

# LE RITUXIMAB DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES : UN NOUVEL ESPOIR ?

par

F. FAKHOURI\* \*\*, H. GUERRAOU\*,  
B. KNEBELMANN\* \*\*, R. SALOMON\*\*\*, P. NIAUDET\*\*\*,  
J.-P. GRÜNFELD\* \*\*, et Ph. LESAVRE\* \*\*

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD20 présente à la surface des cellules B du stade pré-B au stade de lymphocyte B mature. Il s'agit d'un anticorps chimérique composé de domaines constants humains (chaîne lourde  $\gamma 1$  et chaîne légère kappa) et de domaines variables murins. Il appartient à une famille d'anticorps anti-CD20 qui comprend également deux autres molécules : le B1 dont la forme conjuguée à l'iode 131 (Bexxar) vient d'être approuvée par la FDA pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens et le 1F5 [1]. Le rituximab reste néanmoins l'anticorps anti-CD20 utilisé presque exclusivement en pratique clinique.

## MOLÉCULE CD20

Le CD20 est le premier antigène de différenciation des lymphocytes B humains à avoir été identifié à l'aide d'anticorps monoclonaux. Il est un marqueur spécifique des cellules B au cours de leur développement du stade pré-B au stade du lymphocyte B mature. Il est néanmoins absent de la surface des plasmocytes. Le gène codant est localisé dans le chromosome 11. Le CD20 appartient à une famille de molécules comprenant le CD20, la chaîne  $\beta$  du récepteur à haute affinité des IgE et la molécule HTm4 présente à la surface des cellules hématopoïétiques lymphoïdes et myéloïdes et dont la fonction est inconnue [2].

\* Service de Néphrologie adulte.

\*\* ISERM U507.

\*\*\* Service de Néphrologie pédiatrique, hôpital Necker, Paris.

Le CD20 est une protéine de 297 acides aminés (35 kD) non glycosylée à l'état basal possédant 4 domaines transmembranaires, deux extrémités N et C terminales intracellulaires et un domaine extracellulaire de taille réduite. La portion cytoplasmique est riche en sérine et thréonine et comporte de nombreux sites de phosphorylation [3].

Le CD20 est exprimé sous la forme d'homodimères et d'homoétramères. Sa fonction reste mal définie. Il est probablement impliqué dans la régulation des flux calciques à travers la membrane cytoplasmique des cellules B. Ainsi, la transfection de la molécule CD20 dans des oocytes de *Xenopus* entraîne l'apparition d'un flux calcique du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire. La molécule CD20 pourrait représenter un canal calcique, être liée à un transporteur calcique ou réguler la fonction d'un tel transporteur sans y être associée [3]. La structure de la molécule CD20, notamment la présence de 4 domaines transmembranaires, et son association en dimères ainsi que l'apparition d'un flux calcique transmembranaire dans *différents* types cellulaires transfectés par cette molécule plaident pour un rôle dans les mouvements calciques propre au CD20.

En modulant la concentration cytoplasmique de calcium, le CD20 pourrait intervenir dans la régulation de la prolifération de la cellule B. En effet, les variations de la concentration cytoplasmique de calcium déterminent le passage d'un cycle cellulaire à un autre tel que le passage de la phase G0 à G1 (augmentation de la concentration cytoplasmique de calcium) ou de la phase G1 à S (diminution de la concentration cytoplasmique de calcium).

Parmi les autres rôles potentiels du CD20 citons la transduction de signaux exogènes de stimulation et de prolifération des cellules B. Cette transduction passerait par une phosphorylation de la molécule CD20 par divers enzymes dont la phospholipase C.

## MODE D'ACTION DU RITUXIMAB

Les fonctions mêmes de la cible (CD20) du rituximab étant partiellement connues, les modes d'actions de cet anticorps sont également mal élucidés. Le rituximab pourrait induire la déplétion lymphocytaire B par plusieurs mécanismes pouvant être associés :

1) Une cytotoxicité médiée par le complément. La fixation du rituximab à sa cible antigénique et son *cross-linking* entraînent sa redistribution au sein de rafts lipidiques de la membrane cytoplasmique [1, 4]. Cette redistribution augmente la fixation du C1q à la portion Fc( $\gamma$ 1) du rituximab du fait d'une grande concentration de complexes antigène-anticorps et/ou d'une orientation favorable du fragment Fc du rituximab. Ce mécanisme d'action du rituximab est corroboré par les données de certaines études de déplétion en complément chez l'animal [1].

L'activation du complément (et probablement des cellules effectrices, *voir infra*) serait également impliquée dans la survenue de réactions systémiques au cours des perfusions de rituximab [5].

2) Une cytotoxicité cellulaire médiée par le complément avec un rôle prépondérant du récepteur à la portion Fc des Ig (Fc $\gamma$ R) des cellules effectrices (monocytes, macrophages, cellules NK). L'existence d'un polymorphisme au sein des récepteurs Fc $\gamma$ R (notamment le récepteur Fc $\gamma$ RIIIa) expliquerait au moins en partie la variabilité

de la déplétion lymphocytaire B au cours des lymphomes et des maladies auto-immunes. En effet, un dimorphisme (phénylalanine (F) ou valine (V) en position 158) du récepteur FcγRIIIa modifie son affinité aux IgG1 et son pouvoir d'activation des cellules effectrices. En présence d'un FcγRIIIa de faible affinité (V), le taux sérique de rituximab nécessaire pour une déplétion lymphocytaire B optimale (< 1 p. 100 de cellules B circulantes) est dix fois supérieur à celui nécessaire chez un patient porteur de l'allèle de haute affinité (F) [6]. De même, l'efficacité anti-tumorale du rituximab serait plus marquée en présence d'un FcγRIIIa de haute affinité [7].

