

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2011

THESE N°

TRAITEMENT DU LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE PAR RITUXIMAB :
ETUDE RETROSPECTIVE DE DOUZE CAS

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 11 février 2011

par

Valérie VIGIER

née le 27 août 1986, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Jacques Buxeraud.....Président
Mme Jeanne Moreau, Maître de conférences.....Juge
Mme le Docteur Holy Bezanahary.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2011

THESE N°

TRAITEMENT DU LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE PAR RITUXIMAB :
ETUDE RETROSPECTIVE DE DOUZE CAS

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 11 février 2011

par

Valérie VIGIER

née le 27 août 1986, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Jacques Buxeraud.....Président
Mme Jeanne Moreau, Maître de conférences.....Juge
Mme le Docteur Holy Bezanahary.....Juge

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN :

Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN :

Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE – PARASITOLOGIE - IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES

PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE – PARASITOLOGIE – IMMUNOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE – PARASITOLOGIE – IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOFTI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE – PARASITOLOGIE – IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES

PHARMACEUTIQUES :

DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
---------------------------------	-----------------------------------

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

REMERCIEMENTS

Au Professeur Jacques Buxeraud, pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'être le Président du Jury de cette thèse, pour la qualité de votre enseignement,

A Madame Jeanne Moreau, pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger mon travail après m'avoir orientée dans le choix de ce sujet, pour votre gentillesse et votre enseignement,

Au Docteur Holy Bezanahary, pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de participer au Jury de cette thèse, pour votre disponibilité, votre attention et votre aide précieuse dans l'élaboration de cette étude

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

INTRODUCTION

LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE: GENERALITES

- 1 HISTORIQUE
- 2 EPIDEMIOLOGIE
- 3 PHYSIOPATHOLOGIE
 - 3.1 Mécanismes immunologiques
 - 3.2 Influence de facteurs génétiques
 - 3.3 Influence de facteurs environnementaux
 - 3.4 Influence de facteurs hormonaux
- 4 CLINIQUE
 - 4.1 Manifestations rhumatologiques
 - 4.2 Manifestations dermatologiques
 - 4.3 Manifestations rénales
 - 4.4 Manifestations vasculaires
 - 4.5 Manifestations neuro-psychiatriques
 - 4.6 Manifestations cardiopulmonaires
 - 4.7 Manifestations diverses
 - 4.8 Manifestations biologiques
- 5 DIAGNOSTIC CLINICO-BIOLOGIQUE
 - 5.1 Critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology
 - 5.2 Signes biologiques évocateurs
- 6 EVOLUTION, PRONOSTIC ET SUIVI
- 7 TRAITEMENTS CONVENTIONNELS
 - 7.1 Principes généraux
 - 7.2 Education du patient
 - 7.3 Traitements disponibles
 - 7.4 Indications des différents traitements

LE RITUXIMAB : UNE NOUVELLE APPROCHE THERAPEUTIQUE

1 GENERALITES SUR LE RITUXIMAB

1.1 L'antigène CD20 : une cible immunologique intéressante

1.2 Modes d'action

1.3 Données cliniques

2 PATIENTS ET METHODES

2.1 Patients

2.2 Critères de réponse au traitement

3 RESULTATS

3.1 Présentation clinique

3.2 Protocole

3.3 Evolution des paramètres immunologiques

3.4 Réponse clinique

3.5 Décroissance de la corticothérapie

3.6 Rechutes, traitements immunosuppresseurs associés et re-traitement par rituximab

3.7 Tolérance du rituximab

4 DISCUSSION

4.1 Analyse de la cohorte

4.2 Analyse des résultats

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS

AAN: anticorps antinucléaires

ACR: American College of Rheumatology

AMM : autorisation de mise sur le marché

Anti-ADNn : anti-ADN natif

AZA: azathioprine

BILAG: British Isles Lupus Assessment Group

C': complément

CIC : ciclosporine

CQ : chloroquine

Créat : créatininémie

CT : corticothérapie

CYP : cyclophosphamide

GN : glomérulonéphrite

Hb : hémoglobine

HCQ : hydroxychloroquine

HD : hémodialyse

Ig IV : immunoglobulines intraveineuses

LES : lupus érythémateux systémique

MMF : mycophénolate mofétil

MP : méthylprednisolone

MTX : méthotrexate

MYF : mycophénolate sodique

NR : non répondeur

Plaq : plaquettes

ProtU : protéinurie

PTI : purpura thrombopénique immunologique

RC : rémission complète

RG: rémission globale

RP: rémission partielle

RR: rémission rénale

RRC : rémission rénale complète

RRP : rémission rénale partielle

RTX : rituximab

SAPL : syndrome des anti-phospholipides

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune systémique non spécifique d'organes, d'expression clinique très variable et rythmée par l'alternance de phases de poussée parfois graves et de phases de rémission. Sa prévalence, estimée en France à 35 cas pour 100 000 habitants, est plus élevée chez les sujets non caucasiens noirs, asiatiques ou hispaniques.

La connaissance de la physiopathologie reste encore incomplète mais elle est dominée par une production importante d'auto-anticorps formant, par liaison avec leur cible antigénique, des complexes immuns responsables de lésions tissulaires. Le diagnostic repose sur la concordance de signes cliniques et biologiques évocateurs dont les plus caractéristiques sont les anticorps antinucléaires. L'évolution de la maladie est imprévisible. Certaines formes restent bénignes alors que d'autres se compliquent d'atteintes viscérales.

Le traitement conventionnel repose sur le respect de règles de vie afin de limiter les facteurs déclenchant des poussées et sur des traitements médicamenteux associant le plus souvent une corticothérapie orale à des immunosuppresseurs non sans effets indésirables.

Aujourd'hui de nouvelles thérapeutiques biologiques sont de plus en plus utilisées. Le rituximab, anticorps monoclonal ciblant la molécule CD20 des lymphocytes B en fait partie et apparaît comme une alternative dans la prise en charge des LES réfractaires aux traitements classiques. Afin d'en évaluer l'efficacité et la tolérance, nous avons mené une étude rétrospective portant sur douze patients avec un LES réfractaire traités par rituximab dans le service de médecine interne A du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges. Nos résultats ont alors pu être comparés avec ceux d'autres études rétrospectives publiées ainsi qu'avec ceux d'essais contrôlés.

LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE : GENERALITES

1. HISTORIQUE

Le mot lupus vient de « loup » en latin. Le terme apparaît dès le Moyen-âge pour désigner la forme des lésions ulcérantes rencontrées au niveau du visage et qui ressemblent à un masque de loup.

Laurent-Théodore Biett (1781-1840), a été le premier à évoquer une dermatose de la face qu'il décrit comme un « érythème centrifuge ». L'un de ses élèves, Ferdinand Von Hebra (1816-1880), décrira en 1845, des foyers ronds, précis, marqués de squames sèches des deux côtés du nez.⁽¹⁾ Il nomme cette dermatose « séborrhée congestive ».

Pierre-Louis-Alphée Cazenave (1802-1877) crée le terme de « lupus érythémateux » en 1851. En 1869, c'est au tour de Moritz Kohn-Kaposi de faire la première description clinique d'une variante systémique. Dans un article, il écrit : « le lupus érythémateux peut aussi survenir sous la forme d'une éruption disséminée ou universelle, aiguë ou subaiguë, fébrile, affectant l'ensemble de l'organisme, dont l'existence même peut être menacée et détruite. »⁽¹⁾

L'année 1948 voit arriver la biologie dans le diagnostic. Puis, très rapidement, naît le concept de maladie auto-immune suivi de la mise au point par Coons, en 1951, de la technique d'immunofluorescence qui sera appliquée à la maladie lupique par Friou en 1957. C'est également en 1957 que les anticorps anti-ADN (acide désoxyribonucléique) sont décrits par Cepellini et Seligmann.

Au cours des années suivantes, la maladie a été de mieux en mieux comprise et de nouvelles notions sont nées comme celle du syndrome des anti-phospholipides (SAPL) dans les années 1980.

2. EPIDEMIOLOGIE

Le LES est la maladie auto-immune la plus fréquente en France après le syndrome de Gougerot-Sjögren. En l'absence d'étude épidémiologique française, on estime son incidence en France à environ trois à quatre nouveaux cas pour 100 000 habitants par an⁽²⁾ et sa prévalence à 35 cas pour 100 000 habitants.⁽²⁾

La maladie peut survenir à tout âge mais le plus souvent, elle se manifeste entre 15 et 45 ans et dans 85% des cas, il s'agit de femmes en âge de procréer.

La fréquence de la maladie est plus élevée chez les populations de type non caucasien c'est-à-dire essentiellement chez les afro-américains, asiatiques et latino-américains chez qui les formes sont souvent plus sévères avec un taux de mortalité plus important.⁽³⁾

3. PHYSIOPATHOLOGIE

Malgré de nombreuses publications, la compréhension de la physiopathologie du LES reste encore incomplète. Elle s'explique par l'intervention de plusieurs facteurs immunologiques, génétiques, environnementaux et hormonaux dans le déclenchement et l'entretien de la maladie.

La maladie résulte d'une rupture de la tolérance au soi aboutissant à une production importante d'auto-anticorps dirigés contre des cibles nucléaires. Le défaut d'élimination et le dépôt dans les tissus des complexes immuns formés sont responsables des lésions tissulaires par l'intermédiaire de l'activation du complément.

3.1. Mécanismes immunologiques

3.1.1. Formation de complexes immuns responsables de lésions tissulaires

3.1.1.1. Production d'auto-anticorps

La présence d'anticorps antinucléaires est l'anomalie immunologique rencontrée de façon quasi-constante. Ils peuvent être dirigés contre la chromatine ou ses constituants (nucléosomes, ADN et protéines associées à l'ADN) ou contre des antigènes nucléaires solubles (anticorps anti-Sm, anti-ribosomes, anti-U1-RNP, anti-Ro/SSa et La/SSb).

3.1.1.2. L'apoptose comme source d'auto-antigènes

L'apoptose correspond à un ensemble de mécanismes aboutissant à la mort cellulaire programmée sans que celle-ci n'entraîne de processus inflammatoire. Des modèles animaux ont pu montrer que le matériel apoptotique constitue le réservoir d'auto-antigènes dans le LES.⁽⁴⁾ Ainsi, l'injection de corps apoptotiques ou de cellules dendritiques ayant endocyté des corps apoptotiques, induit chez la souris, l'apparition d'anticorps antinucléaires, de lymphocytes T autoréactifs et de dépôts d'anticorps dans les reins.⁽⁵⁾

3.1.1.3. Rôle pathogène des complexes immuns formés

Les complexes immuns formés s'accumulent, se déposent dans les tissus et activent la voie classique du complément qui induit une réaction inflammatoire avec recrutement de cellules dendritiques, de macrophages, de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes aboutissant à la destruction tissulaire.⁽⁵⁾

3.1.2. Rôle des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles qui existent sous deux formes : les cellules dendritiques plasmacytoïdes et myéloïdes. Dans un premier temps, le réseau des cellules dendritiques plasmacytoïdes est activé par la présence des complexes immuns et sécrètent alors de grandes quantités d'une cytokine importante dans la physiopathologie lupique, l'interféron alpha. Ce dernier est capable d'induire la différenciation des monocytes circulants en cellules dendritiques myéloïdes dont le rôle consiste à capter l'antigène nucléaire et à le présenter aux lymphocytes T CD4+ et aux lymphocytes B producteurs d'anticorps antinucléaires. Les auto-anticorps produits peuvent à nouveau se fixer sur les auto-antigènes nucléaires pour former des complexes immuns qui activent les cellules dendritiques plasmacytoïdes.

3.1.3. Rôle des lymphocytes B

Le LES est caractérisé par une hyperactivation des lymphocytes B dont les causes semblent multiples. Pour être activés, les lymphocytes B doivent recevoir une stimulation antigénique et un cosignal qui peut être.⁽⁵⁾ la stimulation d'un Toll-like

récepteur (TLR-7 ou 9), la stimulation par le ligand de CD40 ou par le BlyS (B-Lymphocyte-Stimulator) ou la présence de cytokines dont l'interféron alpha. Ces différents facteurs sont présents en excès au cours du lupus et stimulent ainsi de façon permanente l'activation des lymphocytes B.

Cependant, l'implication des lymphocytes B ne se limite pas à leur capacité à sécréter des auto-anticorps. Ce sont également des cellules présentatrices d'antigènes moins efficaces que les cellules dendritiques mais bien plus nombreuses⁽⁵⁾, des cellules sécrétrices de cytokines et des cellules capables d'activer les lymphocytes T auto-réactifs.

3.1.4. Rôle des lymphocytes T

Les lymphocytes T des patients lupiques répondent de façon anormale à la stimulation de leur récepteur de surface (TCR) et résistent à l'apoptose. Leur rôle dans la physiopathologie de la maladie pourrait s'expliquer par leur implication dans l'activation des lymphocytes B, par leur action cytotoxique et la sécrétion de cytokines.

3.2. Influence de facteurs génétiques

L'implication de facteurs génétiques dans la prédisposition à l'auto-immunité est suggérée par des études familiales qui montrent que le taux de concordance entre jumeaux hétérozygotes est d'environ 5% mais augmente entre 25 et 50% chez les homozygotes. De plus, 10% des patients lupiques ont au moins un membre de leur famille atteint d'une forme de maladie lupique.⁽⁵⁾

Ceci a conduit à rechercher des gènes de prédisposition. Certains gènes vont jouer un rôle dans l'apparition de la maladie (gènes de susceptibilité), d'autres vont être impliqués dans l'expression clinique ou biologique de la maladie (phénotypes).⁽⁶⁾

Les gènes candidats, c'est-à-dire potentiellement impliqués dans la prédisposition génétique, sont nombreux.

La principale prédisposition génétique concerne les gènes de la région HLA de classe II. Chez les sujets caucasiens, les allèles de classe II du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) HLA-DR3 et HLA-DR2 sont significativement associés au LES. Le risque relatif conféré par ces allèles est faible puisque estimé entre 1,8 et 3,2.⁽⁷⁾

La prédisposition génétique à l'apparition d'un LES est probablement majeure chez les patients porteurs d'un déficit en fractions du complément.

Des déficits en complément sont responsables d'un défaut d'élimination des corps apoptotiques et sont aussi susceptibles de perturber l'élimination des complexes immuns qui ont ainsi tendance à se déposer dans les tissus.

Les déficits complets en fractions du complément (C1q, C4 ou C2) restent rares mais prédisposent fortement au LES. En effet, le risque de développer un lupus chez des patients ayant un déficit complet en C1q est de 90%, en C4, 75% et en C2, 33%⁽⁶⁾.

Le fragment C1q semble avoir une place importante dans l'élimination des corps apoptotiques en favorisant leur phagocytose par les macrophages. En cas de déficit en C1q, les corps apoptotiques s'accumulent conduisant à une présentation accrue de certains antigènes et notamment des nucléosomes ce qui stimule la production d'anticorps antinucléaires et entretient le phénomène inflammatoire. Le cycle s'auto-entretient puisque l'inflammation et les lésions tissulaires dues à l'accumulation des complexes immuns aboutissent à nouveau à la formation de complexes immuns entre auto-anticorps et antigènes libérés.

Les récepteurs FcγR jouent aussi un rôle dans l'élimination des complexes immuns. Trois familles de récepteurs existent chez l'Homme : FcγRI (ou CD64), FcγRII (ou CD32) et FcγRIII (ou CD16). Chaque famille est composée de différents récepteurs pouvant avoir un effet activateur ou inhibiteur sur l'activation des cellules qui les présentent à leur surface.

Ces récepteurs interviennent dans les mécanismes de cytotoxicité dépendante des anticorps et dans la clairance des complexes immuns. Une diminution de l'affinité du récepteur pour les IgG est susceptible de diminuer l'élimination des complexes immuns de la circulation et donc de favoriser leurs dépôts sur les organes cibles, et en particulier le rein.⁽⁶⁾

3.3. Influence de facteurs environnementaux

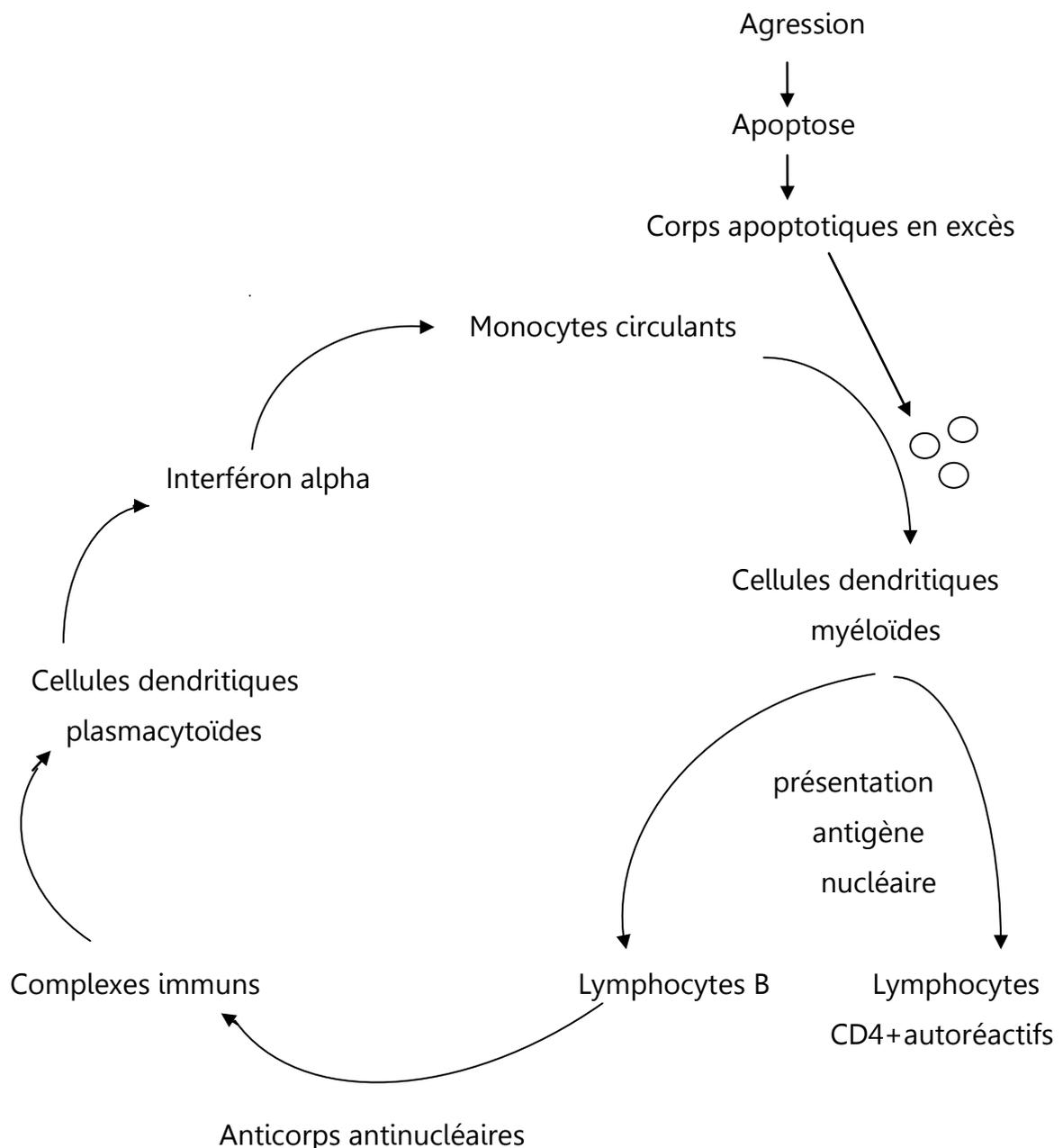
Les facteurs externes connus pour favoriser le développement d'un LES sont :

- physiques : rayons ultra-violetes responsables de l'apoptose des kératinocytes
- chimiques : médicaments inducteurs
- infectieux dont notamment le virus d'Epstein-Barr, qui interviennent comme activateurs du système immunitaire

3.4. Influence de facteurs hormonaux

Plusieurs éléments apparaissent en faveur d'une implication de facteurs hormonaux dans l'apparition de la maladie. Tout d'abord, le lupus prédomine chez la femme en âge de procréer, avec un sex ratio de neuf femmes pour un homme avant la ménopause.⁽⁶⁾ De plus, le taux de certaines hormones est susceptible d'intervenir dans la réponse immunitaire. Ainsi, des taux augmentés de 17 β -estradiol et diminués de testostérone ont été observés chez les femmes atteintes de lupus.

