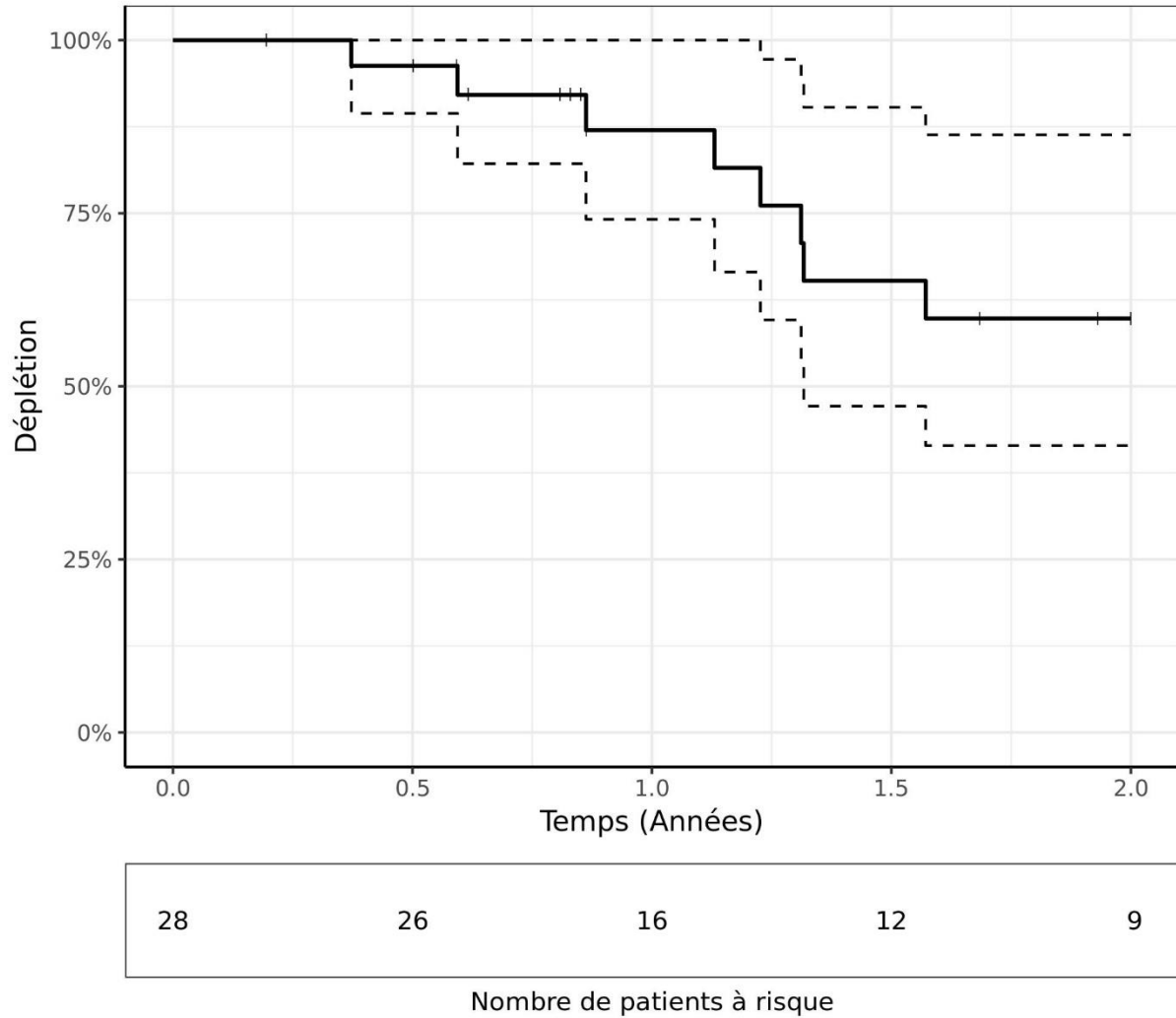
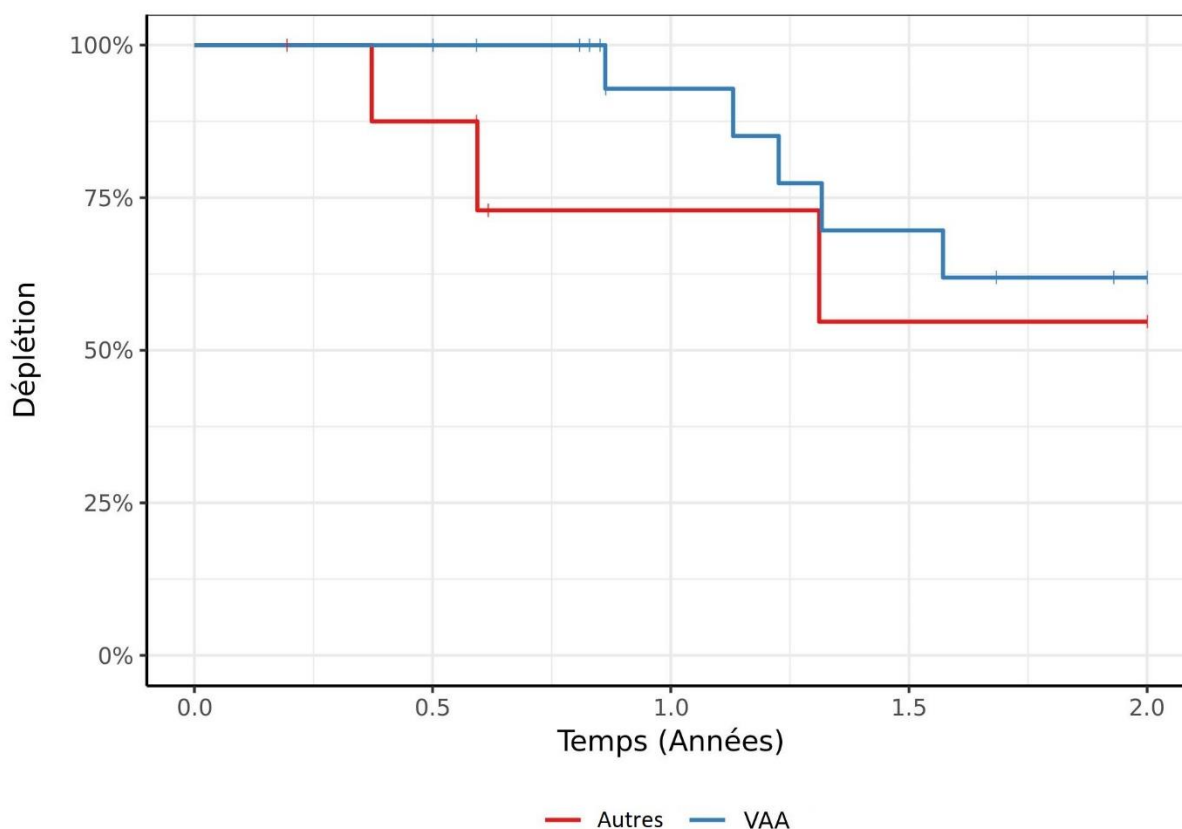


