

**SITUATIONS HORS-AMM
POUR LESQUELLES
L'INSUFFISANCE DES DONNÉES
NE PERMET PAS D'ÉVALUER
LE RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE**

RITUXIMAB

Myopathies inflammatoires réfractaires à auto-anticorps spécifiques anti-SRP et anti-JO1

Myosites à inclusion

Myasthénies réfractaires

Syndrome de Gougerot-Sjögren sévère avec manifestations systémiques

Hémophilie avec inhibiteurs en échec de tolérance immune

En cas de greffe d'organe :

- Traitement préventif et curatif du rejet de greffe cardiaque
- Traitement préventif et curatif du rejet de greffe rénale
- Traitement du rejet de greffe hépatique

- **Myopathies inflammatoires réfractaires à auto-anticorps spécifiques anti-SRP et anti-JO1**

Les myopathies inflammatoires à auto-anticorps spécifiques sont des maladies rares ayant une prévalence de 4 cas pour 100 000. Les auto-anticorps anti-JO1 sont présents dans environ 20% des myosites, les auto-anticorps anti-SRP dans 5%. La corticothérapie est le traitement de première intention des myopathies inflammatoires. Elle est efficace au long cours dans plus de 60 à 70% des cas. En cas de résistance primitive ou secondaire, d'intolérance ou de cortico-dépendance, différents immunosuppresseurs ont été proposés.

Les données bibliographiques reposent sur de petites séries cas avec au total 14 sujets traités pour myosites réfractaires. Tous les patients ont répondu au traitement avec amélioration de la force motrice.

Une étude à promotion institutionnelle évaluant le rituximab dans les myopathies inflammatoires à auto-anticorps anti-JO1 et anti-SRP, doit débiter à la Pitié-Salpêtrière.

L'utilisation du rituximab dans les myopathies inflammatoires à auto-anticorps spécifiques anti-SRP et anti-JO1 résistantes au traitement immunosuppresseur et/ou en rechute est insuffisamment documentée à ce jour pour être acceptable en dehors du cadre d'un essai clinique.

Effet du rituximab dans les myosites à Ac spécifiques réfractaires

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Levine (2005)	Ouverte, n=7 Dermatomyosites à Ac antiJO1 réfractaires	RTX ¹ : 1 inj/sem pdt 4 semaines	1 an	- Mesure de la force musculaire par dynamométrie - symptômes cliniques : rash, alopecie, capacité vitale forcée	- Amélioration de la force motrice pour 6 patients évaluables de 36 à 113% - Amélioration des signes cliniques Maintien de la réponse à >52 semaines : n=2/7
Arlet (2006)	Série de cas n=2 Ac anti-SRP	RTX + prednisone + échanges plasmatiques		Force musculaire	Rémission partielle : n=1 Rémission complète : n=1
Gottenberg (2005)	Série de cas n=2 Polymyosites réfractaires Ac anti-JO1	RTX 375mg/m ² /sem pdt 4 sem + prednisone	7 et 5 mois	Force musculaire	Rémission partielle : n=1 Rémission complète : n=1 Rechute à 4 mois pour n=1 Ac anti-JO1 + après tt
Lambotte (2005)	Cas clinique n=1 Polymyosite réfractaire Ac anti-JO1	RTX		Force musculaire	Amélioration clinique
Chiappetta (2005)	Cas clinique n=1	RTX 100 mg/m ² /sem x6 + autres immuno-suppresseurs		Force musculaire CPK	Amélioration clinique

¹RTX: rituximab

Bibliographie

1. Arlet JB, Dimitri D, Pagnoux C, Boyer O, Maisonobe T, Authier FJ, Bloch-Queyrat C, Gouvestre C, Heshmati F, Atassi M, Guillevin L, Herson S, Benveniste O, Mouthon L. Marked efficacy of a therapeutic strategy associating prednisone and plasma exchange followed by rituximab in two patients with refractory myopathy associated with antibodies to the signal recognition particle (SRP). *Neuromuscul Disord*. 2006 May; 16(5):334-6.
2. Chiappetta N, Steier J, Gruber B. Rituximab in the treatment of refractory dermatomyositis. *J Clin Rheumatol*. 2005 Oct; 11(5):264-6

3. Lambotte O, Kotb R, Maigne G, Blanc FX, Goujard C, Delfraissy JF. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *J Rheumatol*. 2005 Jul;32(7):1369-70.
4. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb; 52(2):601-7.
5. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, Larroche C, Soubrier M, Bouillet L, Dougados M, Fain O, Farge D, Kyndt X, Lortholary O, Masson C, Moura B, Remy P, Thomas T, Wendling D, Anaya JM, Sibilia J, Mariette X. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun; 64(6):913-20.

Résumé-abstract

Levine TDRituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. . *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):601-7.

OBJECTIVE: To test the hypothesis that B cells play a role in the pathophysiology of dermatomyositis (DM) by examining the effect of B cell depletion in patients with symptomatic DM. Patients were treated with rituximab, a CD20+ B cell-depleting monoclonal antibody. **METHODS:** This was an open-label uncontrolled pilot trial in 7 adult patients with DM, 6 of whom had longstanding illness that was responding inadequately to a number of currently available immunosuppressive agents. All patients received 4 intravenous infusions of rituximab given at weekly intervals. Patients were followed up for up to 1 year without further treatment with rituximab. One patient was lost to followup. The principal efficacy outcome was muscle vital capacity, improved markedly in patients with these symptoms. Rituximab was well tolerated, with strength, measured by quantitative dynamometry. **RESULTS:** All 6 evaluable patients exhibited major clinical improvement, with muscle strength increasing over baseline by 36-113%. Maximal improvements in muscle strength occurred as early as 12 weeks after the initial infusion of rituximab. CD20+ B cells were effectively depleted in all patients by 12 weeks. Four patients experienced a return of symptoms that coincided with the return of B cells before the 52-week end point. Two patients maintained their increased muscle strength at 52 weeks, and 1 of these patients maintained this strength even after the return of B cells. Other symptoms of DM, including rash, alopecia, and reduced forced no treatment-related severe or serious adverse events during the observation period of this study. **CONCLUSION:** This small open-label study of DM patients treated with rituximab provided sufficiently encouraging results to justify a more formal evaluation of the value of B cell depletion therapy in the treatment of DM.

Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, Larroche C, Soubrier M, Bouillet L, Dougados M, Fain O, Farge D, Kyndt X, Lortholary O, Masson C, Moura B, Remy P, Thomas T, Wendling D, Anaya JM, Sibilia J, Mariette X. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun; 64(6):913-20.

OBJECTIVE: To assess the tolerance and efficacy of rituximab in patients with various autoimmune diseases seen in daily rheumatological practice. **METHODS:** 866 rheumatology and internal medicine practitioners were contacted by e-mail to obtain the files of patients treated with rituximab for systemic autoimmune diseases. Patients with lymphoma were analysed if the evolution of the autoimmune disease could be evaluated. **RESULTS:** In all, 43 of 49 cases could be analysed, including 14 with rheumatoid arthritis (RA), 13 with systemic lupus erythematosus (SLE), six with primary Sjogren's syndrome (pSS), five with systemic vasculitis, and five with other autoimmune diseases. Rituximab was prescribed for lymphoma in two patients with RA and two with pSS. In the 39 other cases, rituximab was given because of the refractory character of the autoimmune disease. The mean follow up period was 8.3 months (range 2 to 26). There were 11 adverse events in 10 patients and treatment had to be discontinued in six. Efficacy was observed in 30 patients (70%): RA 11, SLE 9, pSS 5, vasculitis 2, antisynthetase syndromes 2, sarcoidosis 1. The mean decrease in corticosteroid intake was 9.5 mg/d (range 0 to 50) in responders. Seven patients experienced relapse after mean 8.1 months (5 to 15). Three patients died because of refractory autoimmune disease. **CONCLUSIONS:** Despite absence of marketing authorisation, rituximab is used to treat various refractory autoimmune diseases in daily rheumatological practice. This study showed good tolerance and short term clinical efficacy, with marked corticosteroid reduction in patients with SLE, pSS, vasculitis, and polymyositis.

