

Le rituximab : une biothérapie efficace dans la polyarthrite rhumatoïde

Rituximab : an effective biotherapy in rheumatoid arthritis

Abdellah El Maghraoui, Imad Ghozlani

Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat - Maroc

Rev Mar Rhum 2012; 20: 14-7

Résumé

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti CD20. Son efficacité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est prouvée dans plusieurs essais thérapeutiques. Les avantages cliniques du rituximab sont conséquents de la déplétion lymphocytaire responsable d'une rupture du processus physiopathologique causé par le lymphocyte B. En association avec le méthotrexate, le rituximab est indiqué chez les patients présentant une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond classiques. Le rituximab est généralement bien toléré.

Mots clés : rituximab, anti CD20, polyarthrite rhumatoïde

Abstract

Rituximab is a monoclonal antibody against CD20. Controlled trials have shown that rituximab is effective in RA. Available evidence suggests that its clinical benefits depend on effective B cell depletion, and the fact that its novel mode of action leads to the depletion of B cells makes it distinct from other biological therapies for RA. In combination with methotrexate, rituximab is indicated for the treatment of adult patients with severe, active RA who have had an inadequate response or intolerance to current treatment options. Rituximab is generally well tolerated.

Key words : rituximab, anti CD20, rheumatoid arthritis.

La pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est encore incomplètement comprise. Elle concerne de complexes interactions entre les lymphocytes B et T, les macrophages, les synoviocytes (fibroblastes-like) et voit la participation de nombreuses cytokines agissant sur les modes paracrine et autocrine. Depuis quelques années se sont développées plusieurs thérapies ciblant de façon spécifique tel ou tel acteur de ce réseau complexe avec plus ou moins de bons résultats. Le succès retentissant des anti-TNF a réussi à imposer ces traitements dénommés « biothérapie » dans la stratégie thérapeutique de la maladie [1]. Cependant, les essais cliniques et l'expérience pratique ont montré qu'une proportion non négligeable de patients ne répond pas à ces traitements ou échappe après un succès initial. Ajouté à cela les effets secondaires potentiellement graves rapportés avec ces produits notamment la résurgence de la tuberculose qui peut constituer un sérieux problème lors de leur prescription notamment dans un pays d'endémie tuberculeuse comme le notre. Pour toutes ces raisons, la recherche continue et les cibles potentielles et les candidats pour les bloquer ne cessent de se développer. Actuellement, on peut les diviser en deux grands groupes : les traitements ciblant les cellules immunitaires et les traitements ciblant des cytokines (TNF, IL1, IL6). Parmi les premiers, les traitements ciblant le lymphocyte T n'ont pas encore donné, pour l'instant, de résultats intéressants alors que les traitements ciblant le lymphocyte B (LB) ont donné des résultats très prometteurs [2].

LE RITUXIMAB : RATIONNEL D'UTILISATION

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique spécifique pour le CD 20 humain. Ce traitement a été utilisé au début dans le traitement des lymphomes B où son efficacité et sa bonne tolérance ont constitué un vrai tournant dans la prise en charge de ces maladies. Depuis quelques années, l'idée de l'utiliser dans les maladies auto-immunes et en particulier la PR a fait son chemin [3] et plusieurs études menées dans la PR ont montré un effet positif aussi bien sur les symptômes que sur la dégradation radiographique.

Dans la synoviale de la PR, les LB participent à l'organisation de véritables follicules lymphoïdes traduisant l'existence d'une réaction immunitaire très structurée. Les LB sont de bons présentateurs d'auto antigènes, capables d'activer des LT auto réactifs. Ils sont capables de sécréter différentes cytokines (TNF, lymphotoxines, IL10, IL4) et chémokines. Certaines d'entre elles, comme les lymphotoxines, exercent un rôle physiologique en favorisant le développement de follicules lymphoïdes. D'autres, comme le TNF, peuvent exercer un rôle dans la réponse immunitaire innée, et d'autre, comme l'IL10, peuvent exercer un rôle immunorégulateur en induisant l'activation de LT régulateurs capable de contrôler les manifestations auto-immunes. En outre, les LB sont les précurseurs des plasmocytes, cellules productrices

de facteurs rhumatoïdes et des différents autoanticorps produits au cours de la PR. Le LB est donc bien une cellule au carrefour de l'immunité innée et adaptative [4].