Figure 1: Courbe de Kaplan Meier de la déplétion lymphocytaire B après un traitement par rituximab (courbe de Kaplan Meier en trait plein ; intervalle de confiance en pointillé).

En abscisse le temps en années depuis la dernière perfusion de RTX et en ordonnées la proportion de patient n'ayant pas montré de régénération. Les patients à risque sont les patients n'ayant pas reconstitué leurs populations B, et ayant eu un dosage de CD19 ultérieur. L'estimation de la survie de la déplétion lymphocytaire B à 2 ans est de 59.8% IC 95% [41.4 ; 86.3].



Autres	9	7	4	3	3
VAA	19	19	12	9	6

Nombre de patients à risque

Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier de la déplétion lymphocytaire B en fonction de l'indication. En bleu les vascularites associées aux ANCA (VAA), en rouge les autres indications. En abscisse le temps en année depuis la dernière perfusion de RTX et en ordonnées la proportion de patient n'ayant pas montré de régénération. Les patients à risque sont les patients n'ayant pas reconstitué leurs populations B, et ayant eu un dosage de CD19 ultérieur. La survie de la déplétion lymphocytaire B à 2 ans est de 61.9% IC95% [40.4 ; 94.7] pour les VAA et de 54.7% IC95% [26.6; 100.0] pour les autres indications ($p=0,45$).

Régénération lymphocytaire B en fonction des traitements reçus

Les patients présentant une reconstitution lymphocytaire B avaient reçu une dose de RTX plus faible que les patients sans reconstitution 2.79 ± 1.00 g contre 3.83 ± 1.22 g ($p = 0,03$; test de Mann-Whitney). La dose moyenne de CYC reçu était de 4.83 ± 5.57 g chez les patients ayant reconstitué contre 10.1 ± 15.8 g chez les patients n'ayant pas reconstitué ($p = 0,49$, test de Mann-Whitney). La

corticothérapie à M3 était comparable avec 6.72 ± 5.31 mg d'équivalent prednisone chez les patients ayant reconstitué contre $5,94 \pm 3,97$ mg chez les patients n'ayant pas reconstitué.