Arlet JB, Dimitri D, Pagnoux C, Boyer O, Maisonobe T, Authier FJ, Bloch-Queyrat C, Goulvestre C, Heshmati F, Atassi M, Guillevin L, Herson S, Benveniste O, Mouthon L. Marked efficacy of a therapeutic strategy associating prednisone and plasma exchange followed by rituximab in two patients with refractory myopathy associated with antibodies to the signal recognition particle (SRP). *Neuromuscul Disord*. 2006 May;16(5):334-6.

We report two patients with myopathy associated with anti-signal recognition particle Ab, refractory to conventional therapy, who were treated with prednisone and plasma exchange, followed by rituximab. A marked response was observed in both patients, with partial to complete recovery of muscle strength, which was sustained.

Lambotte O, Kotb R, Maigne G, Blanc FX, Goujard C, Delfraissy JF. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *J Rheumatol.* 2005 Jul;32(7):1369-70.

We describe the effectiveness of rituximab, an anti-B lymphocyte monoclonal antibody, in a case of refractory polymyositis with interstitial pulmonary disease and anti-Jo-1 autoantibody (antisynthetase syndrome). Rituximab was well tolerated, and its efficacy in inflammatory myositis should be evaluated.

Chiappetta N, Steier J, Gruber B. Rituximab in the treatment of refractory dermatomyositis. *J Clin Rheumatol.* 2005 Oct; 11(5):264-6

Dermatomyositis is an inflammatory myopathy characterized by muscle weakness and inflammation. In contrast to polymyositis and inclusion body myositis, humoral immune mechanisms appear to contribute to the pathogenesis of dermatomyositis. A 56-year-old man with dermatomyositis resistant to conventional therapies was treated with 6 weekly infusions of the anti-CD-20 monoclonal antibody, rituximab, at a dosage of 100 mg/m in addition to other agents. The patient demonstrated a remarkable clinical response as indicated by an increase in muscle strength and a decline in creatine kinase enzymes. B-cell depletion therapy with rituximab used alone or in combination with other immunosuppressive therapies may be a viable option in patients with dermatomyositis as well as other autoimmune diseases refractory to current therapies.

- **Myosites à inclusion**

Les myosites à inclusions sont les myopathies inflammatoires les plus fréquentes au-delà de 50 ans. Elles évoluent spontanément vers une aggravation lente et progressive. Elles sont résistantes à la corticothérapie et ne répondent que rarement aux immunosuppresseurs.

On ne retrouve pas de données bibliographiques dans la littérature scientifique évaluant l'effet du rituximab dans cette pathologie.

- **Myasthénies réfractaires**

La myasthénie est une maladie de la jonction neuromusculaire de type auto-immun. Les auto-anticorps se fixent aux récepteurs post-synaptiques de l'acétylcholine et altèrent la transmission de l'influx nerveux. La prévalence de la myasthénie est de 43 à 64 cas par million et l'incidence de 2 à 5 cas/an/million. On observe 2 pics de fréquence de la maladie, l'un avant 35 ans avec une nette prédominance féminine et l'autre après 50 ans.

Une myasthénie peut être considérée comme étant réfractaire aux traitements conventionnels en cas d'échec à au moins un traitement de première intention par prednisone, azathioprine, méthotrexate, cyclophosphamide, cyclosporine, IgIV et/ou échanges plasmatiques. L'échec est défini comme une absence d'amélioration et/ou dégradation des paramètres évalués conduisant le clinicien à réintroduire d'autres traitements.

Les données scientifiques du rituximab dans les myasthénies réfractaires sont insuffisantes avec 3 cas publiés. Une étude à promotion institutionnelle évaluant le rituximab dans les myasthénies réfractaires doit débiter à la Pitié-Salpêtrière.

Bibliographie

1. Gajra A, Vajpayee N, Grethlein SJ. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2004 Oct; 77(2):196-7.
2. Takagi K, Yoshida A, Iwasaki H, Inoue H, Ueda T. Anti-CD20 antibody (Rituximab) therapy in a myasthenia gravis patient with follicular lymphoma. *Ann Hematol.* 2005 Aug; 84(8):548-50.

3. Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, Rodriguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. J Pediatr. 2003 Nov; 143(5):674-7.

Résumé-abstract

Gajra A, Vajpayee N, Grethlein SJ. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. Am J Hematol. 2004 Oct;77(2):196-7.

Myasthenia gravis is a B-cell-mediated autoimmune neuromuscular disorder characterized by weakness and fatigability of skeletal muscles. The underlying defect is an autoantibody-mediated attack on the acetylcholine receptors (AChRs) at the neuromuscular junction. Rituximab is a genetically engineered chimeric murine/human monoclonal antibody indicated for treatment of patients with low-grade or follicular, CD20-positive, B-cell non-Hodgkin lymphoma. Based on its potential for elimination of auto-reactive B-cell clones, rituximab may have a role in the management of some autoimmune disorders. We report a patient with B-cell, follicular non-Hodgkin lymphoma and a long-standing history of myasthenia gravis and the favorable impact of rituximab on both disorders.

Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, Rodriguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. J Pediatr. 2003 Nov;143(5):674-7.

We report the successful use of anti-CD20 therapy in a child with refractory myasthenia gravis (MG), an antibody-mediated autoimmune disease, who did not respond to conventional therapy. After initiation of anti-CD20 therapy, clinical improvement (muscular strength, pulmonary function) was observed.

• **Syndrome de Gougerot-Sjögren sévère avec manifestations systémiques**

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie d'origine auto-immune touchant les glandes exocrines. Si, dans la majorité des cas, l'atteinte est bénigne (« syndrome sec ») et le traitement essentiellement symptomatique, il existe également des formes systémiques rares et graves (*fibrose intersticielle diffuse résistante à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs, vascularite cérébrale avec présentation pseudo-psychiatrique...*). La prévalence du syndrome de Gougerot-Sjögren est estimée entre 1 et 3%. C'est une des maladies auto-immunes systémiques les plus fréquentes après la polyarthrite rhumatoïde. Il n'existe aucun traitement de fond validé dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Une étude rétrospective de faible niveau de preuve (Seror, 2007) a porté sur 16 patients, dont 5 ayant un lymphome (qui est une indication d'AMM pour le rituximab) a montré une amélioration clinique de 9 patients sur 11.

Une étude ouverte menée dans le cadre d'un PHRC à Brest (Devauchelle-Pensec, 2005) a évalué le rituximab en monothérapie chez des patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire actif. L'activité de la maladie était évaluée au moyen de 4 échelles visuelles analogiques (EVA) (0-100mm), qui mesuraient l'activité globale, l'asthénie, l'intensité douloureuse et le syndrome sec. Les patients inclus devaient présenter un score > 50 mm pour au moins 2 des 4 échelles. A 12 semaines, après 2 doses de rituximab (375 mg/m²), une amélioration subjective du syndrome sec, ce qui est fréquent dans le syndrome de Gougerot-Sjögren où la composante psychologique est importante, a été observée mais sans amélioration clinique objective (test de Schirmer, taux basal du flux salivaire). Pour l'unique patient qui présentait une atteinte pulmonaire à l'inclusion, une rémission rapide et complète a été obtenue après traitement. L'étude n'a pas été publiée.