Résumé du rôle des différents acteurs dans la physiopathologie du LES. D'après Contin-Bordes et al⁽⁸⁾



4. CLINIQUE

La maladie lupique peut avoir un début progressif avec une apparition successive des symptômes ou à l'inverse un début brutal au cours duquel sont d'emblée associées une altération fébrile de l'état général et des atteintes viscérales.

La symptomatologie est très polymorphe. Les manifestations viscérales peuvent apparaître simultanément ou se succéder dans le temps et s'associent fréquemment, au cours de l'évolution de la maladie, à des signes généraux tels que fièvre, asthénie, anorexie, malaise et perte de poids. Ces derniers sont importants dans la surveillance des malades et doivent inciter à rechercher une poussée évolutive.

4.1. Manifestations rhumatologiques

Les manifestations ostéo-articulaires sont souvent inaugurales et sont observées au moins une fois au cours de l'évolution de la maladie dans 95% des cas.⁽⁹⁾

4.1.1 Manifestations articulaires

Les manifestations articulaires sont présentes dans 80 à 90% des cas.⁽¹⁰⁾ Elles peuvent se limiter à de simples arthralgies mais le plus souvent, il s'agit d'arthrites vraies. Selon leur évolution, deux tableaux cliniques sont possibles.

La polyarthrite aiguë est la plus fréquente. Elle est bilatérale, fébrile, non déformante et touche plusieurs articulations mais elle peut évoluer vers une forme subaiguë, moins inflammatoire, ou vers la chronicité et peut alors simuler une atteinte de polyarthrite rhumatoïde à la différence que la polyarthrite lupique ne cause pas de destruction osseuse. En revanche, elle peut se compliquer de ruptures tendineuses appelées « rhumatisme de Jaccoud » entraînant des déformations visibles des mains : pouce en « z », doigts en col de cygne, coup de vent cubital.

4.1.2. Manifestations osseuses

Rarement, le LES peut se compliquer d'ostéonécroses aseptiques se traduisant par une douleur mécanique d'apparition brutale.⁽⁹⁾

4.2. Manifestations dermatologiques

Les lésions cutanées sont très évocatrices de la maladie et peuvent être schématiquement classées en deux catégories : les lésions lupiques spécifiques et les lésions non spécifiques vasculaires ou non.

4.2.1. Lésions lupiques spécifiques

Elles regroupent trois types de lupus cutané : le lupus érythémateux aigu qui est le plus fréquemment observé, le lupus érythémateux subaigu et le lupus discoïde ou chronique. Dans les trois cas, les lésions sont déclenchées ou aggravées par l'exposition solaire.

4.2.1.1. Lupus érythémateux aigu

Les lésions se caractérisent par un aspect érythémateux dit « érythème malaire », en « aile de papillon », plus ou moins œdémateux ou finement squameux qui ne laisse pas de cicatrice. Ces lésions peuvent rester localisées (pommettes, nez, front, cou) ou plus rarement, être diffuses (zones photoexposées du visage, du décolleté, des bras ou du dos des mains). Des lésions des muqueuses sont aussi possibles touchant les gencives, le palais ou les joues.

L'ensemble de ces atteintes a une évolution bénigne, parallèle à celle des poussées systémiques.

4.2.1.2. Lupus érythémateux subaigu

Initialement, l'atteinte est maculeuse ou papuleuse puis l'évolution tend soit vers des lésions annulaires à bordure squameuse avec un centre hypopigmenté soit vers une forme psoriasiforme. Les zones photoexposées sont les plus touchées.

4.2.1.3. Lupus érythémateux discoïde

Ce dernier type est la plus fréquente des formes de lupus chronique. Les lésions discoïdes sont des papules, plaques ou placards bien limités qui associent trois types de lésions : un érythème avec une obstruction caractéristique des follicules pileux, des squames épaisses et une atrophie cicatricielle laissée par les

lésions. Le visage et notamment l'arête du nez, le cuir chevelu et les oreilles sont les localisations préférentielles.

4.2.2. Lésions non spécifiques

- Vasculaires

Les lésions non spécifiques sont souvent la conséquence d'une atteinte vasculaire ou thrombotique pouvant se caractériser par :

- un phénomène de Raynaud dans 15 à 45% des cas⁽¹¹⁾ qui peut aller jusqu'à une nécrose digitale devant faire suspecter une thrombose
- des lésions évoquant un SAPL : livedo diffus, associé à la présence d'anticorps anti-phospholipides, atteinte cardiaque, manifestations ischémiques cérébrales ou ulcère veineux de jambe
- des lésions de vascularite se manifestant par un purpura ou une vascularite urticarienne
- des hémorragies sous-unguéales, un érythème plantaire, des télangiectasies périunguéales.

- Autres

Les autres lésions non spécifiques au LES et non vasculaires peuvent être :

- une alopecie diffuse, fréquente pendant les poussées.
- des lésions bulleuses exceptionnelles

4.3. Manifestations rénales

L'atteinte rénale est l'une des plus fréquentes complications du LES (30 à 50% des patients⁽¹²⁾). Elle survient le plus souvent dans les cinq premières années d'évolution de la maladie et a une importance pronostique majeure. En effet, en Europe, le taux de survie à dix ans est de l'ordre de 94% en l'absence de néphropathie et de 88% en cas d'atteinte rénale⁽¹³⁾.

La néphropathie se définit par une ou plusieurs anomalies biologiques urinaires : diminution de la clairance de la créatinine à moins de 80 ml/min et/ou une protéinurie supérieure à 0,5 g/24h et/ou une hématurie ou leucocyturie. Une ponction-biopsie rénale, réalisée en cas de signes d'insuffisance rénale, permet de

séparer les lésions glomérulaires en six grandes classes établies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Ces classes sont regroupées dans le tableau 1.

Classe I	Glomérulonéphrite mésangiale à dépôts minimes Glomérule normal en microscopie optique (MO) mais présence de dépôts immuns en immunofluorescence (IF)
Classe II	Glomérulonéphrite proliférative mésangiale Hypercellularité mésangiale pure en MO avec dépôts mésangiaux en IF
Classe III	Glomérulonéphrite focale Lésions actives ou inactives, atteinte segmentaire ou globale, avec ou sans altération mésangiale, touchant moins de 50% des glomérules A. Lésions prolifératives focales actives B. Lésions actives et chroniques : glomérulonéphrite focale proliférative et scléreuse C. Lésions chroniques inactives : glomérulonéphrite focale scléreuse
Classe IV	Glomérulonéphrite diffuse - Segmentaire quand plus de 50% des glomérules touchés ont des lésions segmentaires - Globale quand plus de 50% des glomérules touchés ont des lésions globales 1. Lésions actives : glomérulonéphrite diffuse, segmentaire ou globale, et proliférative 2. Lésions actives et chroniques : glomérulonéphrite diffuse, segmentaire ou globale, proliférative et scléreuse 3. Lésions inactives et chroniques : glomérulonéphrite diffuse, segmentaire ou focale et scléreuse
Classe V	Glomérulonéphrite extramembraneuse Les dépôts sous-épithéliaux touchent plus de 50% de la surface glomérulaire dans plus de 50% des glomérules. Classe V peut s'associer à une classe III ou IV.
Classe VI	Sclérose glomérulaire avancée 90% ou plus des glomérules sont globalement scléreux

Tableau 1. Classification internationale des néphropathies lupiques, d'après KAHN M-F, BARDIN T, MEYER O et al ⁽¹⁴⁾

4.4. Manifestations vasculaires

Les principales atteintes vasculaires pouvant survenir au cours d'un LES sont :

- une hypertension artérielle
- un phénomène de Raynaud
- un SAPL, défini par l'association d'au moins un des critères cliniques et d'au moins un des critères biologiques réunis dans le tableau 2.

Signes cliniques
<p>1. Thrombose</p> <p>Un ou plusieurs épisodes symptomatiques de thrombose artérielle, veineuse ou d'un petit vaisseau dans n'importe quel tissu ou organe.</p> <p>2. Manifestations obstétricales</p> <ul style="list-style-type: none">- une ou plusieurs morts inexplicables, fœtus morphologiquement normal, à la dixième semaine de gestation ou au-delà ou- une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34^{ème} semaine de gestation à cause d'une éclampsie ou pré-éclampsie grave ou à une insuffisance placentaire sévère ou- au moins trois avortements spontanés consécutifs avant la 10^{ème} semaine de gestation sans cause anatomique ou hormonale maternelle et sans cause chromosomique maternelle ou paternelle
Signes biologiques
<p>1. Anticoagulant circulant ou antiprothrombinase à deux reprises au moins espacées de douze semaines selon les recommandations de l'ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis)</p> <p>2. Anticorps anticardiolipines d'isotype IgG et/ou IgM détectés à deux reprises au moins, espacées de douze semaines ou plus, par un Elisa standardisé, à titre moyen ou élevé</p> <p>3. Anticorps anti-β2 glycoprotéine-I d'isotype IgG et/ou IgM détectés à deux reprises au moins, espacées de douze semaines ou plus, par un Elisa standardisé, à titre moyen ou élevé.</p>

Tableau 2. Critères de classification révisés du syndrome des anti-phospholipides ⁽¹⁵⁾

4.5. Manifestations neuro-psychiatriques

Les atteintes neuro-psychiatriques sont regroupées sous le terme de « neurolupus » et classiquement séparées en atteintes du système nerveux central et du système nerveux périphérique. Le neurolupus se caractérise par un grand polymorphisme clinique et complique 30 à 60% des LES.⁽¹⁶⁾ Il s'agit d'une manifestation viscérale grave de la maladie lupique.

4.5.1. Atteintes du système nerveux central

L'atteinte est dominée par les troubles psychiatriques pouvant être observés jusque dans 63% des lupus en phase de poussée.⁽¹⁷⁾ L'expression clinique est très variable. On peut citer des manifestations diffuses (anxiété, syndrome dépressif suivi de troubles psychotiques aigus ou durables), des manifestations focales avec un risque d'accident vasculaire cérébral et des crises comitiales partielles ou généralisées.

4.5.2. Neuropathies périphériques

Les atteintes périphériques sont beaucoup plus rares. Il peut s'agir de polyneuropathies sensitivomotrices chroniques, d'atteinte du système nerveux autonome ou de mononévrites multiples.

4.6. Manifestations cardiopulmonaires

4.6.1. Atteintes cardiaques

Les trois tuniques peuvent être touchées :

- la péricardite est l'atteinte la plus fréquente (20 à 40% des patients⁽¹⁶⁾) et le plus souvent sans gravité.
- l'endocardite de Liebman-Sachs est associée au SAPL, est souvent asymptomatique mais peut se compliquer d'une infection bactérienne ou d'une thrombose valvulaire
- la myocardite est suspectée en cas d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme et/ou de la conduction.

4.6.2. Atteintes respiratoires

Au cours de l'évolution de la maladie, plus de 50% des patients auraient au moins une fois une manifestation pulmonaire.⁽¹⁸⁾

Dans la majorité des cas, il s'agit de pleurésies lupiques révélées le plus souvent par des douleurs thoraciques, une toux sèche, de la fièvre et une dyspnée. Dans les autres cas, ce sont des atteintes pulmonaires dont l'expression clinique est variable : toux, hémoptysies, dyspnée, et parfois anomalies auscultatoires ou atteintes des voies aériennes (laryngites, trachéites, bronchites). Enfin, des atteintes vasculaires sont possibles : hypertension artérielle pulmonaire, exceptionnelle mais de pronostic très sévère (45% de survie à cinq ans⁽¹⁸⁾), syndrome d'hypoxémie aigu réversible sous corticoïdes, hémorragie alvéolaire ou thrombose dans le cas d'un SAPL.

4.7. Manifestations diverses

Le LES peut se compliquer d'autres atteintes organiques. On peut citer :

- des atteintes ganglionnaires et spléniques : adénopathies cervicales fréquentes au moment des poussées, splénomégalie possible mais plus rare.
- des atteintes digestives et hépatiques : péritonite lupique, hépatomégalie et cytolyse modérées, douleurs abdominales, ulcérations, perforations ou hémorragies digestives (souvent secondaires au traitement par AINS et corticoïdes).
- des atteintes oculaires : uvéite, rétinite, névrite optique, thrombose artérielle ou veineuse rétinienne.

4.8. Manifestations biologiques

4.8.1. Manifestations hématologiques

Les trois lignées peuvent être touchées :

- Une anémie dont les deux types les plus fréquents sont l'anémie inflammatoire surtout au moment des poussées et l'anémie hémolytique auto-immune parfois révélatrice.
- Une leucopénie fréquente lors des poussées qui s'explique essentiellement par une lymphopénie ou une neutropénie.
- Une thrombopénie très rarement profonde qui peut se compliquer d'un purpura

Ces différentes atteintes peuvent rester isolées ou précéder l'apparition de manifestations dermatologiques, articulaires ou viscérales.

4.8.2. Syndrome inflammatoire

Au moment des poussées, il est fréquent d'observer :

- une augmentation presque constante de la vitesse de sédimentation (VS)
- une protéine C réactive (CRP) qui reste normale ou peu élevée, une augmentation importante doit faire rechercher une source d'infection
- une hypergammaglobulinémie et hyperalpha-2globulinémie
- une hypoalbuminémie

5. DIAGNOSTIC CLINICO-BIOLOGIQUE

5.1. Critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology

L'association des rhumatologues américains (ACR) a établi une liste de onze critères de classification de la maladie lupique en 1971 puis en 1982, révisée par la suite en 1997. La survenue simultanée ou successive d'au moins quatre critères sans limitation de temps permet d'évoquer le diagnostic de LES avec une sensibilité et une spécificité de 96%.⁽¹⁹⁾ La liste des onze critères de classification retenus par l'ACR est présentée dans le tableau 3.⁽¹¹⁾⁽¹⁶⁾

1. éruption malaire en aile de papillon
2. éruption de lupus discoïde
3. photosensibilité
4. ulcérations buccales ou nasopharyngées
5. polyarthrite non érosive
6. pleurésie ou péricardite
7. atteinte rénale : protéinurie > 0,5 g/ jour ou cylindres urinaires
8. atteinte neurologique : convulsions, psychose en l'absence de cause médicamenteuse ou de désordre métabolique
9. atteinte hématologique : anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose ou
 - leucopénie < 4000 / mm³ retrouvée à au moins deux reprises
 - lymphopénie < 1500 / mm³ retrouvée à au moins deux reprises
 - thrombopénie < 100 000 / mm³ en l'absence de cause médicamenteuse
10. désordres immunologiques : présence d'anticorps
 - anti-ADN natif
 - anti-Sm
 - anti-phospholipides : taux élevé d'anticardiolipines de type IgG ou IgM
ou présence d'un anticoagulant circulant lupique
ou sérologie syphilitique dissociée à deux reprises en 6 mois
11. titre anormal de facteurs antinucléaires en l'absence de médicaments inducteurs

Tableau 3 : Critères de classification du LES proposés par l'ACR en 1982 modifiés en 1997⁽¹¹⁾⁽¹⁶⁾

5.2. Signes biologiques évocateurs

Parmi les signes biologiques, on peut distinguer les anomalies biologiques non spécifiques des anomalies spécifiques immunologiques liées à la présence d'auto-anticorps.

5.2.1. Anomalies non spécifiques

Les anomalies biologiques non spécifiques retrouvées dans le LES sont :

- des anomalies de l'hémogramme : anémie, leucopénie modérée, thrombopénie

- un syndrome inflammatoire recherché par le dosage des protéines de l'inflammation : augmentation de la VS, CRP normale ou très légèrement augmentée
- des anomalies du complément : hypocomplémentémie, détectée par le dosage du complément hémolytique total CH50 et des fractions C3 et C4. Deux tiers des malades ont une hypocomplémentémie.⁽²⁰⁾ Différents facteurs peuvent y contribuer : une activation du système par les complexes immuns, la présence d'anticorps anti-C1q ou un déficit génétique partiel ou complet en l'un des composants.⁽²⁰⁾ Il faut distinguer les hypocomplémentémies dites primitives constitutionnelles qui traduisent un déficit congénital non réversible en fractions du complément et les hypocomplémentémies dites de consommation liée à une activité de la maladie. Dans ce dernier cas, on observe une diminution rapide du complément total CH50 et des fractions C3 et C4 qui précède souvent une poussée mais parfois l'hypocomplémentémie persiste plusieurs mois sans incidence clinique.⁽²⁰⁾

5.2.2. Marqueurs immunologiques spécifiques : les auto-anticorps

Les auto-anticorps sont définis comme des anticorps dirigés contre des constituants du soi. Ils sont produits par des lymphocytes B auto-réactifs normalement éliminés dans la moelle osseuse au cours de la sélection négative.⁽²¹⁾

Dans le LES, les auto-anticorps sont dirigés contre des constituants cellulaires variés, principalement des constituants nucléaires.

5.2.2.1. Les marqueurs diagnostiques

Les anticorps antinucléaires sont les marqueurs sériques les plus caractéristiques. Leur cible antigénique est généralement localisée dans des complexes supramoléculaires comme le nucléosome, le splicéosome, la particule ribonucléoprotéique Ro et le ribosome.⁽²¹⁾ Ils sont le plus souvent détectés par immunofluorescence indirecte (IFI). Les fréquence et spécificité principaux anticorps antinucléaires sont regroupées dans le tableau 4.