Rechutes

2 rechutes sont survenues chez 2 patients traités pour une GPA dans le groupe avec reconstitution (n = 10). Le patient 5 était traité pour une GPA avec des ANCA positifs type PR3 en rechute pulmonaire. Il avait reconstitué ses lymphocytes B à 1,7 an et ses ANCA étaient positifs à la rechute. Le patient 9, suivi pour une GPA avec des ANCA positifs anti MPO a récidivé d'une pseudotumeur orbitaire à 2,4 ans de suivi indiquant la reprise du RTX. Il a présenté une reconstitution lymphocytaire B avec 26 lymphocytes CD19+/ μ L au moment de la rechute et ses ANCA étaient négatifs.

2 rechutes sont survenues dans le groupe sans reconstitution (n = 18). La patiente 23, traitée pour une connectivite mixte avec atteinte rhumatologique a rechuté à 3,4 ans de suivi. Les lymphocytes CD19+ étaient encore à 2/ μ L à 2 ans du dernier RTX, nous n'avons pas la valeur des CD19+ à la rechute. Le patient 28 était traité pour une GPA en rechute oculaire avec atteinte initiale rénale, pulmonaire interstitielle et neurologique périphérique avec positivité cytoplasmique des ANCA type PR3. Il a rechuté à 10 ans de suivi alors que le dosage des lymphocytes CD19+ était de 11/ μ L. Les ANCA étaient négatifs.

Infections

Il a été observé 49 infections chez 16 patients. Le taux annuel d'infection semblait moins élevé pour les patients ayant reconstitué, 0.429 ± 1.06 infection/an que pour les patients n'ayant pas reconstitué 0.627 ± 0.853 infection/an (p = 0,32, test de Mann-Whitney).

Il n'y a pas eu de pneumocystose dans notre cohorte ni d'autres infections opportunistes. Certains patients ont développé des infections récidivantes. 4 patients dans le groupe sans reconstitution présentaient un taux d'infection supérieur à 1/an (n° 12, 22, 25, 27). Dans le groupe avec reconstitution, le patient 2 traité pour une vascularite cryoglobulinémique présentait des infections

pulmonaires récidivantes dans un contexte de radiothérapie pour une récurrence de cancer pulmonaire. Les caractéristiques des infections sont décrites dans le tableau 5.

Hypogammaglobulinémie

La présence d'une hypogammaglobulinémie à 1 an post RTX était liée à l'absence de régénération lymphocytaire B : sur 10 patients présentant une hypogammaglobulinémie, 1 seul présentait une reconstitution lymphocytaire B (n°7) ($p = 0.04$; Test de Fisher). Chez les patients n'ayant pas reconstitué, 2 patients (n° 18 et 26) présentaient une hypogammaglobulinémie sévère à respectivement 3,7 g/L et 4 g/L. 2 patients ont développé une hypogammaglobulinémie symptomatique avec infections récidivantes traitée par substitution en immunoglobulines (n° 22 et 27). Le patient 27 (suivi pour une GPA), alors que ses gammaglobulines à 1 an étaient encore à 7,5g/L, développa une hypogammaglobulinémie symptomatique à 5,4 g/L à 5 ans du dernier RTX. Celle-ci se compliquait d'infections pulmonaires répétées à *Haemophilus influenzae*, sans régénération lymphocytaire B à 5,7 ans.

5 décès sont survenus chez 4 patients sans reconstitution (3 néoplasies, 1 infection) contre 1 patient ayant reconstitué, d'une néoplasie pulmonaire.

Patient	Âge, années	Sexe	Indication	Rechuteur	Dose RTX, g	Suivi, année	IS/IM antérieurs	Dose CYC, g	IS/IM concomittants	CTM3	Gamma-globulines, g/L	Reconstitution CD19, années	Infections, n	Statut clinique fin de suivi
1	63,27	M	GEM	Non	2	4,7			0	0	10	0,4	1	Rémission
2	50,11	M	Vasc. cryo	Non	2,9	1,7	HCQ		CT	0	6,2	0,6	6	Décès (cancer poumon)
3	61,03	M	GPA	Non	2,5	5,2	CYC	11,25	CT	5	7,6	0,9	0	Rémission
4	29,83	M	GPA	Non	5	1,1			CT	5	7,2	1,1	0	Rémission
5	42,83	M	GPA	Oui	2,5	1,9	CYC ; AZA ; MTX ; IgIV	12	CT	10	9	1,2	0	Rechute
6	73,97	F	Conn. mixte	Oui	2,5	1,8			HCQ ; CT ; MTX	7,5	6,7	1,3	0	Rémission
7	54,01	F	GPA	Non	4	2,7			CT	6	5	1,3	1	Rémission
8	56,53	M	GPA	Non	1,5	5,9	EP ; CYC	9	CT	10	7	1,6	1	Rémission
9	73	M	GPA	Oui	2,5	2,4	CYC ; MTX	4		11	7,8	2,4	0	Rechute
10	27,61	M	GPA	Oui	2,5	9,8	CYC	12	CT	9	7	3,1	1	Rémission

Tableau III Caractéristiques cliniques des patients présentant une régénération lymphocytaire B, classés selon le délai de régénération des lymphocytes B.

