

Mise au point

Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes

Monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab) in hematological diseases and autoimmune affections

A. Bosly

Service d'hématologie, cliniques universitaires UCL de Mont-Godinne, 5530 Yvoir, Belgique

Disponible sur internet le 14 juillet 2006

Résumé

Le rituximab (Mabthera[®]) est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. Le CD20 est un marqueur spécifique des lymphocytes B dès le stade pré-B jusqu'au lymphocyte mûr. La majorité des lymphomes B expriment fortement le CD20. L'action du rituximab s'exerce par trois mécanismes principaux : induction d'apoptose, lyse par le complément, et cytotoxicité cellulaire anticorps dépendant. La première indication du rituximab a été le traitement des lymphomes indolents, principalement folliculaires, en rechute comme traitement isolé. C'est toutefois en association avec la chimiothérapie que le rituximab a prouvé dans les lymphomes folliculaires qu'il allonge la survie des patients par rapport à la chimiothérapie seule. Dans les lymphomes agressifs, l'association rituximab–chimiothérapie allonge la survie et est devenue le standard de traitement. Son efficacité dans les lymphomes du manteau et de la zone marginale est certaine, mais sa place dans l'arsenal thérapeutique reste à préciser. La leucémie lymphoïde chronique est une nouvelle indication du rituximab en association avec la fludarabine. Les maladies auto-immunes sont également influencées de manière favorable par le rituximab qui entraîne une déplétion des cellules B autoréactives et qui va également interférer avec la coopération T et la sécrétion des cytokines. L'efficacité du rituximab a été prouvée dans le purpura thrombopénique immun et dans le purpura thrombotique thrombocytopénique. Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'association rituximab–méthotrexate est supérieure au méthotrexate. Il a également sa place dans le lupus érythémateux avec atteinte rénale. Le rituximab est particulièrement bien toléré. N'atteignant pas le plasmocyte, il a peu d'effets de déficit immunitaire, même si un petit excès d'infection est noté, surtout en cas d'utilisation prolongée.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Rituximab (Mabthera[®]) is an anti-CD20 chimeric monoclonal antibody. CD20 is a specific marker of B-lymphocytes from the pre-B stage to mature lymphocyte. Most of B lymphomas strongly express CD20. Rituximab effect is due to 3 main mechanisms: induction of apoptosis, lysis by the complement and antibody-dependent cellular cytotoxicity. The first indication of rituximab was in indolent lymphomas, mainly follicular, in relapse as isolated treatment. Nevertheless, it is in association with chemotherapy that rituximab has proven its first-line efficacy in follicular lymphomas, in which this association prolongs patients survival in comparison with chemotherapy alone. In aggressive lymphomas, the association rituximab–chemotherapy prolongs survival and has become the standard of treatment. Its efficacy in mantle and in marginal zone lymphomas is proven but its place in therapeutic choice remains to be precised. Chronic lymphoid leukemia is a new target of rituximab, in association with fludarabine. Autoimmune diseases are also improved by rituximab which induce a depletion of self-reactive B-cells and which also interfere with T cooperation and secretion of cytokines. The efficacy of rituximab was proven in immune thrombocytopenic purpura and in thrombotic thrombocytopenic purpura. In rheumatoid polyarthritis, the association rituximab–methotrexate is better than methotrexate. Rituximab is also a treatment of choice in lupus erythematosus with renal disease. Rituximab is particularly well tolerated. As it does not reach plasmocyte, it has not much effect on immunity defect, even if a little excess of infection is noted, mainly in case of prolonged use.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Adresse e-mail : andre.bosly@sang.ucl.ac.be (A. Bosly).

Mots clés : Rituximab ; Lymphomes non-Hodgkiniens ; Maladies auto-immunes ; Cytopénies immunitaires ; Leucémie lymphoïde chronique ; Immunochimiothérapie ; Polyarthrite rhumatoïde

Keywords: Rituximab; NHL; Autoimmune diseases; Immune cytopenia; Chronic lymphoid leukemia; Immunochemotherapy; Rheumatoid arthritis

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 (Mabthera[®], Rituxan[®]). Ce médicament est un apport thérapeutique majeur dans le traitement des lymphomes. Les résultats principaux seront détaillés dans la première partie de cette revue. Il est de plus en plus souvent utilisé également comme traitement dans les affections auto-immunes, l'objet de la deuxième partie de cette revue.

Le CD20 est un marqueur très spécifique des lymphocytes B. Dès le stade pré-B et sur le lymphocyte B mature, il n'est pas exprimé sur les cellules souches hématopoïétiques, sur les précurseurs les plus précoces de la lignée B ni sur les plasmocytes, du moins dans la majorité de ceux-ci. Le rôle du CD20 est encore mal connu, mais on considère que son rôle principal est celui d'un régulateur des flux de calcium. Il intervient dans la transduction d'un signal au cours de l'activation et de la différenciation du lymphocyte B.