La présence des anticorps antinucléaires est nécessaire mais pas suffisante pour établir un diagnostic de LES. En effet, ils peuvent aussi être retrouvés dans d'autres maladies auto-immunes spécifiques ou non spécifiques d'organe ou dans certains cancers et infections.⁽²⁰⁾

Lorsque le test d'immunofluorescence indirecte révèle la présence d'anticorps antinucléaires, il reste à déterminer leur cible antigénique. La distribution de la fluorescence dans le noyau peut y aider. Le plus souvent, la fluorescence est de type homogène ou moucheté. Un aspect homogène correspond habituellement à des anticorps anti-ribonucléoprotéines, anti-ADN natif ou anti-histones. L'aspect moucheté doit faire rechercher des anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles, anti-U1 RNP, anti-Sm et plus rarement anti-Ro/SSa ou anti-La/SSb.⁽²²⁾

Type	Fréquence	Spécificité
Antinucléaires totaux	98%	Non
Anti-ADNn	70-95%	++
Anti-histones	30-80%	Non
Anti-nucléosomes	74-85%	++
Anti-Sm	10-30%	+++
Anti-RNP	40%	Non
Anti-Ro/SSa	30-50%	Non
Anti-La/SSb	18-28%	Non

Tableau 4. Fréquence et spécificité des principaux anticorps antinucléaires.⁽²²⁾⁽²³⁾

- **Anticorps anti-acides nucléiques**

- *Anticorps anti-ADN natif*

Leur dosage est indispensable en cas de positivité des anticorps antinucléaires et ils font partie des critères de classification définis par l'ACR. 70 à 95% des patients, selon les sources⁽⁹⁾⁽²¹⁾, ont au moins une fois des anticorps anti-ADN natif au cours de l'évolution de la maladie.

- *Anticorps anti-histones*

Les histones sont des protéines basiques au nombre de cinq réunies en octamère autour duquel s'enroule une double hélice d'ADN. L'ensemble forme un nucléosome. Les nucléosomes sont des sous-unités empilées qui composent les fibres de chromatine.⁽²⁰⁾ Ces anticorps sont retrouvés dans 30 à 80% des sérums lupiques selon les tests utilisés.⁽²¹⁾ Ils ne sont pas spécifiques mais intéressants par leur présence quasi-constante au cours des lupus induits.

- *Anticorps anti-nucléosomes*

Les anticorps anti-nucléosomes représentent un bon marqueur puisqu'ils sont retrouvés chez 74 à 85% des patients lupiques au moment du diagnostic et dans 30 à 65% des cas, ils sont présents chez des patients sans anticorps anti-ADN natif décelables.⁽²⁰⁾ Leur spécificité est proche de 95% mais ils sont autant présents dans le lupus spontané qu'induit. Leur recherche est indiquée en cas de signes cliniques évocateurs et positivité des anticorps antinucléaires mais en l'absence d'anti-ADN natif.

• **Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles**

Les anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires solubles reconnaissent des peptides antigéniques présents à la surface de complexes (splicéosome ou complexe ribonucléoprotéique Ro) formés par des molécules ribonucléoprotéiques. On regroupe sous ce terme:

- *Anticorps anti-Sm et anti-U1 RNP*

Les anti-Sm et anti-U1 RNP sont dirigés contre le splicéosome. Le splicéosome est un complexe supramoléculaire composé de molécules d'ARN U (U1, U2, U4, U5 et U6) associées à des protéines qui sont soit spécifiques à chaque particule U (UsnRNP) soit communes à toutes les particules UsnRNP. Ces dernières appelées aussi Sm sont au nombre de huit (B', B, D1, D2, D3, E, F et G).

Les anti-Sm sont dirigés contre les huit protéines Sm communes aux cinq molécules d'ARN U. Ces anticorps sont hautement spécifiques du lupus et constituent même un des critères biologiques de la classification de l'ACR. Leur prévalence varie selon les ethnies étudiées (10% des sujets caucasiens et 30% des sujets noirs⁽²²⁾) et selon la technique utilisée.

Les anti-U1 RNP sont présents dans 40% des lupus mais peuvent aussi être observés au cours des connectivites mixtes.⁽²²⁾

- *Anticorps anti-PCNA*

Ces anticorps sont dirigés contre la protéine PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen), protéine auxiliaire de l'ADN polymérase delta. Ils sont très spécifiques du lupus LES mais retrouvés dans environ 3 à 5%⁽²¹⁾ des sérums lupiques.

- *Anticorps anti-Ro/SSa et anti-La/SSb*

Ces deux types d'anticorps reconnaissent les protéines SSa et SSb qui constituent, en liaison avec de l'ARN, la protéine ribonucléoprotéique Ro. Les anticorps anti-La/SSb sont toujours associés aux anti-Ro/SSa mais la réciproque n'est pas vraie.

Les anti-SSa sont retrouvés chez 30 à 50% des sérums lupiques mais n'en sont pas spécifiques puisqu'ils sont présents chez 20 à 30% des sérums de polyarthrite rhumatoïde et jusqu'à 90% des sérums du syndrome de Gougerot-Sjögren.⁽²¹⁾

Les anti-SSb sont plus rares (18 à 28% des sérums lupiques⁽²¹⁾) et sont le plus souvent un marqueur d'un syndrome de Sjögren associé.

5.2.2.2. Les marqueurs pronostiques

- **Anticorps anti-phospholipides**

Les anticorps anti-phospholipides sont dirigés contre les phospholipides ou contre des protéines plasmatiques isolées ou complexées aux phospholipides. Ils sont retrouvés chez 20 à 30% des patients⁽²⁰⁾. Il peut s'agir de deux types d'anticorps : des anticoagulants circulants de type lupique (LA) et / ou des anti-cardiolipines. Ils ne sont pas spécifiques du lupus mais aussi présents au cours du SAPL. Leur persistance est liée à la survenue de manifestations cliniques : thromboses veineuses ou artérielles et / ou complications obstétricales.

- **Anticorps anti-Ro/SSa et La/SSb**

Ces deux types d'anticorps sont capables de traverser la barrière placentaire et de provoquer un lupus néonatal caractérisé par des atteintes cutanées, hématologiques, hépatiques et/ou un bloc auriculoventriculaire congénital pouvant être mortel. Une surveillance échographique fœtale tous les 15 jours entre la 16^{ème} et la 24^{ème} semaine d'aménorrhée est indispensable chez les femmes lupiques enceintes porteuses d'anticorps anti-Ro/SSa ou anti-La/SSb.

- **Anticorps anti-C1q**

Retrouvés chez 50% des lupus, ils entraînent une hypocomplémentémie profonde.⁽²²⁾ Ils constituent un marqueur important dans le diagnostic des néphropathies lupiques.

- **Anticorps anti-ribosomes**

Ils sont dirigés contre des protéines ribosomales P0, P1 et P2 entrant dans la constitution de la grande sous-unité des ribosomes. Leur présence semble associée à des atteintes neuropsychiatriques et plus particulièrement à des états dépressifs.

6. EVOLUTION, PRONOSTIC ET SUIVI

L'évolution de la maladie est imprévisible et polymorphe. On peut distinguer des formes qui restent bénignes, principalement cutanéomuqueuses et d'autres qui se compliquent et s'aggravent de manifestations viscérales notamment rénales et neurologiques.

Le pronostic s'est considérablement amélioré grâce au diagnostic des formes frustrées et à une meilleure utilisation des thérapeutiques disponibles. Le taux de survie à cinq ans était inférieur à 50% en 1955 pour être aujourd'hui supérieur à 90%⁽¹³⁾. Cependant, le taux de mortalité reste tout de même quatre fois supérieur à celui de la population générale de même âge⁽¹³⁾.

Les complications rénales et/ou neurologiques, le sexe masculin, une origine non caucasienne ou l'association à un SAPL sont des facteurs de mauvais pronostic.

L'analyse des causes de mortalité montre, outre l'activité propre de la maladie, la part croissante des infections notamment opportunistes, de l'athérome accéléré et des néoplasies, soulignant les risques de l'utilisation prolongée des corticoïdes et des immunosuppresseurs.⁽¹⁶⁾

Une surveillance régulière de la maladie est indispensable. D'une manière générale, la fréquence des examens recommandée est :⁽²⁾

- tous les trois à six mois en période de quiescence
- tous les mois en cas de lupus évolutif et notamment en cas d'atteinte viscérale grave
- tous les trois mois, une bandelette urinaire à la recherche d'une protéinurie est pratiquée en consultation et entre temps, par le patient

Les examens biologiques nécessaires sont :⁽²⁾

A chaque consultation : hémogramme, ionogramme, créatininémie, albuminémie, CRP, protéinurie des 24 heures en cas de protéinurie à la bandelette urinaire, dosage des anticorps anti-ADN natif et des fractions C3 et C4 du complément.

Une fois par an, les bilans glucidique et lipidique sont vérifiés et les anticorps anti-phospholipides dosés. Des examens spécifiques au suivi de certains traitements sont aussi nécessaires et notamment un suivi ophtalmologique lors du traitement par antipaludéens de synthèse.

7. TRAITEMENTS CONVENTIONNELS

7.1. Principes généraux

Le traitement a plusieurs objectifs :⁽²⁴⁾

- à court terme, il s'agit d'assurer un confort quotidien et de préserver les fonctions vitales dans les poussées graves
- à moyen terme : s'opposer à l'évolution imprévisible des atteintes viscérales, empêcher les récurrences thrombotiques, préserver l'insertion socio-professionnelle
- à long terme : limiter les séquelles et les effets délétères différés des traitements.

7.2. Education du patient

La prise en charge de la maladie passe obligatoirement par l'éducation du patient. Le malade doit garder à l'esprit que le lupus est une maladie chronique et évolutive mais qui, aujourd'hui, peut être maîtrisée par le respect de mesures éducatives et thérapeutiques. Deux grandes règles sont nécessaires pour que le patient adhère à son traitement : lui apprendre les signes d'alerte avant-coureurs d'une poussée et l'informer sur les effets indésirables des médicaments et les moyens de les prévenir.

Les mesures importantes à respecter sont les suivantes :

- photoprotection : Il est conseillé d'appliquer une protection solaire maximale contre les UVA et UVB toutes les deux heures et de se protéger le visage et le corps par des vêtements, de préférence en tissu serré, et un chapeau. La seconde

recommandation consiste à éviter l'exposition au soleil entre 12 et 16 heures ainsi que les lieux où la réverbération est forte.

- arrêt du tabac : Le tabac augmente faiblement mais significativement le risque de survenue d'un LES et interfère avec l'efficacité de l'hydroxychloroquine. Il est donc important d'encourager le patient à arrêter complètement en lui apportant l'aide nécessaire.

- vaccination⁽¹³⁾ : Les complications infectieuses constituent la deuxième cause de mortalité des patients lupiques, il est donc important de suivre avec attention les vaccinations. On craint toujours de stimuler les lymphocytes autoréactifs par un antigène vaccinal mais il a été démontré que la vaccination antipneumococcique et anti-Haemophilus influenzae B est possible même en cas de traitements immunosuppresseurs.

Les conseils en matière de vaccination sont les suivants : vacciner en-dehors des périodes de poussées ou d'infections concomitantes ; respecter les vaccinations obligatoires qui sont la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite ; les vaccinations recommandées sont le pneumocoque et la grippe ; la vaccination contre l'hépatite B peut être faite chez les patients à risque sans antécédents de poussée liée à cette vaccination ; enfin, les vaccins vivants ou atténués (poliomyélite orale, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, fièvre jaune et BCG) sont contre-indiqués chez les patients immunodéprimés c'est-à-dire recevant plus de 20 mg/jour de corticoïdes et/ou étant sous immunosuppresseurs.

- contraception : En raison du risque élevé de poussée grave chez la mère, des conséquences pour le fœtus et de la tératogénicité de différents traitements, la nécessité d'une contraception efficace doit être abordée avec toutes les femmes lupiques en âge de procréer.

7.3. Traitements disponibles

7.3.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aspirine

Les AINS et l'aspirine à 2 ou 3 g/jour sont utiles dans le traitement des arthralgies et des arthrites peu intenses. Les principaux effets indésirables des AINS sont digestifs, neurosensoriels, cutanés et rénaux.

7.3.2. Antimalariques de synthèse

Les antimalariques de synthèse disponibles en France sont la chloroquine (CQ) ou Nivaquine®, comprimés à 100 mg et l'hydroxychloroquine (HCQ) ou Plaquénil®, comprimés à 200 mg. L'HCQ est la molécule la plus majoritairement utilisée grâce à ses différents effets bénéfiques. Non seulement, il s'agit d'une molécule efficace dans le traitement des formes articulaires et cutanéomuqueuses mais aussi sur des formes plus graves, notamment rénales. Elle permet également de réduire le risque de nouvelles poussées et a une activité anti-thrombotique, hypolipémiante et une efficacité sur la prévention de la déminéralisation osseuse induite par les corticoïdes.⁽²⁵⁾

7.3.2.1. Indications et posologies

Les indications et posologies des deux antipaludéens de synthèse, HCQ et CQ sont regroupées dans le tableau 5.

Indications	Posologies	
	hydroxychloroquine	chloroquine
Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques	Une dose journalière usuelle inférieure à 7 mg/kg est en général suffisante	Une dose journalière usuelle inférieure à 5 mg/kg est en général suffisante
Traitement du lupus érythémateux discoïde ou subaigu	200 à 400 mg/jour, voire 600 mg/jour en cas de non réponse après un mois de traitement, jusqu'à disparition des lésions puis la posologie est réduite à 100 mg/jour pendant plusieurs mois	100 à 200 mg/jour jusqu'à disparition des lésions et jusqu'à 400 mg/jour en cas de non réponse puis la posologie est réduite à 100 mg/jour pendant plusieurs mois après obtention de la rémission.

Tableau 5. Indications et posologies de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine

7.3.2.2. Effets indésirables et contre-indications

Les contre-indications et effets indésirables des antipaludéens de synthèse restent assez rares.

L'effet indésirable le plus grave mais qui reste exceptionnel et qui constitue la seule contre-indication absolue est le risque de rétinopathies. Ainsi, un suivi ophtalmologique régulier doit être systématiquement proposé. En l'absence de consensus, le suivi conseillé est celui proposé par la Société Française d'Ophtalmologie. Un examen ophtalmologique et deux examens parmi vision des couleurs, champ visuel central 10° et électrorétinogramme maculaire doivent être réalisés :

- tous les six mois si le médicament est utilisé depuis plus de dix ans,
- tous les ans s'il est utilisé depuis plus de cinq ans ou à dose supérieure à 6,5 mg/kg/jour, si le patient a plus de 65 ans ou souffre d'insuffisance rénale ou hépatique,
- tous les 18 mois dans tous les autres cas.⁽²⁾

Tout signe d'atteinte rétinienne (trouble du champ visuel ou de la vision des couleurs) impose l'arrêt du traitement.

En-dehors des effets visuels, les antimalariques restent plutôt bien tolérés et les désagréments digestifs de type nausées ou vomissements peuvent être évités en prenant le médicament après les repas.

7.3.3. Corticoïdes

Les corticoïdes restent le traitement de référence dans la majorité des formes de LES. Le traitement des formes viscérales repose sur la corticothérapie associée ou non à des immunosuppresseurs. La corticothérapie orale peut aussi être justifiée dans les formes mineures en cas de persistance des symptômes articulaires à dose inférieure à 0,3 mg/kg/jour de prednisone ou Cortancyl® qui est le corticoïde oral de référence, sa biodisponibilité étant plus régulière que celle de la prednisolone ou Solupred®. Selon l'indication, la dose va de quelques milligrammes de Cortancyl® oral au gramme de méthylprednisolone ou Solumédrol® en intraveineux.⁽²⁶⁾

L'utilisation des corticoïdes peut être redoutée en raison de leurs nombreux effets indésirables mais qui peuvent être souvent prévenus par le respect de règles hygiéno-diététiques et un suivi clinique.

Le risque d'ostéoporose cortisonique doit être prévenu et traité par le maintien d'une activité physique allant de 30 à 60 minutes par jour et par une alimentation riche en calcium (l'apport journalier en calcium doit être de 1500 mg), limitée en glucides et supplémentée en vitamine D. Un traitement par bisphosphonates peut être ajouté. L'étidronate à 400 mg (Didronel®) et le risédronate à 5mg (Actonel®) ont l'AMM dans la prévention de la perte osseuse en cas de corticothérapie supérieure à trois mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg par jour d'équivalent-prednisone. L'étidronate doit être pris en cures de 14 jours par trimestre en cas de facteurs de risque d'ostéoporose associés, d'antécédents de fracture ou de tassement après un traumatisme minime ou en cas d'ostéopénie densitométrique.⁽²³⁾

L'alimentation doit également être :

- pauvre en lipides pour réduire le risque d'athérosclérose
- supplémentée en potassium en cas de fortes doses
- limitée en glucides en raison du risque de diabète sous-jacent surtout chez des patients en surpoids ou avec des antécédents familiaux.
- désodée pour ne pas aggraver la rétention hydrosodée qui peut provoquer une simple prise de poids jusqu'à des œdèmes périphériques ou à une hypertension artérielle.⁽²³⁾

Au niveau clinique, un suivi ophtalmologique annuel permet de surveiller l'apparition d'un glaucome cortisoné et tout foyer infectieux doit être systématiquement traité.

7.3.4. Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont réservés au traitement des atteintes viscérales graves ou corticodépendantes et notamment des néphropathies et des atteintes neuro-centrales. Ils sont alors associés à une corticothérapie à fortes doses.

Leur utilisation reste cependant limitée en raison des risques oncogène et infectieux.

Les deux molécules de référence sont le cyclophosphamide (CYP), Endoxan® et l'azathioprine (AZA), Imurel®. Le méthotrexate (MTX), Novatrex® est aussi employé mais dans des indications plus limitées.

7.3.4.1. Cyclophosphamide, Endoxan®⁽²⁷⁾

Le CYP fait partie de la classe des agents alkylants, entravant la réplication de l'ADN par la formation de liaisons entre bases puriques et pyrimidiques. Il agit préférentiellement sur les lymphocytes B et sur la production d'auto-anticorps ce qui l'a conduit à être utilisé dans le LES. C'est le traitement de référence des complications sévères du lupus et surtout des formes prolifératives de glomérulonéphrite lupique. Sauf exception, le CYP est toujours administré en association à une corticothérapie débutée à fortes doses.

Les bolus intraveineux sont administrés selon le schéma suivant : six perfusions mensuelles initiales à 0,7 g/m² suivies par un traitement de consolidation constitué généralement de trois perfusions bimestrielles puis de deux perfusions trimestrielles. Le traitement dure 18 mois au total.