Vasc cryo pour vascularite cryoglobulinémique ; IS/IM immunosuppresseurs/immunomodulateurs ; CTM3 dose de corticothérapie à 3 mois ; CYC cyclophosphamide ; AZA azathioprine ; MTX méthotrexate ; IgIV immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses ; CT corticothérapie

Patient	Âge, années	Sexe	Indication	Rechuteur	Dose RTX, g	Suivi, années	IS/IM antérieurs	Dose CYC, g	IS/IM concomitants	CTM3	Gammaglobulines, g/L	Suivi CD19, années	Infections, n	Statut clinique fin de suivi
11	71	F	AHAI	Oui	3,2	3,1	IgIV		CT	5	4,3	0,1	1	Décès (mélanome)
12	78,7	F	GPA	Oui	4,9	1,41	EP ; CYC ; AZA	5	CT	9	5,6	0,5	2	Rémission
13	67,4	M	GPA	Non	5,8	2,68	AZA ;		CT	5	6,9	0,6	2	Rémission
14	62,4	F	PTT	Non	2,3	1,56			CT ; EP	0		0,6	0	Rémission
15	39,3	F	Antisynthétases	Oui	3	1,36	HCQ		CT	5	6,3	0,6	0	Rémission
16	68,7	M	GPA	Oui	4,1	2,85	CYC ; AZA	16	CT	5	4,1	0,8	0	Rémission
17	63,2	M	GPA	Oui	5,4	2,95	CYC ; AZA	49	CT	8	6,1	0,8	0	Rémission
18	75,0	F	PAM	Non	3,5	1,21	CYC ; AZA	3	CT	5	5,9	0,9	1	Décès (cancer du poumon)
19	67,1	M	GEPA	Oui	4,8	1,37			CT	5	9	0,9	0	Rémission
20	36,4	M	GPA	Non	4,5	3,27	CYC	6	CT	6	3,57	1,7	1	Rémission
21	40,6	M	GPA	Oui	4	4,75	CYC ; AZA	52	CT	9	4,3	1,9	1	Rémission
22	73,1	M	GEM	Non	3	3,26	CYC ; CTC	12		0	4,7	2,2	10	Décès (infections)
23	80,7	F	Conn. mixte	Oui	2	3,47	MTX ; HCQ ; LFN		CT	5	5,8	2,3	0	Rechute
24	73,8	F	GPA	Oui	4,9	2,72	CYC	12	CT	5	9	2,3	2	Rémission
25	70,7	M	SGS	Oui	2	3,45	HCQ		CT	25	11,5	3,5	6	Rémission
26	67,1	F	GPA	Non	3	3,96			CT	5	4	3,5	0	Décès (cancer de vessie)
27	59,8	F	GPA	Oui	5,5	6,38	CYC ; AZA	12	CT	9	7,5	5,7	11	Rémission
28	61,6	M	GPA	Oui	3	9,99	CYC ; AZA ; MMF	14	CT	10	8,5	10	2	Rechute

Tableau IV : Caractéristiques cliniques des patients sans régénération lymphocytaire B, classés selon la durée de suivi des lymphocytes CD19+

Conn. mixte pour connectivite mixte ; IS/IM immunosuppresseurs/immunomodulateurs ; CTM3 dose de corticothérapie à 3 mois ; CYC cyclophosphamide ; AZA azathioprine ; MTX méthotrexate ; IgIV immunoglobulines polyvalentes CTC corticothérapie ; EP échanges plasmatiques, LFN leflunomide.