3) Un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose des cellules B.

La fixation du rituximab sur sa cible (et probablement son *cross-linking*) induit un changement de conformation de la molécule CD20 par le biais d'une phosphorylation. Il s'ensuit une augmentation du flux calcique vers le secteur intracellulaire et donc une augmentation de la concentration intracellulaire du calcium avec comme conséquence le blocage du cycle cellulaire en phase S [2].

L'importance relative de ces mécanismes d'action, pourrait varier en fonction :

- du type d'anticorps anti-CD20. Ainsi, dans un modèle murin, la déplétion en complément réduit l'action lytique du rituximab dans les cellules B mais n'altère pas celle du B1. En revanche, l'action de ce dernier semble passer essentiellement par une induction de l'apoptose dans les cellules B [1] ;

- du site de la cible antigénique de l'anticorps anti-CD20. Ainsi, une cytotoxicité liée au complément serait prépondérante au cours de la déplétion par le rituximab des lymphocytes B circulants (vu la disponibilité du complément dans la circulation) alors que la lyse des lymphocytes B dans des tumeurs mal vascularisées dépendrait d'une cytotoxicité cellulaire [1].

Au total, les mécanismes d'action du rituximab sont complexes et partiellement élucidés avec des résultats contradictoires selon les études. Néanmoins, ces différents mécanismes ne sont pas forcément exclusifs. Ainsi, une activation du complément déclenchée par la fixation du rituximab sur sa cible antigénique peut induire une déplétion lymphocytaire B par l'intermédiaire de :

- une cytotoxicité médiée par le complément ;
- une opsonisation des lymphocytes B préalable à une cytotoxicité médiée par les cellules effectrices ;
- une apoptose par l'activation de caspases.

## DONNÉES CLINIQUES

### Pharmacocinétique du rituximab

L'administration de rituximab induit une déplétion lymphocytaire B marquée 24 à 48 heures après la première perfusion. La demi-vie du rituximab est estimée à 120 heures [8]. Néanmoins, pour des raisons inconnues, le rituximab est détecté dans le plasma des patients traités 6 à 9 mois après l'arrêt des perfusions. Il en découle que la déplétion B induite par le rituximab dure 6 à 9 mois, la récupération d'un pool lymphocytaire B normal ne survenant pas avant 9 à 12 mois après la fin du traitement [9].

Il est à noter que :

- la déplétion lymphocytaire B est variable d'un patient à l'autre pour une dose équivalente de rituximab. Le rôle du polymorphisme du récepteur FcγRIIIa (*voir*

Mécanismes d'action) et du taux sérique du rituximab dans l'intensité de la déplétion B a été évoqué [6]. Une activation anormale des lymphocytes B au cours de certaines maladies auto-immunes telles que le lupus pourrait être à l'origine d'une résistance à l'action du rituximab [10] ;

- les données disponibles dans la littérature concernent essentiellement la déplétion des lymphocytes B circulants. En revanche, la déplétion lymphocytaire B induite par le rituximab dans les organes lymphoïdes reste mal connue. Chez le primate, la déplétion lymphocytaire B est de 99, 88 et 82 p. 100 respectivement dans le sang périphérique, la moelle osseuse et les ganglions [10]. Chez l'homme, des données parcellaires obtenues chez des patients atteints de PTI et de cryoglobulinémie laissent supposer qu'une déplétion lymphocytaire B marquée (< 1 p. 100) est possible dans les organes lymphoïdes [11] ;

- une corrélation entre l'intensité de la déplétion lymphocytaire B et l'activité thérapeutique du rituximab est suggérée par des études chez des patients atteints de lupus mais non formellement prouvée [8] ;

- la survenue d'anticorps dirigés contre la fraction murine du rituximab est possible mais rare avec une fréquence inférieure à 1 p. 100 chez des patients atteints de lymphomes [12]. Leur incidence serait néanmoins plus élevée au cours du lupus (jusqu'à 50 p. 100 des patients) et pourrait induire une résistance à l'effet du rituximab avec une moindre déplétion lymphocytaire B [8]. En revanche, leur apparition ne semble pas être associée à l'utilisation de faibles doses de rituximab ou à la survenue d'effets secondaires.

Il reste néanmoins à déterminer l'incidence de ces anticorps dans de larges cohortes de patients atteints de maladies auto-immunes et d'évaluer leur impact sur l'efficacité et la tolérance du rituximab.

### **Le rituximab en pratique clinique**

Le rituximab a été introduit dans la pratique clinique en 1993. Son utilisation a radicalement modifié la prise en charge des hémopathies B avec plus de 300 000 patients traités dans le monde en 2001. Il est actuellement utilisé dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens de bas grade, des lymphomes à grandes cellules, des lymphomes du manteau, des leucémies à tricholeucocytes, des lymphomes EBV-induits dans la transplantation d'organe, de certaines formes de leucémies lymphoïdes chroniques, de la maladie de Castelman, de la maladie de Waldenström, etc. [9].

Le rituximab est de plus en plus fréquemment utilisé dans les maladies auto-immunes médiées par des anticorps, essentiellement dans les formes résistantes au traitement immunosuppresseur conventionnel (tableaux I et II). Nous allons résumer les données disponibles concernant la tolérance du rituximab, les éléments qui justifient son utilisation dans les maladies auto-immunes, et les résultats dans ces maladies, notamment en cas d'atteinte rénale.