Les effets indésirables principaux sont digestifs (nausées, vomissements et possible ulcération), hématologiques avec une neutropénie réversible et une lymphopénie quasi-constante, un risque élevé d'infections (notamment zostériennes et infections à cytomégalovirus), un risque d'aménorrhée définitive, une oncogénèse et une toxicité vésicale qui se manifeste par une hématurie pouvant parfois engager le pronostic vital.

La grossesse est une contre-indication formelle au traitement par CYP.

7.3.4.2. Azathioprine, Imurel®

L'AZA est un analogue des purines, interférant avec leur synthèse. Il ne s'agit pas d'un traitement utilisé dans les poussées graves mais peut être considéré soit comme un agent de relais après un traitement d'induction par CYP, soit comme un produit permettant une épargne cortisonique dans certains LES rebelles mais non viscéraux, soit enfin comme un immunosuppresseur de substitution chez la femme enceinte.⁽²⁷⁾ Il est en général utilisé à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour par voie orale.⁽²⁴⁾

Les effets indésirables sont les risques de cytopénie et d'infections.

7.3.4.3. Méthotrexate, Novatrex®⁽²⁷⁾

Cet agent anti-métabolique, inhibiteur des folates, empêche la synthèse des purines et a une efficacité sur les manifestations cutanées et articulaires en général après quatre à huit semaines de traitement.

Les indications du MTX se limitent aux formes cutané-articulaires ayant un niveau de corticodépendance trop élevé et après échec de l'HCQ. Le problème de ce traitement est le risque élevé de rechutes après l'arrêt du traitement sans garantie de succès d'une reprise.

Les effets indésirables possibles sont une toxicité hépatique et un risque de cytopénie.

7.3.4.4. Mycophénolate mofétil (MMF), Cellcept®⁽²⁷⁾

Les études expérimentales du MMF ont montré un effet bénéfique sur des modèles de lupus murins et son efficacité chez l'homme semble confirmée en particulier dans le traitement des glomérulonéphrites résistantes au CYP. Dans l'ensemble, il s'agit d'un médicament relativement bien toléré dont les effets indésirables sont dominés par des diarrhées et des infections qui ne nécessitent que rarement l'arrêt du traitement.

Le CYP fait toujours office de molécule de référence dans le traitement des formes viscérales notamment rénales. Ses effets délétères tendent cependant à modifier le schéma traditionnel d'administration pour le remplacer par des protocoles allégés et à le relayer rapidement par des molécules moins toxiques comme l'AZA ou le MMF.

7.3.5. Thérapeutiques biologiques

Le principe de ces traitements repose soit sur une soustraction passive des auto-anticorps, la plasmaphérèse, soit sur une régulation inhibitrice de leur production, les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses.

7.3.5.1. Plasmaphérèse

Le but de cette technique est l'élimination des auto-anticorps et des complexes immuns circulants en association à un traitement immunosuppresseur pour limiter le risque de rechute. Son efficacité peu convaincante et sa mauvaise tolérance (risque accru d'infections, surcharge hydrosodée) en font une

thérapeutique réservée aux formes multi-viscérales non contrôlées par de fortes doses de corticoïdes et notamment en cas de SAPL.

7.3.5.2. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

L'utilisation des immunoglobulines intraveineuses dans le LES est surtout proposée pour contrôler les thrombopénies auto-immunes corticodépendantes ou résistantes. Malgré des résultats plutôt encourageants, il s'agit d'un traitement lourd, coûteux et présentant des effets indésirables comme un risque important de rechute à l'arrêt, une hypotension, une insuffisance rénale aiguë ou encore une vascularite. Ces données en font une thérapeutique réservée à des formes hématologiques ou viscérales ou aux poussées évolutives pendant une grossesse.

7.4. Indications des différents traitements

7.4.1. Formes mineures

Le traitement des formes mineures articulaires et cutanées implique aspirine et AINS dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques et antimalariques de synthèse en traitement curatif et prévention des rechutes. La persistance de symptômes articulaires peut nécessiter une corticothérapie à dose inférieure à 10 mg/jour de prednisone. En revanche, une atteinte cutanée résistante aux antimalariques de synthèse ne constitue pas une indication à la corticothérapie.⁽¹¹⁾

7.4.2. Formes viscérales

La prise en charge des manifestations viscérales repose sur la corticothérapie parfois associée à un traitement immunosuppresseur. En cas de poussées graves, un bolus de méthylprednisolone, Solumédrol®, par jour pendant trois jours consécutifs précède souvent un relais par prednisone orale. La posologie usuelle initiale de prednisone est de 1 mg/kg/jour dans le traitement des formes graves et de 0,5 mg/kg/jour dans le traitement des sérites.⁽²⁴⁾ La corticothérapie d'attaque est en général prescrite pour une durée la plus courte possible, de quatre à six semaines au maximum. La dose minimale efficace d'entretien doit être recherchée par diminution

progressive des doses par palier de 10% tous les dix à quinze jours. Une corticothérapie d'entretien de 0,10 à 0,20 mg/kg/jour peut être maintenue plusieurs années en association à l'HCQ.⁽²⁴⁾

Dans les néphropathies prolifératives et les atteintes neurologiques centrales, un traitement immunosuppresseur est presque toujours associé afin d'améliorer le pronostic vital.

7.4.3. Cas particuliers

7.4.3.1. Le SAPL⁽¹³⁾

La prévention primaire du SAPL, en cas de présence d'anticorps anti-phospholipides asymptomatiques, ne repose sur aucun consensus thérapeutique. L'aspirine à dose anti-agrégante est utilisée et dans les situations à haut risque de thrombose veineuse, une héparinisation peut être proposée. En cas de thromboses récentes, la prévention secondaire est assurée par les anti-vitamine K (AVK) au long cours avec un objectif d'INR (ratio normalisé international) entre 3 et 3,5 s'il s'agit d'une forme artérielle et entre 2,5 et 3 pour les formes veineuses. En cas de rechute thrombotique sous AVK, l'aspirine peut être associée.

7.4.3.2. La grossesse⁽²⁸⁾

Les médicaments autorisés et interdits pendant la grossesse sont regroupés dans le tableau 6. Les corticoïdes et l'AZA peuvent être poursuivis en cas de manifestations sévères. Le CYP doit être arrêté trois à six mois avant le début programmé de la grossesse. Une poussée est traitée par une augmentation de la dose de corticoïdes.

Médicaments autorisés	Médicaments interdits
Corticoïdes	CYP
Aspirine à faible dose	MTX
HCQ	MMF
AZA	AINS et aspirine à forte dose au cours du troisième trimestre
Héparines	

Tableau 6. Médicaments autorisés et interdits pendant une grossesse lupique.⁽²⁸⁾

LE RITUXIMAB: UNE NOUVELLE APPROCHE THERAPEUTIQUE

Les traitements conventionnels du LES font appel à une corticothérapie seule ou associée à des traitements immunosuppresseurs. Ces thérapeutiques sont efficaces mais ne sont pas dénuées d'effets indésirables à plus ou moins long terme. Dans ce contexte, l'apparition de nouvelles molécules immunosuppressives semble intéressante et notamment celle du rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, dont la cible antigénique constituée par les lymphocytes B en fait un traitement de grand intérêt.

Le rituximab connu sous le nom de spécialité MabThera® a été le premier anticorps monoclonal approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en 1997 pour le traitement de cancers. Il a depuis démontré son efficacité dans le traitement du lymphome non hodgkinien B et est de plus en plus utilisé au cours de maladies auto-immunes dont la polyarthrite rhumatoïde qui constitue une indication de l'AMM. Il est également largement utilisé dans le traitement de LES réfractaires aux autres thérapeutiques mais cette indication est hors AMM.

1. GENERALITES SUR LE RITUXIMAB

1.1 L'antigène CD20 : une cible immunologique intéressante

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé spécifiquement contre l'antigène transmembranaire CD20, marqueur spécifique des lymphocytes B du stade pré-B à celui de cellules B matures. Il n'est, par contre, pas présent à la surface des cellules pro-B ni des plasmocytes.

Le CD20 est une protéine de 297 acides aminés non glycosylée à l'état basal possédant quatre domaines transmembranaires, deux extrémités N et C terminales et un domaine extracellulaire.⁽²⁹⁾ Sa fonction reste encore floue mais il semblerait qu'il soit impliqué dans la régulation des flux calciques à travers la membrane cytoplasmique des lymphocytes B. Une fois activé par des anticorps (dont le rituximab) dirigés contre sa portion extra-membranaire, le CD20 module la

concentration intra-cytoplasmique de calcium et permet la différenciation du lymphocyte B car les variations de la concentration de calcium déterminent le passage d'un cycle cellulaire à l'autre.

Le rituximab se compose des régions variables Fab d'un anticorps murin dirigé spécifiquement contre le CD20 fusionnées avec des domaines constants Fc d'une chaîne lourde IgG1 et d'une chaîne légère κ humaines.

1.2. Modes d'action

Le rituximab provoque une destruction sélective des lymphocytes B. En effet, le fragment Fab du rituximab se fixe à l'antigène CD20 des lymphocytes B et son domaine Fc peut fixer des cellules cytotoxiques et entraîner la lyse lymphocytaire.

Cette déplétion lymphocytaire est possible par trois mécanismes principaux : l'apoptose, la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC pour Antibody Dependant Cell Mediated Cytotoxicity) et la cytotoxicité dépendante du complément (CDC).

- **L'apoptose** des lymphocytes B s'explique par la fixation du rituximab sur le CD20 par son fragment Fab qui provoque un changement de conformation de la cible à l'origine d'une augmentation du flux calcique vers le milieu intracellulaire avec pour conséquence un blocage du cycle cellulaire en phase S.⁽²⁹⁾

- **L'ADCC** est possible par l'intervention de différentes cellules effectrices : monocytes, macrophages, cellules NK qui vont fixer la portion Fc du rituximab grâce à leurs récepteurs à la portion Fc ($Fc\gamma R$) dont il existe trois formes : les récepteurs activateurs des cellules effectrices de haute affinité $Fc\gamma RI$, des récepteurs activateurs de faible affinité $Fc\gamma RIIIa$ et des récepteurs inhibiteurs $Fc\gamma RI Ib$. Ce polymorphisme des récepteurs pourrait être une explication de la variabilité de l'efficacité du rituximab. En effet, il a été démontré que la présence d'une valine en position 158 du récepteur $Fc\gamma RIIIa$ à la place d'une phénylalanine confère au récepteur une affinité dix fois plus grande pour le rituximab. Ainsi, dans un groupe de lymphomes folliculaires, une rémission complète est plus souvent observée chez les patients dont le polymorphisme du $Fc\gamma RIIIa$ est caractérisé par une valine en position 158.⁽³⁰⁾ De plus, en présence d'un récepteur de faible affinité, la quantité de rituximab nécessaire à une déplétion lymphocytaire B optimale, c'est-à-dire moins de 1% de lymphocytes B

circulants, est dix fois supérieur à celle nécessaire lorsqu'il s'agit d'un patient porteur de l'allèle de haute affinité.⁽²⁹⁾

- **La CDC** explique la lyse cellulaire par l'activation du complément. En effet, le fragment Fc du rituximab active le complément par fixation à la fraction C1q.

Le lymphocyte B est une cellule présentatrice d'antigènes qui produit également de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. La déplétion lymphocytaire B induite par le rituximab diminue donc la présentation des antigènes par les lymphocytes B aux lymphocytes T et limite donc l'activation des lymphocytes T. D'autre part, si la production de cytokines pro-inflammatoires est réduite, la réaction inflammatoire liée à la maladie auto-immune est atténuée.

1.3. Données cliniques

1.3.1. Indications actuelles

Les indications mentionnées dans l'AMM sont :

- les lymphomes non hodgkiniens pour lesquels le Mabthera® peut être utilisé en monothérapie ou en association à une chimiothérapie
- les leucémies lymphoïdes chroniques pour lesquelles le Mabthera® est utilisé en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant une leucémie lymphoïde chronique n'ayant pas été traités précédemment ou une leucémie en rechute ou réfractaire.
- la polyarthrite rhumatoïde active et sévère, en association au MTX, chez des patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.

1.3.2. Utilisation du rituximab dans le LES

Il n'existe pas de consensus concernant le protocole d'administration du rituximab. Selon les cas, les cures peuvent être réalisées en deux perfusions intraveineuses de un gramme à quinze jours d'intervalle ou en une perfusion de 375 mg/m² de surface corporelle par semaine pendant quatre semaines consécutives, avec ou sans immunosuppresseurs associés. La posologie la plus fréquente est celle qui consiste à administrer 375 mg/m²/semaine pendant quatre semaines. Il s'agit du

schéma utilisé dans le traitement du lymphome non hodgkinien. Cependant, l'extension de l'AMM du MabThera® à la polyarthrite rhumatoïde réfractaire tend à développer la posologie de 1000 mg en deux perfusions à quinze jours d'intervalle.

Dans son référentiel national de bon usage du rituximab, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) définit les situations temporairement acceptables d'utilisation du rituximab comme les LES réfractaires aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques et les recommandations d'experts pour l'utilisation du rituximab au cours du LES sont les suivantes:⁽³¹⁾

- Le rituximab est une alternative thérapeutique dans les cas de LES réfractaires à un traitement associant corticoïdes et immunosuppresseurs avec une atteinte rénale proliférative (classes III, IV et V) ou avec cytopénie auto-immune sévère réfractaire (PTI ou anémie hémolytique auto-immune) ;
- Le rituximab est une alternative thérapeutique dans les cas de LES avec atteinte grave du système nerveux central réfractaire aux traitements conventionnels associant corticoïdes et CYP ;
- Le rituximab peut aussi être une alternative thérapeutique dans les formes articulaires réfractaires, les atteintes cutanées sévères et réfractaires ne répondant pas à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs ;
- Le rituximab peut aussi être une alternative thérapeutique en cas de LES avec atteinte viscérale grave ayant une contre-indication au CYP ;
- Le rituximab pourrait enfin être une alternative thérapeutique dans les formes de LES avec un seuil élevé de corticodépendance, quelles que soient les situations cliniques ou viscérales.

1.3.3. Contre-indications

Afin de rechercher toute contre-indication au rituximab, un ensemble d'experts a édité une liste de recommandations à suivre. Elles sont résumées dans le tableau 7.⁽³¹⁾

Les principales contre-indications du Mabthera® sont une hypersensibilité à la substance, à l'un des excipients ou aux protéines murines, la grossesse, une infection sévère chronique et/ou récidivante et une insuffisance cardiaque ou une maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée. Cette dernière précaution est prise en raison de cas de troubles cardiovasculaires observés lors des essais du rituximab dans la

polyarthrite rhumatoïde. Il s'agissait cependant de patients ayant des antécédents cardiovasculaires et la fréquence de cet évènement était sans différence significative par rapport aux patients traités par placebo.⁽³¹⁾

- Interrogatoire pour vérifier l'absence de :
 - antécédents d'insuffisance cardiaque sévère ou de maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée
 - antécédents d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes
 - antécédents de cancer solide
 - maladies associées pour lesquelles l'utilisation de corticoïdes serait un risque thérapeutique
- Examen clinique pour vérifier l'absence de :
 - Infection évolutive
 - Signes d'insuffisance cardiaque décompensée ou de maladies cardiaques ischémiques
 - Hypertension artérielle mal équilibrée
- Vaccinations :

Une mise à jour des vaccinations doit être proposée et notamment une vaccination antipneumococcique. Les vaccins viraux vivants sont à proscrire, les non vivants sont possibles mais le taux de réponse peut être diminué. Il est nécessaire, si possible, de compléter les vaccinations un mois avant de débiter le rituximab. La vaccination antigrippale annuelle est recommandée mais doit être reculée autant que possible après la dernière dose de rituximab.
- Examens complémentaires systématiques en première intention :
 - Electrocardiogramme
 - Hémogramme
 - Electrophorèse des protéines sériques
 - Dosage pondéral des immunoglobulines
 - Sérologies hépatites B et C
 - Radiographie du thorax
- Examens conseillés :
 - Typage lymphocytaire (taux des lymphocytes B et T)
 - Sérologie VIH

Tableau 7. Liste des recommandations à suivre pour rechercher systématiquement les principales contre-indications du rituximab⁽³¹⁾

1.3.4. Tolérance

Le rituximab apparaît plutôt bien toléré et le nombre d'effets indésirables rapportés reste faible. Des réactions sont cependant fréquentes en cours de perfusion, en particulier pendant la première administration. Il s'agit notamment de fièvre, frissons, hypertension artérielle, nausées, rash cutané éventuellement prurigineux, bronchospasme... La prémédication par corticoïdes, anti-histaminiques H1 et paracétamol permet de réduire la fréquence de ces manifestations. La surveillance doit être accrue en cas d'antécédents d'allergie. En-dehors de ces réactions immédiates, les principaux effets indésirables sont :

- une augmentation du risque d'infections essentiellement virales. Parmi les infections les plus rapportées, on peut citer des infections des voies respiratoires, des réactivations d'herpès simplex virus, du virus de la varicelle et du zona, du virus de l'hépatite B pouvant conduire à des hépatites fulminantes. Une augmentation de la réplication du virus de l'hépatite C peut aussi survenir après traitement par rituximab. Chez les patients à haut risque infectieux c'est-à-dire ayant un traitement immunosuppresseur depuis des années et ceux ayant une lymphopénie CD4+ inférieure à 200/mm³, il peut être discuté de la mise en place d'une prophylaxie de la pneumocystose par Bactrim®.

- un risque de neutropénie. Ainsi, en cas de neutropénie (inférieure à 1,5 G/L) et/ou de thrombopénie (inférieure à 75 G/L), la prudence est recommandée même si la neutropénie induite par le rituximab répond bien aux facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF).⁽³¹⁾

- il n'a pas été rapporté d'augmentation du risque de néoplasie sous rituximab.⁽³¹⁾

- d'exceptionnels cas de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) mortelle. La LEMP est une maladie progressive entraînant une démyélinisation du système nerveux central déclenchée par l'activation du virus JC qui ne provoque une LEMP que chez les patients immunodéprimés. En 2007, le laboratoire Roche commercialisant le MabThera® a informé de la survenue de deux cas mortels de LEMP chez des patients souffrant de LES traités par MabThera®. Dans les deux cas, les patients étaient traités depuis longtemps par des immunosuppresseurs. Ainsi, l'apparition de symptômes neurologiques chez un patient traité par MabThera® pour un LES doit faire évoquer le diagnostic de LEMP et entraîner une prise en charge par

un neurologue. Si le diagnostic est avéré, le traitement par MabThera® doit être arrêté et tout autre immunosuppresseur associé doit être réduit ou interrompu. Un traitement antiviral doit être envisagé mais malheureusement aucun traitement ne s'est montré efficace. La causalité entre MabThera® et LEMP n'a pas pu être établie mais l'utilisation doit cependant rester très prudente chez des patients immunodéprimés ayant un taux de CD4+ inférieur à 100/mm³.