LA CIBLE : LE CD20

Le CD 20 est un marqueur très spécifique des LB, exprimé en grande quantité à la surface des lymphocytes pré-B et des LB matures. En revanche, il n'est pas exprimé à la surface des souches hématopoïétiques, des cellules pro-B ni des plasmocytes sauf pour un petit contingent ou dans des circonstances pathologiques. De façon beaucoup plus marginale, le CD 20 est exprimé pour une faible quantité (<5%) de LT. Malgré de nombreuses études, le rôle physiologique de CD20 est assez mal connu. En particulier, les souris déficientes en CD 20 (CD20 knock-out) n'ont pas d'anomalie immunophénotypique particulière. Le CD est une phosphoprotéine transmembranaire de 33 à 37 K Da qui pourrait participer à la régulation des flux calciques. Son activation par des anticorps (dont le rituximab) dirigé contre sa portion extramembranaire (capable d'induire un «cross link») permet la transduction d'un signal aboutissant à l'activation et la différenciation du LB [5].

Le CD 20 est donc une «bonne» cible thérapeutique pour 2 raisons importantes :

- C'est un marqueur présent sur les LB, mais absent sur les cellules souches et la grande majorité des plasmocytes, ce qui permet de maintenir un taux d'immunoglobulines relativement stable et d'éviter potentiellement certaines infections.
- Le CD 20 est exprimé en assez grande quantité à la surface cellulaire et ne semble pas secrété ou libéré dans la circulation.

MÉCANISME D'ACTION DU RITUXIMAB

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique spécifique pour le CD 20 humain. Cet anticorps est formé des régions variables d'un anticorps murin anti-CD20 fusionné avec des fragments constants d'une chaîne lourde humaine IgG-1 associé à, une chaîne légère Kappa. La portion Fc de l'IgG humaine a été sélectionnée pour sa capacité à fixer le complément et entraîner une cytotoxicité de type ADCC (Antibody Dependant Cell Mediated Cytotoxicity). En 1997, le rituximab a été le premier anticorps monoclonal approuvé par la FDA (l'administration américaine de la sécurité alimentaire et pharmaceutique) pour le traitement des lymphomes B non hodgkiniens de type folliculaire ou des lymphomes plus agressifs (lymphomes B à grandes cellules). L'efficacité et la bonne tolérance de cet anticorps dans le traitement des lymphomes ont été un vrai tournant dans leur prise en charge.

Les principaux mécanismes d'action du rituximab ont été étudiés dans les lymphoproliférations. Schématiquement, il existe trois mécanismes permettant de détruire les LB tumoraux : l'apoptose, la cytotoxicité complément-dépendante ou CDC (complement-dependent cytotoxicity) et la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante ou ADCC.

RITUXIMAB ET PR

Initialement, il avait été observé que la PR s'améliorait chez les patients ayant développé un lymphome traité par anti-CD 20. En fait, c'est en 2001 qu'Edwards et Cambridge [6] ont décrit les 5 premiers patients atteints de polyarthrite rhumatoïde réfractaire au traitement conventionnel, traités par rituximab. Le traitement associait, un peu comme la chimiothérapie d'un lymphome, 4 perfusions hebdomadaires de rituximab (initialement 300 mg, puis 600 mg) associées à deux perfusions de cyclophosphamide (750 mg) et une corticothérapie per os (30 à 60 mg/j). Tous les 5 patients ont eu une excellente réponse clinique de type ACR 70 chez 3 d'entre eux. Cette efficacité est maintenue au moins 6 mois et deux patients ont été retraités après 34 et 49 semaines, permettant à nouveau une excellente réponse.

Ces résultats ont été confirmés par deux autres études ouvertes ayant inclus l'une 22 patients (dont les 5 patients de la 1ère étude ouverte) et l'autre 5 patients atteints de polyarthrite réfractaire au traitement conventionnel (dont le méthotrexate). Ces deux études menées selon un schéma comprenant aussi du cyclophosphamide et des corticoïdes, ont permis d'observer une efficacité comparable à la 1ère étude pilote [7]. Les données de suivi de l'étude de Leandro et al. [8] ont permis d'observer que le taux des anticorps, en particulier les facteurs rhumatoïdes et les anti-CCP, baisse significativement (notamment les IgA et les IgG), alors que le taux d'anticorps anti-microbien (anti-tétanos, anti-pneumocoque) n'est pas modifié. Parallèlement, les taux d'immunoglobulines (IgA, IgG, IgM) baissent légèrement mais cette diminution n'est pas significative sauf chez quelques patients (de l'ordre de 10%). Les LB réapparaissent progressivement après avoir été indétectables dans le sang périphérique en moyenne pendant 8,4 mois. Cette reconstitution précède la réapparition des autoanticorps avec, dans près de 80% des cas, une rechute clinique survenant 0 à 17 mois après la réapparition des LB [9]. Dans une autre étude ouverte, 7 patients atteints de polyarthrite réfractaire aux traitements conventionnels et à l'infliximab ont été traités par rituximab (sans cyclophosphamide et corticoïdes). Tous les patients ont répondu au traitement, mais l'efficacité semble moindre avec seulement 3 patients avec une réponse ACR 20.

