

21

Utilisation du rituximab dans les Vascularites systémiques associées aux ANCA

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Rationnel

Le rituximab a ouvert l'ère de l'immunothérapie dans certaines vascularites systémiques associées aux ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires). Les vascularites associées aux ANCA comprennent la granulomatose avec polyangéite (GPA, Wegener), la polyangéite microscopique (PAM), la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) et la glomérulonéphrite nécrisante à croisants.

Le rituximab provoque chez les patients atteints de vascularite systémique une déplétion lymphocytaire B CD20+. Le lymphocyte B joue un rôle clé dans la physiopathologie des vascularites associées aux ANCA. Il intervient dans la production des anticorps et dans la présentation des auto-antigènes aux lymphocytes T naïfs. Le lymphocyte B régule l'activation, la différenciation et l'anergie des lymphocytes T. Il intervient enfin dans la production de cytokines pro-inflammatoires. Le rituximab agit ainsi à la fois directement sur les lymphocytes B et indirectement sur les lymphocytes T activés dont il diminue la proportion.

Une déplétion lymphocytaire B périphérique complète est habituellement obtenue chez plus de 2/3 des patients ayant une vascularite traitée par rituximab. L'intensité de la déplétion lymphocytaire ne semble pas être dépendante de la dose administrée de rituximab. Les ANCA ne sont pas considérés comme des marqueurs d'efficacité du rituximab, même s'ils diminuent ou disparaissent le plus souvent chez les patients répondeurs.

Données cliniques

1• Le traitement d'induction

● **Etudes ouvertes préliminaires avec le rituximab en traitement d'induction**

Avant la publication des essais randomisés, l'analyse de la littérature a identifié plus de 360 cas de vascularites associées aux ANCA traités par rituximab dans des séries ouvertes ou cohortes de patients atteints de vascularites réfractaires⁽¹⁻²⁷⁾. De façon globale, chez ces patients avec vascularite réfractaire, une rémission complète ou partielle a été décrite dans plus de 80% des cas.

● **Etudes prospectives contrôlées avec le rituximab en traitement d'induction**

Deux études prospectives randomisées contrôlées (RITUXVAS et RAVE) ont permis de montrer que le rituximab avait une efficacité comparable au traitement de référence qu'est le cyclophosphamide en traitement d'induction des GPA et PAM sévères^(28, 29). Ainsi, plus de 240 patients ont ainsi été traités dans le cadre de ces 2

essais contrôlés dont 70% avec une GPA et 25% une PAM. Plus de la moitié avait une atteinte rénale et tous des ANCA positifs en ELISA de type PR3 ou MPO. Globalement, une rémission a été obtenue dans deux tiers des cas au cours des six premiers mois, de façon similaire avec le rituximab ou le cyclophosphamide ^(28, 29).

La durée de suivi initialement rapportée dans ces études était de 6 et 12 mois, respectivement, mais des suivis à 2 ans et 18 mois sont venus confirmer et préciser les résultats ^(30, 31).

Dans l'étude européenne RITUXVAS ayant inclus 44 patients, une rémission complète prolongée à 12 mois a été obtenue chez 76% des patients traités par le rituximab (avec deux perfusions initiales de cyclophosphamide) et chez 82% de ceux traités par perfusions de cyclophosphamide (différence non significative) ⁽²⁸⁾. Les données de suivi de l'étude RITUXVAS à deux ans confirment l'absence de différence évidente d'efficacité et de tolérance entre les deux modalités thérapeutiques ⁽³⁰⁾.

L'étude américaine RAVE, qui a inclus 197 patients en double insu, a permis d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché du rituximab dans cette indication ⁽⁵⁴⁾. Dans cette étude, 64% des patients qui ont reçu le rituximab étaient en rémission sans corticoïdes à 6 mois versus 54 % de ceux traités par le cyclophosphamide oral (critère principal validant l'hypothèse de non-infériorité mais sans différence significative) ⁽²⁹⁾. Le critère principal d'obtention d'une rémission sans corticoïdes à 6 mois n'était pas non plus différent entre les 2 bras de traitement pour les patients avec une atteinte rénale non majeure ou une hémorragie alvéolaire. Parmi les patients traités par le rituximab, 71% étaient en rémission à 6 mois avec une posologie de prednisone inférieure à 10 mg/j versus 62% des patients traités par le cyclophosphamide ($p=0,10$). Il n'y a pas eu non plus de différence significative de tolérance et le nombre de décès observé était identique dans les deux bras dans l'étude. Par contre, dans une analyse prévue par le protocole, le rituximab était associé à un taux significativement supérieur de mise en rémission sans corticoïdes à 6 mois par rapport au traitement conventionnel chez les patients inclus à l'occasion d'une rechute de leur vascularite (taux de rémission à 6 mois sans corticoïdes : 67 % versus 42% ; $p=0,01$) ⁽²⁹⁾.