D'autres séries de cas publiées ont également montré une amélioration clinique subjective du syndrome de Gougerot-Sjögren après traitement par rituximab (Pijpe, 2005 ; Gottenberg, 2005). Cependant la population pouvant être traitée est mal définie, la sévérité de la maladie n'est pas précisée et les éléments d'efficacité sont peu clairs. La seule étude potentiellement intéressante (Voulgaris 2004) semble montrer une amélioration de la neuropathie, mais repose sur 4 cas

Un PHRC est actuellement en cours : Etude TEAR: tolérance et efficacité du rituximab dans le Syndrome de Sjögren. Etablissement promoteur CHU de Brest, investigateur principal : Pr SARAUX.

Effet du rituximab dans le syndrome de Gougerot-Sjögren

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Seror (2007)	<p>Rétrospective n=16</p> <p>Patientes ayant des complications systémiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - lymphome (n=5) - atteinte pulmonaire avec polysynovite (n=2) - polysynovite sévère (n=2) - cryoglobulinémie (n=5) - thrombocytopénie (n=1) - mononeuropathie (n=1) 	<p>Rituximab: 375mg/m²/sem pdt 4 semaines</p> <p>Pré Rituximab: +prednisone + clemastine</p>	14.5 mois [2-48]	Amélioration clinique et biologique	<p><u>Effet sur les lymphomes:</u> Rémission clinique complète : n=4/5</p> <p><u>Effet sur les signes systémiques :</u> Amélioration clinique : n=9/11</p> <p>. <i>cryoglobulinémie</i> : disparition de l'atteinte cutanée n=5/5</p> <p>. <i>polysynovite, atteinte pulmonaire ou rénale</i> rémission complète de l'atteinte articulaire n=1 amélioration de l'atteinte pulmonaire, ou rénale ou articulaire n= 3</p> <p>. <i>mononeuropathie</i> amélioration n=1</p> <p>. <i>atteinte glandulaire</i> amélioration n=3</p> <p><u>Effet biologique</u> ↓ lymphocytes B (n=14/15) avec re-augmentation chez 3 patients à 9, 16 et 18 mois</p> <p>↓ VS et CRP</p> <p>↓ facteur rhumatoïde avec disparition chez 5 patients</p>
Pijpe (2005)	<p>Série de cas n=15</p> <p>Sjögren primaire associé à un lymphome MALT (n=7)</p>	<p>Rituximab: 375mg/m²/sem pdt 4 semaines</p> <p>Pré Rituximab: + prednisone + clemastine</p>	12 sem	<p>Evaluation à l'inclusion, à S5 et S12 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fonction salivaire - fonction lacrymale - subjective par le patient (EVA, MFI, SF-36⁴) - gradation lymphome MALT à S12 	<p><u>RC^o lymphome MALT:</u> n=3/7 ; Aggravation : n=1/7</p> <p><u>Fonction salivaire :</u> - sécrétion totale : non modifiée - ↑ sécrétion sous-mandibulaire et sous-linguale</p> <p><u>Fonction lacrymale :</u> - ↑ score Rose Bengal</p> <p><u>Evaluation subjective :</u> amélioration significative de la sécheresse buccale diurne et nocturne, et de la dysphagie chez 7 patients ayant un Sjögren sans</p>

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
					lymphome de MALT Arrêt prématuré pour EI : n=3/15 (tableau fièvre + arthrite + myalgies graves)
Devauchelle-Pensec (2005)	Série de cas n=16 Sjögren primaire <i>Abstract</i>	Rituximab: 375 mg/m ² /sem pdt 2 semaines	12 sem	Examen clinique Biologie Qualité de vie Sécheresse oculaire et buccale Echo-doppler glandes salivaires	- <u>Amélioration subjective du syndrome sec et de l'asthénie</u> - <u>Pas d'amélioration objective du syndrome sec</u> (test Schirmer, taux basal du flux salivaire) - Rémission manifestations pulmonaires : n=1/1 - Taux autoAc non modifiés
Gottenberg (2005)	Série de cas n=6	Rituximab: 375mg/m ² /sem pdt 2 à 4 semaines	6 à 11 mois	- Symptômes extra-glandulaires - EVA sécheresse et asthénie - AutoAc anti-SSA et anti-SSB	- Amélioration symptômes extra-exocrines : n=5/6 - ↓ scores EVA sécheresse et asthénie - ↓ corticothérapie n= 5/6 - Persistance des auto-Ac
Voulgarelis (2004)	Série de cas n=4 Sjögren associé à un LNH agressif à cellules B (+cryoglobulinémie mixte type II n=3)	Rituximab: 375mg/m ² à chaque premier jour de cycle CHOP ; 8 cycles CHOP au total.	10 à 23 mois	- <u>RC lymphome</u> - Manifestations systémiques (neuropathie, lymphadénopathies, purpura, anémie, arthralgies) - Titres ANA, autoAc anti-SSA et anti-SSB	- <u>RC lymphome</u> : n=4/4 - Disparition cryoglobulinémie (n=3/3) et purpura (n=3/3) ; amélioration neuropathie (n=2/2). - Titres ANA et autoAc non modifiés

EVA: échelle visuelle analogique mesurant la sécheresse buccale et oculaire ;
MFI: Multidimensional Fatigue Inventory : échelle comprenant 20 items évaluant l'asthénie et validée pour le syndrome de Sjögren (plus le score est élevé, plus l'asthénie est importante) ;
SF-36 : questionnaire mesurant la qualité de vie (un score élevé reflète un bon niveau de qualité de vie) ;
titre ANA : anticorps antinucléaire ;
RC : rémission complète.

Bibliographie

- Seror R, Sorde C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, Candon S, Le Guern V, Aouba A, Sibilia J, Gottenberg JE, Mariette X. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, Mar 2007; 66: 351 – 357
- Devauchelle-Pensec V., Morvan J., Pennec Y., Pers J.O., Jamin C, Jousse-Joulin S., Roudaut A., Cochener B., Quintin-Roué I., Renaudineau Y., Youinou P., Saraux A. Rituximab (anti-CD20) in the treatment of primary Sjögren's syndrome (PSS): Results of an open label study (PHRC Brest 2003).
- Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, Larroche C, Soubrier M, Bouillet L, Dougados M, Fain O, Farge D, Kyndt X, Lortholary O, Masson C, Moura B, Remy P, Thomas T, Wendling D, Anaya JM, Sibilia J, Mariette X; Club Rheumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun; 64(6):913-20.
- Harner KC, Jackson LW, Drabick JJ. Normalization of anticardiolipin antibodies following rituximab therapy for marginal zone lymphoma in a patient with Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Oct; 43(10):1309-10.
- Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, Vissink A, Kallenberg CG, Bootsma H. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep; 52(9):2740-50.
- Ring T, Kallenberg M, Praetorius J, Nielsen S, Melgaard B. Successful treatment of a patient with primary Sjogren's syndrome with Rituximab. *Clin Rheumatol*. 2005 Nov 8; 1.

7. Voulgarelis M, Giannouli S, Anagnostou D, Tzioufas AG. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (CHOP) for Sjogren's syndrome-associated B-cell aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Aug; 43(8):1050-3.