Une étude randomisée comparant l'effet de rituximab à un placebo chez les patients ayant une PR résistante au méthotrexate [10] a inclus 161 patients, répartis en 4 groupes : le groupe A : poursuite du méthotrexate seul, le groupe B : rituximab seul (2 x 1g à j1 et j15), le groupe C : rituximab seul (2 x 1g à j1 et j15) et cyclophosphamide (2 x 750 mg) et le groupe D : rituximab associé à la poursuite du méthotrexate. Ce traitement était associé à une corticothérapie les deux premières semaines (une semaine à 1 mg / kg et la 2ème semaine à 0,5 mg / kg). A 6 mois, l'analyse d'une cohorte intermédiaire de 122 patients a démontré une efficacité spectaculaire, surtout de l'association rituximab + méthotrexate avec près de 50% de réponse ACR 50. Le suivi de 1 an de cette étude randomisée a confirmé le maintien de l'efficacité clinique, mais il manque pour l'instant les résultats concernant l'efficacité structurale. A 6 mois, il y a eu 11 événements indésirables sérieux répartis dans les différents groupes dont 4 infections sévères : 1 dans le groupe méthotrexate seul et 2 bronchopneumonie dans les groupes rituximab. Ces résultats étaient extrêmement séduisants suggérant l'efficacité et la bonne tolérance du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde [11].

DANCER (Efficacy and Safety From Dose-ranging Assessment: iNternational Clinical Evaluation of Rituximab in RA) est une autre étude randomisée en double aveugle évaluant de façon concomitante deux doses de rituximab et deux modalités d'administration des corticostéroïdes. Ainsi, 465 patients ont été inclus et randomisés en neuf bras selon une configuration 3x3 : 3 bras rituximab (placebo, 500 mg ou 1000 mg) en perfusion aux jours 1 et 15 croisé avec 3 bras glucocorticoïdes (placebo, 200 mg de méthylprednisolone IV ou 200 mg IV + 60 mg puis 30 mg/jour de prednisone per os). En moyenne, les patients inclus avaient 21/33 articulations atteintes, un DAS = 6,8, en moyenne 15,5 mg de MTX par semaine et une PR évoluant depuis environ 10 ans. Ils avaient reçu précédemment 2,4 traitements de fond et 32% avaient déjà été traités par une biothérapie. Le critère principal de l'étude a été le critère ACR 20 à 24 semaines. Il est à noter que les arrêts prématurés de traitement ont été de 35% dans le groupe placebo contre 9% dans le groupe rituximab 2x500 mg et 14% dans le groupe rituximab 2x1000 mg. Les premiers résultats de DANCER montrent un effet très significatif du rituximab ($p < 0,0001$) sur l'ensemble des paramètres d'évaluation de la PR tant clinique que biologique. En termes de dose, il n'a pas été mis en évidence de différences entre les deux doses de rituximab évaluées sauf sur les critères secondaires ACR 75 et taux de réponse EULAR où des différences significatives en faveur du groupe 2x1000 mg sont rapportées. Par ailleurs, il apparaît nettement que la réponse au rituximab observée est indépendante et dissociée de celle aux glucocorticoïdes. En termes de tolérance, les différentes doses de rituximab administrées ont été globalement bien tolérées. La majorité des effets indésirables constatés, céphalées, nausées et raideur, ont été modérés. Ils sont principalement liés aux perfusions, surtout à la première. Des effets secondaires graves ont été observés chez 2,7%, 7,3% et 6,8%, respectivement des groupes placebo, 500 mg et 1 000 mg de RTX. Deux réactions sévères (hypersensibilité et œdème généralisé) ont été constatées.