Le mode d'action du rituximab (Fig. 1) est multiple :

- il induit l'*apoptose* par la voie mitochondriale (cytochrome C) en utilisant l'activation de la Caspase 3 ;
- il agit également par *cytotoxicité dépendante du complément* ; cette lyse par le complément est immédiate et permet sans doute d'expliquer les effets indésirables immédiats après certaines perfusions. La Fig. 2 montre la disparition extrêmement rapide des cellules lymphomateuses dans le cadre d'une malade atteinte d'un lymphome du manteau et traitée par une première perfusion de rituximab. Chez cette malade, cette disparition était accompagnée d'hypotension majeure ayant nécessité de hautes doses de corticoïdes.

Cette hypotension est liée à la libération de cytokines (notamment TNF) liée à la lyse tumorale ;

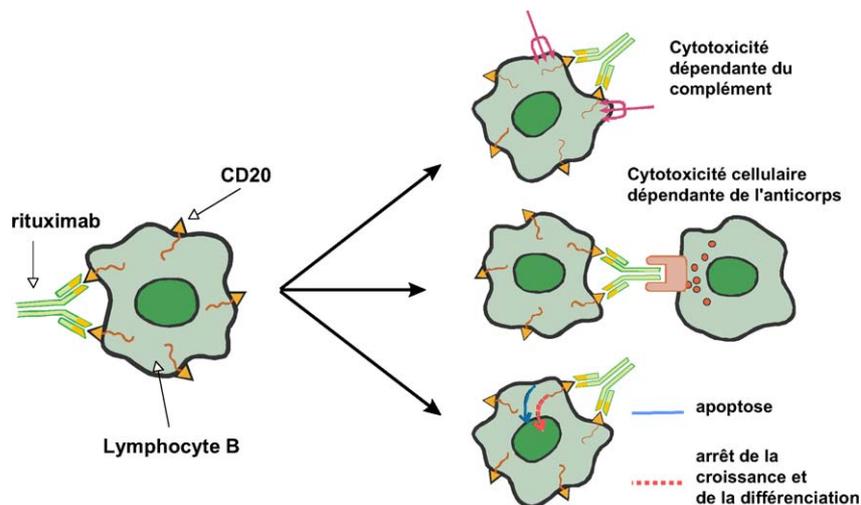
- la *cytotoxicité cellulaire anticorps dépendant* ou ADCC est le troisième mécanisme d'action du rituximab. La destruction cellulaire se fait alors par l'intermédiaire des cellules tels les macrophages et les cellules NK. La réponse au rituximab est d'ailleurs dépendante du polymorphisme des récepteurs au complément ;
- enfin, il est probable que *d'autres mécanismes* interviennent aussi : inhibition de cellules cytotoxiques par fixation non spécifique sur les récepteurs Fc et action prolongée sur les mécanismes d'activation de la cellule entraînant une anergie [1].

1. Effet du rituximab dans les maladies hématologiques

1.1. Lymphomes indolents

C'est dans cette indication que les premiers essais thérapeutiques ont été réalisés, tout d'abord chez des malades en rechute ou réfractaires atteints d'un lymphome indolent, mais surtout folliculaire.

C'est l'étude de McLaughlin et al. [2] qui a été l'étude pivot permettant l'enregistrement du rituximab dans cette indication ; le taux global de réponses objectives était de l'ordre de 50 %. Il y a peu de rémissions complètes et la durée de la réponse est de l'ordre d'un an. Il est intéressant de noter que des réponses ont été obtenues chez des malades ayant de fortes masses tumorales ou ayant été préalablement traités par chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe de moelle.



Mécanismes d'action du rituximab

Fig. 1. Mécanismes d'action du rituximab.