### **La tolérance du rituximab**

La tolérance du rituximab semble dans l'ensemble bonne y compris chez les patients immunodéprimés atteints d'hémopathies B. Les principaux effets secondaires du rituximab rapportés sont :

– des réactions allergiques (fièvre, frissons, bronchospasme, hypotension, etc.) survenant lors de la première perfusion. Ces réactions répondent bien aux corticoïdes, aux antihistaminiques et au paracétamol et sont prévenues par l'utilisation de ces traitements. Une surveillance accrue est nécessaire chez les patients aux antécédents allergiques. Ces réactions entraînent exceptionnellement l'arrêt du traitement ;

– des réactions cytokiniques (fièvre, dyspnée, hypotension, etc.) rapportées chez des patients atteints d'hémopathies avec une masse tumorale importante (> 50 000-100 000 lymphocytes/ml). Elles sont dues à une libération de cytokines lors de la lyse cellulaire induite par le rituximab. Le rôle de l'agglutination des cellules tumorales, induite par le rituximab et probablement favorisée par l'utilisation de certains types de solutés de remplissage (dextran, gélofusine), a également été évoqué dans la survenue de ce type de réactions [13] ;

– des infections essentiellement virales rapportées quasi exclusivement chez des patients atteints d'hémopathies. En revanche, l'incidence des infections bactériennes ne semble pas être augmentée par l'utilisation du rituximab.

Une baisse des gammaglobulines reste rare chez les patients traités par rituximab probablement du fait de la persistance de plasmocytes à longue durée de vie (> 6-9 mois) dépourvus de CD20 et donc insensibles à l'action du rituximab. Néanmoins, la réponse humorale primaire (et à un moindre degré la réponse secondaire) est sévèrement réduite par le rituximab du moins chez des patients atteints de lymphomes [5]. On ne sait actuellement pas si la répétition des cures de rituximab, en prolongeant la déplétion B et donc le renouvellement des plasmocytes, est susceptible d'induire une hypogammaglobulinémie plus fréquente et marquée et/ou une modification notable du répertoire des anticorps.

Parmi les infections rapportées lors de l'utilisation d'anti-CD20 signalons :

– des réactivations d'hépatite B pouvant conduire à des hépatites fulminantes. Ces réactivations peuvent survenir 2 à 7 mois après l'utilisation du rituximab quel que soit le statut sérologique initial (présence ou absence d'AgHBs et/ou d'Ac/HBs) [14]. Un mutant « precore » du virus HBV est à l'origine de certaines de ces réactivations [15]. Un traitement préventif par lamivudine (voire par ténofovir) est proposé par certains auteurs [16].

Par ailleurs, une augmentation de la réplication virale HCV survient généralement après traitement par le rituximab (du fait de la baisse du titre des anticorps anti-HCV) sans néanmoins d'aggravation rapportée des paramètres hépatiques [17] :

- leucoencéphalites multifocales progressives [17, 18] ;
- des méningo-encéphalites virales (échovirus) [19] ;
- des érythroblastopénies liées à une infection par le parvovirus B19 [20] ;
- des réactivations du CMV [21].

Parmi les effets secondaires plus rares du rituximab, citons :

– des pneumonies interstitielles immuno-allergiques sensibles aux corticoïdes [22]. Une cause infectieuse de ces pneumonies ne peut être formellement écartée ;

– des neutropénies, des thrombopénies et des anémies le plus souvent transitoires. Une neutropénie peut survenir 1 à 5 mois après traitement par le rituximab et être rattachée à une prolifération de grands lymphocytes granuleux, à une sécrétion de TNF induite par le rituximab ou à l'apparition d'autoanticorps suite à la réorganisation du répertoire lymphocytaire B [23].

Enfin, d'autres effets secondaires ont été rapportés plus rarement : maladie sérique, uvéite, réactions cutanées bulleuses, vascularites. Ils pourraient être liés à des phénomènes immunologiques non encore élucidés.

Au total, la tolérance du rituximab semble bonne notamment en regard du degré d'immunosuppression des patients traités par cet anticorps.

### **Rationnel pour l'utilisation du rituximab dans les maladies auto-immunes**

Le rôle des lymphocytes B dans les maladies auto-immunes médiées par des anticorps a longtemps été réduit à celui d'une simple cellule effectrice (sécrétion d'anticorps) régulée par le lymphocyte T. Cependant, des données expérimentales et cliniques plaident pour un rôle central du lymphocyte B dans la genèse des maladies auto-immunes. Ce rôle a été particulièrement étudié au cours du lupus erythémateux disséminé.

Dans les modèles murins de lupus (notamment la souris MRL/lpr), la déplétion lymphocytaire B améliore voire prévient le développement de la maladie lupique [24]. En revanche, dans ces mêmes modèles, la génération de lymphocytes B incapables de sécréter les immunoglobulines ne prévient pas le développement du lupus [25]. Le lymphocyte B aurait donc au cours du lupus un rôle immunomodulateur (présentation d'antigène, stimulation de cellules présentatrices d'antigène et du lymphocyte T, etc.) au-delà de la simple sécrétion d'anticorps [26].