Résumé-abstract

Seror R, Sorde C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, Candon S, Le Guern V, Aouba A, Sibilia J, Gottenberg JE, Mariette X. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, Mar 2007; 66: 351 – 357

Objective: To investigate the safety and efficacy of rituximab (RTX) for systemic symptoms in patients with primary Sjögren's syndrome (pSS), and changes in B cell biomarkers. **Patients and methods:** The records of 16 patients with pSS according to the American European consensus group criteria were reviewed retrospectively. **Results:** Patients, all women, had a median age of 58.5 (range 41–71) years and a disease duration of 9.5 (range 0–25) years. RTX was prescribed for lymphoma (n = 5), refractory pulmonary disease with polysynovitis (n = 2), severe polysynovitis (n = 2), mixed cryoglobulinaemia (n = 5), thrombocytopenia (n = 1) and mononeuritis multiplex (n = 1). The median follow-up duration was 14.5 (range 2–48) months. Three patients experienced adverse events, including one mild serum sickness-like reaction with the presence of human antichimeric antibodies. Efficacy of treatment was observed in 4 of 5 patients with lymphomas and in 9 of 11 patients with systemic involvement. Dryness was improved in only a minority of patients. Corticosteroid dose was reduced in 11 patients. RTX induced decreased rheumatoid factor, α -globulin and β 2-microglobulin levels, and the level of B cell activating factor of the tumour necrosis factor family (BAFF) increased concomitantly with B cell depletion. Five patients were re-treated, with good efficacy and tolerance, except for one with probable serum sickness-like reaction. **Conclusion:** This study shows good efficacy and fair tolerance of RTX for systemic features. In addition, RTX allows for a marked reduction in corticosteroid use. Except for BAFF, the level of which increases, serum B cell biomarker levels decrease after taking RTX. Controlled trials should be performed to confirm the efficacy of RTX in pSS.

Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, Vissink A, Kallenberg CG, Bootsma H. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2740-50.

OBJECTIVE: To investigate the safety and efficacy of B cell depletion treatment of patients with active primary Sjogren's syndrome of short duration (early primary SS) and patients with primary SS and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma (MALT/primary SS). **METHODS:** Fifteen patients with primary SS were included in this phase II trial. Inclusion criteria for the early primary SS group were B cell hyperactivity (IgG >15 gm/liter), presence of autoantibodies (IgM rheumatoid factor, anti-SSA/SSB), and short disease duration (<4 years). Inclusion criteria for the MALT/primary SS group were primary SS and an associated MALT-type lymphoma (Ann Arbor stage IE) localized in the parotid gland. Patients were treated with 4 infusions of rituximab (375 mg/m²) given weekly after pretreatment with prednisone (25 mg) and clemastine. Patients were evaluated, using immunologic, salivary/lacrimal function, and subjective parameters, at baseline and at 5 and 12 weeks after the first infusion. **RESULTS:** Significant improvement of subjective symptoms and an increase in salivary gland function was observed in patients with residual salivary gland function. Immunologic analysis showed a rapid decrease of peripheral B cells and stable levels of IgG. Human anti-chimeric antibodies (HACAs) developed in 4 of 15 patients (27%), all with early primary SS. Three of these patients developed a serum sickness-like disorder. Of the 7 patients with MALT/primary SS, complete remission was achieved in 3, and disease was stable in 3 and progressive in 1. **CONCLUSION:** Findings of this phase II study suggest that rituximab is effective in the treatment of primary SS. The high incidence of HACAs and associated side effects observed in this study needs further evaluation.

Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, Larroche C, Soubrier M, Bouillet L, Dougados M, Fain O, Farge D, Kyndt X, Lortholary O, Masson C, Moura B, Remy P, Thomas T, Wendling D, Anaya JM, Sibilia J, Mariette X; Club Rheumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun;64(6):913-20.

OBJECTIVE: To assess the tolerance and efficacy of rituximab in patients with various autoimmune diseases seen in daily rheumatological practice. **METHODS:** 866 rheumatology and internal medicine practitioners were contacted by e-mail to obtain the files of patients treated with rituximab for systemic autoimmune diseases. Patients with lymphoma were analysed if the evolution of the autoimmune disease could be evaluated. **RESULTS:** In all, 43 of 49 cases could be analysed, including 14 with rheumatoid arthritis (RA), 13 with systemic lupus erythematosus (SLE), six with primary Sjogren's syndrome (pSS), five with systemic vasculitis, and five with other autoimmune diseases. Rituximab was prescribed for lymphoma in two patients with RA and two with pSS. In the 39 other cases, rituximab was given because of the refractory character of the autoimmune disease. The

mean follow up period was 8.3 months (range 2 to 26). There were 11 adverse events in 10 patients and treatment had to be discontinued in six. Efficacy was observed in 30 patients (70%): RA 11, SLE 9, pSS 5, vasculitis 2, antisynthetase syndromes 2, sarcoidosis 1. The mean decrease in corticosteroid intake was 9.5 mg/d (range 0 to 50) in responders. Seven patients experienced relapse after mean 8.1 months (5 to 15). Three patients died because of refractory autoimmune disease. **CONCLUSIONS:** Despite absence of marketing authorisation, rituximab is used to treat various refractory autoimmune diseases in daily rheumatological practice. This study showed good tolerance and short term clinical efficacy, with marked corticosteroid reduction in patients with SLE, pSS, vasculitis, and polymyositis.

Ring T, Kallenbach M, Praetorius J, Nielsen S, Melgaard B. Successful treatment of a patient with primary Sjogren's syndrome with Rituximab. *Clin Rheumatol*. 2005 Nov 8; 1.

We report the course of a 55-year-old woman, the first patient with primary Sjogren's syndrome and distal renal tubular acidosis but without lymphoma to be treated with B-cell depletion using Rituximab. Rapidly after B-cell depletion, remarkable improvement in xerostomia occurred, while serological findings and tubular acidosis have been unchanged. In labial salivary gland biopsy, lymphocyte infiltration and particularly CD20-positive cells decreased strikingly. Aquaporin 1 (AQP-1) expression in myoepithelial cells was very low before treatment and increased noticeably. Apical AQP-5 in acinus cells likewise increased following Rituximab. In contrast, basolateral NKCC1 was expressed at unchanged intensity before and following Rituximab. The improvement has been sustained and still is most gratifying 10 months after treatment. B-cell depletion may be effective treatment in Sjogren's syndrome. Likewise, it may now be possible to separate the immunologic phenomena in Sjogren's syndrome from the consequences of prolonged hyposalivation when studying the pathophysiology of xerostomia.

Voulgarelis M, Giannouli S, Anagnostou D, Tzioufas AG. Combined therapy with rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (CHOP) for Sjogren's syndrome-associated B-cell aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Aug;43(8):1050-3.

OBJECTIVE: To determine the safety and therapeutic response of a regimen consisting of cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone (CHOP) plus rituximab in patients with Sjogren's syndrome (SS) and aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). **METHODS:** Four SS patients with aggressive marginal zone NHL were enrolled in this trial. All patients were classified according to the newly proposed revised European-American classification of lymphoid neoplasms. Three out of four patients also had mixed cryoglobulinaemia (MC) of type II. They were treated every 3 weeks for eight cycles of CHOP. Patients also received rituximab, at a dose of 375 mg per square metre, on day 1 of each of the eight cycles of CHOP. Four weeks after completion of the eighth course of CHOP plus rituximab and every 6 months thereafter, patients were re-evaluated for response. **RESULTS:** Complete remission of lymphoma was achieved in all four patients. The lymphoma patients remained in remission for a period of 23, 15, 12 and 10 months respectively, while certain signs and symptoms of MC type II (purpura, peripheral neuropathy and arthralgias) significantly improved with treatment. In addition, the titres of circulating cryoglobulins and RF decreased, while C4 levels returned to normal. **CONCLUSION:** CHOP plus rituximab was well tolerated and proved effective in SS patients with aggressive NHL. Our observations may warrant a larger controlled trial to assess the effectiveness of this regimen in such patients.