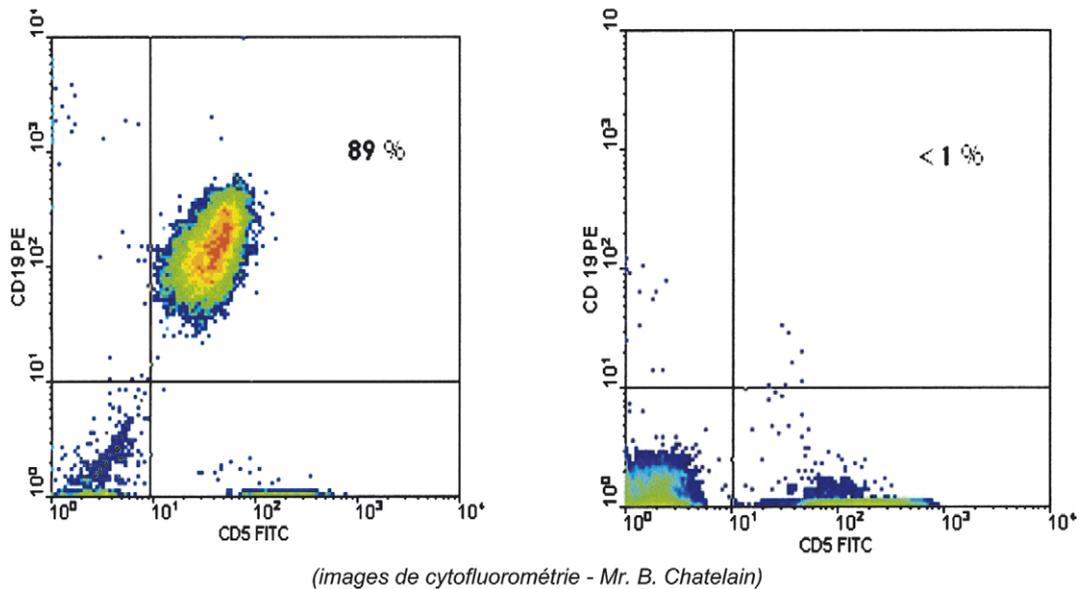


Fig. 2. Disparition de la population CD19+–CD5+ du sang périphérique après traitement au rituximab chez un patient avec lymphome du manteau.

Ce sont les études résumées dans le Tableau 1 qui ont déterminé la dose de 375 mg/m² qui, dans les lymphomes folliculaires et indolents, est administrée une fois par semaine durant quatre semaines. Il faut savoir que cette dose n'est absolument pas la dose maximale tolérée [3].

Vu les résultats obtenus en rechute, le rituximab a été utilisé en première ligne dans les lymphomes folliculaires et la réponse objective est de 73 %, dont 26 % de réponses complètes, et il existe des réponses complètes très prolongées. Chez ces malades qui ont répondu au traitement, le traitement prolongé après la réponse était accompagné d'une amélioration de la survie sans progression.

Les données expérimentales montrant une synergie entre l'efficacité du rituximab et la chimiothérapie ont conduit tout d'abord à tester en phase II l'association de rituximab et de CHOP (cyclophosphamide–hydroxydoxorubicine–oncovin–prednisone) (R-CHOP). Cette étude portant sur 38 patients, une réponse objective est obtenue chez tous les malades et 58 % obtiennent une réponse complète. Après un suivi plus long, la médiane de survie sans progression était atteinte à 82 mois. On ne peut à l'heure actuelle déterminer si ce traitement est éventuellement curatif [3]. Quatre études prospectives randomisées ont comparé la chimiothérapie en première ligne en traitement des

lymphomes folliculaires à cette même chimiothérapie associant le rituximab (Tableau 2). Un groupe allemand a testé le R-CHOP versus le CHOP et non seulement les réponses sont meilleures, mais la survie est améliorée. Un autre groupe a comparé le MCP (mitoxantrone–chlorambucil–prednisolone) à l'association de rituximab et de MCP (R-MCP) avec un avantage en survie. Une étude européenne a comparé le CVP (cyclophosphamide–vincristine–prednisone) et le R-CVP, le temps avant nouveau traitement et la survie sans progression est clairement en faveur de l'association R-CVP [4]. Plus récemment, les données concernant la survie ont montré là aussi un avantage pour le bras R-CVP. Enfin, l'étude FL-2000 menée en France et en Belgique par les groupes GELA (Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte) et GOE-LAMS (Groupe Ouest-Est d'étude des leucémies et autres maladies du sang) a montré que le bras recevant du rituximab avec la chimiothérapie CHVP (cyclophosphamide–hydroxydoxorubicine–vindesine–prednisone) et l'interféron avait un avantage en termes de survie par rapport au bras ne recevant pas de rituximab.

Il est donc tout à fait clair que le rituximab associé à la chimiothérapie est le traitement standard actuel pour les lymphomes folliculaires en première ligne. En ce qui concerne les autres lymphomes indolents, si les lymphomes de la zone marginale répondent très bien au rituximab, la réponse pour les

Tableau 1

Rituximab en monothérapie dans les lymphomes indolents (principalement folliculaires) en rechute ou réfractaires [3]

Auteurs	Nombre de patients	% de réponse complète	% de réponse objective	Durée de la réponse en mois
Maloney	37	8	46	10
McLaughlin	166	6	48	13
Piro	37	14	57	19+
Davis	31	8	43	6
Nguyen	22	0	27	9+
Foran	70	3	46	11
Grillo-Lopez	37	11	62	13
Walewski	34	24	59	16
Igarashi	57	12	37	ND

