

# 15

## Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

- **Actuellement, le rituximab est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) après échec d'au moins un anti-TNF et en association avec le méthotrexate. Pourtant, le registre observationnel Français des patients atteints de maladies auto-immunes et traités par rituximab (AIR) a montré que 20% d'entre eux le recevaient en 1<sup>ère</sup> intention et près d'un tiers sans aucun traitement de fond associé <sup>(1)</sup>.**
- Il peut être prescrit en 1<sup>ère</sup> intention chez les patients ayant un antécédent personnel de cancer de moins de 5 ans, de lymphome, de tuberculose latente avec impossibilité de chimioprophylaxie ou avec un antécédent personnel de sclérose en plaques <sup>(2)</sup>.
- Il est également indiqué en traitement d'induction des vascularites à ANCA (granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique).

### Interaction rituximab/traitements symptomatiques

**Aucune interaction n'étant actuellement connue comme potentiellement dangereuse, il est possible de poursuivre un traitement par glucocorticoïdes, salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou ou antalgiques pendant le traitement par rituximab.**

Pour les interactions du rituximab et des traitements cardiologiques ou anticoagulants, consulter la fiche « Conduite à tenir en cas d'affections cardiovasculaires ».

Une baisse de l'efficacité du rituximab chez les patients traités par statines a été évoquée avec l'hypothèse d'un changement de conformation du CD20 induit par les statines <sup>(3)</sup>. Cependant, trois autres études n'ont pas confirmé ces résultats préliminaires <sup>(4-6)</sup>.

### Interaction rituximab/traitements de fond synthétiques (DMARD)

#### ● Méthotrexate/Cyclophosphamide

L'utilisation concomitante du rituximab avec le méthotrexate ou le cyclophosphamide est validée <sup>(7-9)</sup>, ces derniers permettant une meilleure efficacité sans augmentation observable des effets secondaires. Des cohortes prospectives ont confirmé que la tolérance du rituximab était identique qu'il soit ou non associé au méthotrexate <sup>(10)</sup>. Les paramètres pharmacocinétiques du rituximab ne sont pas modifiés par l'administration concomitante de méthotrexate chez les patients atteints de PR.

**En pratique c'est essentiellement l'association au méthotrexate qui est utilisée.** L'association au cyclophosphamide n'est pas recommandée dans la PR, mais est possible dans d'autres maladies auto-immunes <sup>(11)</sup>.

### ● Léflunomide

L'efficacité de l'association rituximab/léflunomide au cours de la PR a été décrite dans une courte série rétrospective de 10 patients (70% ayant une réponse EULAR bonne ou modérée à 6 mois <sup>(12)</sup>), et semble au moins comparable à celle de l'association rituximab/MTX <sup>(13)</sup>. Depuis, une analyse de 10 registres européens sur 1877 patients dont 177 traités par l'association leflunomide/rituximab a montré que significativement plus de patients répondaient (bonne réponse EULAR) avec cette association (29,1%) qu'avec l'association méthotrexate/rituximab (21,1%) ou le rituximab seul (19,3 %) <sup>(14)</sup>. Il n'y avait aucune différence de fréquence des effets secondaires entre les différents traitements. Au cours de granulomatose avec polyangérite (Wegener's), l'utilisation du léflunomide en traitement d'entretien après perfusions de rituximab a aussi été décrite comme efficace et bien tolérée <sup>(15)</sup>.

### ● Sulphasalazine

L'association rituximab/sulphasalazine n'est pas décrite au cours de la PR mais a été prescrite avec succès chez plusieurs patients au cours de l'épidermolyse bulleuse acquise <sup>(16)</sup>.

## Interaction rituximab/autres biomédicaments

Les publications rapportant l'utilisation concomitante du rituximab avec d'autres agents biologiques sont peu nombreuses au cours de la PR. C'est surtout l'impact du traitement anti-TNF instauré avant ou après le rituximab qui soulève des questions, notamment en terme de délai de mise en route.

**En pratique, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes d'infection s'ils reçoivent un nouvel agent biologique après leur traitement par rituximab.**

### ● Anti-TNF

#### ▷ Rituximab après un traitement par anti-TNF

Dans les études de phase II et III, l'étanercept était arrêté 4 semaines avant la perfusion et l'infliximab et l'adalimumab 8 semaines avant. Sur 155 patients qui ont eu au moins deux cycles de traitements par rituximab, et qui avaient été préalablement traités par anti-TNF, aucune infection sévère n'a été observée et il n'y a pas eu plus de complications lors du second cycle de rituximab que lors du premier <sup>(17)</sup>.