En conclusion, les données de tolérance semblent plutôt rassurantes mais il est évident que nous manquons de recul par rapport à des effets indésirables à très long terme. La mise en place de registres de patients traités par rituximab pour une maladie auto-immune par le Club Rhumatismes et Inflammations sous l'égide de la Société Française de Rhumatologie permettra une meilleure connaissance de la tolérance notamment lorsqu'il s'agit de patients traités en-dehors des essais cliniques.⁽³¹⁾

1.3.5. Pharmacocinétique⁽²⁹⁾

Le rituximab induit une déplétion lymphocytaire B marquée 24 à 48 heures après la première perfusion. La demi-vie du rituximab est estimée à 120 heures. La récupération d'un pool lymphocytaire normal ne survient pas avant neuf à douze mois après la fin du traitement. La déplétion lymphocytaire varie d'un patient à l'autre pour une même dose de produit. Le polymorphisme des récepteurs FcγR évoqué précédemment peut être l'une des explications de la variabilité de l'efficacité.

2. PATIENTS ET METHODES

OBJECTIF : Etude rétrospective de l'efficacité et de la tolérance du rituximab chez douze patients présentant un LES réfractaire

2.1. Patients

Les dossiers de douze patients avec un LES remplissant les critères de l'ACR suivis dans le service de médecine interne A du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges et ayant reçu un traitement par rituximab entre février 2003 et septembre 2010 ont été étudiés.

Les patients ont tous :

- plus de 17 ans au moment du traitement
- un LES répondant aux critères de l'ACR
- reçu des perfusions de rituximab dans le cadre d'un LES réfractaire aux autres traitements conventionnels.

Après avoir été définies, les données nécessaires ont été recueillies dans le service de médecine interne A qui assure le suivi des patients. Les données recherchées étaient :

- démographiques (âge, sexe, origine ethnique)
- cliniques (facteurs de risque cardiovasculaire, atteintes cliniques dues au LES, évolution de la maladie)
- biologiques (critères d'activité de la maladie : anti-ADN natif et hypocomplémentémie, paramètres sanguins et urinaires)
- les traitements antérieurs à l'administration de rituximab
- indication, protocole thérapeutique, traitements concomitants ou instaurés en relais thérapeutique du rituximab et effets indésirables du rituximab
- évolution de la maladie après traitement (notions de réponse clinique et déplétion lymphocytaire)

Lorsque le suivi des patients le permettait, ces données ont été relevées au moment du traitement par rituximab puis après trois, six mois et un an. Les derniers résultats disponibles de chaque patient, datant de 2010 pour la majorité, ont également été utilisés.

2.2. Critères de réponse au traitement

- réponse clinique

→ *Réponse complète*: amélioration complète des symptômes présentés initialement et retour à l'état normal

→ *Réponse partielle*: amélioration d'au moins 50% des symptômes par rapport à l'état initial

- réponse clinicobiologique spécifique d'organes

- réponse rénale⁽³²⁾

→ *Réponse rénale complète* se définit par une protéinurie inférieure à 0,5g/24 heures associée à une normalisation ou une stabilisation de la créatininémie et à une absence d'anomalie du sédiment urinaire.

→ *Réponse rénale partielle* se définit par une amélioration d'au moins 50% de tous les paramètres rénaux anormaux avant le traitement par rituximab

→ *Un patient est dit non répondeur* lorsque les anomalies persistent et que les critères cités ci-dessus ne sont pas remplis.

- réponse hématologique⁽³³⁾

Dans le cadre d'un PTI, il a été défini que :

→ *Une réponse complète* correspond à un taux de plaquettes supérieur à 150 000/mm³

→ *Une réponse partielle* correspond à un taux compris entre 50 000 et 150 000/mm³ ou multiplié au moins par deux si la valeur avant traitement était inférieure à 50 000/mm³

→ *Une non réponse* équivaut à un chiffre inférieur à 50 000/mm³

- Durée d'une rémission clinique

La durée d'une rémission est définie comme la période à partir du moment où les critères de la réponse sont remplis jusqu'à l'observation d'une rechute.

- Déplétion lymphocytaire B

La déplétion en lymphocytes B est définie comme un taux de CD19+ circulants inférieur ou égal à $5/\text{mm}^3$ en valeur absolue ou à un taux inférieur ou égal à 1% des lymphocytes totaux circulants.

3. RESULTATS

La cohorte étudiée regroupe dix femmes et deux hommes dont l'âge moyen au moment du début du traitement par rituximab est de 34 ans (18 à 45 ans). La durée médiane d'évolution de la maladie est de l'ordre de 14 ans (5 à 27 ans). Parmi les douze patients, sept sont caucasiens, deux patientes sont d'origine asiatique, deux patients sont sud-américains, la dernière est algérienne.

Les caractéristiques générales des patients sont présentées dans le tableau 8 et les antécédents individuels de chaque patient sont regroupés dans le tableau 9.

3.1. Présentation clinique

3.1.1. Atteintes cliniques

Les manifestations cliniques présentées par les patients sont néphrologiques (n=9), cutanéomuqueuses (n=9), articulaires (n=9), hématologiques (n=4), cardiaques (n=4), digestives (n=1) et un SAPL secondaire s'y associe chez six patients (patients 1, 3, 4, 7, 11 et 12).

Démographie	
Age médian, années	35 ans (18 - 45 ans)
Sexe, femmes/hommes	10/2
Sujets caucasiens	7/12 (58%)
Sujets asiatiques	2/12 (17%)
Sujets sud-américains	2/12 (17%)
Sujets nord africains	1/12 (8%)
Durée d'évolution médiane, années	14 ans (5 – 27 ans)
Traitements antérieurs	
Prednisone	12/12 (100%)
HCO	9/12 (75%)
Immunosuppresseurs	9/12 (75%)
Azathioprine	5/12 (42%)
Cyclophosphamide	8/12 (67%)
Mycophénolate mofétil	4/12 (33%)
Mycophénolate sodique	2/12 (17%)
Méthotrexate	2/12 (17%)
Ig intraveineuses	4/12 (33%)
SAPL secondaire	6/12 (50%)
dont SAPL avec antiprothrombinase	3/6
anticardiolipine	3/6
Le rituximab	
nombre total de cures	18
Indication	
Articulaire	2/18 (11%)
Rénale	12/18 (66%)
Hématologique	4/18 (22%)
Schéma d'administration	
Une seule cure :	7/12 (58%)
1g x 2	2/12 (17%)
375mg/m ² x 4	5/12 (42%)
Deux cures :	5/12 (42%)
1g x 2 puis 375mg/m ² x 4	2/12 (17%)
375mg/m ² x 4 puis 1g x 2	1/12 (8%)
375mg/m ² x 4 pour les deux cures	2/12 (17%)
Trois cures :	1/12 (8%)
Traitements associés ou en relais	
Prednisone	16/18 (83%)
Hydrocortisone	1/18 (6%)
Bolus de corticoïdes	8/18 (44%)
Hydroxychloroquine	13/18 (72%)
Immunosuppresseurs	12/18 (66%)
Azathioprine	7/18 (39%)
Cyclophosphamide	1/18 (6%)
Mycophénolate mofétil	4/18 (22%)
Mycophénolate sodique	1/18 (6%)
Ciclosporine	2/18 (11%)
Ig intraveineuses	4/18 (22%)

Tableau 8. Caractéristiques générales des patients : démographie, traitements antérieurs, activité et clinique de la maladie et schéma thérapeutique de l'administration du rituximab

3.1.2. Traitements antérieurs à l'administration du rituximab

Avant traitement par rituximab, l'ensemble des patients a préalablement été traité par de la prednisone orale au long cours dont la dose d'attaque est généralement de 1 mg/kg/jour avant d'être progressivement diminuée par paliers pour atteindre la dose minimale efficace. Trois quart des patients (9/12) ont pris de l'HCQ entre 200 et 400 mg/jour. Les trois patients restants n'ont pas eu d'HCQ car deux avaient une atteinte ophtalmologique contre-indiquant l'utilisation et la dernière patiente recevait initialement un traitement pour un PTI sans autre atteinte lupique diagnostiquée. Tous les patients ont aussi bénéficié d'un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur au préalable. La molécule la plus utilisée est le CYP en bolus intraveineux de 800mg à 1g/mois chez huit patients sur douze puis viennent l'AZA, 100 à 150mg/jour per os (cinq patients), le MMF (quatre patients) et MYF (deux patientes) le plus souvent à 2g/jour et le MTX chez deux patients à 15mg/semaine.

Quatre patients ont reçu des perfusions d'immunoglobulines intraveineuses avant leur traitement par rituximab (patients 3, 8, 11 et 12). La majorité de ces patients (8, 11 et 12) était suivie pour un PTI qu'il fallait traiter dans l'urgence au cours d'une hospitalisation pour une chute des plaquettes. Pour la patiente 3, il s'agissait de prolonger l'efficacité des traitements.

Certains de ces traitements antérieurs ont eu des effets indésirables. Au moins quatre des patients ont dû arrêter temporairement ou définitivement l'HCQ responsable de complications ophtalmologiques. L'arrêt définitif concerne une patiente qui, après une intolérance digestive à l'HCQ, a été mise sous chloroquine à l'origine d'une dégradation de l'électrorétinogramme ayant imposé un arrêt de quelques mois. A la reprise du traitement, un bloc auriculo-ventriculaire complet imputé à la chloroquine est diagnostiqué nécessitant un arrêt définitif des antipaludéens de synthèse. Un des patients n'a jamais pris d'HCQ en raison d'une hémorragie maculaire antérieure.

La corticothérapie au long cours est également responsable de la survenue de troubles métaboliques tels qu'un diabète insulino-dépendant chez un patient, de prise de poids et de formation d'œdèmes chez au moins une des patientes et de dyslipidémies. Les effets sont particulièrement visibles chez l'une des patientes qui présente une cataracte cortisonique bilatérale et une nécrose bilatérale des têtes

fémorales et humérales responsables d'une impotence fonctionnelle. Plusieurs patients souffrent aussi d'imprégnation cortisonique se traduisant par un faciès cushingoïde.

Parmi les molécules immunomodulatrices utilisées, la thalidomide a provoqué une toxicité neurologique chez une patiente.

Aucune complication infectieuse grave ayant nécessité une hospitalisation ni aucune néoplasie n'ont été diagnostiquées pendant la période d'observation. Une seule patiente (patiente 3) a dû être hospitalisée pour des infections récidivantes dont une cystite interstitielle ayant nécessité la mise en place d'un Bricker.

3.1.3. L'administration de rituximab

Au total, 18 cures de rituximab ont eu lieu pour l'ensemble des patients. Sept patients ont reçu une seule cure de rituximab et parmi eux cinq selon le protocole 375 mg/m²/semaine pendant quatre semaines consécutives et les deux autres selon le second protocole consistant en 1g/jour à quinze jours d'intervalle. Les cinq autres patients ont dû bénéficier d'une seconde cure à la suite d'une récurrence, le schéma d'administration des deux cures était le suivant :

Nombre de patients	1 ^{ère} cure	2 ^{ème} cure
2	1g à J ₀ et J ₁₅	375 mg/m ² /semaine x 4
2	375 mg/m ² /semaine x 4	375 mg/m ² /semaine x 4
1	375 mg/m ² /semaine x 4	1g à J ₀ et J ₁₅

Enfin, parmi les patients ayant eu besoin d'une seconde cure, une patiente a reçu une troisième cure selon le schéma 1g à quinze jours d'intervalle.

Les indications générales du rituximab étaient rénales à 66%, hématologiques à 22% et articulaires pour deux des 18 cures soit 11%.

La durée médiane de suivi après la première administration du rituximab est de 49,5 mois (12 à 84 mois).

3.1.4. Les antécédents des patients (tableau 9)

Les facteurs de risque cardiovasculaire recherchés étaient une hypertension artérielle, un diabète, un tabagisme et une dyslipidémie. Il a également été déterminé les patients en surpoids grâce à leur indice de masse corporelle (IMC) calculée au moment du traitement par rituximab. Sur douze patients, quatre souffrent d'hypertension artérielle légère à modérée, trois sont fumeurs, la moitié présente une dyslipidémie et trois ont des antécédents de diabète dont un diabète cortico-induit. Selon la définition de l'OMS, une corpulence normale correspond à une valeur d'IMC comprise entre 18,5 et 25, le surpoids à un IMC entre 25 et 30 et l'obésité à un IMC supérieur à 30. D'après cette définition, la moitié des patients a un problème de poids. Cinq patients sont en surpoids et la patiente 12 souffre d'une obésité modérée.

Au moment du traitement par rituximab, les atteintes cliniques les plus fréquentes chez les douze patients sont :

- rénales : neuf glomérulonéphrites lupiques dont une de stade II (patiente 1), trois de stade III (patients 3, 4 et 6), quatre de stade IV (patientes 5, 7, 9 et 10) et une de stade V (patiente 2). Quatre patients ont aussi un syndrome néphrotique (patients 2, 4, 9 et 10).
- cutanéomuqueuses chez huit patients
- hématologiques : deux anémies, une cytopénie auto-immune, trois purpura
- vasculaires : quatre phénomènes de Raynaud, deux antécédents de thrombose et un de phlébite.
- articulaires chez dix patients, le plus souvent, il s'agit de polyarthralgies inflammatoires
- cardiaques chez cinq patients dont deux myocardites et cinq péricardites
- digestives chez la patiente 3 avec une cholécystite aiguë, une hépatite chronique et une occlusion du grêle responsable d'une vascularite péritonéale

Trois patientes ont un LES associé à une autre maladie auto-immune. Il s'agit de deux syndromes de Gougerot-Sjögren, une thyroïdite auto-immune et une myasthénie auto-immune.

Trois patientes présentant un PTI ont subi une splénectomie. Une de ces interventions était antérieure au traitement par rituximab (patiente 8), les deux autres (patientes 11 et 12) ont eu lieu respectivement neuf et six mois après le traitement.

patient	Diagnostic	Age au moment du traitement par RTX, sexe, ethnie	Facteurs de risque cardiovasculaire et pathologies associées	Evolution du LES (années)	Atteintes cliniques	Traitements immunosuppresseurs antérieurs	Traitements adjuvants
1	LES avec SAPL	39, F, caucasienne	Tabac IMC=17,9	22	GN stade II, péricardite aiguë, livedo et Raynaud, polyarthrite avec synovite, thrombopénie, anémie non hémolytique	- CT - CYP : 8 bolus IV de 750mg/mois (1996 à 1997) - MTX non toléré - AZA : 50 à 100mg/j (1999-2000 puis 2004-2006)	HCQ : 200 à 400mg/j
2	LES	18, F, cambodgienne	Tabac HTA (160/100) IMC=23,7	7	GN stade V active avec syndrome néphrotique, œdèmes, HTA, anémie, myocardite lupique	- CT - CYP : bolus IV à dose cumulée de 8,68g (2003) - MYF : 2160mg/j (2007)	HCQ : 400mg/j
3	LES avec SAPL	42, F, cambodgienne	IMC=18,3 Terrain atopique, asthme, stérilité	10	Alopécie, aphtose, GN stade III, péricardite, cholécystite aiguë, hépatite chronique, vascularite péritonéale, infections urinaires à répétition	- CT - AZA 50 mg/j pendant un mois en 2005 mais aggravait l'augmentation des enzymes pancréatiques	- HCQ vite arrêtée - cures d'Ig IV 1g/kg/j
4	LES avec SAPL	28, H, chilien	IMC=21,2	8	Douleurs polyarticulaires inflammatoires, péricardite, thrombose veineuse poplitée, pneumopathie fébrile, GN stade III et syndrome néphrotique	- CT - AZA 100mg/j (2003-2006) - MMF 2g/j (9mois en 2006) - CYP : 7 bolus de 1g/mois (2006-2007)	HCQ 400mg/j
5	LES	36, F, caucasienne	Hypercholestérolémie IMC=27,1	27	Lésions érythémato-maculeuses sur les zones photoexposées et engelures, aphtoses, Raynaud, cytopénie auto-immune, arthralgies, GN stade IV	- CT - CYP per os 120 puis 100mg/j en 1983 - CYP en bolus IV en 1992 - MYF en 2005 - CYP 500mg IV tous les 15j de juin à août 2006	HCQ 400mg/j
6	LES	38, H, caucasien	Dyslipidémie mixte HTA (141/91) Diabète cortico-induit IMC=26	15	Hémorragie maculaire et maculopathie séquellaire, GN stade III, atteinte bilatérale des métacarpophalangiennes	- CT - CYP : bolus à dose cumulée de 12g de 1995 à 1997 - AZA : 150mg/j jusqu'en 2003 - MMF 2g/j jusqu'en 2009	

7	LES avec SAPL, Gougerot-Sjögren et Hashimoto	27, F, caucasienne	HTA (160/100) IMC=19 Petite dyslipidémie Syndrome de Gougerot-Sjögren et Hashimoto	13	Thrombose veineuse rétinienne, douleurs interphalangiennes proximales et lombaires, GN stade IV très active	- CT - AZA : 100mg/j puis 50mg un jour sur deux (2002-2004) puis 75mg/j (2005-2006) et 50mg/j (septembre à octobre 2006) - CYP : bolus de 1g/mois pendant 9 mois puis 750mg/trimestre (2004-2005)	HCQ : 400mg/j
8	LES et PTI	28, F, colombienne	IMC=24,9 Splénectomie en 2007	5	Purpura fin des membres, alopecie, gingivorragies, lombalgies, cervicalgies, lésions très sévères de vascularite nécrosante	- dexaméthasone 40mg/j pendant 4 jours	- cures d'Ig IV 70g
9	LES	45, F, caucasienne	HTA (155/90) IMC=26,3 Hypercholestérolémie	21	Polyarthrite fluxionnaire, vespertilio, lésions squameuses et prurigineuses sur le visage, bulleuses sur le thorax et placards suintants sur les mains, alopecie, livedo, Raynaud sévère, péricardite et myocardite, GN stade IV très active avec syndrome néphrotique	- CT - CYP : 9 cures de 1g/mois (2000-2002) puis 800mg tous les 2 mois (2002) - thalidomide 50mg/j (1995-1997) - MTX 15mg/semaine (3mois en 2000) - MMF 2g/j (2 mois en 2000)	- HCQ : 400 mg/j (1989-1992) - CQ : 300mg/j (1994)
10	LES	28, F, algérienne	IMC=27,2 Dyslipidémie	11	Cataracte bilatérale, GN stade IV, syndrome néphrotique, polyarthralgies, pleuropéricardite, éruption palmo-plantaire	- CT - CYP : 6 bolus 0,6mg/m ² /mois (2004) - MMF 2g/j (2005-2006)	
11	LES et SAPL	38, F, caucasienne	Tabac IMC=25,7 Diabète gestationnel, myasthénie auto-immune	15	Arthralgies diffuses, PTI, Raynaud, érythème prurigineux de la zone périorbitaire	- CT	- HCQ : 400mg/j - cures d'Ig IV
12	LES avec SAPL et Gougerot-Sjögren	34, F, caucasienne	IMC=33,4 Dyslipidémie mixte Antécédents de diabète Syndrome de Gougerot-Sjögren	15	Phlébite poplitée, lucite, alopecie, ulcérations buccales, purpura, arthralgies diffuses, deux fausses couches spontanées et un enfant mort-né	- CT	- HCQ 400 puis 200mg/j - cures d'Ig IV 1g/kg/j (2004)

Tableau 9. Caractéristiques individuelles des douze patients avant traitement par rituximab

SAPL : syndrome des anti-phospholipides ; F : femme ; H : homme ; IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; GN : glomérulonéphrite ; HCQ : hydroxychloroquine ; CQ : chloroquine ; CT : corticothérapie ; AZA : azathioprine ; CYP : cyclophosphamide ; MMF : mycophénolate mofétil ; MYF : mycophénolate sodique ; MTX : méthotrexate ; Ig IV : immunoglobulines intraveineuses ; PTI : purpura thrombopénique immunologique

3.2. Protocole

Un protocole concernant l'administration en quatre perfusions de 375 mg/m²/semaine pendant quatre semaines a été établi au CHU de Limoges en 2005. Il prévoit les points suivants:

- une prémédication 30 à 60 minutes avant chaque perfusion comportant du paracétamol 1g en voie intraveineuse de quinze minutes et de la Polaramine® 5mg en intraveineuse lente
- la première perfusion doit être réalisée à un débit de 50 mg/heure, augmenté ensuite par paliers de 50mg/heure toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400mg/heure.
- en cas d'évènements, la perfusion doit être ralentie ou arrêtée
- les constantes à surveiller toutes les 15 minutes pendant une heure puis toutes les heures sont la température, la tension artérielle, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire
- au cours des perfusions ultérieures, la vitesse peut être directement de 100 mg/heure puis augmentée de 100mg/heure toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/heure.