V. Devauchelle-Pensec, J. Morvan¹, Y. Pennec, J. O. Pers, C. Jamin, S. Jousse-Joulin, A. Roudaut, B. Cochener, I. Quintin-Roué, Y. Renaudineau, P. Youinou³ A. Saraux. Rituximab (anti-CD20) in the treatment of primary Sjögren's syndrome (PSS): Results of an open label study (PHRC Brest 2003)

BACKGROUND: Current pharmacology treatments for primary Sjögren's syndrome (pSS) have been unsuccessful on symptoms and have no impact on its course. B lymphocyte depletion has recently emerged as a promising treatment of autoimmune diseases. **OBJECTIVES:** To investigate the safety and efficacy of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) without corticosteroid adjunction in the treatment of patients with active pSS, we conducted an open label study. **Methods:** 16 patients with pSS received Rituximab infusions (375mg/m²) at weeks 0 and 1 and were followed up for 12 weeks. All patients fulfilled the new American-European consensus group criteria for pSS and had an active disease as assessed by values >50 mm on 2 of 4 visual analog scales (VAS) (0-100 mm) that evaluated global activity of the disease, fatigue, global pain, and dryness. They underwent exhaustive, standardized evaluations included clinical examination, biologic parameters, objective dry mouth and dry eye evaluation, histological parameters, ultrasonographic evaluation (ultrasound and Doppler) of tender points and salivary gland, and quality of life assessments. **RESULTS:** Infusions were well tolerated, excepted for one patient who presented an infusion-reaction who rapidly resolved with a lower speed of infusion. A second patient experienced 7 days after the second infusion arthralgia and purpura. At week 12, all patients had a complete depletion in CD20. Different subjective parameters including fatigue and dryness were improved (p<0.05). There was no difference in objective evaluation of the dryness (Schirmer test, unstimulated salivary flow rate) but Doppler waveform analysis of salivary glands showed significant differences. One patient had pulmonary manifestations at week 0 which rapidly and completely disappeared after treatment. We did not observe any modification in autoantibodies levels. **CONCLUSION:**

Although from a small, open-label study, these results suggest that Rituximab holds promise for treating pSS and we conclude that: (1) Low doses of Rituximab promoted an acute and complete CD20 depletion in the serum. (2) Low dose Rituximab infusions are well tolerated without corticosteroid in pSS (3) Pulmonary manifestations of pSS could respond successfully to Rituximab (4) Patients had a statistically significant favorable response in subjective criteria such as fatigue and dryness. Larger, controlled studies are needed.

- **Hémophilie avec inhibiteurs en échec de tolérance immune**

Il n'existe pas de données d'efficacité concernant l'utilisation du rituximab dans l'hémophilie avec inhibiteurs en échec de tolérance immune.

- **Traitement préventif et curatif du rejet de greffe cardiaque**

Traitement curatif du rejet de greffe cardiaque

Le rejet humoral en transplantation cardiaque est une pathologie rare, qui touche moins de 50 patients en France chaque année.

La littérature concernant l'utilisation du rituximab repose sur 4 publications de cas rapportés sur l'utilisation du rituximab dans le traitement de rejet aigu et humoral.

- La première observation est un cas historique publié par Aranda en 2002.

- De façon anecdotique, un deuxième cas publié par Baran en 2004; fait état de l'efficacité du rituximab dans le traitement d'un rejet humoral survenant deux ans après transplantation réversible après une dose de rituximab.

- Un cas publié par Garrett en 2002 fait état d'un patient traité pour un rejet vasculaire par rituximab après efficacité de la plasmaphérèse.

- La quatrième publication est de ce même auteur (Garrett, 2005). Elle fait état de 8 patients présentant un rejet à médiation humorale sur 53 patients transplantés sur la même période et traités par 375 mg/m² de surface corporelle par semaine de rituximab pendant 4 semaines, soit une incidence de rejet humoral de 15%. Un patient a été traité deux fois pour récurrence de rejet humoral à 15 mois. Le délai entre la transplantation et la survenue de rejet humoral était de 6 mois à 51 mois, pour les 8 patients. La chute moyenne de la fraction d'éjection ventriculaire gauche était d'environ 50% de la valeur de référence avec une récupération quasi *ad integrum* après traitement par rituximab. L'évolution des patients a été satisfaisante avec notamment une très faible incidence de maladie vasculaire du greffon puisqu'un seul patient (celui qui a présenté les 2 épisodes) a présenté une maladie vasculaire du greffon alors que l'on sait que les rejets à médiation humorale représentent un facteur de risque important de survenue de maladie vasculaire du greffon. L'incidence des complications infectieuses au décours du traitement par rituximab a été habituelle de 0,25 infection par patient et par an c'est-à-dire comparable aux données de la littérature.

La faible incidence du rejet humoral ou du rejet mixte à composante humorale rend toute étude randomisée impossible, ce d'autant que les critères de diagnostic du rejet humoral ne sont pas standardisés même si la détection de l'expression de C4d sur les biopsies constitue une avancée considérable dans le diagnostic du rejet humoral. Cependant, la sensibilité de ce test est comprise entre 31 et 81 %.

Le niveau de preuve du rituximab dans le traitement curatif du rejet de greffe cardiaque est faible. Compte tenu du degré d'extrême urgence de la situation, la prescription de rituximab ne peut être formellement exclue en sauvetage d'un rejet humoral en association aux immunoglobulines IV et/ou aux échanges plasmatiques, avec une incertitude sur la durée du traitement et notamment le nombre d'injections, soit 4 injections de façon similaire au « protocole lymphome » alors que dans une étude une seule injection s'est avérée suffisante. Cette situation est exceptionnelle.

Effet du rituximab dans le traitement curatif du rejet de greffe cardiaque

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Garrett (2002)	Cas clinique n=1	Rituximab : 375 mg/m ² (750mg au total) pdt 4 sem	1 an	FEVG Biopsies greffon	- FEVG de 0.30 pré-tt à 0.60 post-tt - Biopsies dans l'année post-tt : pas de rejet humoral, rejet cellulaire grade 0 à 1A <u>Tolérance</u> : Toxoplasmose à 1 an post-tt
Garrett (2005)	Série de cas n=8	Rituximab : 375 mg/m ² /sem pdt 4 sem	4 à 42 mois (15 mois en moyenne)	Biopsie greffon cardiaque 1 à 2 sem post-tt FEVG Coronarographie pour 6 patients	- FEVG : de 43% lors du rejet à 53% post-tt - Biopsie : négativation du marquage IgG et C' - Coro : pas de modification pour 5 patients ; coronaropathie post-rejet ayant nécessité angioplastie avec stent à 6 mois post-tt et décès à 21 mois post-tt (n=1) - Décès : n=1 <u>Tolérance</u> : - Toxoplasmose pulmonaire : n=1 (11 mois d'hospitalisation) + infection urinaire - Sepsis sur PNA à 2 sem post-tt : n=1 - Sternite à 11 mois post-tt : n=1 - Cancer pulm avec métas osseuses à 20 mois post-tt
Aranda (2002)	Cas clinique n=1 Rejet mixte humoral et cellulaire	Rituximab: 375 mg/m ² /sem pdt 4 sem	1 an	Biopsie greffon à 1 an FEVG Coronarographie	- Biopsie à 1 an : pas de rejet humoral, rejet cellulaire modéré - FEVG normale - coro normale à 9 mois <u>Tolérance</u> : Pas d'infection virale ni bactérienne
Baran (2004)	Cas clinique n=1	Rituximab dose unique à 375 mg/m ²	2 ans	Biopsie greffon Coronarographie à 1an	- Biopsie J10 post-rituximab: pas de rejet humoral, rejet cellulaire modéré - Coronarographie à 1 an normale - Pas de récurrence de rejet <u>Tolérance</u> : ?