De plus, une hyperréactivité du lymphocyte B (amplification de la transduction d'un signal de stimulation, augmentation de la prolifération cellulaire et de l'expression du CD40L, etc.) est présente chez les patients atteints de lupus [27]. Enfin, la survenue d'une hypogammaglobulinémie au cours d'un lupus peut entraîner une rémission de la maladie surtout en cas de lymphopénie B marquée [28].

Les autres arguments plaçant pour l'utilisation du rituximab dans les maladies auto-immunes sont :

- l'existence de dépôts immuns au cours d'une grande variété de ces maladies dont l'exemple typique est la néphropathie lupique ;
- la présence d'anticorps ayant une spécificité antigénique bien définie et un rôle pathogène étayé par des données expérimentales et cliniques. Les exemples typiques sont les anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine dans la myasthénie [29] et les anticorps antiprotéase du facteur von Willebrand dans le PTT/SHU [29].

L'utilisation du rituximab au cours des maladies auto-immunes (*voir* tableau I) vise au maximum l'éradication des clones B autoréactifs avec comme conséquence la rupture d'un cercle d'amplification de la réponse auto-immune et au minimum la baisse de la synthèse des autoanticorps pathogènes. L'absence de réapparition des auto-anticorps après la disparition de l'effet du rituximab (et la normalisation du taux de lymphocytes B) dans quelques cas de vascularites systémiques ANCA + [30] ou de polyarthrite rhumatoïde [31] peut suggérer l'éradication des clones B autoréactifs. Néanmoins, cette circonstance est loin d'être la règle comme en témoigne la persistance de la cryoglobulinémie [11] ou des anticorps anti-DNA [6] au cours des vascularites cryoglobulinémiques ou du lupus. Cependant, la survenue d'une amélioration clinique malgré la persistance des auto-anticorps corrobore l'hypothèse d'autres effets thérapeutiques du rituximab tels que :

- une modification du répertoire des clones lymphocytaires B autoréactifs avec l'apparition de clones de moindre effet pathogène (faible affinité de l'anticorps

TABLEAU IA. — LUPUS ÉRYTHÉMATÉUX.

	LEANDRO, 2002 [32]	ANOLIK, 2001 [33]	SMITH, 2003 [34]	BOLETIS, 2003 [35]
<b>Type d'étude</b>	Pilote ouverte	Pilote ouverte	Prospective ouverte	Prospective ouverte
<b>Maladie</b>	Lupus érythémateux	Lupus érythémateux	Lupus érythémateux	Lupus érythémateux, classe III [4] ; classe IV (5)
<b>Patients (n)</b>	6	18	6	9
<b>Rituximab</b>	2 × 500 mg/m <sup>2</sup> , 2 semaines	Doses croissantes, 100-375 mg/m <sup>2</sup> , une à quatre perfusions	4 × 375 mg/m <sup>2</sup> IV, 4 semaines	4 × 375 mg/m <sup>2</sup> IV, 4 semaines
<b>Traitements associés</b>	Cyclophosphamide, (750 mg IV, 2 semaines) corticostéroïdes	Nd*	1 perfusion de cyclophosphamide (500 mg) ; poursuite du traitement immunosuppresseur antérieur (mycophénolate mofétil 4, azathioprine 2)	Prednisone per os 0,5 mg/kg/j (10 semaines)
<b>Suivi</b>	6 mois	Nd*	12 mois	6 mois chez 5 patients
<b>Effets secondaires</b>	Aucun	Aucun	Aucun	Allergie [1], méningococcémie [1]
<b>Résultats</b>	Bon résultat clinique (5/6)	Étude préliminaire	Rémission (6/6)	Rémission (4/5)
<b>Commentaires</b>	Augmentation du C3 (5/6)	Déplétion lymphocytaire B variable, dose-dépendante	Diminution non significative des anticorps anti-ADN ; réapparition des lymphocytes B sans rechute (2)	Diminution significative des anticorps anti-ADN (4/5)

\* Nd : non déterminé.

TABLEAU IB. — GLOMÉRULONÉPHRITE EXTRAMEMBRANEUSE, CRYOGLOBULINÉMIE, ÉRYTHROBLASTOPÉNIE.

	RUGGENENTI, 2003 [36]	SANSONNO, 2003 [37]	ZAJA, 2003 [11]	MANDREOLI, 2003 [38]
<b>Type d'étude</b>	Prospective ouverte	Prospective ouverte	Prospective ouverte	Cas isolé
<b>Maladie</b>	GEM	Cryoglobulinémie de types II/III, HCV positive résistance à l'interféron	Cryoglobulinémie de type II	Érythroblastopénie par anticorps secondaire à un traitement par rHu-EPO
<b>Patients (n)</b>	6	20	15	1
<b>Rituximab</b>	4 × 375 mg/m <sup>2</sup> IV, 4 semaines	4 × 375 mg/m <sup>2</sup> IV, 4 semaines	4 × 375 mg/m <sup>2</sup> IV, 4 semaines	4 × 375 mg/m <sup>2</sup> IV, 4 semaines
<b>Traitements associés</b>	Aucun	Aucun	Corticothérapie (2,5-25 mg/j) maintenue chez 8 patients	Aucun
<b>Suivi</b>	12 mois	12 mois	9-31 mois	9 mois
<b>Effets secondaires</b>	Réactions allergiques [3]	Réactions allergiques [2]	Thrombose ACR [1] panniculite [1]	Aucun
<b>Résultats</b>	Baisse de la protéinurie de 66 p. 100 ; augmentation de l'albuminémie de 41 p. 100	Rémission clinique complète et baisse du cryocrité de plus de 75 p. 100 chez 16/20 patients ; rémission complète maintenue à 12 mois chez 15/20 patients	Amélioration de la vascularite cutanée dans 11/12 cas, de la neuropathie périphérique dans 7/7 cas, des arthralgies dans 4/4 cas et de l'atteinte rénale dans 1/2 cas	Guérison de l'anémie, disparition des anticorps anti-rHu-EPO à 4 semaines

TABLEAU Ib. — (suite).