#### ▷ Anti-TNF après un traitement par rituximab

Dans une cohorte de 1 039 patients atteints de PR et ayant été traités par rituximab, 78 patients ont reçu un ou plusieurs anti-TNF après l'arrêt du rituximab. **Le taux d'infections sévères sous anti-TNF n'a été que discrètement supérieur à celui observé avant la mise en route du traitement anti-TNF** (7,6 versus 5,2 pour 100 patient-années), cette différence n'étant pas statistiquement significative <sup>(18)</sup>.

▷ **Rituximab au cours d'un traitement par anti-TNF**

**L'utilisation du rituximab en association avec un anti-TNF n'est pas recommandée actuellement en France.**

Une étude randomisée contre placebo a évalué l'efficacité et la tolérance du rituximab (2 perfusions de 500 mg à 15j d'intervalle) en association avec le méthotrexate et à un anti-TNF (étanercept ou adalimumab) chez 51 patients atteints de PR active <sup>(19)</sup>. Cette triple association n'était pas significativement plus efficace que celle anti-TNF/méthotrexate mais était par contre associée à la survenue d'un plus grand nombre d'effets indésirables infectieux, également décrite par d'autres auteurs dans cette circonstance <sup>(20)</sup>.

● **Abatacept**

▷ **Abatacept associé au rituximab**

Il existe peu de données sur cette association <sup>(21)</sup>, et elle pose la question des effets indésirables que peut entraîner l'inhibition concomitante des deux populations lymphocytaires T et B. Une étude rapporte 3 patients chez qui le rituximab a été prescrit de manière concomitante à l'abatacept <sup>(22)</sup>. Cette étude ne permet pas de tirer de conclusion sur la tolérance ou l'efficacité de cette association.

**Dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas conseillé d'associer l'abatacept et le rituximab.**

▷ **Abatacept après un traitement par rituximab**

Si un traitement par abatacept est envisagé chez un patient qui a déjà été traité par rituximab, il faudra bien en évaluer le rapport bénéfices/risques. Un dosage pondéral des immunoglobulines et un phénotypage lymphocytaire vérifiant la restauration du taux de lymphocyte B aideront à apprécier le risque infectieux. **Il est recommandé de ne pas introduire l'abatacept avant la 24<sup>ème</sup> semaine suivant la dernière perfusion de rituximab.**

Dans une étude issue du registre français ORA, 203 patients ont reçu de l'abatacept après du rituximab. Il n'y a pas eu chez ces patients d'augmentation significative du risque infectieux (5/100 versus 6,1/100 patients années chez les patients ayant reçu un anti-TNF avant) <sup>(23)</sup>. Dans une autre étude comprenant de petits effectifs (16 patients), l'abatacept était prescrit de 7 à 208 semaines après le dernier cycle de rituximab. Le switch pour l'abatacept était moins efficace qu'un switch pour du tocilizumab avec une plus grande fréquence d'arrêt pour intolérance (37,5%) <sup>(24)</sup>.

▷ **Rituximab après un traitement par abatacept**

**L'initiation du rituximab pourrait être envisagée 8 semaines après la dernière perfusion d'abatacept.** Il n'y a pas de test pratique permettant d'évaluer l'éventuelle récupération immunitaire après abatacept.

## ● Tocilizumab

### ▷ **Tocilizumab associé au rituximab**

Aucune donnée n'est disponible pour évaluer l'efficacité et la toxicité de l'association rituximab/tocilizumab. Une étude a été déclarée dans clinical trial mais non publiée en raison de l'arrêt prématuré de l'étude par le promoteur (NCT00845832).

**L'association rituximab/tocilizumab n'est donc actuellement pas recommandée.**

### ▷ **Rituximab après un traitement par tocilizumab**

Il n'existe pas de donnée actuellement publiée sur l'efficacité ou la tolérance du rituximab après un traitement par le tocilizumab.

### ▷ **Tocilizumab après un traitement par rituximab**

Des données nouvelles évoquent une meilleure réponse au tocilizumab par rapport à l'abatacept ou à un anti-TNF en switch après le rituximab <sup>(25)</sup>.

L'étude du registre européen CERERRA a en effet étudié la réponse clinique de 265 patients traités par bDMARDs après rituximab. Sur les 86 patients traités par le tocilizumab, 62,1% étaient en rémission à 6 mois contre 25,5% et 14,3% dans les groupes anti-TNF et abatacept respectivement. Ceci pourrait être en rapport avec une augmentation persistante de l'IL-6 chez les patients en échec de rituximab <sup>(24)</sup>. Il n'y a pas été rapporté de différence de tolérance entre ces différents switch.