Enfin, l'étude pivot de phase III REFLEX (Randomised Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in RA) a évalué le rituximab chez des patients qui avaient présenté antérieurement une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements à base d'anti-TNF α . L'étude a montré que les patients traités par rituximab étaient plus nombreux à présenter, au bout de 24 semaines, une régression significative des symptômes de la maladie que les patients sous placebo. L'étude REFLEX a été conduite au Canada, en Europe et aux Etats-Unis; elle a porté sur 520 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active. Dans le cadre de cette étude multicentrique en double insu, contrôlée contre placebo, les patients ont reçu deux perfusions de rituximab à deux semaines d'intervalle (1000 mg i.v. les jours 1 et 15) ou deux perfusions de placebo, en association avec l'administration continue de méthotrexate (MTX) et l'administration de glucocorticoïdes pendant deux semaines. Les patients du groupe rituximab plus MTX ont présenté une régression statistiquement significative de leurs symptômes par rapport aux patients du groupe placebo plus MTX. Cette étude a également permis de montrer que le rituximab diminuait la progression radiologique de la PR.

EFFETS INDÉSIRABLES DU RITUXIMAB

Globalement, la tolérance du rituximab est bonne, comme le confirme la très large expérience dans les lymphomes avec plus de 900.000 patients traités [12,13] et maintenant dans la PR. Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions d'intolérance (malaise, fièvre, frisson, céphalées, hypotension) observées dans plus de la moitié des cas lors de la 1^{ère} perfusion. Ces symptômes s'améliorent en ralentissant le débit de perfusion et ils tendent à disparaître lors des perfusions ultérieures. Les authentiques réactions allergiques sont théoriquement possibles, soit immédiates (anaphylactiques), soit retardées, mais elles sont très rares. La relation entre ces accidents et l'apparition d'anticorps anti-chimériques est possible sans être formellement établie.

Malgré la déplétion majeure en lymphocytes B périphériques, le taux d'immunoglobulines n'est pas significativement modifié dans les lymphomes [14]. Dans les maladies auto-immunes, différentes études montrent des résultats variables difficiles à interpréter. Dans certaines études consacrées à la polyarthrite rhumatoïde il y a un petit contingent (de l'ordre de 10%) de sujets qui ont développé une hypogammaglobulinémie significative qui porte sur les IgM et les autres isotypes. Comme cela a été suggéré dans d'autres observations, cette hypogammaglobulinémie semble plus fréquente en cas de traitement immunosuppresseur associé.

Le risque d'infection semble particulièrement faible, malgré la déplétion en lymphocytes B et ses conséquences. Chez l'adulte, au cours des lymphomes, seules quelques infections le plus souvent virales ont été observées. Des infections bactériennes plus sévères (pneumocoque..) peuvent être observées. Des neutropénies de causes diverses ont été observées sous rituximab dans les lymphomes. Ces neutropénies peuvent être transitoires, mais il s'agit le plus souvent de neutropénies retardées survenant 1 à 5 mois après la dernière perfusion de rituximab. Leur prévalence semble variable (0,02 à 13%). L'hypothèse la plus simple est celle d'une lyse des polynucléaires par la fixation du rituximab sur leur Fc receptor membranaire. Néanmoins, il existe probablement des mécanismes dysimmunitaires comme le suggère dans certains cas l'apparition d'anticorps antineutrophiles et des perturbations immunitaires (lymphopénie, anémie hémolytique, hypogammaglobulinémie) attribuée à des modifications du répertoire B.

En résumé, malgré ces effets indésirables, le rituximab est une biothérapie qui semble particulièrement bien tolérée. Chez l'adulte, en particulier, il a l'avantage de ne pas entraîner, sauf exception, d'immunosuppression profonde et prolongée, ce qui, au moins en théorie, réduit le risque d'infection et de néoplasie observé avec la plupart des immunosuppresseurs classiques. Les comparaisons indirectes avec les autres biothérapies dans plusieurs méta-analyses ont toutes montré qu'il est parmi les biothérapies les mieux tolérées [15].