	RUGGENTI, 2003 [36]	SANSONNO, 2003 [37]	ZAJA, 2003 [11]	MANDREOLI, 2003 [38]
<b>Commentaires</b>	Disparition de la cryoglobuline chez 3/20 patients (suivi de 12 mois) ; obtention d'une rémission complète avec baisse du cryocrite, taux des anticorps anti-HCV et du FR au sein du cryoprécipité et avec augmentation de la virémie (sérum et cryoprécipité) ; absence d'aggravation des paramètres hépatiques chez les répondeurs		Infection chronique par le VHC dans 12 cas ; disparition de la cryoglobulinémie (3 cas à 3 mois, 1 cas à 6 mois) ; absence d'aggravation des paramètres hépatiques sous traitement ; évolution variable de la charge virale VHC	Reprise du traitement par rHu-EPO à 5 semaines avec correction de l'anémie

TABLEAU Ic. — VASCULARITES ASSOCIÉES AUX ANCA.

	KEOGH, 2003 [39]	SMITH, 2003 [30]
<b>Type d'étude</b>	Pilote ouverte	Pilote ouverte
<b>Maladie</b>	Vascularite ANCA + (PR3) réfractaire au cyclophosphamide	Vascularite (ANCA + dans 5 cas) réfractaire (PAM : 1 ; MW : 4)
<b>Patients (n)</b>	11	6
<b>Rituximab</b>	4 × 375 mg/m <sup>2</sup> IV, quatre semaines	4 × 375 mg/m <sup>2</sup> IV, quatre semaines
<b>Traitements associés</b>	Corticoïdes	1 perfusion de cyclophosphamide (500 mg) ; poursuite du traitement immunosuppresseur antérieur (mycophénolate mofétil 4, azathioprine 1 et leflunomide 1)
<b>Suivi</b>	Nd*	Nd*
<b>Effets secondaires</b>	Aucun	Réactions allergiques (2) ; abcès de jambe (1)
<b>Résultats</b>	Rémission chez tous les patients ; sevrage de la dialyse (2)	Baisse de l'index d'activité chez tous les patients ; rémission complète (4)
<b>Commentaires</b>	Absence de rechute clinique ou de réapparition des ANCA chez 3 patients ayant recouvré un taux normal de lymphocytes B circulants.	Absence de modification du taux d'ANCA

\* Nd : non déterminé.

TABLEAU ID. — POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, PURPURA THROMBOPÉNIQUE IDIOPATHIQUE ET ANÉMIE HÉMOLYTIQUE.

	EDWARDS, 2001 [31]	EDWARDS, 2002 [40]	STASI, 2001 [41]	QUARTIER, 2003 [19]
<b>Type d'étude</b>	Pilote ouverte	Randomisée, placebo contrôlée	Prospective ouverte	Prospective ouverte
<b>Maladie</b>	PR réfractaire	PR réfractaire	PTI réfractaire	Anémie hémolytique
<b>Patients (n)</b>	5	161	25	6 (enfants)
<b>Rituximab</b>	4 × 375 mg/m <sup>2</sup> IV, 4 semaines	1 × 1 000 mg, IV, si immunosuppresseur associé ; 2 × 1 000 mg, IV si rituximab seul	4 × 375 mg/m <sup>2</sup> IV, 4 semaines	4 × 375 mg/m <sup>2</sup> IV, 4 semaines ; 2 patients ont reçu deux perfusions supplémentaires
<b>Traitements associés</b>	Corticoïdes oraux ; cyclophosphamide IV (2)	Corticostéroïdes oraux (17 jours) ; immunosuppresseurs : soit aucun, soit cyclophosphamide (2 × 750 mg, IV), soit méthotrexate (10 mg/semaine, per os)	Aucun	Poursuite du traitement corticoïde (6/6) ; immunosuppresseurs : Csa 3 ; Ivlg 6 ; EP 1 ; Aza 2 ; correction de l'hypogammaglobulinémie chez cinq patients (Ivlg)
<b>Suivi</b>	Nd*	Analyse intermédiaire à 6 mois	Nd*	15-22

\* Nd : non déterminé.

TABLEAU Id. — (suite).

	EDWARDS, 2001 [31]	EDWARDS, 2002 [40]	STASI, 2001 [41]	QUARTIER, 2003 [19]
<b>Effets secondaires</b>	Infections respiratoires (1) ; thrombopénie transitoire (1)	Bonne tolérance	Réactions allergiques (14)	Pyélonéphrite (1) ; infection respiratoire (1) ; hypogammaglobulinémie (9-10 mois après la dernière injection)
<b>Résultats</b>	Amélioration (ACR 70, 3 patients et ACR 50, 2 patients)	Résultat clinique favorable avec rituximab seul et meilleur encore si associé au cyclophosphamide ou au méthotrexate	Réponse complète (5) (plaquettes > 100 000/mm <sup>3</sup> ) ; réponse partielle (5) (plaquettes > 50 000/mm <sup>3</sup> )	Rémission de l'anémie hémolytique dans 6/6 cas ; arrêt des transfusions à 14 jours du début du traitement
<b>Commentaires</b>	Corrélation entre baisse du taux du FR et rémission		Réponse au rituximab survenue pendant le traitement ; durée de la réponse > 6 mois (7)	Négativation du test de Coombs dans 6/6 cas ; maintien de la rémission après la disparition de l'effet du rituximab (suivi 5-14 mois)

pour l'auto-antigène se traduisant par exemple par une moindre capacité de précipitation pour une cryoglobuline, etc.) ;

– la rupture du rôle du lymphocyte B comme cellule présentatrice d'antigène indépendamment de la sécrétion d'anticorps.