Traitement préventif du rejet de greffe cardiaque

Aucune étude randomisée n'a évalué l'effet du rituximab chez le patient hyperimmunisé ou immunisé en vue d'une transplantation cardiaque, bien que ce type d'étude soient possibles et envisageables.

Néanmoins, en pratique, le rituximab est actuellement utilisé dans le protocole de désimmunisation anti-HLA en pré-transplantation après échec des immunoglobulines à haute dose. La prise en charge de ces patients doit se faire dans les plus brefs délais pour que le patient ait le maximum de chance

d'être désensibilisé afin d'être transplanté dans une fenêtre immunologique favorable pour éviter la mise en place d'une assistance circulatoire pouvant induire ou aggraver par elle-même l'hyperimmunisation. Cette prise en charge doit se justifier au cas par cas dans le dossier médical du patient.

Effet du rituximab dans la prévention du rejet de greffe cardiaque

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Bucin (2006)	Cas clinique n=1 -D/R : A/O - AC antiHLA spécifiques du donneur +	Rituximab 375 mg/m ² + MMF, FK506, prednisone, + Ig IV + immuno- adsorption	2 ans	Survenue de rejet Titre Ac anti-A Titre Ac anti-HLA spécifiques du donneur	- Pas de rejet hyperaigu -Titre Ac anti-HLA spécifiques du donneur : ↓ de 128 à 16 post-tt - Titre Ac-anti A1 : ↓ de 256 à 0 post-tt - Crossmatch : toujours positif à 6 mois ; test de lymphocytotoxicité non modifié à 6 mois - Titre Ac anti-HLA DQ3 fortement réactifs Titre Ac anti-HLA DR4 et B62 : négativation Titre Ac anti-HLA A24 : diminution IgM anti-A1: disparition à 1 an ; IgG anti-A1 : persistance à faible titre (de 1 à 2)

Bibliographie

1-Garrett HE Jr, Groshart K, Duvall-Seaman D, Combs D, Suggs R Treatment of humoral rejection with rituximab. Ann Thorac Surg. 2002 Oct;74(4):1240-2

2-Aranda JM Jr, Scornik JC, Normann SJ, Lottenberg R, Schofield RS, Pauly DF, Miles M, Hill JA, Sleasman JW, Skoda-Smith S. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy for acute cardiac humoral rejection: a case report. Transplantation. 2002 Mar 27;73(6):907-10.

3-Baran DA, Lubitz S, Alvi S, Fallon JT, Kaplan S, Galin I, Correa R, Courtney MC, Chan M, Spielvogel D, Lansman SL, Gass AL. Refractory humoral cardiac allograft rejection successfully treated with a single dose of rituximab. Transplant Proc. 2004 Dec; 36(10):3164-6.

4-Garrett HE Jr, Duvall-Seaman D, Hellsley B, Groshart K. Treatment of vascular rejection with rituximab in cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2005 Sep; 24(9):1337-42.

5-Heart transplantation across antibodies against human leukocyte antigen and ABO-post-transplant follow-up of donor reactive antibodies. Bucin D, Johansson S, Lindberg LO. Xenotransplantation. 2006 Mar;13(2):101-4.

Résumé-abstract

Garrett HE Jr, Groshart K, Duvall-Seaman D, Combs D, Suggs R. Treatment of humoral rejection with rituximab. Ann Thorac Surg. 2002 Oct;74(4):1240-2.

Humoral vascular rejection is a B cell-mediated production of immunoglobulin G antibody against the transplanted organ. Available treatments of vascular rejection offer limited success, and chronic manifestations of vascular rejection require retransplantation. On the basis of the mechanism of action of rituximab, we successfully treated 1 patient with vascular rejection refractory to plasmapheresis with this drug without major toxicity.

Aranda JM Jr, Scornik JC, Normann SJ, Lottenberg R, Schofield RS, Pauly DF, Miles M, Hill JA, Sleasman JW, Skoda-Smith S. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy for acute cardiac humoral rejection: a case report. *Transplantation*. 2002 Mar 27;73(6):907-10.

Humoral or antibody-mediated rejection in cardiac transplant recipients is mediated by donor-specific cytotoxic antibodies and is histologically defined by linear deposits of immunoglobulin and complement in the myocardial capillaries. Antibody-mediated rejection often is accompanied by hemodynamic compromise and is associated with reduced long-term graft survival. Standard immunosuppression, designed to target T cell immune function, is largely ineffective against this B cell-driven process. Current treatment options for humoral rejection are limited by a lack of specific anti-B cell therapies. We present the case of a 50-year-old woman with hemodynamically significant humoral rejection resistant to steroids, cyclophosphamide, and plasmapheresis who responded to the addition of anti-CD20 monoclonal antibody therapy (rituximab). One year posttransplant, the patient is rejection-free, with normal left ventricular systolic function and coronary arteries.

Baran DA, Lubitz S, Alvi S, Fallon JT, Kaplan S, Galin I, Correa R, Courtney MC, Chan M, Spielvogel D, Lansman SL, Gass AL. Refractory humoral cardiac allograft rejection successfully treated with a single dose of rituximab. *Transplant Proc*. 2004 Dec; 36(10):3164-6.

Despite improvements in immunosuppression over the last two decades, the risk of allograft rejection is still high in the early postoperative period. Cellular rejection accounts for the majority of these episodes. However, humoral rejection is a distinct phenomenon that carries a high rate of graft loss and mortality. The currently available treatments for this serious clinical problem include anti-lymphocyte antibodies, immune globulin infusions, as well as plasmapheresis, all of which have limitations. We describe a case of refractory humoral cardiac rejection successfully treated with a single dose of rituximab (375 mg/m²). No further episodes occurred with 2 years of follow-up.

Garrett HE Jr, Duvall-Seaman D, Helsley B, Groshart K. Treatment of vascular rejection with rituximab in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Sep; 24(9):1337-42.

BACKGROUND: Vascular rejection is the B-cell-mediated production of immunoglobulin G (IgG) antibody against the transplanted heart. The currently available treatments for vascular rejection have had limited success, and chronic manifestations of vascular rejection require re-transplantation. Rituximab is a monoclonal antibody directed against the CD20 receptor of B-lymphocytes, which is approved for treatment of lymphoma. **METHODS:** Vascular rejection was defined as positive immunofluorescent endomyocardial biopsy staining for IgG and complement, 25% reduction in left ventricular ejection fraction (LVEF) from baseline, and absence of cellular rejection. Over the last 3 years, 8 patients with vascular rejection were treated with intravenous rituximab at a dose of 375 mg/m² per week for 4 weeks. **RESULTS:** All patients had normal LVEF post-transplant (average 58%), but developed left ventricular dysfunction (average decrease of 43%) associated with endomyocardial biopsy evidence of vascular rejection. Post-treatment, LVEF returned to baseline (average 53%) with complete resolution of immunofluorescent staining by endomyocardial biopsy. No patient suffered significant infection or drug-related complications. **CONCLUSIONS:** Rituximab is beneficial for treatment of vascular rejection. Further study is indicated to verify the safety, efficacy and mechanism of action of rituximab therapy for vascular rejection.

Bucin D, Johansson S, Lindberg LO. Heart transplantation across antibodies against human leukocyte antigen and ABO-post-transplant follow-up of donor reactive antibodies. *Xenotransplantation* 2006 Mar;13(2):101-4.