Le suivi à 18 mois de l'étude RAVE ne montre pas de différence significative en terme de taux de rémission ni de tolérance entre les patients uniquement traités par une cure de rituximab (4 perfusions hebdomadaires) et ceux ayant reçu un traitement d'induction de trois à six mois de cyclophosphamide oral suivi d'un traitement d'entretien oral pendant un an d'azathioprine ⁽³¹⁾.

Dans cette étude, dans laquelle les corticoïdes étaient diminués rapidement pour être interrompus à six mois de traitement, on notait une proportion élevée de rechutes à 12 et 18 mois. Après un traitement d'induction par le rituximab, seulement 39% des patients restaient en rémission à 18 mois ⁽³¹⁾. La probabilité de rechute était maximale chez les patients atteints de GPA, avec ANCA anti-PR3 et en rechute à l'inclusion.

Dans l'étude RAVE, les patients qui présentaient une rechute sévère dans les 6 à

18 mois après mise en rémission avec un traitement d'induction par le rituximab ou le cyclophosphamide étaient éligibles à recevoir un nouveau traitement d'induction par le rituximab en ouvert ⁽³³⁾. Plus de 87% des patients ont ainsi pu atteindre une nouvelle rémission, sans différence entre les 2 bras initiaux de randomisation et avec une tolérance acceptable.

Cette étude a permis d'analyser un certain nombre de patients notamment concernant les ANCA :

- Une reconstitution B était observée à 18 mois chez la quasi-totalité des patients traités par le rituximab. La modification du titre des ANCA n'était pas associée à la survenue d'une rechute. Ni le taux de lymphocytes B ni le taux des ANCA ne permettait de prédire une rechute au décours d'un traitement d'induction par le rituximab mais tant que les CD19 et les ANCA restaient indétectables, le risque de rechute était faible ⁽³¹⁾.

- Les résultats d'efficacité et de tolérance du rituximab en traitement d'induction ne sont pas extrapolables aux patients qui étaient exclus de l'étude RAVE ^(29,31) i.e. ceux avec une GPA limitée, sans ANCA, avec hémorragie alvéolaire suffisamment sévère pour nécessiter une ventilation mécanique ou avec une insuffisance rénale sévère définie par une créatininémie supérieure à 354 µmol/l.

- Une analyse post-hoc de l'étude RAVE a montré que les patients avec ANCA de spécificité anti-protéinase III (PR3) pourraient peut-être tirer davantage bénéfice d'un traitement d'induction par le rituximab que par le cyclophosphamide. Une analyse multivariée a ainsi estimé que la probabilité d'obtention d'une rémission sans corticoïdes à 6 mois doublait avec un traitement par le rituximab par rapport au cyclophosphamide, en ajustant notamment sur le critère de rechute à l'inclusion (OR : 2,11 ; IC95% : 1,04-4,30) ⁽³²⁾.

● **Etudes de cohorte**

Des études de cohorte ont permis de confirmer que les patients atteints de GPA ne répondaient pas tous au rituximab en traitement d'induction. Ceux présentant une sténose sous glottique ⁽⁴⁰⁾ ou une forme réfractaire comprenant des manifestations granulomateuses comme une masse orbitaire ou une pachyméningite répondent moins bien que ceux avec des manifestations traduisant la vascularite (glomérulonéphrite, hémorragie alvéolaire, mononeuropathie multiplexe) ⁽⁴¹⁾.

2• Le traitement d'entretien

● **Etudes prospectives contrôlées avec le rituximab en traitement d'entretien**

- Des études rétrospectives ont montré que la survie sans rechute était meilleure et sans majoration de la toxicité chez les patients qui recevaient un traitement d'entretien (azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil) au décours d'un traitement d'induction par le rituximab par rapport à ceux qui n'en recevaient pas. La probabilité de rechute était diminuée par deux avec un traitement d'entretien soulignant l'intérêt de ne pas se contenter d'une cure de rituximab chez ces patients mais de la faire suivre par un traitement pour maintenir la rémission ⁽³⁴⁾.