## ÉTUDES CLINIQUES

Nous détaillerons exclusivement les données concernant l'utilisation du rituximab dans les maladies rénales primitives ou secondaires à une maladie systémique (voir tableaux I a, b, c, d). Les données de la littérature relatives à l'utilisation du rituximab dans les maladies systémiques en l'absence d'atteinte rénale sont données dans le tableau II.

TABLEAU II. — TYPES DE MALADIES AUTO-IMMUNES AU COURS DESQUELLES L'UTILISATION DU RITUXIMAB A ÉTÉ RAPPORTÉE.

---

Polyarthrite rhumatoïde.
Vascularite systémique.
Myasthénie.
Purpura thrombotique thrombocytopénique.
Purpura thrombopénique idiopathique.
Accidents hémorragiques avec présence d'anticorps anti-facteur VIII.
Polymyosite.
Syndrome de Goodpasture.
Glomérulonéphrite extramembraneuse.
Pemphigus bulleux.
Lupus érythémateux disséminé.
Cryoglobulinémie.
Érythroblastopénies auto-immunes ou liées à l'utilisation d'érythropoïétine recombinante.
Anémies hémolytiques auto-immunes/agglutinines froides.
Neutropénies auto-immunes.

---

### Glomérulonéphrite extramembraneuse

Une étude pilote prospective ouverte a évalué l'efficacité du rituximab dans la glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM) idiopathique [36]. Elle a inclus 8 patients présentant une GEM et un syndrome néphrotique persistant sous doses optimales d'IEC (5 à 10 mg/j de ramipril). Le traitement par rituximab (quatre perfusions hebdomadaires de 375 mg/m<sup>2</sup>) a été associé à une baisse de 66 p. 100 de la protéinurie (de 8,6 g/24 h à 3 g/24 h à 12 mois) et une augmentation de l'albuminémie de 41 p. 100 (passant de 27 g/l à 35 g/l). Deux patients ont eu une rémission complète de leur syndrome néphrotique (protéinurie < 0,5 g/24 h). Les effets secondaires étaient des réactions allergiques chez trois patients lors de la première perfusion. Aucun autre effet secondaire n'est survenu et le taux d'immunoglobulines sériques restait inchangé. Les limites de cette étude sont le faible effectif inclus et la durée relativement courte de suivi (12 mois). À noter qu'un patient

suivi plus de 12 mois a présenté une augmentation de la protéinurie parallèle à la récupération d'un taux normal de lymphocytes B. Il reste donc à déterminer s'il existe un effet rémanent du rituximab dans cette variété de glomérulonéphrite comme précédemment rapporté avec un traitement immunosuppresseur conventionnel (corticoïdes et chlorambucil).

### Néphropathies lupiques

Les données concernant l'utilisation du rituximab dans les néphropathies lupiques sont parcellaires. Une étude pilote de 6 patients présentant un lupus résistant au traitement conventionnel a été rapportée [8]. Trois de ces patients présentaient une atteinte rénale de classe IV. L'administration du rituximab en association à du cyclophosphamide a permis le contrôle des manifestations lupiques dans 5/6 cas. Une baisse de la protéinurie et du taux d'anticorps anti-ADN était notée chez les trois patients avec atteinte rénale. La créatininémie, normale initialement, restait inchangée. Deux autres études pilotes ont été publiées sous forme d'abstract. La première incluait neuf patients présentant une néphropathie lupique dont 5 de classe IV traités par rituximab et corticoïdes [35]. Les données du suivi à 6 mois étaient disponibles pour deux patients ayant une classe IV avec une rémission rénale complète (disparition de l'hématurie, protéinurie < 0,5g/24 h et créatininémie normale) chez l'un et l'absence de réponse chez l'autre. Trois patients présentant une classe III et suivis plus de 6 mois étaient en rémission rénale complète. La deuxième étude [30] a inclus six patients dont deux présentant une néphropathie lupique (classes III et IV). L'administration de rituximab était précédée d'une perfusion de 500 mg de cyclophosphamide. Une baisse de l'activité de la maladie lupique était notée dans tous les cas avec un suivi allant jusqu'à 14 mois. Une rémission rénale est survenue chez les deux patients présentant une néphropathie avec une disparition de l'hématurie et une baisse de la protéinurie de 3,5 à 0,1 g/24 heures et de 10 à 1,1 g/24 heures.

Le rituximab semble donc un traitement prometteur des néphropathies lupiques surtout si on tient compte du fait qu'il a été utilisé essentiellement dans les formes résistantes au traitement immunosuppresseur conventionnel.