Tableau 2
Les études de phase III confirment la valeur du rituximab en première ligne

Étude	Protocole de chimiothérapie	Suivi moyen (mois)	Taux de réponse globale (%)	Réponse complète (%)	Temps de progression (moyenne)	Survie globale
Solal-Celigny et al. (2005)	CVP, 159	42	67	10	14 vs 34 mois ($p < 0,0001$)	81 vs 89 % $p = 0,0553$
	R-CVP, 162		81	41		
Hiddemann et al. (2005)	CHOP, 205	18	90	17	2,6 ans NR	90 vs 95 % $p = 0,016$
	R-CHOP, 222		96	20		
Herold et al. (2005)	MCP, 96	37	75	25	51 vs 82 % (PFS ; $p < 0,0001$)	76 vs 89 % $p = 0,007$
	R-MCP, 105		92	50		
Salles et al. (2005)	CHVP-IFN, 175	42	73	63	46 vs 67 % ($p < 0,001$)	84 vs 91 % $p = 0,029$
			84	79		

lymphomes lymphocytiques ou lymphoplasmocytaires est plus médiocre.

En rechute, l'association R-FCM est supérieure au FCM (fludarabine–cyclophosphamide–mitoxantrone), l'association R-CHOP est supérieure au CHOP et dans cette dernière étude, il y a un avantage en survie si, après obtention d'une réponse par le traitement de rattrapage, on administre du rituximab en maintenance [5].

La dernière approche dans les lymphomes indolents est l'utilisation du rituximab dans le cadre des intensifications. Le rituximab pourrait ici jouer deux rôles : le premier est de réaliser une purge *in vivo* en nettoyant le greffon de la présence des cellules malignes, le second est d'être utilisé en postgreffe pour permettre d'augmenter la durée de la réponse. Ces deux applications sont actuellement testées dans un protocole prospectif randomisé mené par l'EBMT.

1.2. Lymphomes à cellules du manteau

L'effet du rituximab administré seul a été étudié dans les lymphomes du manteau en première ligne ou en rechute inclus parmi d'autres lymphomes indolents. Les taux de réponse objective sont de 30 % et la durée médiane de réponse est à peine supérieure à un an. En association avec le CHOP, le rituximab entraîne un taux très élevé de réponses (96 % dont 46 % de réponses complètes). Toutefois, la survie sans progression est brève (16,6 mois) et le traitement n'est pas curatif. La comparaison R-CHOP versus CHOP montre une supériorité nette en faveur du R-CHOP dans les taux de réponse objective (82 vs 69 %), de réponse complète (76 vs 63 %) et au niveau de la survie à deux ans (70 vs 57 %).

Chez les malades en rechute, le R-FCM est supérieur au FCM tant en réponse objective qu'en survie [3].

1.3. Lymphomes diffus à grandes cellules B

Chez les malades en rechute d'un lymphome diffus à grandes cellules B, une étude de phase II avait montré que 31 % des malades répondaient à l'administration du rituximab seul (taux de réponse complète = 9 %) et que certaines des réponses pouvaient être prolongées (médiane de survie sans progression pour les répondeurs > 246 jours). Sur un nombre limité de malades traités en première ligne par l'association rituximab–CHOP, une autre étude de phase II permettait d'obtenir un taux de réponse objective de 96 %, dont 48 % de réponse complète,

avec une survie médiane sans progression à cinq ans de 80 %. Ces résultats ont poussé différents groupes à tester l'association rituximab–chimiothérapie en première ligne dans les lymphomes diffus à grandes cellules B.

L'étude randomisée du GELA a démontré que l'association R-CHOP chez les malades de 60 à 80 ans atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B permettait d'obtenir une augmentation du taux de réponses (82 vs 69 %) et du taux de réponses complètes (76 vs 63 %). La diminution du pourcentage de cas réfractaires (9 vs 22 %) et une diminution du taux de rechute (14 vs 25 %) par rapport au CHOP seul. Ceux-ci conduisent à un avantage en survie sans événement à deux ans de 50 vs 38 % et en survie globale à deux ans de 70 vs 57 % [6]. À cinq ans, une nouvelle analyse de cette même étude a montré que cet avantage en survie se maintenait de manière claire (Fig. 3) [7].