Patient	Sexe	Âge, années	Indication	Reconstitution CD19+	Gammaglobulines, g	Infections, n	Taux d'infections / an	Type d'infections	Microbiologie	Ig substitutive	Devenir
2	M	55	Cryo	oui	6,2	6	3,43	6 pneumopathies	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	non	Rémission prolongée. Décès cancer pulmonaire)
12	F	79	GPA	non	5,6	2	1,42	2 infections urinaires hautes	<i>E. Coli BLSE, Enterococcus faecalis</i>	non	Rémission prolongée
22	M	73	GEM	non	4,7	10	3,06	2 infections ostéoarticulaires, 2 infections respiratoires, 1 infection urinaire, 3 infections cutanéomuqueuses, 1 infection digestive avec choc septique, 1 septicémie	<i>SARM, Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter iwoffii ; Enterobacter cloacae ; Clostridium difficile ; Métapneumovirus ; Proteus mirabilis ; Staphylocoque haemolyticus et Enterococcus faecalis ; Klebsiella pneumoniae, SAMS</i>	oui	Rémission prolongée. Décès de complication infectieuses.
25	M	71	SGS	non	11,5	6	1,74	6 infections urinaires hautes	<i>E. coli et Proteus mirabilis</i>	non	Rémission prolongée.
27	F	60	GPA	non	7,5	11	1,73	Infections ORL, ophtalmologiques et respiratoires hautes.	<i>Haemophilus influenzae</i> récurrent	oui	Rémission prolongée.

Tableau V : types d'infections et microbiologie si disponible chez les patients présentant plus d'une infection par an.

Cryo vascularite cryoglobulinémique, *SARM* staphylocoque *Aureus* résistant à la méticilline, *SAMS* staphylocoque *aureus* sensible à la méticilline, *Ig* immunoglobulines.

DISCUSSION

Notre étude montre une reconstitution lymphocytaire B lente dans une population de patients traités par RTX pour une maladie auto-immune, avec une survie de la déplétion B à 2 ans de 59.8% IC 95% [41.4 ; 86.3]. Celle-ci n'était pas significativement différente entre les VAA et les autres indications. Néanmoins les 3 patients présentant une déplétion en lymphocytes CD19 + la plus prolongée à 3,5 ans, 3,7 ans et 10 ans étaient traités pour des GPA. L'absence de régénération était significativement associée avec une dose cumulée de RTX plus élevée ; il existait une tendance similaire selon la dose antérieure de CYC. Dans une population de maladies auto-immunes (20 VAA ; 5 PR ; 30 connectivites hors PR ; 11 autres), Vikse et al. retrouvaient une reconstitution à 2 ans chez seulement 23,5% des patients, avec un seuil de régénération plus élevé à 88 CD19+/ μ L (15). Les données de régénération lymphocytaire B décrites dans les maladies auto-immunes semblent dépendantes de la pathologie traitée. Ainsi, Thiel et al. notaient une médiane de reconstitution des lymphocytes CD19+ de 26 mois dans les GPA et PAM, 21 mois dans les GEPA, 9 mois dans la PR et 8 mois dans les autres connectivites. La régénération dans les VAA était également incomplète avec des populations B plus faibles que dans les connectivites (11). Albert et al. mettaient en évidence dans une population de LED une médiane de reconstitution post-RTX de 6 mois (10). Dans les VAA, une régénération était observée par Venhoff et al. chez 41% des patients avec une médiane de suivi de 21 mois ; la déplétion durait plusieurs années pour 24 % des patients avec un suivi allant de 24 à 59 mois (12). Toujours dans les VAA, Jones et al. observaient une reconstitution chez moins de la moitié des patients à une médiane de suivi de 11 mois post RTX (16). L'absence de différence statistique de la durée de régénération entre les VAA et les autres indications dans notre étude pourrait s'expliquer par le faible effectif de notre groupe « autres indications » ne représentant qu'un tiers des patients et par son hétérogénéité. Les mécanismes de ce retard de reconstitution B dans les VAA sont mal connus (11). L'expression de BAAF à un taux élevé dans les connectivites pourrait participer à une régénération plus rapide (21). Le délai de reconstitution chez les patients traités pour un lymphome est comparable à celui observé dans les connectivites, avec un délai de 6 à 9 mois post RTX (22). Tout ceci plaiderait pour une altération des mécanismes de régénération lymphocytaire B dans les VAA. Peu d'études se sont intéressées à l'impact de

la dose de de CYC reçues sur la régénération lymphocytaire B. Vikse et al. n'ont pas montré de lien (15). Venhoff et al. constataient une tendance à une dose cumulée médiane de CYC plus élevée à 13 g chez les patients sans reconstitution lymphocytaire B contre 8 g pour les autres ($p = 0,32$) (12). Dans une population de sclérose en plaque et de neuromyéélite optique, Ellrichmann et al. ont rapporté une association entre une dose de RTX plus élevée et une déplétion lymphocytaire B plus longue, néanmoins il s'agissait d'une dose unique et non d'une dose cumulée comme dans notre étude (1).