- Le rituximab a également été évalué en traitement de maintien de la rémission par rapport au traitement conventionnel par azathioprine, après une rémission par le cyclophosphamide et les corticoïdes, pour une rechute ou une maladie nouvellement diagnostiquée, chez des patients atteints de GPA ou PAM⁽³⁵⁾. Les patients en rémission recevaient, de façon préventive, 2 perfusions de 500 mg de rituximab à 15 jours d'intervalle puis 500 mg tous les 6 mois pendant 18 mois (2,5 g en 18 mois). Le taux de rechute sévère à 28 mois a été divisé par 6 chez les patients qui recevaient cette faible dose de rituximab pendant 18 mois par rapport aux patients qui ont reçu l'azathioprine pendant 22 mois, sans différence de tolérance (hazard ratio pour une rechute sévère, 6,61; IC95%, 1,56-27,96; p=0,002). Après 5 ans de suivi, alors que les patients ne recevaient pas d'autre immunosuppresseur après la fin de l'étude, la différence de taux de rechute reste significative en faveur du bras rituximab avec un profil de tolérance satisfaisant⁽³⁶⁾.

- La valeur prédictive de la re-positivation ou de la persistance des ANCA ou des lymphocytes B (CD19+) pour prédire la rechute est controversée. Leur intérêt pour décider d'une adaptation thérapeutique est en cours d'évaluation dans le cadre d'essais thérapeutiques⁽³⁷⁾.

- La durée optimale du traitement d'entretien par le rituximab reste aussi à établir. Des études sont en cours pour confirmer si un sous-groupe de patients (par exemple, ceux avec une positivité initiale des ANCA anti-PR3 ou persistante) pourrait tirer un bénéfice supplémentaire d'une durée prolongée après 18 mois du traitement d'entretien par le rituximab^(36, 38).

- Une autre étude américaine est en cours pour comparer l'intérêt de 1 g rituximab tous les 4 mois (5 g en 16 mois) par rapport à l'azathioprine per os pour maintenir la rémission obtenue sous rituximab après une rechute chez 160 patients atteints de PAM ou GPA⁽³⁹⁾. L'analyse est prévue en 2018 après un suivi des patients de 42 mois.

- Dans la « vraie vie », une étude monocentrique menée chez 66 patients atteints de GPA traités par le rituximab en induction puis en entretien, a montré que le taux de maintenance thérapeutique du rituximab était très élevé (92%, 18 mois après la mise en rémission) avec un taux de rechute de 11,2/100 patient-années, survenant en moyenne 13,5 ±14,7 mois après la dernière perfusion de rituximab⁽⁴⁰⁾.

Autorisations de mise sur le marché

Le rituximab a obtenu une autorisation de mise sur le marché, en association aux corticoïdes en avril 2011 par la FDA aux USA pour la GPA et la MPA, et en mars 2013 par l'EMA en Europe, pour l'induction de la rémission chez les patients adultes atteints de GPA ou PAM sévère active.

Recommandations

Un groupe d'experts britanniques et français a publié des recommandations sur l'emploi du rituximab dans les vascularites associées aux ANCA ^(42,43).

Quel patient peut-on traiter par rituximab pour une vascularite systémique associée aux ANCA nouvellement diagnostiquée ?

Le rituximab est aussi efficace à court terme que le cyclophosphamide dans le traitement d'induction en première intention des vascularites associées aux ANCA ^(42, 43). Néanmoins, des données d'efficacité et de tolérance sur le moyen et long terme mais aussi médico-économiques sont nécessaires.

Le rituximab est une alternative possible comme traitement d'induction lorsqu'il est souhaitable d'éviter le recours au cyclophosphamide, notamment en présence d'une intolérance au cyclophosphamide ou en cas de risque important d'infertilité ⁽⁴²⁾.

Le rituximab doit être prescrit de façon préférentielle chez les femmes en âge de procréer, particulièrement lorsqu'elles sont âgées de plus de 30 ans ⁽⁴³⁾.