Les indications des 18 cures de MabThera® sont les suivantes:

- une glomérulonéphrite est l'indication de onze cures :
 - Glomérulonéphrite de stade III chez les patients 3 (une cure), 4 (une cure), 6 (une cure) et 10 (pour sa première cure)
 - Stade IV chez les patients 5 (une cure), 7 (une cure), 9 (deux cures)
 - Stade V chez les patientes 2 (deux cures) et 10 (pour sa troisième cure)
- un LES articulaire très réfractaire aux autres traitements pour une patiente (patiente 1)
- des épisodes répétés de thrombopénie (8, 11 et 12)

Le protocole suivi pour chacun des douze patients est résumé dans le tableau 10.

Les doses de rituximab varient de 2 à 6,8g et ont été administrées entre février 2003 et septembre 2010.

Une corticothérapie orale est associée au rituximab dans presque tous les cas (17 cures sur 18).

Moins de la moitié des cures de rituximab (7/18) a été précédée ou associée à des bolus de corticoïdes. Pour quatre cures, le bolus a été administré en parallèle à la perfusion de rituximab et pour les trois autres, dans les jours précédant la cure.

Huit des douze patients ont reçu du rituximab associé ou relayé par un immunosuppresseur ce qui correspond à douze cures. Il s'agissait d'AZA 75 à 100 mg/jour pour sept cures, de MMF à 2g/jour pour quatre cures, de cinq bolus intraveineux de CYP à 1g (un bolus en association puis un tous les trois mois à quatre reprises) et de MYF à 2160 mg/jour au cours d'une cure. La CIC a également été utilisée à 300 puis 170 mg/jour après la deuxième cure de la patiente 10 suite à un arrêt d'AZA devant une majoration de la protéinurie. Cette même patiente est la seule à avoir bénéficié d'une troisième cure de rituximab qui a été suivie d'un traitement par CIC à la posologie de 150 mg/jour. La patiente 8 a débuté un traitement par AZA 150 mg/jour près de deux ans après sa cure de rituximab pour traiter une atteinte neurologique périphérique alors que son PTI qui était l'indication de la cure était toujours en rémission.

Il n'a pas été prescrit d'immunosuppresseurs à la suite du traitement par rituximab à la patiente 3 en raison du risque infectieux puisqu'il s'agit d'une patiente faisant des infections à répétition, aux patientes 11 et 12 car l'indication du traitement était un PTI pur sans autre activité lupique et à la patiente 9 en raison d'un suivi chaotique effectué dans plusieurs établissements.

Parmi les autres traitements adjuvants utilisés simultanément au rituximab ou en relais, on note l'HCQ au cours de treize cures et l'injection d'immunoglobulines intraveineuses au cours de quatre cures dont l'indication était hématologique.

Afin de limiter les risques infectieux, les perfusions de rituximab ont été associées à une prophylaxie antibiotique et/ou vaccinale au cours de dix des cures. Pour huit cures, l'antibiotique utilisé est la phénoxy méthylpénicilline, Oracilline®, à raison de 2 000 000 d'unités/jour en voie orale. Le Bactrim® forte est le second antibiotique prescrit en association à l'Oracilline® dans deux cas et seul dans le dernier cas. Il s'agit d'une prophylaxie anti-pneumocystose mise en place quand une lymphopénie CD4+ importante est observée. La vaccination antipneumococcique a été relevée chez trois patients : après une seconde cure de rituximab chez la patiente 12, environ deux mois avant le traitement par rituximab chez la patiente 8 et trois mois avant chez la patiente 1.

Patient	Indication du MabThera®	Protocole	Dose totale de rituximab	Bolus de corticoïdes associés	Immunosuppresseurs associés ou en relais	Prophylaxie
1	Poussée articulaire	- 1g J ₁ et J ₁₅ (février 2006) - 375mg/m ² S ₁ S ₂ S ₃ S ₄ (avril 2008)	4,160g	1 ^{ère} cure : un bolus de Solumédrol® 250mg en parallèle	RTX + AZA 100mg/j	Oracilline® et Pneumo-23® avant la 2 ^{ème} cure
2	GN stade V	- 1g J ₁ et J ₁₅ (septembre 2007) - 375mg/m ² S ₁ S ₂ S ₃ S ₄ (juillet 2008)	4,640g	Bolus de 600mg	- 1 ^{ère} cure : MYF 2160mg/j arrêté avant la 2 ^{ème} cure - 2 ^{ème} cure : relais par AZA 75mg/j	- Oracilline® après la 1 ^{ère} cure - Bactrim après la 2 ^{ème} cure
3	GN stade III	375mg/m ² S ₁ S ₂ S ₃ S ₄ (février 2006)	2,085g	Non	RTX seul	Non
4	GN stade III	1g J ₁ et J ₁₅ (mars 2007)	2g	Non	RTX + 1 bolus de CYP 1g puis 4 par la suite Puis MMF 2g/jour	Oracilline®
5	GN stade IV	375mg/m ² S ₁ S ₂ S ₃ S ₄ (septembre 2006)	2,310g	Oui bolus avant	MMF 2g/j six mois après et pendant 1 an puis AZA 100 mg/j pendant 30 mois avant reprise de MMF	Bactrim® et Oracilline®
6	GN stade III	1g J ₁ et J ₁₅ (décembre 2009)	2g	3 bolus Solumédrol® 1g en parallèle	Relais par MMF 2g/j	Bactrim® et Oracilline®
7	GN stade IV	375mg/m ² S ₁ S ₂ S ₃ S ₄ (décembre 2006)	2,240g	3 bolus avant	Relais par AZA 100mg/j 4 semaines après puis 75 mg/j	Oracilline®
8	PTI	375mg/m ² S ₁ S ₂ S ₃ S ₄ (avril 2007)	2,805g	Non	AZA 150mg/j 22 mois après RTX	Oracilline® Pneumo-23®
9	GN stade IV	- 375mg/m ² S ₁ S ₂ S ₃ S ₄ (février 2003) - 375mg/m ² S ₁ S ₂ S ₃ S ₄ (octobre 2004)	5,120g		RTX seul	Non

10	1ère cure: GN stade III 2ème cure : GN III 3ème cure : GN stade V et atteinte cutanée	- 375mg/m ² S ₁ S ₂ S ₃ S ₄ (avril 2006) - 1g J ₁ et J ₁₅ (juillet 2007) - 1g J ₁ et J ₁₅ (septembre 2010)	6,8g	Un bolus de 100mg avant le 1 ^{er} gramme de la 3 ^{ème} cure	- 1ère cure: RTX + MMF 2g/j - 2 ^{ème} cure : relais par AZA 150mg/j changé par CIC 300mg/j puis entretien à 170mg/j - 3 ^{ème} cure : CIC 150mg/j	Oracilline® et Bactrim® après la 3 ^{ème} cure
11	PTI	375mg/m ² S ₁ S ₂ S ₃ S ₄ (juillet 2008)	2,655g	Non	RTX seul	Oracilline®
12	PTI	375mg/m ² S ₁ S ₂ S ₃ S ₄ (avril 2005) 375mg/m ² S ₁ S ₂ S ₃ S ₄ (décembre 2006)	5,6g	Non	RTX seul	Pneumo-23® après la 2ème cure Oracilline® après splénectomie

Tableau 10. Protocole choisi pour l'administration du rituximab aux douze patients : indication, dose cumulée, association et prophylaxie.

GN : glomérulonéphrite ; PTI : purpura thrombopénique immunitaire ; RTX : rituximab ; MMF : mycophénolate mofétil ;

MYF : mycophénolate sodique ; CIC : ciclosporine ; AZA : azathioprine; CYP : cyclophosphamide

3.3. Evolution des paramètres immunologiques

3.3.1. Déplétion lymphocytaire B

Les valeurs de déplétion lymphocytaire sont détaillées dans le tableau 11.

Le suivi des sous-populations lymphocytaires n'a pas été systématique chez tous les patients. Il a pu être relevé une valeur de CD19+ à un moment donné chez onze patients sur douze, aucune valeur n'a été relevée chez la patiente 12. Les données relevées permettent seulement de dire que sur ces dix patients, une déplétion lymphocytaire a été atteinte chez six d'entre eux soit 60% mais il n'est impossible de déterminer le délai d'obtention ni la durée de la déplétion.

Quatre des six patients n'ayant reçu qu'une seule cure de rituximab ont atteint une déplétion lymphocytaire en CD19+. La durée moyenne de la déplétion chez ces patients ne peut être définie en raison de l'absence de suivi.

Les résultats de la patiente 10 qui a reçu trois cures montrent qu'elle a atteint une déplétion un mois après sa troisième cure.

3.3.2. Anticorps anti-ADN natif et complément

Le taux d'anti-ADN natif est négatif s'il est inférieur à 35 UI/ml, douteux entre 35 et 55 UI/ml et positif au-delà de 55 UI/ml.

Un complément normal correspond à une valeur de CH50 comprise entre 400 et 680 UI, de C3 entre 0,75 et 1,40 g/l et de C4 entre 0,10 et 0,34 g/l.

Avant traitement par rituximab, huit patients avaient un taux d'anti-ADN natif positif, un taux était douteux, un n'a pas été déterminé et deux étaient négatifs. Après traitement, sur les huit taux positifs, six ont diminués mais sont restés positifs, un s'est négativé et un est devenu douteux. Le taux douteux avant traitement est devenu négatif en fin de suivi et sur les deux taux qui étaient négatifs, un l'est resté, l'autre a augmenté car la patiente concernée (patiente 5) était en période de poussée en fin de suivi.

Avant traitement par rituximab, sept patients avaient un complément normal et il l'est resté pour tous. En revanche, cinq patients avaient une hypocomplémentémie. En fin de suivi, le complément était normalisé chez 100% des patients.

Patient	Amélioration clinique	CT (mg/j) Avant RTX / dernière valeur	Evolution des paramètres biologiques avant RTX / fin de suivi						
			Titre d'anti- ADNn	C'	ProtU (g/24h)	Créat (µmol/l)	Hb (g/dl)	Plaquettes (/mm ³)	CD19+ (/mm ³)
1	-après la 1 ^{ère} cure : rémission pendant deux ans -après la 2 ^{ème} cure : examen clinique parfait deux ans après	8 / 6	43 / Nég	N / N	0,095 / 0,085	46 / 56			36 (2 ans après 1 ^{ère} cure)
2	-après la 1 ^{ère} cure : à un an, réapparition des oedèmes, HTA=22/15, prise de 15kg -après 2 ^{ème} cure : bon état général, récupération de la fonction rénale (mais association à plusieurs séances de dialyse)	50 / 5	98 / 60	hypo / N	Autour de 3 / 2,70	97 / 194	10 / 11,5		602 / 1 (4 mois après la 2 ^{ème} cure)
3	douleurs abdominales persistent et les bilans pancréatiques et hépatiques restent perturbés. Une amélioration clinique n'est ressentie qu'après des cures d'Ig IV.	10 / 8	1000 / 200	N / N	5,3 / 4,17	61 / 97	9,9 / 10,9		60 (à 2ans ½) / 4
4	Atteinte rénale bien stabilisée Rémission rénale complète depuis 3ans ½	15 / 7	382 / 99	hypo / N	2,26 / 0,170	78 / 81	13,1 / 15,3	276 000 / 345 000	1 (à 6 mois)
5	- cicatrisation des lésions buccales, ré-épidermisation Mais rechute après 2 ans ½ puis après 3 ans : nouvelle poussée cutanéomuqueuse - Normalisation de la fonction rénale	10 / 20	29 / 90	N / N	2,58 / 0,239	64 / 62	10 / 11,3		7% des L _B (août 2010)
6	Fonction rénale normalisée Amélioration des douleurs articulaires mais persistance d'oedèmes Disparition de la thrombopénie Stabilité du lupus après 10 mois	15 / 15	200 / 100	hypo / N	2,84 / 0,331	66 / 72	12,4 / 12,6	80 000 / 134 000	84 (veille de la 1 ^{ère} perfusion)
7	La clinique est normale depuis le RTX. Il n'y a plus d'arthralgies ni de signes cutanés spécifiques. La fonction rénale s'est normalisée à part une petite protéinurie glomérulaire habituelle.	2 / 5	200 / 126	Hypo / N	0,515 / 0,168	53 / 73	12,2 / 13,7	245 000 / 324 000	3 (à un an)

8	Disparition de la thrombopénie, rémission du PTI depuis 3 ans ½	0 / 7	209 / 13	Hypo / N				17 000 / 362 000	466 (à 1an ½)
9	Situation clinique améliorée mais pas parfaite. Fonction rénale altérée mais stabilisée	Nd / 8	/ 48	N / N	7 / 0,272	112 / 86	9,4 / 9,4		60 (2010)
10	Les douleurs articulaires persistent après la 1 ^{ère} cure, un an après, poussée cutanéomuqueuse. La fonction rénale se dégrade après la 2 ^{ème} cure, les arthromyalgies persistent. Après la 3 ^{ème} cure, amélioration des lésions cutanées, des arthralgies et de l'atteinte rénale	10 / 10	149 / 48	N / N	3,76 / < 0,05	47 / 84	11,2 / 10,6	277 000 / 241 000	0 (1 mois après 3 ^{ème} cure)
11	Bon état général mais RTX inefficace sur la thrombopénie. Une splénectomie est décidée 6 mois après devant l'absence d'amélioration. L'intervention a permis de maintenir le taux de plaquettes entre 250 000 et 300 000.	5 / 0	Nég / Nég	N / N	Nég / Nég	73 / 68	14,6 /	95 000 / 273 000	0 (à 4 mois)
12	2 cures réalisées en l'absence d'amélioration de la thrombopénie. 6 mois après la 2 nd e cure, la splénectomie est décidée permettant une rémission de la thrombopénie. En 2010, le lupus et le SAPL sont équilibrés.	6 / 0	105 / 62	N / N	Nég / Nég	61 / 61	12,8 / 13,4	68 000 / 293 000	

Tableau 11. Résultats clinico-biologiques et décroissance de la corticothérapie

Nég : négatif ; CT : corticothérapie ; C' : complément ; protU : protéinurie ; créat : créatininémie ; Hb : hémoglobine ; SAPL : syndrome des anti-phospholipides ; RTX : rituximab ; HTA : hypertension artérielle ; Ig IV : immunoglobulines intraveineuses ; Nd : non déterminé
Valeurs normales :

- hémoglobine : 12-15g/dl (femme) et 13-17 g/dl (homme)
- plaquettes : 150 000 à 400 000/mm³
- créatininémie : 45-105 µmol/l (femme) et 65-115 µmol/l (homme)
- protéinurie : négative

- anti-ADN natif : positifs au-delà de 55 UI/ml
douteux entre 35 et 55 UI/ml
négatifs inférieurs à 35 UI/ml
- complément : CH50 entre 400 et 680 UI
C3 entre 0,75 et 0,40 g/l
C4 entre 0,10 et 0,34 g/l

3.4. Réponse clinique

3.4.1. Réponse articulaire

Une seule patiente (patiente 1) a été traitée à deux reprises pour des poussées articulaires. Les deux cures espacées de 26 mois lui ont permis d'obtenir une rémission articulaire complète. Après la première cure, la réponse a duré 24 mois avant une nouvelle poussée qui n'a pas cédé aux infiltrations. Depuis la seconde cure, c'est-à-dire depuis 29 mois, la patiente est à nouveau en rémission articulaire complète.

Patient	Réponse à la 1 ^{ère} cure		Rechute	Retraitement	Réponse à une 2 ^{ème} cure	Rechute	Rémission en fin de suivi, durée (mois)
	6 mois	1 an					
1	RC	RC	Oui	Oui	RC	Non	RC, 32

Tableau 12. Réponse clinique articulaire au rituximab

RC : rémission complète

3.4.2. Réponse rénale

Sur les douze patients, huit étaient traités par rituximab pour une atteinte rénale. Parmi les huit patients, cinq ont rechuté et trois ont eu une nouvelle cure. La patiente 10 est la seule à avoir reçu une troisième cure de rituximab.

A six mois de la première cure, six patients sur huit (75%) ont répondu au traitement dont trois patients par une RC (37,5%) et trois patients par une RP. Le suivi de la patiente 2 s'est avéré difficile car elle a été perdue de vue pendant six mois entre ses deux cures. C'est pourquoi la réponse clinique à six mois n'a pas pu être déterminée. La dernière patiente (9), n'a pas répondu à six mois.

A douze mois, cinq patients sur les huit traités étaient en rémission (63%). Deux des réponses partielles obtenues à six mois ont évolué en RC et les trois RC se sont poursuivies. La patiente 9 qui n'avait pas répondu à six mois connaît toujours un échec du traitement à un an. La patiente 2 a nécessité une seconde cure de rituximab

moins d'un an après la première et la patiente 3 qui avait connu un début de RP a six mois, a vu sa protéinurie s'aggraver et devenir ininterprétable en raison de la présence de sa poche de Bricker responsable d'infections urinaires à répétition. Ainsi, à un an du rituximab, les cinq patients répondeurs sont en RC.