### Vascularite anca+

Le rôle pathogène des ANCA est étayé par des données expérimentales et cliniques. L'obtention d'une baisse du taux des ANCA voire leur négativation est un objectif thérapeutique dans la prise en charge des vascularites systémiques. Deux études pilotes ont évalué l'efficacité du rituximab dans les vascularites ANCA+. La première rapportée par Keogh et coll. [39] a inclus onze patients atteints de vascularite systémique (ANCA PR3+) résistante au cyclophosphamide dans 8 cas. Cinq patients présentaient une atteinte rénale. Le traitement associait quatre perfusions hebdomadaires de rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) et une corticothérapie. Une rémission clinique est survenue chez tous les patients avec une « amélioration de la fonction rénale » et le sevrage de la dialyse de deux patients. Le taux d'ANCA a baissé dans tous les cas avec une négativation

chez neuf patients. Aucun effet secondaire n'est survenu au cours du suivi. Deux patients ont rechuté à 6 et 12 mois, la rechute étant associée à la normalisation du taux de lymphocytes B circulants et à la réapparition des ANCA. Trois patients restent en rémission clinique (avec l'absence de réapparition des ANCA) malgré la normalisation du taux de lymphocytes B. Ces données soulèvent l'hypothèse d'une éradication du clone B autoréactif suite au traitement par le rituximab.

La deuxième étude [30] a inclus six patients atteints de vascularite systémique (polyangéite microscopique dans quatre cas et maladie de Wegener dans deux cas ; ANCA positifs dans quatre cas) résistante au traitement conventionnel. Le traitement par rituximab (schéma conventionnel de 4 perfusions) était associé à une perfusion de 500 mg de cyclophosphamide. Le traitement immunosuppresseur de base (mycophénolate mofétil, azathioprine ou flunomide) était poursuivi. Au cours du suivi, une baisse de l'index d'activité de la vascularite était notée chez tous les patients avec une rémission complète chez quatre d'entre eux et une baisse de la dose de corticothérapie. Le taux d'ANCA restait néanmoins inchangé. La troisième étude pilote a inclus 5 patients atteints de vascularite systémique (maladie de Wegener dans quatre cas et polyangéite microscopique dans un cas) résistante au traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide. Après un suivi allant de 2 à 8 mois, une baisse de l'index d'activité de la vascularite était notée dans tous les cas avec une rémission complète chez quatre patients. Aucun effet secondaire n'est survenu. Les lymphocytes B sont réapparus chez quatre patients après 3 à 9 mois sans réaugmentation du taux d'ANCA. Ces derniers sont réapparus chez seulement trois patients à 6 mois. Dans cette série, bien que les patients aient une forme particulièrement sévère, une rémission a été obtenue dans tous les cas. Pour cette raison, une étude multicentrique comparant rituximab et traitement standard des vascularites à la phase d'induction est en cours aux États-Unis.

### **Purpura thrombotique thrombocytopénique/ syndrome hémolytique et urémique**

Le purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique (PTT/SHU) lié à des anticorps anti-protéase du facteur von Willebrand (ADAMTS13) est l'exemple de la maladie auto-immune liée à un auto-anticorps bien défini. Le traitement des formes récidivantes et/ou chroniques reste mal codifié. Nous avons traité par le rituximab un patient âgé de 36 ans présentant un PTT/SHU récidivant (quinze rechutes) lié à des anticorps anti-ADAMTS13. Plusieurs traitements (corticoïdes, vincristine, immunoglobulines intraveineuses et splénectomie) n'ont pas permis le contrôle de la maladie avec la persistance des anticorps anti-ADAMTS13 et une activité plasmatique effondrée (< 5 p. 100) de l'ADAMTS13. Le patient a reçu un traitement par quatre perfusions de rituximab avec une bonne tolérance. Huit semaines après le début du traitement, l'anticorps anti-ADAMTS13 avait disparu et l'activité ADAMTS13 était à 20 p. 100. Après 16 mois de suivi, aucune rechute du PTT/SHU n'est survenue, l'activité ADAMTS13 est à 45 p. 100 et les anticorps anti-ADAMTS13 sont faiblement détectables [42]. L'efficacité du rituximab associé au cyclophosphamide a été également rapportée au cours du PTT/SHU récidivant [43].

## CONCLUSION

En conclusion, le rituximab représente un espoir thérapeutique dans la prise en charge des maladies auto-immunes notamment rénales. Le traitement conventionnel de ces maladies vise essentiellement le contrôle de l'activation du lymphocyte T. L'introduction du rituximab bouleverse les pratiques en visant exclusivement le lymphocyte B. Il est possible que le spectre des maladies auto-immunes soit hétérogène avec une auto-immunité dépendant d'une façon prépondérante de l'activation du lymphocyte T ou du lymphocyte B. Les études en cours permettront de mieux définir la place du rituximab dans le traitement des patients atteints de maladies auto-immunes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. CRAGG MS, GLENNIE MJ. Antibody specificity controls in vivo effector mechanisms of anti-CD20 reagents. *Blood*, 2003, **101**.
2. RILEY JK, SLIWKOWSKI MX. CD20 : a gene in search of a function. *Semin Oncol*, 2000, **27**, 17-24.
3. TEDDER TF, ENGEL P. CD20 : a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today*, 1994, **15**, 450-454.
4. DI GAETANO N, CITTERA E, NOTA R et al. Complement activation determines the therapeutic activity of rituximab in vivo. *J Immunol*, 2003, **171**, 1581-1587.
5. VAN DER KOLK LE, GRILLO-LOPEZ AJ, BAARS JW et al. Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment. *Br J Haematol*, 2001, **115**, 807-811.
6. ANOLIK JH, CAMPBELL D, FELGAR RE et al. The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**, 455-459.
7. CARTRON G, DACHEUX L, SALLES G et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood*, 2002, **99**, 754-758.
8. ANOLIK J, SANZ I, LOONEY RJ. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*, 2003, **5**, 350-356.
9. BOYE J, ELTER T, ENGERT A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol*, 2003, **14**, 520-535.
10. LIPSKY PE. Systemic lupus erythematosus : an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol*, 2001, **2**, 764-766.
11. ZAJA F, DE VITA S, MAZZARO C et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood*, 2003, **101**, 3827-3834.
12. McLAUGHLIN P, GRILLO-LOPEZ AJ, LINK BK et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma : half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 2825-2833.
13. SIVAKUMARAN M. Rituximab-induced tumor cell agglutination. *Blood*, 2002, **100**, 2672-2673.
14. DERVITE I, HOBER D, MOREL P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 68-69.
15. WESTHOFF TH, JOCHIMSEN F, SCHMITTEL A et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood*, 2003, **102**, 1930.
16. TSUTSUMI Y, TANAKA J, KAWAMURA T et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*, 2004, **83**, 58-60.
17. STEURER M, CLAUSEN J, GOTWALD T et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic stem cell transplantation and posttransplantation rituximab. *Transplantation*, 2003, **76**, 435-436.