Quel patient peut-on traiter par rituximab pour une vascularite systémique associée aux ANCA réfractaire et/ou rechute ?

Les formes réfractaires affectent 20 à 30% des patients atteints de vascularite associée aux ANCA. Dans l'étude RAVE, une analyse prévue par le protocole a montré que chez un sous-groupe de patients en rechute, le rituximab a permis d'obtenir un taux de réponse significativement supérieur au cyclophosphamide ⁽²⁹⁾.

Les autres données en faveur de l'utilisation du rituximab en traitement de rattrapage des vascularites associées aux ANCA sont issues de petites séries non contrôlées de la littérature regroupant plus de 230 patients ^(1-14, 17-27, 45). De façon globale, chez ces patients avec vascularite réfractaire, une rémission complète ou partielle est rapportée dans plus de 80% des cas ⁽⁴²⁾.

Le rituximab est un traitement d'induction efficace des vascularites associées aux ANCA réfractaires et/ou récidivantes et peut être recommandé après échec d'un traitement conventionnel ⁽⁴²⁾.

Le rituximab doit être choisi préférentiellement ⁽⁴³⁾ :

- chez les patients qui ont déjà reçu au moins 1 cycle complet de cyclophosphamide (6 à 9 perfusions ou une dose cumulée supérieure à 10 g) ;
- ou dans les situations d'échec ou de réponse incomplète au cyclophosphamide par voie veineuse administré selon le schéma recommandé par le Plan National De Santé (PNDS) ⁽⁴⁴⁾ ;
- ou en cas d'intolérance au cyclophosphamide ;
- ou après complication liée à l'exposition préalable au cyclophosphamide (cystite hémorragique, par exemple).

Quel patient peut-on traiter par rituximab pour une GPA avec des manifestations granulomateuses (pseudo-tumeur orbitaire, granulome ORL) ?

Dans les granulomes rétro-orbitaires de la GPA, une étude initiale a rapporté un faible taux de réponse mais les patients avaient été traités par un schéma allégé mensuel de rituximab ⁽¹⁾. L'analyse des données ultérieures de la littérature permet de comptabiliser dans les études ouvertes ou de cohorte une vingtaine de patients avec une atteinte granulomateuse oculaire ou ORL et avec des taux de rémission de plus de 80% ⁽⁴²⁾.

Certains patients non répondeurs à une première cure de rituximab peuvent obtenir une rémission complète après une seconde cure ⁽¹⁷⁾.

Le rituximab est un traitement d'induction efficace des formes granulomateuses réfractaires de vascularites associées aux ANCA ⁽⁴²⁾.

Le rituximab peut être recommandé, après échec d'un traitement conventionnel, au cours d'une GPA avec des manifestations granulomateuses sévères ⁽⁴²⁾.

Par ailleurs, dans la mesure où ces manifestations granulomateuses pourraient mettre plus de temps (de l'ordre de trois à six mois) pour répondre au traitement que les manifestations de vascularite, certains auteurs suggèrent de ne parler de résistance au rituximab qu'après la réalisation d'au moins deux cures de rituximab et un suivi d'au moins six mois ^(2, 17).

Le rituximab ne peut pas être recommandé en première intention dans les formes ne nécessitant habituellement pas de cyclophosphamide, ainsi que chez les patients ayant des manifestations granulomateuses au premier plan (granulomatose ORL isolées, sténoses trachéales ou bronchiques, tumeur orbitaire, ou pachyméningite), menaçant le pronostic vital ou fonctionnel. De nouveaux essais thérapeutiques doivent être conduits afin de clarifier l'efficacité du rituximab dans les situations non étudiées dans les essais déjà publiés ⁽⁴³⁾.

Quel patient peut-on traiter par rituximab pour une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) ?

Les données concernant les patients avec GEPA sont encore moins nombreuses puisque l'analyse de la littérature permettait de ne colliger qu'une vingtaine de cas traités par le rituximab dans une douzaine d'études différentes ^(11, 14, 21, 24, 27, 46-51). Dans deux observations, la survenue d'un bronchospasme sévère lors de la perfusion de rituximab a soulevé la possibilité d'une réaction d'hypersensibilité favorisée par le rituximab ⁽⁴⁶⁾.

Le taux de réponse chez les patients atteints de GEPA réfractaire et/ou récidivant semble identique à celui obtenu au cours des autres vascularites ⁽⁴²⁾.