Dans la séquence rituximab puis tocilizumab, il semble qu'il existe un risque accru d'infection d'autant plus si les patients ont été longtemps exposés au rituximab, à des multiples DMARDs, et à des associations léflunomide -prednisone ou inhibiteur de la pompe à protons <sup>(27)</sup>.

## ● Anakinra

Très peu de données sont disponibles pour juger de l'efficacité et de la toxicité de l'association rituximab/anakinra <sup>(26)</sup>. **Elle n'est donc pas recommandée actuellement.**

## Références

1. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:222-9.
2. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2014;81:287-97.
3. Arts EE, Jansen TL, Den Broeder A et al. Statins inhibit the antirheumatic effects of rituximab in rheumatoid arthritis: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70:877-8.
4. Das S, Fernandez Matilla M, Dass S et al. Statins do not influence clinical response and B cell depletion after rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:463-4.
5. Mazilu D, Gudu T, Ionescu R et al. Statins do not influence long-term rituximab clinical efficacy in rheumatoid arthritis patients. *BioMed Res Int* 2014;2014:689426.

6. Lehane PB, Lacey S, Hessey EW, Jahreis A. Effect of concomitant statins on rituximab efficacy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1906-8.
7. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2546-8.
8. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-400.
9. Cohen SB, Greenwald M, Dougados MR et al. Efficacy and safety of rituximab in active RA who experienced an inadequate response to one or more anti TNF a therapies (REFLEX study). *Arthritis Rheum* 2005;52(Suppl):S677.
10. Sebastiani M, Anelli MG, Atzeni F et al. Efficacy and safety of rituximab with and without methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis patients: results from the GISEA register. *Joint Bone Spine* 2014;81:508-12.
11. Langenskiöld E, Bonetti A, Fitting JW et al. Shrinking lung syndrome successfully treated with rituximab and cyclophosphamide. *Respiration* 2012;84:144-9.
12. Henes JC, Schedel J, Kanz L, Koetter I. Rituximab and concomitant leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2010;30:709-12.
13. Singer O, Gibofsky A. Methotrexate versus leflunomide in rheumatoid arthritis: what is new in 2011? *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:288-92.
14. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2012;71:374-7.
15. Henes JC, Fritz J, Koch S et al. Rituximab for treatment-resistant extensive Wegener's granulomatosis--additive effects of a maintenance treatment with leflunomide. *Clin Rheumatol* 2007;26:1711-5.
16. Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Alexandre M et al. Rituximab for Patients With Refractory Mucous Membrane Pemphigoid. *Arch Dermatol* 2011;147:843-9.
17. Keystone E, Fleischmann RM, Emery P et al. Long-term efficacy and safety of a repeat treatment course of rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors. *Arthritis Rheum* 2006;54(Suppl 9):S328.
18. Genovese M, Breedveld FC, Emery P et al. TNF inhibitors in rheumatoid arthritis patients previously treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2006;54(Suppl 9):S329.
19. Greenwald MW, Shergy WJ, Kaine JL et al. Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:622-32.
20. Feuchtenberger M, Kneitz C, Roll P et al. Sustained Remission After Combination Therapy with Rituximab and Etanercept in Two Patients with Rheumatoid Arthritis After TNF Failure: Case Report. *Open Rheumatol J* 2009;3:9-13.
21. Mishra R, Singh V, Pritchard CH. Safety of biologic agents after rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011;31:481-4.
22. Rigby WF, Mease PJ, Olech E et al. Safety of rituximab in combination with other biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: an open-label study. *J Rheumatol* 2013;40:599-604.

23. Gottenberg, Jacques-Eric, Schaevebeke et al. Switching From Rituximab to Abatacept: Tolerance Data of 203 Patients Prospectively Followed up in the (Orencia) and Rheumatoid Arthritis (ORA) Registry. [abstract]. *Arthritis Rheum* 2011;63(Suppl 10):2234.
24. Das S, Vital EM, Horton S et al. Abatacept or tocilizumab after rituximab in rheumatoid arthritis? An exploratory study suggests non-response to rituximab is associated with persistently high IL-6 and better clinical response to IL-6 blockingtherapy. *Ann Rheum Dis* 2014;73:909-12.
25. Walker UA, Jaeger VK, Chatzidionysiou K et al. Rituximab done: what's next in rheumatoid arthritis? A European observational longitudinal study assessing the effectiveness of biologics after rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:230-6.
26. Cascavilla N, Bisceglia M, D'Arena G. Successful treatment of Schnitzler's syndrome with anakinra after failure of rituximab trial. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:633-6.
27. Lang VR, Englbrecht M, Rech J et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:852-7.