Depuis lors, d'autres études randomisées comparatives ont été proposées : l'étude intergroupes américaine ECOG-SWOG-CALGB a testé l'administration de R-CHOP versus CHOP en induction (546 patients évaluable). Chez les patients en réponse objective (352 patients évaluable), une seconde randomisation testait la maintenance par rituximab, soit un traitement classique administré tous les six mois pendant deux ans (soit sous perfusion, soit l'abstention de traitement). Les premiers résultats montrent qu'en induction, l'administration de R-CHOP n'apportait qu'un avantage marginal en survie sans progression par rapport au CHOP. En revanche, la consolidation par rituximab améliorait la survie sans progression ($p = 0,04$), cet effet étant plus marqué chez les malades ayant reçu le CHOP seul en induction. En analyse secondaire, les patients traités par R-CHOP avec ou sans maintenance par le rituximab ont un avantage en survie sans événement ($p = 0,02$) et en survie ($p = 0,03$) par rapport à ceux traités par CHOP et n'ayant pas reçu de maintenance par rituximab. Il faut noter que si ces résultats sont moins probants que ceux de l'étude franco-belge, la dose de rituximab était de moitié inférieure.

Le groupe allemand « German Lymphoma High Grade Study Group » a comparé le CHOP administré tous les 14 jours à la même chimiothérapie avec rituximab et ses résultats montrent que le pourcentage de réponses complètes est de 81 % avec R-CHOP-14 contre 73 % pour CHOP-14 ($p = 0,008$). Le temps de survie sans progression est lui aussi très clairement différent (70 % pour le R-CHOP-14 à deux ans contre 57 % pour le CHOP-14) ($p = 0,000025$). Il y a actuelle-

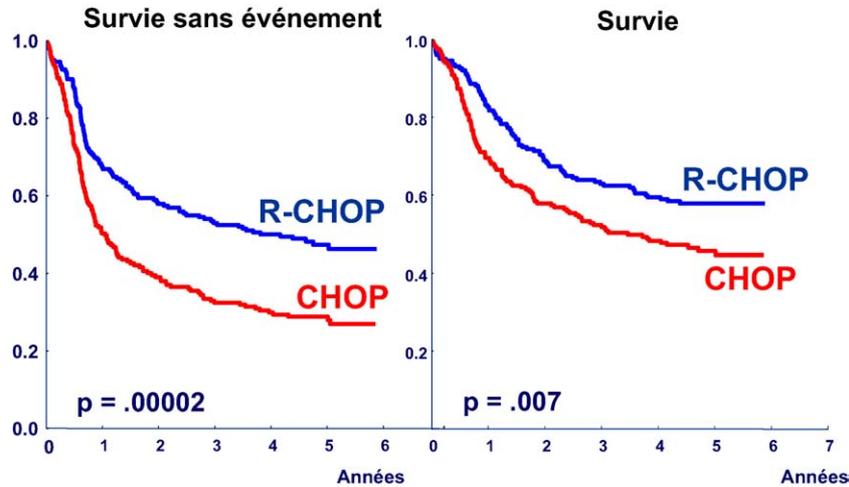


Fig. 3. Survies sans événement et globale chez les malades âgés atteints de lymphome diffus à grandes cellules B traités par rituximab + chimiothérapie (R-CHOP) ou chimiothérapie seule (CHOP) après un suivi médian de cinq ans. Étude du GELA (protocole LNH98-5) [6].

ment un avantage marginal en survie, mais le recul est extrêmement faible.

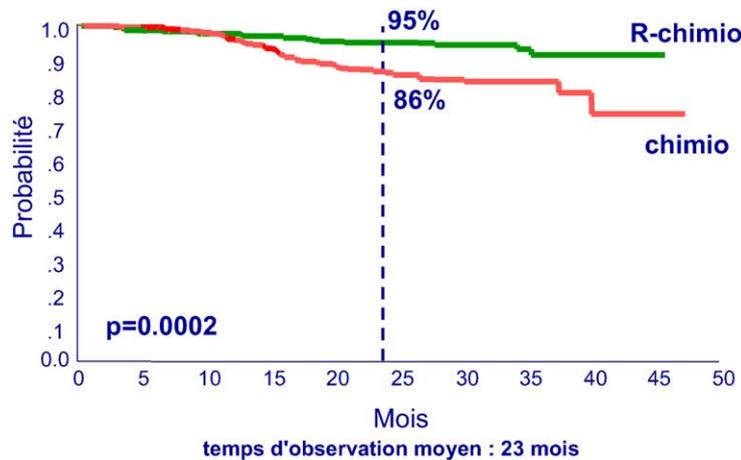
Une étude hollandaise et nordique a comparé le CHOP administré tous les 14 jours à la même chimiothérapie associée au rituximab une cure sur deux, et cette étude a été arrêtée après la première analyse intermédiaire réalisée chez les 260 premiers patients puisqu’il y avait une différence claire en survie en faveur du bras R-CHOP-14 par rapport au CHOP-1 chez les sujets âgés. Il y a donc clairement un avantage à associer le rituximab au CHOP et cela est devenu un nouveau standard de traitement.