Le rituximab peut être considéré comme traitement d'induction, après échec des traitements conventionnels, au cours de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite avec critères de sévérité ⁽⁴²⁾.

Comment administrer le rituximab chez un patient atteint de vascularite systémique associée aux ANCA ?

Dans la plupart des études et notamment au cours des deux essais contrôlés internationaux, le rituximab a été administré selon le schéma utilisé en hématologie (4 perfusions de 375 mg/m² à une semaine d'intervalle) mais certains auteurs ont aussi administré le rituximab selon le schéma utilisé dans la PR (2 perfusions de 1 g, à deux semaines d'intervalle).

Une étude rétrospective comportant 58 patients a comparé les deux schémas d'administration et observé un similaire taux de rémission (81 et 75%, respectivement) et de déplétion lymphocytaire B ⁽¹¹⁾.

• Les deux schémas d'administration du rituximab semblent avoir une efficacité comparable pour induire une rémission même s'ils n'ont pas été formellement comparés ; les deux modalités peuvent être recommandées ⁽⁴²⁾.

• L'efficacité du schéma de 1 g de rituximab à J1 et J15 n'ayant pas été évaluée prospectivement dans les vascularites associées aux ANCA, nous recommandons le schéma hebdomadaire (4 perfusions de 375 mg/m² à une semaine d'intervalle) ⁽⁴³⁾ préconisé par l'AMM ⁽⁵⁴⁾.

Faut-il associer du cyclophosphamide au rituximab dans le traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA ?

Il n'y a aucun argument pour affirmer qu'il y ait un bénéfice à l'administration de cyclophosphamide en association au rituximab dans les vascularites associées aux ANCA. Les deux modalités ont été employées dans les études. Dans l'étude RITUXVAS, les patients ont reçu deux perfusions initiales de cyclophosphamide (15 mg/kg) en association aux premières perfusions de rituximab alors que ce n'était pas le cas dans l'étude RAVE ^(28, 29).

- **L'administration systématique du cyclophosphamide en association au rituximab n'est pas recommandée. Néanmoins, cette option thérapeutique peut être considérée en cas de vascularite sévère, rapidement progressive, menaçant le pronostic vital ou une fonction vitale comme par exemple dans une glomérulonéphrite rapidement progressive afin d'obtenir le plus rapidement possible le contrôle de la vascularite ⁽⁴²⁾. Ainsi, il n'y a pas de justification à associer les traitements ⁽⁴³⁾, dans l'état actuel des connaissances.**
- Une augmentation de la fréquence des infections sévères est probable en cas d'adjonction de cyclophosphamide au rituximab, comme au cours de la PR.

Quelles prophylaxies des infections recommander en cas de prescription de rituximab ?

Plusieurs cas de pneumocystoses ont été rapportés au cours des traitements par le rituximab des vascularites associées aux ANCA. Presque toutes les séries rétrospectives comportant plus de 50 malades rapportent un cas de pneumocystose ⁽⁴³⁾. Un premier cas de leucoencéphalite multifocale progressive a été rapporté chez une patiente atteinte de vascularite associée aux ANCA (VAA) traitée par rituximab. La patiente avait d'autres facteurs d'immunosuppression. Des observations de leucoencéphalite ont été aussi rapportées au cours du lupus, de la polyarthrite rhumatoïde et de vascularite cryoglobulinémique ⁽⁵⁵⁾.

- **Un traitement par cotrimoxazole à dose préventive (400 mg/80 mg) est recommandé chez tous les patients ⁽⁴³⁾. Sa dose doit être adaptée à la fonction rénale. En cas d'allergie au cotrimoxazole, les aérosols de pentamidine ou l'atovaquone peuvent être utilisés.**
- **En cas d'herpès récurrent et invalidant, une prophylaxie de l'herpès peut être proposée ⁽⁴³⁾.**
- **Il est recommandé de pratiquer une IRM cérébrale et une ponction lombaire avec recherche du virus JC par PCR, chez tout patient ayant des troubles cognitifs ou tout symptôme neurologique inexplicable ⁽⁴³⁾.**

En cas d'initiation du rituximab chez un patient atteint de vascularite associée aux ANCA, quelles sont les précautions à prendre ?