Peu de de patients ont rechuté lors du suivi : 4 patients dont 3 GPA. Parmi ceux-ci, 2 GPA ont rechuté sans reconstitution lymphocytaire B dont 1 sans ANCA dosables alors qu'ils étaient initialement positifs. La reconstitution lymphocytaire B périphérique ne semble donc pas nécessaire à la survenue d'une rechute dans les VAA, comme l'avaient déjà évoqué Jones et al. (16). Dans l'étude MAINRITSAN 2, parmi 22 VAA avec au moins une rechute, 10 n'avaient aucun lymphocyte CD19+ circulant à la rechute dont 4 étaient ANCA négatifs (23).

Le taux annuel d'infections était modéré dans notre population, avec une tendance à la survenue d'infections plus marquée chez les patients ne reconstituant pas leurs populations lymphocytaires B. Il n'a pas été observé d'infections opportuniste. Les infections récidivantes sont rares dans notre cohorte avec 5 patients présentant plus d'une infection significative par an dont 4 patients sans reconstitution B. Tous ces patients étaient en rémission de leur maladie auto-immune. L'usage de triméthoprime-sulfaméthoxazole était large et a pu participer au faible taux d'infections. Dans une cohorte de VAA traitée par RTX, Kronbicher et al. retrouvaient des infections sévères chez 25% des patients. Les facteurs prédisposants aux infections étaient l'âge, la présence d'une atteinte endobronchique, d'une bronchopneumopathie obstructive et un taux d'IgG diminuant de plus de 30% au cours du traitement par RTX. A l'inverse, l'usage de triméthoprime-sulfaméthoxazole était protecteur des infections sévères (24). Il n'existe pas à notre connaissance dans la littérature d'étude s'intéressant directement au lien entre reconstitution lymphocytaire B et infections.

Une hypogammaglobulinémie 1 an après l'arrêt du RTX était fréquente dans notre population touchant plus d'un patient sur 3. Elle était statistiquement associée à la non-régénération lymphocytaire B. Peu d'études se

sont intéressées à cette association. Dans une population de PR traitées par RTX, De La Torre et al. ne décrivaient pas d'association entre le taux de lymphocytes CD19+ et l'apparition d'une hypogammaglobulinémie, bien qu'une tendance soit observée après 4 cycles de RTX (25). Plusieurs études ont mis en évidence une corrélation entre le taux d'immunoglobulines pré et post RTX (18,19,25,26). Dans notre étude, le taux de gammaglobulines pré RTX n'a pas été recueilli ne nous permettant pas de confirmer ces observations.

2 patients (1 GEM et 1 GPA) dans notre cohorte ont bénéficié d'immunoglobulines substitutives pour des infections récidivantes associées à une hypogammaglobulinémie. Ils avaient une déplétion lymphocytaire B persistante à distance du dernier RTX (à 2,2 ans et 5,7 ans) et une maladie en rémission. Il est à relever que le patient 27 n'a présenté que tardivement une hypogammaglobulinémie, à 5 ans de l'arrêt du RTX. Une déplétion B persistante est rapportée chez une majorité de patient dans des séries de patients supplémentés par immunoglobulines pour des hypogammaglobulinémies symptomatiques après traitement par RTX (27–29). Dans l'étude de Kaplan et al., certains présentaient une répartition des populations lymphocytaires B post RTX similaire à celle observée dans les déficits immunitaires communs variables avec un excès de B naïfs (IgD+CD27-) et un déficit en B mémoire switché (IgD-CD27+) (28). Levy et al. ont décrit 3 patients traités pour un purpura thrombopénique immunologique développant une hypogammaglobulinémie symptomatique avec à l'analyse des populations B chez 2 d'entre eux un déficit en B mémoire switché et pour le 3^e une absence de lymphocytes CD19+ circulants et médullaires (29).

Nos résultats et ceux de la littérature illustrent la modification persistante à long terme des populations B, en particulier dans les VAA, dont les mécanismes restent à préciser. Ceci permet de souligner l'importance d'un suivi prolongé après un traitement par RTX, y compris chez les patients en rémission prolongée après arrêt de tout immunosuppresseur. Le suivi des taux d'immunoglobulines et des infections est primordial pour prendre en charge de manière adaptée les infections récidivantes qui grèvent le pronostic d'une minorité de patients, parfois très à distance du traitement. Un traitement par immunoglobulines substitutive ou une antibioprophylaxie doivent être envisagés si nécessaire.

Notre étude comporte certaines limites, en particulier du fait d'une inclusion rétrospective. L'effectif est limité par l'absence de dosage des lymphocytes CD19+ systématique après traitement, et l'absence de dosages réguliers ne permet pas de dater précisément la reconstitution chez certains patients. De plus, du fait la participation à l'étude MAINRITSAN 2 et de l'hypothèse d'un traitement basé sur les taux de lymphocytes CD19+ et d'ANCA dans les GPA et PAM, il existe un biais d'inclusion en faveur de ces 2 pathologies, gênant l'extrapolation de ces résultats à la population traitées par RTX dans les services de médecine interne (23).