Ces résultats ont été confirmés par deux études de registre : le premier au Canada, en Colombie britannique, où Sehn a comparé, chez des malades de plus de 60 ans, une recommandation thérapeutique associant le rituximab à la chimiothérapie par rapport à la situation avant cette recommandation où le rituximab n’était pas ou peu utilisé, et il y a un avantage en survie extrêmement clair ($p = 0,0003$). Cela a été confirmé par une étude de registre en république tchèque.

Qu’en est-il des patients jeunes ? Une étude prospective randomisée internationale (MINT) a comparé la chimiothérapie à cette même chimiothérapie + rituximab chez des patients de moins de 60 ans ayant des facteurs de bon pronostic et cette étude a montré que tant la survie sans progression que la survie globale étaient largement supérieures pour le bras R + chimiothérapie (respectivement 80 et 95 %) par rapport au groupe sans rituximab (respectivement 61 et 86 %) ($p < 0,0001$) (Fig. 4) [8].

1.4. La leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Même si ses cellules expriment le CD20 de manière moins dense que dans la majorité des lymphomes B, la LLC a été traitée dans deux phases II en première ligne par rituximab seul avec un taux de réponse globale allant de 51 à 90 % dont 4 à 19 % de réponse complète. Toutefois, c’est en association avec la chimiothérapie que la place du rituximab semble être la plus importante. L’association rituximab–fluda-



Pfreundschuch M. et al, Blood 2004;104:40a (abstract 157)

Fig. 4. Survie globale des patients jeunes avec lymphome diffus à grandes cellules B de faible risque traités par rituximab–chimiothérapie ou chimiothérapie seule (étude MINT) [7].

rabine donne un taux de réponse complète plus important (47 %) si le rituximab est donné en même temps que la fludarabine par rapport à une séquence fludarabine, puis rituximab.

L'étude la plus impressionnante est celle de Keating (2005) qui associe le rituximab, la fludarabine et l'endoxan : 224 malades ont été traités et 70 % d'entre eux obtiennent une réponse complète. Une étude de phase III est actuellement en cours, comparant fludarabine–cyclophosphamide à la même chimiothérapie associée au rituximab (étude CLL-8). Les données recueillies chez les malades préalablement traités ne montrent pas d'obtention de réponse complète avec le rituximab seul et 35 % de réponse partielle. Les résultats sont meilleurs lorsque le patient est traité par combinaison avec chimiothérapie, et notamment par RFC, où 177 malades préalablement traités ont obtenu un taux de réponse objective de 73 %, dont 25 % de réponse complète. La place du rituximab dans la LLC ne pourra être toutefois définitivement confirmée qu'après l'étude de phase III.

1.5. La maladie de Waldenström

Le rituximab a par ailleurs été utilisé en monothérapie dans la maladie de Waldenström, avec un taux de réponse partielle de 48 %, mais pas de réponse complète. En combinaison avec la dexaméthasone ou la fludarabine, le taux de réponse partielle atteint 78 % dans une étude et 74 % dans l'autre, avec 7 % de réponse complète pour l'association rituximab–Fludarabine.

1.6. La maladie de Hodgkin

Le rituximab a également sa place dans une forme particulière de la maladie de Hodgkin, qui est celle à prédominance lymphocytaire où le rituximab seul chez les malades préalablement traités permet d'obtenir un taux de réponse de 88 %, dix malades sur les 17 obtenant une rémission complète.

2. Effet du rituximab dans les maladies auto-immunes

Les lymphocytes B ont un rôle important dans les maladies auto-immunes. On observe d'ailleurs un infiltrat lymphoïde composé notamment de lymphocytes B. Les lymphocytes B ont tout d'abord pour rôle de produire les autoanticorps, mais les lymphocytes B autoréactifs agissent en coopération avec les lymphocytes T CD4 comme présentateurs d'antigènes, ainsi que comme source de production de cytokines inflammatoires, telles le TNF α (*tumor necrosis factor*), l'interleukine-1, la lymphotoxine, l'interleukine-6 et l'interleukine-10, celles-ci entraînant une inflammation chronique (mécanisme TH2). On a de plus mis en évidence les activateurs de lymphocytes B dans les maladies auto-immunes, en particulier le système BAFF qui est une cytokine de la famille du TNF, et qui va se fixer sur un récepteur BAFFR, présent à la surface des lymphocytes B, ce qui va entraîner un signal de survie et participer à la communication isotypique. Le BAFF peut aussi être exprimé par des lymphocytes T.