- **Avant d'initier un traitement par rituximab, il est recommandé de faire un hémogramme, un dosage pondéral des immunoglobulines et un phénotypage des lymphocytes T (CD3, CD4, CD8) et B (CD19) circulants pour dépister des patients qui pourraient avoir un risque infectieux augmenté. D'autre part, les vaccinations notamment contre le pneumocoque doivent être à jour** (voir fiche « Vaccination »). Il n'y a pas de précautions d'emploi spécifiques aux vascularites mais la fréquente immunosuppression préalable des patients, souvent plus profonde que celle des patients atteints de PR, incite à identifier les patients hypo-gammaglobulinémiques et ceux ayant un taux de CD4+ inférieur à 200/mm³ comme étant à haut risque infectieux.

- **L'utilisation du rituximab doit être particulièrement prudente chez les patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 <200/mm³.** La décision de mise sous rituximab doit dans ce cas se faire après avoir bien évalué le rapport bénéfices/risques.
- **En cas de cytopénie (neutrophiles <1 500/mm³ et/ou thrombopénie <75 000/mm³), la prudence est recommandée en terme d'utilisation du rituximab** (RCP - Résumé des Caractéristiques du Produit).

Comment évaluer l'efficacité du rituximab chez les patients atteints de vascularite associée aux ANCA ?

L'efficacité est jugée sur la disparition des signes cliniques, biologiques (protéinurie, hématurie, normalisation de la clairance de la créatinine, taux d'ANCA), ainsi que sur la disparition des lésions granulomateuses aux examens appropriés. Le calcul du score d'activité spécifique, le *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) permet d'évaluer l'évolutivité, un score >3 traduisant une maladie active, et un BVAS à zéro une rémission complète.

L'utilisation du rituximab au cours des vascularites associées aux ANCA nécessite-t-elle un suivi biologique particulier ?

- Après traitement par rituximab, des cytopénies touchant particulièrement la lignée granulocytaire peuvent survenir, en général de manière retardée, plusieurs semaines voire plusieurs mois après la cure. Une neutropénie peut aussi être très précoce dans les huit jours suivant la première perfusion. Le mécanisme de cette neutropénie n'est pas très clairement élucidé, mais l'excès de BAFF/Blys survenant après traitement par rituximab pourrait, par un mécanisme compétitif, venir gêner le développement de la lignée granulocytaire médullaire ⁽⁵²⁾.

La surveillance régulière de la numération formule est d'autant plus nécessaire que les patients ont habituellement un long passé d'utilisation d'immunosuppresseurs et sont bien souvent traités concomitamment par immunosuppresseurs. Les traitements immunosuppresseurs associés augmentent le risque de cytopénie.

On peut recommander un contrôle de la numération formule à J0, J15, J30 et une fois par mois après la 1^{ère} administration du rituximab et durant au moins 3 mois.

- Si le suivi des populations de lymphocytes B (CD19+) n'est pas obligatoire au cours de la PR, il est conseillé au cours des vascularites systémiques.

Une mesure du taux des lymphocytes T (CD3, CD4 et CD8) et B (CD19) à J0 et à 6 mois est recommandée.

Le contrôle de la population lymphocytaire CD19+ est particulièrement important chez les patients à haut risque infectieux, c'est-à-dire ceux ayant un long passé d'immunosuppression et ceux ayant à J0 une lymphopénie CD4+ profonde (<200 CD4/mm³).

La surveillance des immunoglobulines (et en particulier des IgG) par dosage pondéral est vivement recommandée au cours des vascularites associées aux ANCA, comme au cours de la PR.

En effet, un certain nombre de patients (10% environ au cours de la PR) peuvent avoir une diminution significative du taux des immunoglobulines sériques. L'utilisation antérieure et concomitante d'immunosuppresseurs pouvant cibler les lymphocytes B peut majorer le risque d'hypo-gammaglobulinémie et individualiser ainsi un sous-groupe de patients à plus haut risque infectieux.

Quelle est la tolérance du rituximab chez les patients atteints de vascularite systémique associée aux ANCA ?

- La tolérance du rituximab chez les patients atteints de vascularite systémique est bonne. Les effets indésirables le plus souvent rapportés sont infectieux: infections des voies respiratoires, herpès et zona, et candidose. Le risque de neutropénie ou de pancytopénie est plus rare.