BACKGROUND: We have successfully performed heart transplantation despite the most unfavourable risk factors for graft and patient survival: the presence of a high level of antibodies (Abs) against the donor's human leukocyte antigens (HLA) class I/II and blood group A1 antigens. The present study concerns post-transplant follow-up and characterization of donor reactive antibodies (DRA). **METHODS:** Pre-transplant treatment consisted of mycophenolate mofetil (MMF), prednisolone, tacrolimus, intravenous immunoglobulin (IVIg), rituximab, protein-A immunoabsorption (PAIA) and per-operative plasma exchange. A standard triple-drug immunosuppressive protocol was used post-operatively. Abs were analyzed by the complement dependent cytotoxicity (CDC) test against donor and panel B/T cells and by flow cytometry (FlowPRA tests detecting isolated HLA class I/II antigens). Abs against the donor's erythrocytes were analyzed using a standard direct agglutination test for immunoglobulin M (IgM) Abs and a Bio-Rad AHG gel card test detecting IgG Abs and C3d. **RESULTS:** Pre-transplant treatment reduced Ab titers against the donor's lymphocytes from 128 to 16 and against the donor's blood group A1 antigen from 256 to 0. The patient was emergently transplanted with a heart from a blood group incompatible donor (A1 secretor to O). No hyperacute rejection was seen. DRA were present against all mismatched HLA class I and class II antigens at the time of transplantation; two of these DRA Abs disappeared within the first year post-transplant (anti-B62 and anti-DR4), one showed weakened reactivity (anti-A24) and one is still strongly reactive (anti-DQ3). The donor-specific CDC cross-match is still positive (titers 2 to 8). The level of panel reactive antibodies (PRA) remained unchanged from 6 months on post-transplant. Rising anti-A1 blood group Abs preceded the second rejection and were adsorbed by two blood group specific immunoabsorptions

(Glycosorb)-ABO) and remained at a low level. IgM anti-A1 blood group Abs disappeared at 1 yr post-transplant and IgG Abs are still reactive with blood group A1 erythrocytes but at low titers (1 to 2). **CONCLUSIONS:** The patient is clinically well 2 years after heart transplantation despite the constant persistence of donor reactive IgG Abs against blood group A1 and HLA-DQ antigens. The reactivity of DRA against other mismatched HLA antigens disappeared or weakened during the follow-up period

• Traitement préventif et curatif du rejet de greffe rénale

Dans le cadre d'une association aux IgIV et aux échanges plasmatiques, une triple prescription pourrait se justifier pour agir sur les éléments suivants :

- IgIV pour lutter contre les Ac présents,
- échanges plasmatiques pour éliminer les anticorps présents,
- rituximab pour inhiber la resynthèse d'anticorps.

Un PHRC dans la greffe rénale est actuellement en cours : Impact d'un traitement par le rituximab sur l'évolution des rejets aigus humoraux après transplantation rénale : CHU de Tours, Investigateur principal: Pr Lebranchu.

Aucun schéma posologique n'est défini. Par analogie avec les données publiées, une posologie de 375 mg/m² est habituellement retenue. La fréquence des injections n'est pas clairement définie et se situe au minimum à 2 et au maximum à 4 injections à une semaine d'intervalle.

Traitement préventif du rejet de greffe rénale

Il existe 2 types de situation :

- Le traitement préventif du rejet en cas de greffe rénale ABO incompatible. Cette situation ne saurait être prise en compte dans notre pays où la greffe ABO incompatible n'est pas autorisée. Elle est donc réglementairement inacceptable et il faut noter que la majorité des publications sur le sujet concerne cette situation.
- La réduction du taux d'anticorps anti-HLA chez des patients hyperimmunisés dont l'accès à la greffe est très difficile en transplantation cadavérique mais également en cas de greffe avec donneur vivant.

Le rationnel est qu'une déplétion B-lymphocytaire permettrait de réduire le taux d'anticorps et de permettre de négativer des crossmatch.

La seule étude publiée dans cette situation est une étude de phase 1 montrant qu'après une injection de rituximab, 7 patients sur 2 ont vu leur taux d'anticorps diminuer de façon plus ou moins importante ou ont vu disparaître certaines spécificités anti-HLA.

Sur ces seuls éléments, il semble difficile de recommander l'utilisation du rituximab en dehors d'un essai ou d'un protocole.

Par ailleurs, se posent les modalités de son association avec le traitement plus largement utilisé qui comporte des échanges plasmatiques, des immunoglobulines intra-veineuses et plus ou moins une splénectomie.

Effet du rituximab dans la prévention du rejet de greffe rénale

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Vieira (2004)	Essai phase I n=9 Ac anti HLA + Patients en attente de greffe rénale	Rituximab: - groupe 1 : n=3 ; 50 mg/m ² en dose unique - groupe 2 : n=3 ; 150 mg/m ² en dose unique ;	1 an	Marqueurs de surface cellulaires Test de lymphocytotoxicité	- Test de lymphocytotoxicité : inchangé : n=2/9 ; architecture de l'histogramme modifiée : n=5/9, - Négativisation du crossmatch : n=1

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
		- groupe 3 : n=3 ; 375 mg/m ²			- A J2 (par rapport à préRTX) : déplétion en cellules CD19+ (p<0.001) et en cellules CD20+ (p<0.001), <u>Tolérance</u> : Infection à histoplasmosse (n=1) + infections sur KT de dialyse (n=2), fièvre (n=1)

Traitement curatif du rejet de greffe rénale

La littérature fait état de 2 cas anecdotiques rapportés et d'une petite étude rétrospective de cohorte chez 27 patients. Ces 3 publications posent le même problème de la définition du rejet aigu vasculaire résistant au traitement classique associant corticoïdes, ATG (Anti-Thymocytes Globulin) ou OKT3 (muromonab).

- Alausa et al. publient un cas dans lequel, après 6 jours d'ATG, le rituximab a été introduit en même temps que l'OKT3. Il est donc impossible de savoir lequel de ces 2 médicaments a permis d'obtenir une amélioration.
- Dans l'étude de Lehnardt, le rituximab a été administré après bolus de corticoïdes puis ATG sans biopsie de contrôle réalisée après l'ATG. Il est donc impossible d'affirmer que c'est le rituximab qui a permis d'obtenir une amélioration
Par ailleurs, dans ce cas, un syndrome lympho-prolifératif est survenu dans les suites, justifiant la poursuite du rituximab.
- L'étude rétrospective de Becker chez 27 patients a étudié l'effet d'une injection de rituximab administrée en association à des corticoïdes, de l'ATG et des échanges plasmatiques. L'indication du rituximab n'était pas basée sur des critères histologiques mais sur des critères purement cliniques : une créatinémie qui ne diminuait pas dans les 48 h suivant le traitement conventionnel. Or d'une part, il est connu que le délai pour obtenir une amélioration de la fonction rénale peut dépasser 48 h sans autre intervention. D'autre part, concernant l'évolution à terme, il est noté 6 décès (22%) et en tout, 9 pertes de greffon (33%). Ces résultats ne semblent pas meilleurs que ceux obtenus dans la littérature avec le traitement conventionnel des rejets vasculaires.