Parmi les cinq patients répondeurs à la première cure de MabThera®, deux patientes (5 et 10) qui avaient obtenu une RRC ont rechuté. Cependant, la rechute de la patiente 5 n'est pas rénale mais cutanée suite à une exposition solaire non protégée. Une augmentation de posologie de la corticothérapie a suffi à faire disparaître les lésions cutanées. La patiente 10 a été traitée à nouveau pour une rechute rénale associée à une poussée cutanéomuqueuse. A la suite de ce deuxième traitement, une RRP et une amélioration des atteintes cutanées ont été obtenues.

Parmi les trois patientes (2, 3 et 9) n'ayant pas répondu ou répondu par une RP à la première cure, deux ont été traitées une seconde fois (2 et 9) et seule la patiente 9 a obtenu une RRP. La patiente 2 n'a pas connu de résultats après la seconde cure et a dû être dialysée à raison de trois puis deux fois par semaine pendant un an pour récupérer sa fonction rénale et lui permettre d'obtenir aujourd'hui une RRP.

La patiente 10 est la seule des douze patients à avoir nécessité une troisième cure de MabThera® en septembre 2010 à la suite d'une rechute rénale, cutanée et d'une pleurésie. A trois mois de cette troisième cure, elle semble bien répondre au traitement et est en RRC.

Les résultats les plus récents relevés pour chacun des huit patients traités initialement pour une atteinte rénale, montrent qu'actuellement sept peuvent être considérés comme étant en rémission rénale dont cinq en RRC et deux en RRP. La durée moyenne de réponse rénale est de 34,8 mois (3 à 60). Au vu des résultats biologiques obtenus chez la patiente 2, il peut sembler difficile de parler de rémission rénale. Cependant, il faut préciser que son suivi est très compliqué puisqu'elle ne se présente pas à ses consultations de contrôle mais son état clinique est malgré tout satisfaisant aujourd'hui. De plus, sa fonction rénale a pu être récupérée par des séances d'hémodialyse dont elle est aujourd'hui complètement sevrée.

Patient	Stade de la GN	Réponse à la 1 ^{ère} cure		Rechute	Re-traitement	Réponse à une 2 ^{ème} cure	Rechute et re-traitement	Rémission rénale en fin de suivi, durée (mois)
		6 mois	1 an					
2	V	Nd		Oui	Oui	HD		RRP
3	III	RRP	In	Oui	Non			In
4	III	RRC	RRC	Non				RRC, 45
5	IV	RRP	RRC	Oui (cutanée)	Non			RRC, 41
6	III	RRC	RRC	Non				RRC, 12
7	IV	RRC	RRC	Non				RRC, 48
9	IV	NR	NR	Oui	Oui	RRP		RRP, 60
10	V	RRP	RRC	Oui	Oui	RRP	Oui	RRC, 3

Tableau 13. Réponse rénale au rituximab

Nd : non déterminé ; In : ininterprétable ; RRC : rémission rénale complète ; RRP : rémission rénale partielle ; NR : non répondeur ; HD : hémodialyse

Si l'on s'intéresse au taux de réponse clinique en fonction du stade de classification de l'OMS de la glomérulonéphrite, on note que sur huit patients traités pour une néphrite lupique dont trois pour une néphrite de stade III, trois pour une néphrite de stade IV et deux pour une néphrite de stade V, les taux de rémission rénale sont respectivement de 100%, 67% et 100% comme il l'est décrit dans le tableau 14.

Stade	Nombre	Réponse rénale à un an	RRC	RRP
III	3	2 (67%)	2 (67%)	
IV	3	3 (100%)	2 (67%)	1 (33%)
V	2	2 (100%)	1 (50%)	1 (50%)

Tableau 14. Réponse rénale en fonction de la classification OMS de la néphrite lupique

RRC : rémission rénale complète ; RRP : rémission rénale partielle

3.4.3. Réponse hématologique

Une atteinte hématologique était l'indication des cures de rituximab des patientes 8, 11 et 12. Dans les trois cas, il s'agit d'un PTI. Il est important de noter que les trois patientes ont subi une splénectomie antérieure au traitement par rituximab chez la patiente 8 et ultérieure au traitement chez les deux autres patientes, neuf mois après la cure chez la patiente 11 et six mois après la deuxième cure chez la patiente 12.

Sur trois patientes, une seule (patiente 8) a répondu au traitement par rituximab par une RC puisque son taux de plaquettes s'est toujours maintenu à des valeurs supérieures à 300 000/mm³ depuis. Dix-sept mois après la cure, elle a fait une rechute neurologique périphérique (vascularité nécrosante lupique) sans atteinte hématologique. Actuellement, le PTI est toujours en RC et ce depuis 41 mois. La patiente 11 n'a pas répondu et a subi une splénectomie. La patiente 12 a obtenu une RP après sa première cure puisque son taux de plaquettes s'est maintenu au-delà de 50 000/mm³ et a même été doublé par rapport à la valeur initiale à plusieurs reprises. Après une rechute à 25 000 plaquettes/mm³, elle a reçu une seconde cure de rituximab qui ne s'est pas avérée efficace. Chez les patientes 11 et 12, l'inefficacité du rituximab associé à des cures d'immunoglobulines intraveineuses a conduit à pratiquer une splénectomie qui a permis un maintien du taux de plaquettes au-delà de 200 000 voire 300 000/mm³. Les deux patientes sont ainsi en RC depuis l'intervention.

Patient	Réponse à la 1 ^{ère} cure		Rechute	Retraitement	Réponse à une 2 ^{ème} cure	Rémission en fin de suivi, durée (mois)
	6 mois	1 an				
8	RC	RC	Oui (sans PTI)	Non		RC, 44
11	NR		Oui	Non : splénectomie		RC, 20
12	RP	RP	Oui	Oui et splénectomie	NR	RC, 42

Tableau 15. Réponse hématologique au rituximab

RC : rémission complète ; RP : rémission partielle ; NR : non répondeur ; PTI : purpura thrombopénique immunologique

3.5. Décroissance de la corticothérapie

L'évolution de la posologie de la corticothérapie de chaque patient est notée dans le tableau 11.

Sept patients sur douze (58%) prennent aujourd'hui une dose plus faible de prednisone que celle qu'ils ne prenaient avant le traitement par rituximab. La patiente 9 dont la dose exacte de corticoïdes juste avant le traitement n'a pas été relevée est prise en compte dans ces sept patients puisqu'elle avait repris une corticothérapie trois mois avant sa première cure de rituximab à la dose de 1 mg/kg/jour ce qui équivaut à 70 mg/jour. Pour les six autres patients, la baisse de corticothérapie est nette passant d'une dose initiale moyenne de 16 mg/jour (5 à 50 mg/jour) à une posologie moyenne actuelle de 4 mg/jour (0 à 8 mg/jour). Les patientes 11 et 12 ont pu être sevrées de toute corticothérapie à la suite de leur splénectomie.

Pour deux patients (6 et 10), la dose actuelle est la même que celle avant traitement par rituximab. A la sortie d'hospitalisation pour la réalisation de sa cure de MabThera®, le patient 6 a vu sa posologie de prednisone passer de 15 à 80 mg/jour avant une diminution progressive jusqu'à 15 mg/jour. La tentative de passage en-dessous de 15 mg/jour s'est soldée par une réapparition de douleurs articulaires qui laisse supposer une corticodépendance de la maladie à 15 mg/jour. Le LES rénal de la patiente 10 reste stable à la dose de 10 mg/jour en-dehors des périodes de poussées où la dose doit être augmentée.

Enfin, la dose d'entretien de corticoïdes des trois derniers patients (5, 7 et 8) est aujourd'hui supérieure à celle d'avant traitement par rituximab. Pour la patiente 5, la dernière posologie de 20 mg/jour correspond à l'augmentation de la dose pour traiter sa rechute cutanée survenue en fin de suivi. De même, pour la patiente 7, la posologie de base (2mg/jour) a été augmentée au moment de la poussée rénale puis a été diminuée progressivement jusqu'à 5 mg/jour, dose qui a permis le maintien d'une RC sans nouvelle rechute. Enfin, la patiente 8 qui n'avait initialement qu'une atteinte hématologique sans aucune autre manifestation lupique et traitée par immunoglobulines intraveineuses, splénectomie et rituximab, a dû commencer une corticothérapie quand une vascularite nécrosante lupique s'est déclarée.

3.6. Rechute, traitements immunosuppresseurs associés et re-traitement par rituximab

Sur douze patients traités par rituximab, huit suivent encore aujourd'hui un traitement par immunosuppresseurs. La moitié est sous AZA, trois sont sous MMF et une patiente est traitée par CIC.

Les rechutes, délais de rechute et re-traitement par rituximab des douze patients sont résumés dans le tableau 16.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Indication du RTX	Artic	Rénal	Rénal	Rénal	Rénal	Rénal	Rénal	PTI	Rénal	Rénal	PTI	PTI
Immuno Suppresseurs	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non
Rémission	RC	RP	IN	RC	RC	RC	RC	RC	RP	RC	NR	RP
Rechute	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Délai de rechute (mois)	24	9			31			16	20	15		20
Re-traitement	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Oui
Indication du re-traitement	Artic	Rénal							Rénal	Rénal et cut		PTI

Tableau 16. Traitements immunosuppresseurs, réponse clinique, rechute et re-traitement par rituximab

RC : rémission complète ; RP : rémission partielle ; NR : non répondeur ; IN : ininterprétable ; artic : articulaire ; cut : cutané ; PTI : purpura thrombopénique immunologique

Au total, sur dix patients ayant répondu à une première cure de rituximab, sept ont rechuté avec un délai moyen de 19,3 mois.

Il est impossible de parler de rechute pour les patientes 3 et 11 puisque la preuve d'une efficacité du rituximab n'a pas été faite. La patiente 12 dont la réponse à la première cure était faible a finalement été re-traitée par rituximab comme dernière alternative à la splénectomie qui n'a pas tardé à être réalisée. Les deux patientes 11 et 12 qui sont considérées comme non répondeuses au rituximab en fin de suivi, n'ont pas eu de traitement immunosuppresseur en relais mais un traitement immunomodulateur sous forme d'injections intraveineuses d'immunoglobulines. La troisième patiente (patiente 8) traitée pour un PTI et qui a débuté un traitement immunosuppresseur près de deux ans après le rituximab pour une complication lupique neurologique, connaît une rémission durable de son PTI.

Sur les huit patients (2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 et 10) traités pour une atteinte rénale, quatre ont rechuté après une première réponse au traitement (2, 5, 9 et 10) avec un délai moyen de 18,8 mois et parmi eux deux n'étaient pas traités par un relais immunosuppresseur. Les trois autres patients qui n'ont pas connu de nouvelles poussées après l'administration de rituximab ont eu un traitement immunosuppresseur et sont les seuls patients traités pour l'indication rénale à avoir obtenu une réponse rénale complète dès six mois.

Enfin, la dernière patiente (patiente 1) traitée par rituximab pour une atteinte articulaire, a rechuté 24 mois après sa première cure puis a été re-traitée par rituximab pour une nouvelle poussée articulaire réfractaire aux infiltrations. La réponse clinique après les deux cures de MabThera® relayées par de l'AZA a été complète et observée dès six mois.

3.7. Tolérance du rituximab

La tolérance globale du rituximab au cours des 18 cures a été très satisfaisante.

Les réactions immédiates liées à la perfusion et à court terme ont concerné trois patients. La patiente 8 a présenté des céphalées et des douleurs musculaires à la suite de sa première perfusion de rituximab. Les deux autres patients (6 et 9) ont souffert d'infections dans la semaine suivant les injections. La patiente 9 a été particulièrement touchée puisqu'elle a présenté des syndromes infectieux après chacune des trois perfusions de sa seconde cure de rituximab.

Deux patientes (3 et 12) ont présenté des complications infectieuses à plus long terme. Il s'agissait d'infections bactériennes des voies respiratoires pour la patiente 12 dans les mois suivant le traitement. Quant à la patiente 3, quatre ans après le rituximab, elle a présenté une varicelle et souffre d'infections urinaires à répétition mais qui peuvent être imputées à la présence de sa poche de Bricker.

Les effets indésirables survenus à la suite de l'administration du rituximab sont regroupés dans le tableau 17.

Patient	Cure de RTX	Délai d'apparition	Symptômes
3	1 ^{ère}	4 ans	Varicelle et infections urinaires
6	1 ^{ère}	Une semaine	Infection virale fébrile avec arthralgies et courbatures
8	1 ^{ère}	Après la 1 ^{ère} perfusion	Céphalées, douleurs musculaires
9	2 ^{ème}	Dans la semaine suivant : - la 1 ^{ère} perfusion - la 2 ^{ème} perfusion - la 3 ^{ème} perfusion	- placard infectieux chaud et douloureux apparu après un coup d'ongle sur la jambe - fièvre, placard érythémateux douloureux sur la hanche - candidose buccale et cystite
12	1 ^{ère} + 2 ^{ème}	- 8 mois après la 1 ^{ère} cure - 5 mois après la 2 ^{ème} cure	- épisode fébrile : pneumopathie basale bactérienne avec fièvre et myalgies - pharyngite fébrile

Tableau 17. Effets indésirables rapportés à la suite de l'administration de rituximab dans notre étude

4. DISCUSSION

4.1. Analyse de la cohorte

Notre cohorte regroupe des sujets caractéristiques d'une population lupique. Il s'agit d'une majorité de femmes et de sujets d'âge jeune au moment du diagnostic du LES. De plus, les patients sont d'origine ethnique variée même si la majorité est de type caucasien. La présence de sujets latino-américains et asiatiques est intéressante car il a été déterminé que la fréquence de la maladie est plus élevée dans ces populations et les formes de LES plus graves, de mortalité plus élevée que chez les caucasiens.⁽³⁾

Les atteintes cliniques présentées par nos patients sont le plus souvent multi-viscérales à l'exception des trois patientes traitées pour un PTI chronique qui n'avaient pas d'autre manifestation lupique au moment du traitement par rituximab.

4.2. Analyse des résultats

4.2.1. Analyse de l'efficacité du rituximab

La durée médiane de suivi de notre cohorte après administration de la première cure de rituximab est de 49,5 mois. Ce suivi prolongé permet une analyse

de la réponse clinique au traitement à plus long terme. Ceci est un avantage puisque les effets d'une immunosuppression peuvent n'apparaître qu'après plusieurs années tout comme certains effets indésirables retardés comme une néoplasie.

4.2.1.1. Analyse de la réponse globale au traitement

L'absence d'utilisation d'index d'activité de la maladie rend l'interprétation de l'efficacité délicate. Cependant, si l'on se réfère à la proportion de rémissions cliniques obtenues telles que définies dans notre partie « patients et méthodes », il est possible de dire que l'activité de la maladie a été réduite après traitement chez une majorité de patients.

A six mois de suivi de nos patients, nous avons obtenu 75% de répondeurs parmi lesquels 42% avaient une RC et 33% une RP.

A douze mois, le taux de réponses globales est de 67% dont 58% de RC et 8% de RP. Ces taux sont en baisse par rapport à ceux obtenus à six mois en raison d'une patiente qui, ayant préalablement présenté une RP, a vu ses résultats devenir ininterprétables.

A la fin de l'étude (après 49,5 mois), 75% des patients (9/12) sont en rémission dont 58% (7/12) en RC et 17% (2/12) en RP. Le taux de non répondeurs s'élève à 17%, il s'agit de deux patientes traitées pour un PTI réfractaire. Le traitement par rituximab n'a pas permis d'atteindre les critères d'une rémission hématologique et ce n'est qu'après splénectomie qu'une normalisation durable du taux de plaquettes a pu être obtenue.

Nos résultats sont dans la moyenne de ceux obtenus dans d'autres études non contrôlées portant sur une cohorte d'au moins dix patients traitée pour des atteintes rénales et extra-rénales.

En 2009, Ramos-Casals et al⁽³⁴⁾ ont fait une mise à jour des données disponibles de l'efficacité du rituximab dans le LES en analysant les résultats publiés de 26 cas rapportés et neuf études non contrôlées entre 2002 et 2007. L'étude qui regroupe 188 patients a obtenu un taux de rémission globale de 91%.

Parmi les études retenues, une se rapproche de la nôtre par son caractère rétrospectif, le nombre de patients étudiés et leurs atteintes multi-viscérales ainsi que par les résultats obtenus. Il s'agit de l'étude de Gottenberg et al⁽³⁵⁾ portant sur treize patients avec atteintes cardiaques, rénales, articulaires, hématologiques et/ou

vasculaires ayant reçu un traitement associant 375mg/m²/semaine de rituximab pendant quatre semaines à un traitement immunosuppresseur variable selon les patients. Après huit mois de suivi, sur treize patients, neuf (69%) ont obtenu une réponse clinique dont sept (54%) une RC (définie par un score SLEDAI compris entre 0 et 2) et deux (15%) ont obtenu une RP (diminution d'au moins 50% du score SLEDAI). Contrairement aux nôtres, les critères de rémission sont ici définis en fonction d'un score d'activité. Les résultats obtenus dans l'étude de Gottenberg et al⁽³⁵⁾ à huit mois et les nôtres obtenus à six et même douze mois coïncident.

Enfin, deux études plus récentes ont également analysé de manière rétrospective l'efficacité du rituximab dans le traitement de LES réfractaires. D'une part, dans l'étude menée par Lu et al⁽³⁶⁾, une plus grande cohorte a été étudiée puisqu'elle regroupait 50 patients ayant un LES réfractaire traités par 1g de rituximab à quinze jours d'intervalle en association à 750 mg de CYP et 100 à 250 mg de méthylprednisolone. Selon les critères de rémission définis en fonction du score BILAG, 19 patients sur 50 ont obtenu une RC (38%) et 21 une RP (42%).

D'autre part, l'étude de Catapano et al⁽³⁷⁾ a évalué l'efficacité du rituximab administré à 31 patients à la dose de 375 mg/m²/semaine pendant quatre semaines chez quinze patients et de 1g à quinze jours d'intervalle chez les seize autres. Des bolus de CYP ont été administrés avant le rituximab à quinze patients. Tous les patients sont traités pour des LES réfractaires dont onze ont une néphropathie lupique active. Après un suivi médian de 30 mois, 87% des patients ont obtenu une rémission (27/31), 55% sont en RC (17/31) et 32% en RP (10/31). Ces résultats sont meilleurs que ceux des autres études citées et que nos propres résultats. Les bolus de CYP chez la moitié des patients auraient pu y contribuer.

Malgré l'absence d'homogénéité dans les critères de rémission et les protocoles, il est possible de se rendre compte qu'en fin de suivi, une amélioration clinique et une diminution de l'activité de la maladie ont été mises en évidence dans chacune de ces études y compris la nôtre. En fin de suivi des études citées précédemment, une réponse clinique a été obtenue chez 69 à 87 % des patients et il s'agit de RP pour 15% à 42% et de RC pour 38 à 55%. Nos résultats sont donc tout à fait concordants.