18. GOLDBERG SL, PECORA AL, ALTER RS et al. Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. *Blood*, 2002, **99**, 1486-1488.
19. QUARTIER P, TOURNILHAC O, ARCHIMBAUD C et al. Enteroviral meningoencephalitis after anti-CD20 (rituximab) treatment. *Clin Infect Dis*, 2003, **36**, 47-49.
20. SHARMA VR, FLEMING DR, SLONE SP. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 in a patient treated with rituximab. *Blood*, 2000, **96**, 1184-1186.
21. SUZAN F, AMMOR M, RIBRAG V. Fatal reactivation of cytomegalovirus infection after use of rituximab for a post-transplantation lymphoproliferative disorder. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1000.
22. BURTON C, KACZMARSKI R, JAN-MOHAMED R. Interstitial pneumonitis related to rituximab therapy. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 2690-2691 ; discussion 2690-2691.
23. VOOG E, MORSCHHAUSER F, SOLAL-CELIGNY P. Neutropenia in patients treated with rituximab. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 2691-2694 ; discussion 2691-2694.
24. SHLOMCHIK MJ, MADAIO MP, NI D et al. The role of B cells in lpr/lpr-induced autoimmunity. *J Exp Med*, 1994, **180**, 1295-1306.
25. CHAN OT, HANNUM LG, HABERMAN AM et al. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus. *J Exp Med*, 1999, **189**, 1639-1648.
26. MAMULA MJ, FATENEJAD S, CRAFT J. B cells process and present lupus autoantigens that initiate autoimmune T cell responses. *J Immunol*, 1994, **152**, 1453-1461.
27. LIOSSIS SN, KOVACS B, DENNIS G et al. B cells from patients with systemic lupus erythematosus display abnormal antigen receptor-mediated early signal transduction events. *J Clin Invest*, 1996, **98**, 2549-2557.
28. TARRANT TK, FRAZER DH, AYA-AY JP et al. B cell loss leading to remission in severe systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2003, **30**, 412-414.
29. VINCENT A, PALACE J, HILTON-JONES D. Myasthenia gravis. *Lancet*, 2001, **357**, 2122-2128.
30. SMITH KGC, JAYNE DRW. A prospective open label trial of B-cell depletion with Rituximab in refractory systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, A755.
31. EDWARDS JC, CAMBRIDGE G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)*, 2001, **40**, 205-211.
32. LEANDRO MJ, EDWARDS JC, CAMBRIDGE G et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 2673-2677.
33. ANOLIK JH, CAMPBELL D, RITCHLIN C. B lymphocytes depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus (SLE) : phase I/II trial of rituximab in the treatment of SLE. *Arthritis Rheum*, 2001, **44**, S387.
34. SMITH KGC, JAYNE DRW. A prospective open label trial of B-cell depletion with Rituximab in refractory systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, A380.
35. BOLETIS JN, SFIKAKIS PP, LIONAKI SJ et al. An open study of B cell depletion in patients with proliferative lupus nephritis : preliminary results. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, A379.
36. RUGGENENTI P, CHIURCHIU C, BRUSEGAN V et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy : a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 1851-1857.
37. SANSONNO D, DE RE V, LAULETTA G et al. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood*, 2003, **101**, 3818-3826.
38. MANDREOLI M, FINELLI C, LOPEZ A et al. Rituximab for the treatment of pure red cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies in a patient with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, A 773.
39. KEOGH KA, WYLAM ME, FERVENZA FC et al. Rituximab – A novel mechanism-based therapy for refractory ANCA associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, A 38.
40. EDWARDS JC, SZCZEPANSKI L, SZECHINSKI J et al. Efficacy and safety of Rituximab, a B-celle targeted chimeric monoclonal antibody : a randomized, placebo-controlled trail in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, S197.
41. STASI R, PAGANO A, STIPA E et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2001, **98**, 952-957.

42. FAKHOURI F, TEIXEIRA L, DELARUE R et al. Rituximab for relapsing TTP/HUS. *Annals of internal medicine*, 2004 (in press).
43. ZHENG X, PALLERA AM, GOODNOUGH LT et al. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab. *Ann Intern Med*, 2003, **138** (2), 105-108.