- Le rituximab étant un anticorps monoclonal chimérique, peuvent survenir des réactions générales de type maladie sérique (apparition d'anticorps anti-chimériques HACA) habituellement rapidement contrôlées avec une corticothérapie à doses modérées. Le risque de maladie sérique est faible et doit être bien différencié des réactions immédiates qui surviennent le plus souvent au cours ou au décours immédiat de la perfusion à type de fièvre, d'arthromyalgies, de frissons. Elles sont le témoin d'une décharge cytokinique et ne contre-indiquent pas la poursuite du traitement. La maladie sérique s'exprime habituellement par des arthralgies et de la fièvre survenant après le 3^{ème} jour. En cas de survenue de maladie sérique, il est en général déconseillé de faire une réadministration du médicament. En cas de réadministration du rituximab, les signes de maladie sérique peuvent survenir beaucoup plus précocement, pendant ou au décours immédiat de la perfusion.

Il est à noter que de rares cas de vascularite induite par le rituximab ont été rapportés. Il s'agissait en règle de vascularites leucocytoclasiques. Le mécanisme suspecté est celui d'une maladie sérique.

- Le risque de leuco-encéphalopathie multifocale (LEMP) est très faible. Deux cas ont été signalés à ce jour chez des patients traités par rituximab pour une vascularite associée aux ANCA, et trois cas chez des patients lupiques traités par rituximab.

Dans une mise au point, quatre cas de LEMP ont été rapportés chez des patients atteints de vascularite (GPA) non traités au préalable par rituximab et 23 cas de LEMP chez des patients atteints de lupus non traités au préalable par rituximab ⁽⁵³⁾. Les patients étaient tous sous traitement immunosuppresseur et/ou corticoïde lors des premiers signes cliniques.

Cette infection à virus JC est favorisée par l'intensité de l'immunosuppression. Les patients ayant reçu de fortes doses d'immunosuppresseurs ou un traitement immunosuppresseur prolongé préalablement à l'administration du rituximab vont justifier un suivi régulier des lymphocytes T CD4+. Chez les patients infectés par le VIH, le risque de leuco-encéphalopathie multifocale est plus important pour des taux de CD4 inférieurs à 100/mm³. Néanmoins des cas ont été rapportés au cours du lupus érythémateux systémique avec des taux de lymphocytes T CD4 >200/mm³. A ce jour, il n'y a aucune recommandation pour la prise en charge des infections à virus JC.

D'autres complications rares comme la toxidermie ont été décelées.

Une grande prudence dans la discussion de l'indication du rituximab est donc nécessaire chez les patients atteints de vascularite systémique avec un taux de lymphocytes T CD4 <200/mm³.

Références

1. Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis* 2006;65:853-8.
2. Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C et al. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(1 Suppl. 44):S23-7.
3. Callejas Rubio JL, Camps MT, Garcia-Hernandez F. Treatment with rituximab of autoimmune disease: results from AADEA's registry. *Med Clin* 2008;130:79.
4. Eleftheriou D, Melo M, Marks SD et al. Biologic therapy in primary systemic vasculitis of the young. *Rheumatology* 2009;48:978-86.
5. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med* 2005;257:540-8.
6. Garcia Hernandez FJ, Ocana Medina C, Gonzalez Leon R et al. Rituximab for treatment of patients with systemic autoimmune diseases. *Med Clin* 2007;128:458-62.
7. Henderson SR, Copley SJ, Ind PW, Salama AD. Effective treatment of granulomatous lesions in Wegener's granulomatosis with rituximab. *APMIS* 2009;117(Suppl. 127):70.
8. Henes JC, Schedel J, Kanz L, Koetter I. Rituximab and concomitant leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2010;30:709-12.
9. 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.