CONCLUSION

Dans notre cohorte dominée par les VAA, une minorité de patient a montré une reconstitution lymphocytaire B lors du suivi. En effet, la survie de la déplétion à 2 ans est de 59.8% IC 95% [41.4 ; 86.3]. Peu de patients ont rechuté au cours du suivi, mais seulement la moitié d'entre eux présentaient une reconstitution. La dose de RTX administrée était plus élevée et la survenue d'une hypogammaglobulinémie plus fréquente dans le groupe sans reconstitution. Il existait une tendance à l'augmentation de la fréquence des infections chez les patients n'ayant pas reconstitué, mais peu ont développé des infections récidivantes. Parmi ces derniers, tous présentaient une rémission prolongée.

Cette étude permet de mieux décrire la reconstitution lymphocytaire B après RTX dans les maladies auto-immunes. La majorité des patients présente une déplétion prolongée lymphocytaire B après traitement. Néanmoins les facteurs prédictifs et les conséquences cliniques de cette déplétion seraient à préciser par d'autres études.

Clermont-Ferrand, le 23/09/2020

Pierre CLAVELOU

Doyen – Directeur



Clermont-Ferrand, le 24 septembre 2020

Le Président du Jury,

Marc ANDRE

CHU GABRIEL MONTPIED
63003 CLERMONT FERRAND CEDEX 1
Professeur Marc ANDRE
Médecine Interne
mandre@chu-clermontferrand.fr
Tél. : 04 73 75 435 - Fax : 04 73 754 799
numéro RPPS : 10003168088

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ellrichmann G, Bolz J, Peschke M, Duscha A, Hellwig K, Lee D-H, et al. Peripheral CD19+ B-cell counts and infusion intervals as a surrogate for long-term B-cell depleting therapy in multiple sclerosis and neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol.* janv 2019;266(1):57-67.
2. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum.* juin 2003;48(6):1484-92.
3. Katsuno T, Masuda T, Saito S, Kato N, Ishimoto T, Kato S, et al. Therapeutic efficacy of rituximab for the management of adult-onset steroid-dependent nephrotic syndrome: a retrospective study. *Clin Exp Nephrol.* févr 2019;23(2):207-14.
4. Sarsour K, Beckley-Kartey S, Melega S, Oduyungbo A, Kirchner P, Khalife N, et al. Rituximab utilization for approved and off-label nononcology indications and patients' experiences with the Patient Alert Card. *Pharmacol Res Perspect [Internet].* 3 janv 2020 [cité 24 août 2020];8(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6941895/>
5. Cardarelli PM, Quinn M, Buckman D, Fang Y, Colcher D, King DJ, et al. Binding to CD20 by anti-B1 antibody or F(ab')₂ is sufficient for induction of apoptosis in B-cell lines. *Cancer Immunol Immunother Cll.* mars 2002;51(1):15-24.
6. Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood.* 1 nov 2004;104(9):2635-42.
7. Rehnberg M, Amu S, Tarkowski A, Bokarewa MI, Brisslert M. Short- and long-term effects of anti-CD20 treatment on B cell ontogeny in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R123.
8. Schröder C, Azimzadeh AM, Wu G, Price JO, Atkinson JB, Pierson RN. Anti-CD20 treatment depletes B-cells in blood and lymphatic tissue of cynomolgus monkeys. *Transpl Immunol.* nov 2003;12(1):19-28.
9. Leandro MJ, Cooper N, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JCW. Bone marrow B-lineage cells in patients with rheumatoid arthritis following rituximab therapy. *Rheumatol Oxf Engl.* janv 2007;46(1):29-36.
10. Albert D, Dunham J, Khan S, Stansberry J, Kolasinski S, Tsai D, et al. Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythaematosus. *Ann Rheum Dis.* déc 2008;67(12):1724-31.
11. Thiel J, Rizzi M, Engesser M, Dufner A-K, Troilo A, Lorenzetti R, et al. B cell repopulation kinetics after rituximab treatment in ANCA-associated vasculitides compared to rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases: a longitudinal observational study on 120 patients. *Arthritis Res Ther [Internet].* 2017 [cité 24 août 2020];19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5437549/>
12. Venhoff N, Niessen L, Kreuzaler M, Rolink AG, Hässler F, Rizzi M, et al. Reconstitution of the peripheral B lymphocyte compartment in patients with ANCA-associated vasculitides treated with rituximab for relapsing or refractory disease. *Autoimmunity.* sept 2014;47(6):401-8.
13. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Shpilberg O. Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2009 [cité 27 août 2020];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006552.pub2/full>