2.1. Maladies auto-immunes hématologiques

Vu ses effets, le rituximab a été utilisé dans des maladies auto-immunes hématologiques :

- le rituximab a été utilisé dans le *purpura thrombopénique immun* chez des malades en rechute ou réfractaires. L'étude la plus importante comporte 57 malades et 56 % d'entre eux obtiennent une réponse avec augmentation de plaquettes supérieures à 50 000/mm³, 18 malades obtiennent une réponse complète avec un chiffre de plaquettes supérieures à 150 000/mm³, et 13 patients ont une réponse partielle, les plaquettes étant entre 50 000 et 150 000/mm³. La majorité des patients répondent dans les huit semaines qui suivent la première perfusion. Parmi les 18 malades qui ont une rémission complète, 16 maintiennent ces chiffres de plaquettes normaux après une médiane supérieure à un an (72,5 semaines). La splénectomie préalable n'influence pas la réponse au rituximab [9] ;
- le rituximab a été utilisé pour des *anémies hémolytiques auto-immunes* à anticorps chauds ou à agglutinines froides. Les séries sont peu importantes. La série la plus importante comporte 34 malades traités : 63 % obtiennent une réponse complète et 13 % une réponse partielle. Cette réponse est indépendante de la réponse initiale au rituximab. Quelques cas épisodiques de succès dans les maladies à agglutinines froides ont été rapportés ;
- enfin, des malades ayant des *inhibiteurs du facteur VIII* ont été traités par rituximab : sur quatre patients traités, trois d'entre eux ont vu disparaître l'inhibiteur avec un effet supérieur à un an. La série la plus importante comporte dix malades, et huit malades sur dix obtiennent une réponse complète. Les deux malades n'ayant pas obtenu de réponse complète ont répondu alors à l'association rituximab–cyclophosphamide [1].
- dans le *purpura thrombotique thrombocytopénique* lié à des anticorps inhibiteurs de l'ADAMTS13, le rituximab est efficace dans des situations réfractaires, le traitement améliorant la situation clinique et ayant entraîné la disparition des auto-anticorps anti-ADAMTS13 [10].

2.2. Polyarthrite rhumatoïde

Le rituximab a été utilisé largement dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et la série la plus importante est une étude prospective randomisée comportant 161 malades et traités soit par méthotrexate seul, soit par rituximab seul, soit association rituximab–cyclophosphamide, soit association rituximab–méthotrexate. Les doses de rituximab utilisées étaient particulières : 1 g pour deux perfusions à 15 jours d'intervalle. Les résultats montrent clairement que les groupes de patients recevant du rituximab, soit seul, soit associé au cyclophosphamide et au méthotrexate, avaient un taux de réponse statistiquement supérieur au méthotrexate seul, que l'on analyse une amélioration des symptômes de la polyarthrite de 50 %, ce qui était l'objectif de l'étude, ou que l'on analyse une amélio-

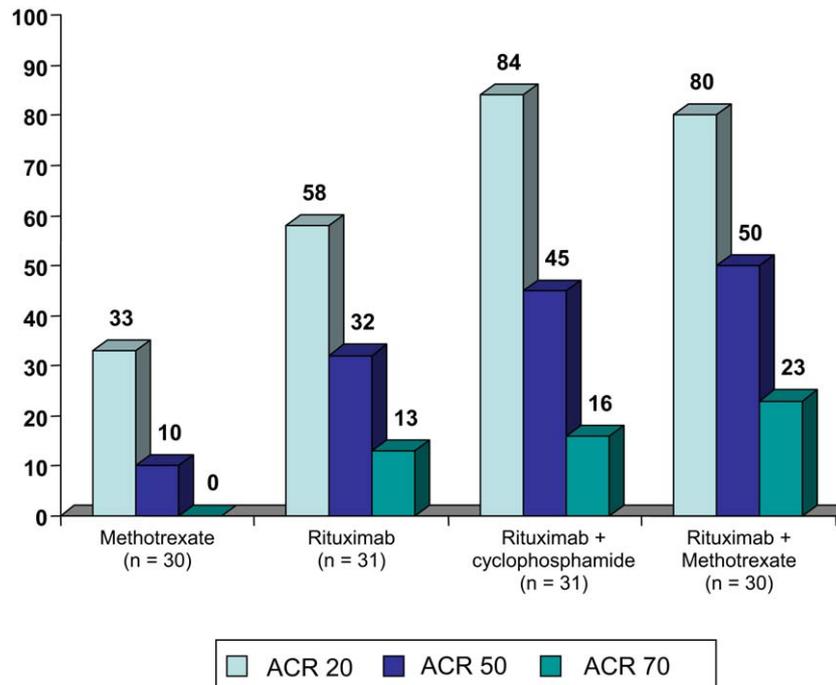


Fig. 5. Réponse thérapeutique (20 %, 50 %, 70 % d'amélioration) (Critères de l'American College of Rheumatology - ACR) selon les différentes modalités thérapeutiques : les bras contenant du rituximab ont une réponse meilleure [11] par rapport au bras contrôle (méthotrexate seul).

ration de 70 ou de 20 % (Fig. 5). Non seulement on améliorait la réponse clinique, mais aussi on constatait une diminution prolongée du facteur rhumatoïde, ce qui n'était pas observé avec le méthotrexate seul. L'incidence des réactions liées à la première perfusion était moindre que celle observée dans le cadre des affections malignes [11].