10. Jeannin G, Gregorini G, Toninelli C et al. Rituximab added to maintenance therapy in granulomatous relapses of Wegener granulomatosis. *APMIS* 2009;117(Suppl. 127):79.
11. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2156-68.
12. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:262-8.
13. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:180-7.
14. Lovric S, Erdbruegger U, Kumpers P et al. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-centre experience with 15 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:179-85.
15. Mansfield N, Hamour S, Marie-Habib A et al. Prolonged disease-free remission following rituximab and low-dose cyclophosphamide therapy for renal ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3280-6.
16. Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2157-60.
17. Martinez Del Pero M, Chaudhry A, Jones RB et al. B-cell depletion with rituximab for refractory head and neck Wegener's granulomatosis: a cohort study. *Clin Otolaryngol* 2009;34:328-35.
18. Molloy E, Koenig C, Hernandez-Rodriguez J et al. Relapses in rituximab (RIT)-treated Wegener's granulomatosis (WG) patients despite peripheral B-cell depletion. *APMIS* 2009;117(Suppl. 127):78.
19. Omdal R, Wildhagen K, Hansen T et al. Anti-CD20 therapy of treatment-resistant Wegener's granulomatosis: favourable but temporary response. *Scand J Rheumatol* 2005;34:229-32.
20. Rees F, Yazdani R, Lanyon P. Long-term follow-up of different refractory systemic vasculitides treated with rituximab. *Clin Rheumatol* 2011;30:1241-5.
21. Roccatello D, Baldovino S, Alpa M et al. Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA-associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(3 Suppl. 49):S67-71.
22. Sanchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N. Effect of rituximab on refractory Wegener granulomatosis with predominant granulomatous disease. *J Clin Rheumatol* 2008;14:92-3.
23. Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol* 2008;35:2017-23.
24. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:2970-82.
25. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G et al. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology* 2006;45:1432-6.
26. Taylor SR, Salama AD, Joshi L et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1540-7.

27. Wendt M, Gunnarsson I, Bratt J, Bruchfeld A. Rituximab in ANCA-associated vasculitis (AAV), a case series. *APMIS* 2009;117(Suppl. 127):80.
28. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-20.
29. Stone JH, Merkel PA, Seo P et al. Rituximab versus cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: a randomized controlled trial (RAVE). *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
30. Jones RB, Furuta S, Cohen Tervaert JW et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1178-82.
31. Specks U, Merkel PA, Seo P et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369:417-27.
32. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1166-9.
33. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA et al. Rituximab for the treatment of relapses in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3151-9.
34. Azar L, Springer J, Langford CA, Hoffman GS. Rituximab with or without a conventional maintenance agent in the treatment of relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a retrospective single-center study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2862-70.
35. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771-80.
36. Terrier B, Pagnoux C, Karras A et al. Long-term results of the trial comparing rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *Congrès Scientifique Annuel de l'American College of Rheumatology, Washington, USA : 11-16 novembre 2016. Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (suppl 10).
37. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01731561?term=mainritsan+2&rank=1>
38. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02433522?term=mainritsan+2&rank=2>
39. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01697267?term=ritazarem&rank=1>
40. Calich AL, Puéchal X, Pugno G et al. Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients. *J Autoimmun* 2014;50:135-41.
41. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis* 2012;71:327-33.
42. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:634-43.
43. Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B, et al. Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Med* 2013;42:1317-30.
44. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_608145/fr/ald-n21-vascularites-necrosantes-syste-miques

45. De Menthon M, Cohen P, Pagnoux C et al. Infliximab versus rituximab for refractory Wegener's granulomatosis : a prospective, randomized, multicenter study on 21 patients. *APMIS* 2009;117(Suppl. 127):72.
46. Bouldouyre MA, Cohen P, Guillevin L. Severe bronchospasm associated with rituximab for refractory Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009;68:606.
47. Donvik KK, Omdal R. Churg-Strauss syndrome successfully treated with rituximab. *Rheumatol Int* 2009; 31:89-91.
48. Kaushik VV, Reddy HV, Bucknall RC. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1116-7.
49. Koukoulaki M, Smith KG, Jayne DR. Rituximab in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:557-9.
50. Pepper RJ, Fabre MA, Pavesio C et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. *Rheumatology* 2008;47:1104-5.
51. Saech J, Owczarczyk K, Roesgen S et al. Successful use of rituximab in a patient with Churg-Strauss syndrome and refractory CNS involvement. *Ann Rheum Dis* 2009;69:1254-5.
52. Terrier B, Ittah M, Tourneur L et al. Late-onset neutropenia following rituximab results from a hematopoietic lineage competition due to an excessive BAFF-induced B-cell recovery. *Haematologica* 2007;92(Suppl. 3):ECR10.
53. Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, Ransohoff RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum* 2007;56:2116-28.
54. Résumé des caractéristiques du produit MabThera®.
55. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum* 2012;64:3043-51.