14. Aksoy S, Dizdar Ö, Hayran M, Harputluoğlu H. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 1 janv 2009;50(3):357-65.
15. Vikse J, Jonsdottir K, Kvaløy JT, Wildhagen K, Omdal R. Tolerability and safety of long-term rituximab treatment in systemic inflammatory and autoimmune diseases. *Rheumatol Int*. juin 2019;39(6):1083-90.
16. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KGC, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):2156-68.
17. Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U, Warnatz K, Peter HH, Lebrecht D, et al. Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides. *PLoS One*. 2012;7(5):e37626.
18. Boleto G, Avouac J, Wipff J, Forien M, Dougados M, Roux C, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia during rituximab maintenance therapy in rheumatoid arthritis: A 12-year longitudinal multi-center study. *Semin Arthritis Rheum*. 1 oct 2018;48(2):149-54.
19. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol Oxf Engl*. oct 2014;53(10):1818-24.
20. Gottenberg J-E, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2625-32.
21. Samy E, Wax S, Huard B, Hess H, Schneider P. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases. *Int Rev Immunol*. 2 janv 2017;36(1):3-19.
22. Anolik JH, Friedberg JW, Zheng B, Barnard J, Owen T, Cushing E, et al. B cell reconstitution after rituximab treatment of lymphoma recapitulates B cell ontogeny. *Clin Immunol Orlando Fla*. févr 2007;122(2):139-45.
23. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1143-9.
24. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, Tieu J, Alberici F, Jones RB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. oct 2018;77(10):1440-7.
25. De La Torre I, Leandro MJ, Valor L, Becerra E, Edwards JCW, 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*. 1 mai 2012;51(5):833-40.
26. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, 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.
27. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Immunoglobulin G replacement for the treatment of infective complications of rituximab-associated hypogammaglobulinemia in autoimmune disease: A case series. *J Autoimmun*. 1 févr 2015;57:24-9.

28. Kaplan B, Kopyltsova Y, Khokhar A, Lam F, Bonagura V. Rituximab and immune deficiency: case series and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* oct 2014;2(5):594-600.
29. Levy R, Mahévas M, Galicier L, Boutboul D, Moroch J, Loustau V, et al. Profound symptomatic hypogammaglobulinemia: a rare late complication after rituximab treatment for immune thrombocytopenia. Report of 3 cases and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* oct 2014;13(10):1055-63.

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure 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 je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis 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 et reconnaissant 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 d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

REGENERATION LYMPHOCYTAIRE B POST RITUXIMAB DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES, ETUDE OBSERVATIONNELLE MONOCENTRIQUE.

Résumé :

INTRODUCTION Le rituximab est un anticorps monoclonal induisant une déplétion lymphocytaire B prolongée. Les données concernant la régénération lymphocytaire B après ce traitement dans les maladies auto-immunes sont limitées.

METHODE L'objectif de notre étude rétrospective monocentrique est d'analyser les données de déplétion lymphocytaire B, l'efficacité et la tolérance d'un traitement par rituximab chez des patients avec une maladie auto-immune avec un suivi d'au moins 1 an après interruption du traitement.

RESULTATS 28 patients ont été inclus avec un suivi moyen de $3,5 \pm 2,3$ ans : 17 vascularites associées aux ANCA, 4 connectivites et 7 autres maladies auto-immunes. 10 patients ont présenté une reconstitution lymphocytaire B à une médiane de 1,3 an (0,86-1,57) et 18 n'ont pas présenté de reconstitution après un suivi médian de 1,26 an (0,7 – 2,3). La survie de la déplétion lymphocytaire B à 2 ans était de 59,8 % IC95% [41,4 ; 86,3]. Parmi 4 rechutes, 3 granulomatoses avec polyangéite et 1 connectivite mixte, 2 étaient associées à une régénération lymphocytaire B pour 2 granulomatoses avec polyangéite. La dose de rituximab était plus élevée et la survenue d'une hypogammaglobulinémie plus fréquente dans le groupe sans reconstitution. Il existait une tendance à l'augmentation des infections dans le groupe sans reconstitution.

CONCLUSION Une majorité de patients présente une déplétion prolongée lymphocytaire B après traitement d'une maladie auto-immune par rituximab qui se complique pour une minorité d'entre eux d'une hypogammaglobulinémie, parfois associée à des infections à répétition.

MOTS-CLEFS : RITUXIMAB ; MALADIE AUTO-IMMUNE ; ANCA ; DEPLETION LYMPHOCYTAIRE B ; CD19 ; HYPOGAMMAGLOBULINEMIE ; INFECTIONS