Effet du rituximab dans le traitement curatif du rejet de greffe rénale

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Becker (2004)	Série de cas n=27	Rituximab 1 dose 375 mg/m ² + corticoïdes (n=24) +plasmaphérese et Ig anti-thymocyte (n=22)	605 jours +/-335.3	Créatininémie Survie du greffon	↓ créatininémie de 5.6 +/- 1.0 mg/dl lors du rejet à 0.95 +/-0.7 mg/dl pour les 24 répondeurs Perte du greffon : n=3 <u>Tolérance</u> : - Décès : n=6 : 4 à plus de 90 jours post-rituximab (sepsis, arrêt respiratoire, crise cardiaque) ; et 2 précoces à J7 et J28 (IdM, complication chirurgicale avec hémorragie) - Pas de complication hématologique ni PTLD ¹ à 2 ans
Alausa (2005)	Cas clinique n=1	Rituximab + muromonab	9 mois	Tt rejet initial Fonction rénale	Tt rejet initial Créatininémie : 1.7 mg/dL

Auteur principal	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
					Absence de récurrence de rejet Tolérance : Pas de complications infectieuses
Lehnhardt (2006)	Cas clinique n=1	Rituximab 375 mg/m ² 1 injection	13 mois	Biospie greffon à J12, J25, J33 et J57 post-rituximab Créatininémie	- Biopsie à J5 post-rituximab (J57 post-greffe) : résolution complète du rejet aigu - Créatininémie : de 347 µmol/l à J52 à 175 µmol/l à 6 mois et 150 µmol/l à 13 mois. Tolérance : Pas d'infections fongiques ni bactériennes

1. PTLT : post-transplant lymphoproliferative disorder

En conclusion, il n'existe pas d'arguments convaincants permettant de recommander le rituximab ors-AMM dans la prévention ou le traitement curatif du rejet en greffe rénale.

Les situations de sauvetage demanderaient également à être mieux définies.

D'autres situations ont été identifiées mais ne peuvent faire l'objet d'un PTT en l'état actuel des connaissances :

- certaines récurrences de maladies sur greffon,
- glomérulonéphrite membrano-proliférative,
- syndrome néphrotique,
- glomérulonéphrite extramembraneuse.

Bibliographie

1-Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. Vieira CA, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Bearden CM, Gebel HM, Roggero AL, Fineberg NS, Taber T, Kraus MA, Pescovitz MD. Transplantation. 2004 Feb 27;77(4):542-8.

2-Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Am J Transplant. 2004 Jun; 4(6):996-1001

3- Nodular B-cell aggregates associated with treatment refractory renal transplant rejection resolved by rituximab. Lehnhardt A, Mengel M, Pape L, Ehrich JH, Offner G, Strehlau J. Am J Transplant. 2006 Apr; 6(4):847-51.

4- Refractory acute kidney transplant rejection with CD20 graft infiltrates and successful therapy with rituximab. Alausa M, Almagro U, Siddiqi N, Zuiderweg R, Medipalli R, Hariharan S. Clin Transplant. 2005 Feb;19(1):137-40.

Resumé-Abstract

Vieira CA, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Bearden CM, Gebel HM, Roggero AL, Fineberg NS, Taber T, Kraus MA, Pescovitz MD. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. Transplantation. 2004 Feb 27;77(4):542-8.

BACKGROUND: Preformed HLA antibodies (Ab), reported as panel-reactive antibody (PRA), prolong patient waiting time for kidney transplantation. We hypothesized that rituximab (RTX) could reduce PRA via B-cell depletion. This initial study reports the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of RTX in patients with end-stage renal failure. **METHODS:** The study was an investigator-initiated single-dose, dose-escalation phase I trial of RTX in chronic dialysis patients (PRA >50%). It was approved by the Institutional Review Board and the Food and Drug Administration. Nine subjects were treated with a single dose of RTX (n=3 per group) at 50, 150, or 375 mg/m. Peripheral lymphocyte cell surface markers and HLA Ab levels (%PRA and titers) were tested using flow cytometry. **RESULTS:** There were four significant adverse events: a suspected histoplasmosis infection; two Tenckhoff dialysis catheter infections; and fever (38.7 degrees C) during infusion. At 2 days after RTX therapy, there was depletion of CD19 cells (pre-RTX 181+/-137 vs. post-RTX 12+/-5.6, P =0.006). In 2 (22%) of 9 subjects, there was no appreciable change in PRA. Among the other seven patients, one had a decrease in PRA from 87% to 51% with a concurrent decrease in fluorescence intensity; five patients had changes in histogram architecture

suggesting loss of antibody specificity; and one patient had a fourfold decrease in PRA titer from 1:64 to 1:16 at 6 months after treatment. In addition, one of the seven patients converted a donor-specific crossmatch to negative and underwent a successful living donor kidney transplantation. CONCLUSIONS: RTX can be safely administered and may be an effective agent to reduce high-titer anti-HLA Abs in subjects awaiting kidney transplantation.

Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant.* 2004 Jun; 4(6):996-1001

Recent studies have shown that a high density of CD 20+ cells are seen in patients who have steroid-resistant rejection episodes. Rituximab is a high-affinity CD-20 specific antibody that inhibits B-cell proliferation while inducing cellular apoptosis. Thus, it is a rational choice for therapy in transplantation to abrogate B-cell-mediated events. Twenty-seven patients were diagnosed with biopsy-confirmed rejection manifested by thrombotic microangiopathy and/or endothelialitis between 2/99 and 2/02 at our institution. These individuals were treated with a single dose of rituximab, in addition to other therapies, in an effort to reverse their rejection episodes. Twenty-four received additional steroids while 22 of the 27 patients were also treated with plasmapheresis and antithymocyte globulin (ATG). Only three patients experienced graft loss not associated with patient death during the follow-up period (605 +/- 335.3 days). In the 24 successfully treated patients, the serum creatinine at the time of initiating rituximab therapy was 5.6 +/- 1.0 mg/dL and decreased to 0.95 +/- 0.7 mg/dL at discharge. The addition of rituximab may improve outcomes in severe, steroid-resistant or antibody-mediated rejection episodes after kidney transplantation.

Lehnhardt A, Mengel M, Pape L, Ehrich JH, Offner G, Strehlau J. Nodular B-cell aggregates associated with treatment refractory renal transplant rejection resolved by rituximab. *Am J Transplant.* 2006 Apr; 6(4):847-51.

Acute rejection episodes leading to treatment refractory early graft loss are increasingly rare events in living related renal transplantation today. Pathophysiologic pathways often remain unsolved. We report on tubulointerstitial and vascular rejection developing within 2 weeks after transplantation in a 12-year-old boy treated with cyclosporine, mycophenolate, steroids and double blinded basiliximab. Despite steroid pulses, switch to tacrolimus and ATG serum creatinine peaked at 347 micromol/L with imminent graft loss and ongoing C4d negative cellular vascular rejection. Permanent gain of function was only achieved after a single dose of rituximab. Retrospectively CD20+ nodular B-cell aggregates could be demonstrated in all three biopsies obtained prior to rituximab and resolved concomitantly with functional improvement. Our case for the first time demonstrates resolution of nodular CD20+ infiltrates and decline of OX40, NF-kappaB and CTL transcription shortly after rituximab indicating a B-cell facilitated C4d negative pathway. Single dose rituximab may effectively reverse even long-lasting refractory rejection.

Alausa M, Almagro U, Siddiqi N, Zuiderweg R, Medipalli R, Hariharan S. Refractory acute kidney transplant rejection with CD20 graft infiltrates and successful therapy with rituximab. *Clin Transplant.* 2005 Feb;19(1):137-40.

Acute rejection is an expected event after transplantation and has been associated with poor long-term kidney transplant outcome. The presence of B cells in the kidney graft with acute rejection is thought to be an ominous sign, as it has been associated with poor graft outcome. There is no definitive treatment for acute rejection with B cells in the graft. Rituximab, a humanized monoclonal antibody against CD20, has been used in the treatment of B cell lymphoma. We present the case of a 49-yr-old Caucasian male with early acute kidney allograft rejection that was refractory to high doses of steroids and rabbit anti-thymocyte globulin (thymoglobulin). Repeat renal biopsy revealed T cell and B cells in the kidney graft and responded to the combination of rituximab and muromonab (a mouse monoclonal antibody to CD3 receptor). Over 9 months post-transplant, the patient remains rejection free with a serum creatinine of 1.7 mg/dL.

- **Traitement du rejet de greffe hépatique**

Il n'existe aucune étude publiée concernant l'utilisation du rituximab dans cette situation.