2.3. Lupus érythémateux

Dans le lupus érythémateux, l'expérience est plus limitée. Il n'y a pas d'étude prospective randomisée, il s'agit d'études de phase I ou de phase I-II. Les études comportaient l'une 18 patients, l'autre 21. Une amélioration significative des symptômes a été retrouvée en corrélation avec une déplétion complète des lymphocytes B. Toutefois, on n'a pas retrouvé de diminution dans les taux d'anticorps anti-ADN ou de modification des taux du complément. Les symptômes des patients (fatigue, arthralgies, sérosite, néphrite, thrombocytopenie et anémie hémolytique) ont répondu particulièrement bien au rituximab.

Une étude a concerné des patients lupiques avec une atteinte rénale de glomérulonéphrite proliférative. Dix patients ont été traités : huit d'entre eux ont obtenu une amélioration de la fonction rénale et cinq ont eu une réponse complète qui, chez quatre patients, était maintenue à 12 mois. La réponse était plus rapide que celle qui avait été rapportée avec un traitement standard de cyclophosphamide et de corticoïdes. Dans cette série, les taux d'anticorps anti-ADN ont diminué chez tous les patients indépendamment de leur réponse clinique et le taux de complément a augmenté. On a montré également dans cette étude que l'expression du ligand du CD40 sur les lymphocytes CD4 était diminuée [12].

Des résultats tout à fait épisodiques dans le syndrome de Goujerot-Sjögren, dans des vascularites, dans le syndrome de Goodpasture, dans les dermatomyosites ont été rapportés.

3. Tolérance et complications infectieuses du rituximab

Le rituximab a un excellent profil de sécurité et les effets secondaires sont rares [5,13]. Les symptômes les plus fréquents sont liés à des réactions précoces liées à la perfusion (fièvre, tremblements, hypotension, nausées, bronchospasme) survenant essentiellement lors de la première perfusion où leur fréquence peut atteindre 70 à 80 % des cas. Lorsque le rituximab est administré avec la chimiothérapie, l'incidence des réactions liées à la perfusion est faible (9 %) [6]. Ces réactions surviennent plus fréquemment en cas de forte masse tumorale et sont dues à la libération de cytokines lors de la lyse cellulaire. Elles peuvent être prévenues par l'administration de paracétamol et d'antihistaminiques. En cas de réaction, l'arrêt de la perfusion, l'administration de corticoïdes et la reprise de la perfusion à un rythme plus lent permettent d'administrer le rituximab sans ennui ultérieur. Du fait sans doute que les plasmocytes sont épargnés lors du traitement, les études randomisées n'ont pas montré d'excès dans l'incidence des infections (55,4 vs 51,5 %), à l'exception de l'incidence des infections par herpès Zooster (4,5 vs 1,5 %) [6]. L'incidence de neutropénie est plus élevée en cas de traitement prolongé avec rituximab [4,5].

4. Conclusion

Le rituximab est une avancée thérapeutique majeure. Il fait partie dès à présent du traitement standard des lymphomes dif-

fus à grandes cellules et des lymphomes folliculaires et des résultats extrêmement intéressants sont rapportés dans les maladies auto-immunes et dans la leucémie lymphoïde chronique où il fera très vraisemblablement partie de l'arsenal thérapeutique de ces affections.

Références

- [1] Sibia J, Sordet C. Le rituximab : une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes. Encyclopédie Orphanet 2004;1–19.
- [2] McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman M, Green D, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825–33.
- [3] Sonet A, Bosly A. Traitement des lymphomes par rituximab. *Med Hyg (Geneve)* 2004;62:803–9.
- [4] Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105:1417–23.
- [5] van Oers MHJ, van Glabbeke M, Teodorovic I, Rozewicz C, Klasa R, Marcus RE, et al. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab: Mabthera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase III randomized Intergroup Clinical Trial. *ASH* 2005, abs. 920.
- [6] Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–42.
- [7] Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23:4117–26.
- [8] Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379–91.
- [9] Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98:952–7.
- [10] Zheng X, Pallera AM, Goodnough CT, Sadler JE, Blinder MA. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab. *Ann Intern Med* 2003;138:105–8.
- [11] Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572–81.
- [12] Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigklis V, Fragiadaki KD, Iniotaki A, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:501–13.
- [13] Doan T, Massarotti E. Rituximab. *Drugs of Today* 2005;41:785–97.