RETRAITEMENT PAR LE RITUXIMAB

Après deux perfusions de rituximab, comme nous l'avons vu dans les études précédentes, les patients ont eu une réponse thérapeutique durable, en moyenne de 8 mois, justifiant chez les patients ayant répondu au traitement, la réadministration d'une cure de 2 perfusions de rituximab. Les données récentes montrent la persistance de l'effet favorable en cas de retraitement

sans augmentation des effets secondaires. Il y a actuellement débat entre deux attitudes quant au moment d'indiquer un re-traitement : attendre la rechute de la PR ou retraiter systématiquement à 6 ou 12 mois. Les défenseurs de la première attitude arguent que la réponse est variable d'un patient à l'autre et que celle-ci pouvant être prolongée de plus d'un an, il pourrait sembler logique d'attendre les prémices d'une rechute pour retraiter d'autant qu'il a été démontré que les patients répondent de façon similaire en cas de retraitement. Il a cependant été montré récemment par l'équipe de Paul Emery que les patients retraités systématiquement à 6 mois étaient mieux contrôlés et avaient une évolution plus favorable que ceux traités à la demande. Actuellement, chaque société savante précise les modalités de retraitement tout en gardant à l'esprit ces notions fondamentales :

- Il est inutile de retraiter les non répondeurs à la première cure.
- On peut retraiter systématiquement à 6 mois, 1 an ou attendre la rechute,
- Dans tous les cas, il ne faut jamais retraiter avant 6 mois
- Si on attend la rechute, il faut le faire dès les premiers signes de celle-ci, et donc dans tous les cas, il faut un suivi serré des patients (au moins tous les 3 mois). Le RCP précise que l'intervalle entre les 2 traitements ne doit pas être inférieur à 16 semaines.

CONCLUSION

Le rituximab est une modalité thérapeutique très intéressante dans l'arsenal thérapeutique de la PR. Ses avantages sont multiples : efficacité démontrée sur les plans symptomatique et structural sur des PR réfractaires aux traitements classiques, utilisation très pratique (2 perfusions à 15 jours d'intervalle avec une efficacité prolongée), et surtout une bonne tolérance avec des effets secondaires notamment infectieux très rares. Il est à signaler également que son coût est relativement moins élevé en comparaison avec les autres biothérapies (le coût annuel représente entre 30 et 50% celui des autres biothérapies et notamment les antiTNF). C'est donc un médicament efficace à réserver pour les patients ayant une PR active et réfractaire aux traitements classiques dont le méthotrexate. Cette biothérapie s'utilise en co-administration avec le méthotrexate ou à défaut avec un autre traitement de fond.

La posologie recommandée actuellement est de 1g en 2 perfusions IV à 15 jours d'intervalle. Il est à noter que dans plusieurs études, la différence entre 500 mg x2 et 1g x 2 est minime (voire nulle dans certaines études) poussant certains auteurs à proposer la moitié de la dose en cas de problèmes financiers. Chaque perfusion de rituximab est précédée d'une administration de 100 mg IV de méthylprednisolone afin de diminuer les réactions aux perfusions. Un anti-histaminique et

un anti-pyrétique peuvent également être administrés en même temps. L'efficacité est progressive et ne se juge qu'entre le 4^{ème} et le 6^{ème} mois. Pour envisager de réadministrer une cure (2 perfusions) de rituximab à un patient préalablement traité, il faut que celui-ci ait répondu à la première cure de rituximab et que la tolérance soit satisfaisante. Il n'est pas recommandé de retraiter les patients moins de 6 mois après la cure précédente, compte tenu de la déplétion lymphocytaire B prolongée induite par chaque cure.

DÉCLARATION D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350:2167–2179.
2. Singh R, Robinson DB, El-Gabalawy HS. Emerging biologic therapies in rheumatoid arthritis: cell targets and cytokines. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:274–279.
3. Kramm H, Hansen KE, Gowing E, et al. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab: renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2004; 10:28–32.
4. Silverman GJ, Carson DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(Suppl 4):S1–S6.
5. Oligino TJ, Dalrymple SA. Targeting B cells for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(Suppl 4):S7–S11.
6. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:205–211.
7. Kneitz C, Wilhelm M, Tony H-P. Improvement of refractory rheumatoid arthritis after depletion of B cells. *Scand J Rheumatol* 2004; 33:82–86.
8. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:863–866.
9. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, et al. Serological changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2146–2154.
10. Edwards Jonathan CW, Szczepanski L, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350:2572–2581.
11. Emery P, Sheeran T, Lehane PB, et al. Efficacy and safety of rituximab at 2 years following a single treatment in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:S659.
12. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev*. 2005 Jul 27; [Epub ahead of print]. Available online at www.sciencedirect.com.
13. Achemlal L, Mikdame M, Nouijai A, Bezza A, El Maghraoui A. Dramatical improvement of chemoresistant bone lymphoma with rituximab. *Clin Rheumatol*. 2005; 25 :1-2 [Epub ahead of print]
14. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 ; 16 :CD008794.