Dans les études rétrospectives publiées, le schéma thérapeutique le plus utilisé est celui pratiqué dans le lymphome non hodgkinien qui consiste en l'administration d'une dose de 375mg/m² de surface corporelle/semaine pendant quatre semaines consécutives. Il en est de même dans notre étude où cette posologie a été utilisée douze fois sur les dix-huit cures de rituximab réalisées.

A la suite des douze cures au cours desquelles la posologie du rituximab selon le schéma du lymphome non hodgkinien a été utilisée, cinq RC (42%), trois RP (25%), trois non réponses (25%) ont été obtenues et un résultat n'a pas pu être interprété (patiente 3). Au total, ce protocole a été suivi d'un taux de réponse clinique de 67%.

Le second schéma posologique possible est celui emprunté à la polyarthrite rhumatoïde à la dose de 1g de rituximab à 15 jours d'intervalle. Cette posologie utilisée pour six cures de rituximab, a permis d'obtenir un taux de rémission globale de 83% dont quatre RC (67%), une RP (17%) et une réponse n'a pas été déterminée (patiente 2).

Ainsi, dans notre étude, l'utilisation de la posologie à la dose 1g de rituximab à 15 jours d'intervalle a été suivie d'un meilleur taux de rémission globale. Pourtant, d'après les études de Ramos-Casals⁽³⁴⁾ et de Murray⁽³⁸⁾, il y aurait une différence significative du taux de réponse clinique en faveur du schéma posologique du lymphome par rapport au schéma utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde (94% vs 83% selon Ramos-Casals⁽³⁴⁾). Ceci est suggéré par l'étude de Looney et al⁽³⁹⁾ qui a réparti les 18 patients de la cohorte en trois groupes de six : un groupe reçoit une dose faible de rituximab (une perfusion de 100mg/m²), le deuxième groupe une dose intermédiaire (une perfusion de 375mg/m²) et le dernier groupe reçoit une forte dose (375mg/m²/semaine à quatre reprises). Les résultats montrent que le premier groupe a obtenu de moins bons résultats cliniques et a atteint une déplétion lymphocytaire limitée. Cette étude suggère de meilleurs résultats avec la posologie de quatre doses hebdomadaires de 375mg/m² mais seule une étude contrôlée permettra de confirmer une meilleure efficacité de ce protocole par rapport à celui de la polyarthrite rhumatoïde.

4.2.1.2. Analyse de la réponse spécifique d'organes

- Réponse rénale

Les résultats de la réponse rénale de notre étude sont comparables à ceux obtenus dans d'autres études rétrospectives ayant évalué l'efficacité du rituximab dans le traitement des néphrites lupiques.

A six mois, 75% de nos patients avaient répondu et ils étaient autant à être en RRC qu'en RRP (37,5%).

A douze mois, en raison des résultats rendus ininterprétables de la patiente 3, le taux de réponse globale était de 63% et pour tous les patients, il s'agissait d'une RRC.

En fin de suivi, sur nos huit patients traités pour une poussée rénale, sept ont obtenu une rémission rénale (88%) dont 63% une RRC et 25% une RRP. Selon l'étude de Ramos-Casals et al⁽³⁴⁾, parmi les 188 patients, 103 ont été traités pour une néphrite lupique et le taux de réponse est de 91%. Sur 48 patients dont les résultats histopathologiques ont été déterminés et ayant répondu au traitement, 33% sont en RRP et 67% en RRC. Nos résultats sont donc tout à fait en accord.

L'étude de Catapano et al⁽³⁷⁾ portant sur 31 LES réfractaires dont onze néphrites lupiques actives, fait état d'un taux de réponse rénale de 91% incluant 36% de RRC et 55% de RRP après un suivi médian de trente mois.

Enfin, dans l'étude de Lindholm et al⁽³²⁾, 31 patients présentant principalement des glomérulonéphrites actives (n=17) et des atteintes hématologiques dont dix PTI et quatre anémies hémolytiques, ont été traités par 375 mg/m²/semaine à quatre reprises de rituximab en association à leur traitement immunosuppresseur antérieur poursuivi jusqu'à l'obtention d'une rémission. Après douze mois, le taux de rémissions rénales était de 65% comprenant 12% de RRC et 53% de RRP.

Le taux de réponses globales après douze mois de suivi dans l'étude de Lindholm et al⁽³²⁾ et dans la nôtre sont similaires, 65% et 63% respectivement. Les études de Ramos-Casals et al⁽³⁴⁾ et de Catapano et al⁽³⁷⁾ dont la durée de suivi était plus longue, ont obtenu un taux de réponse de 91% contre 88% pour nous à la fin du suivi. Le taux de réponse globale est donc comparable. Par contre, pour ce qui est des pourcentages de RRP et RRC, nos résultats concordent avec ceux de Ramos-

Casals et al⁽³⁴⁾ mais pas avec ceux de Catapano et al⁽³⁷⁾ pour lequel le taux de RRP est supérieur à celui des RRC.

- Réponse articulaire

Une seule patiente (patiente 1) a été traitée par rituximab pour une atteinte articulaire réfractaire à deux reprises. Le traitement relayé par AZA a permis d'obtenir, après chacune des deux cures, une RC rapide et prolongée qui a duré 24 mois après la première cure, 32 mois après la seconde. La rémission persiste encore en fin de suivi.

Auteurs	Nombre de patients	Population	Protocole (nombre de patients concernés)	Traitements associés	Durée médiane de suivi (mois)	Critères d'efficacité	Résultats
Catapano et al, 2010 ⁽³⁷⁾	31	LES réfractaires dont 11 GN actives	375 mg/m ² /sem x4 (16) 1g J ₁ et J ₁₅ (15)	CYP IV (15) et MP (2) avant la 1 ^{ère} perfusion de RTX	30	RRC=protéinurie<0,5g/24h+absence de sédiment+créat stable ou réduite RRP=réduction 50% protéinurie+créat stable ou réduite+<30 hématies dans le sédiment au fort grossissement	87% RG (27/31) et 55% RC 32% RP 91% RR (10/11) dont 36% RRC et 55% RRP
Gottenberg et al, 2005 ⁽³⁵⁾	13	LES	375 mg/m ² /sem x4	AZA (2), HCQ (1), MP (2), CYP (1), CIC (1)	8	SLEDAI RC=SLEDAI de 0 à 2 RP=diminution du SLEDAI d'au moins 50%	69% RG dont 7 RC (54%) et 2 RP (15%) SLEDAI diminué de 11 à 5 Réduction de CT : 27 à 8 mg/j
Lindholm et al, 2008 ⁽³²⁾	31	17 GN actives, 10 PTI, 4 AHAI réfractaires	375 mg/m ² /sem x4	CYP, MMF	22	RRC=créat et albuminémie N+sédiment urinaire inactif+protéinurie<0,5g/24h RRP= >50% amélioration des paramètres anormaux à l'entrée	65% RR à 12 mois dont 53% RRP et 12% RRC 5 normalisations complètes du taux de plaquettes en 6 mois Réduction des anti-ADN natif
Lu et al, 2009 ⁽³⁶⁾	50	LES peu ou pas répondeurs aux IS classiques	1g J ₁ et J ₁₅	750 mg CYP 100 à 250 mg MP		BILAG RC=changement d'un BILAG A ou B en C ou D pour tous les organes RP=changement d'un BILAG A ou B en C ou D pour un organe mais persistance d'un A ou B pour les autres	Sur 45 patients suivis à 6 mois : 19 RC (38%), 21 RP (42%) Diminution des anti-ADN natif de 106 à 42 UI/ml en moyenne

Tableau 18. Résultats des études non contrôlées publiées sur l'efficacité du rituximab dans le traitement du LES rénal et extra-rénal

LES : lupus érythémateux systémique ; GN : glomérulonéphrite ; PTI : purpura thrombopénique immunologique ; AHAI : anémie hémolytique auto-immune ; IS : immunosuppresseurs ; CYP : cyclophosphamide ; AZA : azathioprine ; MP : méthylprednisolone ; RTX : rituximab ; MMF : mycophénolate mofétil ; CIC : ciclosporine ; HCQ : hydroxychloroquine ; RG : réponse globale ; RC : rémission complète ; RP : rémission partielle ; RR : rémission rénale ; RRC : rémission rénale complète ; RRP : rémission rénale partielle ; BILAG : British Isles Lupus Assessment Group ; SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index ; créat : créatininémie ; N : normal ; CT : corticothérapie

- Réponse hématologique

Deux des trois PTI traités ont été mis en rémission (67%) après la première cure de rituximab pendant une durée moyenne de 18 mois. Il s'agit d'une RP et d'une RC. Les deux patientes répondeuses ont rechuté et une a reçu une seconde cure à laquelle elle n'a pas répondu. Cependant, comme il a déjà été dit, la rechute d'une de ces deux patientes était neurologique et pas hématologique, elle est donc en RC sur le plan de son PTI depuis 41 mois. Une augmentation et un maintien du taux de plaquettes au-delà de $50\,000/\text{mm}^3$ ont été observés chez les patientes 8 et 12 répondeuses après respectivement quinze jours et un mois.

La patiente 11 qui n'a pas du tout répondu et la patiente 12 qui n'a pas répondu à sa seconde cure de rituximab ont subi une splénectomie qui a permis l'obtention d'une RC. Ainsi, en fin de suivi, le taux de rémission des PTI pouvant être attribuée au rituximab n'est que de 33%.

Peu d'études ouvertes rétrospectives portant sur l'efficacité du rituximab dans le PTI réfractaire au cours d'un LES ont été trouvées. Dans l'étude de Ramos-Casals, sur les 188 patients, 53 présentaient une atteinte hématologique dont 12 une thrombocytopénie auto-immune. Onze patients sur douze ont obtenu une rémission soit un taux de réponse de 92%.

Godeau et al⁽⁴⁰⁾ ont évalué, dans une étude prospective, ouverte et multicentrique, le cas de 60 patients adultes candidats à la splénectomie ayant un PTI chronique (taux de plaquettes inférieur à $30\,000/\text{mm}^3$ depuis au moins six mois). Le traitement consiste en une dose hebdomadaire de $375\text{mg}/\text{m}^2$ de rituximab à quatre reprises et tous les autres traitements antérieurs sont arrêtés. A un an, 40% des patients ont obtenu une RC et 3% une RP. A deux ans, le taux de RC est de 33% et celui de RP est de 7%.

Une étude rétrospective et multicentrique danoise menée par Braendstrup et al⁽⁴¹⁾ a évalué l'efficacité du rituximab sur le traitement du PTI réfractaire chez 35 patients. Quatre patients ayant été traité deux fois, le taux de réponse est déterminé sur un total de 39 cures. Le rituximab a permis un taux de réponse de 44% (17 sur 39) dont 18% de RC (7 sur 39), 15% de RP (6 sur 39) et 10% de réponses mineures (4 sur 39). Pour neuf des treize rémissions complètes ou partielles, le délai de réponse était de une à deux semaines, les autres ont répondu en trois à huit semaines.

L'efficacité et la tolérance du rituximab dans le traitement du PTI chronique ont aussi été mesurées dans une autre étude rétrospective incluant 57 patients adultes ayant tous un taux de plaquettes inférieur à $30\,000/\text{mm}^3$. Cooper et al⁽⁴²⁾ ont complété les données obtenues au cours de deux études précédentes menées sur 23 patients à New-York et 34 patients à Rome en faisant un suivi médian supplémentaire de 44 semaines. L'évaluation aboutit à un taux de réponse globale de 54% (31 sur 57) de patients ayant atteint un taux de plaquettes supérieur à $50\,000/\text{mm}^3$. Le taux de RC s'élève à 32% et celui de RP à 23%. Vingt-neuf réponses sur 31 ont été obtenues huit semaines après la première perfusion de rituximab et 16 des 18 RC se sont maintenues pendant une durée médiane de 72,5 semaines.

Enfin, l'étude rétrospective de Peñalver et al⁽⁴³⁾ portant sur un effectif plus important de 89 PTI réfractaires à plusieurs traitements a montré une efficacité du rituximab chez 49 patients. Ainsi, le taux de réponse globale est de 55% dont 46% de RC et 9% de RP. La majorité (40%) des patients répondeurs ont obtenu une réponse dans la première semaine de traitement et 87% des répondeurs avaient répondu dans les cinq premières semaines.

En résumé, les résultats de ces différentes études aboutissent à un taux de rémission moyen de 48% en fin de suivi (40 à 55%) avec 32% de RC (18 à 46%) et 14% de RP (7 à 23%).

Ces différentes études, y compris la nôtre, ont utilisé le schéma thérapeutique du lymphome non hodgkinien à $375\text{mg}/\text{m}^2$ de surface corporelle et par semaine répétés pendant quatre semaines consécutives. Ce protocole a permis de bons résultats. Cependant, une étude multicentrique de phase 2 de Zaja et al⁽⁴⁴⁾ a montré qu'avec une plus faible dose de rituximab, la déplétion et le taux de réponse sont similaires à ceux observés avec le dosage standard mais que les réponses sont obtenues plus lentement. L'étude porte sur 28 patients adultes avec un PTI réfractaire ou en rechute traités par une dose fixe de $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{semaine}$ de rituximab répétés pendant quatre semaines. Le taux de réponse est de 75% (21 sur 28) avec 43% de RC (12 sur 28) et 32% de RP (9 sur 28). Dix patients ont même atteint une normalisation complète du taux de plaquettes supérieure à $150\,000/\text{mm}^3$. Le temps médian mis pour obtenir une réponse globale est de 31 jours et de 44 jours pour atteindre une réponse complète.

Auteurs	Nombre de patients	Population	Protocole (nombre de patients concernés)	Traitements associés	Durée de suivi (mois)	Critères d'efficacité	Résultats
Braendstrup et al, 2005 ⁽⁴¹⁾	35	PTI réfractaires	375 mg/m ² /sem x4 4 patients traités deux fois donc 39 cures au total	100 mg MP ou 50 à 100 mg prednisolone orale		RC = augmentation du taux de plaquettes >150 000/mm ³ RP = augmentation > 50 000/mm ³ RM = augmentation sans dépasser 50 000/mm ³	44% de réponse (17/39) dont 18% RC (7 RC), 15% de RP (6 RP) et 4 RM (10%)
Cooper et al, 2004 ⁽⁴²⁾	57	PTI d'au moins 3 mois	375 mg/m ² /sem x4		13	RC = augmentation du taux de plaquettes >150 000 à 2 occasions consécutives à 1 semaine d'intervalle RP = augmentation entre 50 000 et 150 000 à 2 occasions consécutives à 1 semaine d'intervalle	54% de réponse dont 32% RC (18/57) et 23% RP (13/57)
Godeau et al, 2008 ⁽⁴⁰⁾	60	PTI chroniques candidats à la splénectomie	375mg/m ² /sem x 4	Tous traitements antérieurs stoppés	24	RC = taux plaquettes >50 000/mm ³ et au moins doublement de la valeur initiale à 1 et 2 ans après la 1 ère perfusion de RTX RP = taux entre 30 000 et 50 000 plaquettes/mm ³ et au moins doublement de la valeur initiale NR = nécessité d'un autre traitement pour maintenir la rémission y compris une autre cure de RTX	A 1an : RC=40% (24/60), RP=3% (2/60) A 2 ans : RC=33% (20/60), RP=7% (4/60) et 25 patients ont été splénectomisés
Peñalver et al, 2006 ⁽⁴³⁾	89	PTI réfractaires à plusieurs traitements (47 patients splénectomisés)	375mg/m ² /sem x 4 (77) 375mg/m ² /sem x 1 à 6 (12)			RC = taux de plaquettes > 100 000/mm ³ RP = taux entre 50 000 et 100 000/mm ³ RM = taux entre 30 000 et 50 000/mm ³	49/89 réponses (55%) 41 RC (46%) et 9 RP (9%)
Zaja et al, 2008 ⁽⁴⁴⁾	28	PTI réfractaires ou récidivants	100 mg/m ² /sem x 4			RC = taux de plaquettes > 100 000/mm ³ et arrêt de la CT RP = taux de plaquettes entre 50 000 et 100 000/mm ³ et arrêt de la CT	21/28 réponses (75%) RC=43% (12/28) et RP=32% (9/28) 7/21 rechutes Temps médian d'obtention d'une réponse=31jours et d'une RC=44jours

Tableau 19. Résultats d'études non contrôlées sur l'efficacité du rituximab dans le traitement du PTI

PTI : purpura thrombopénique immunologique ; MP : méthylprednisolone ; RC : rémission complète ; RP : rémission partielle ; RM : rémission mineure; NR : non répondeur ; CT : corticothérapie

4.2.1.3. Conclusion des résultats

La comparaison de nos résultats avec ceux obtenus dans les autres études rétrospectives reste difficile en raison d'une hétérogénéité dans les protocoles d'administration du rituximab, les traitements concomitants, la durée de suivi et la définition des critères de rémission avec une absence d'utilisation de score d'activité de notre part.

Cependant, si l'on se réfère aux études citées et retenues pour leur design proche du nôtre c'est-à-dire des études rétrospectives présentant une cohorte d'au moins dix patients avec des atteintes multi-viscérales réfractaires aux traitements immunosuppresseurs conventionnels, nos résultats sont tout à fait concordants.

En ce qui concerne les deux principales indications de notre étude, le rituximab a démontré une efficacité dans le traitement des néphrites lupiques et un peu moins dans le traitement des PTI. En effet, le taux global de rémission rénale dans notre étude et les autres est proche de 90%. Par contre, en fin de suivi, notre taux de rémission des PTI n'est que de 33% alors qu'il est de 44 à 55% dans les autres études rétrospectives mais la comparaison est à nuancer étant donnée la faible représentativité des PTI dans notre cohorte et le fait que les études retenues font état d'une efficacité du rituximab dans le traitement de PTI sans association à un LES.

Enfin, une seule patiente a reçu deux cures de rituximab pour traiter des poussées articulaires réfractaires. Le traitement s'est avéré très efficace puisque une RC rapide et prolongée a été obtenue à deux reprises.

4.2.2. Analyse de la tolérance

Dans notre étude, l'administration de rituximab a été bien tolérée. Les réactions immédiates ont été quasi-inexistantes. Une seule patiente s'est plainte de céphalées immédiatement après la perfusion de rituximab. Cette excellente tolérance immédiate peut être attribuée à la prémédication qui consiste en l'administration de 1g de paracétamol par voie intraveineuse.

A court terme, c'est-à-dire dans la semaine suivant la perfusion, cinq épisodes infectieux ont été rapportés : trois infections bactériennes dont une infection urinaire, une infection virale respiratoire et une infection buccale fongique.

A plus long terme, une patiente a présenté une pneumopathie et une pharyngite respectivement quelques mois après sa première et sa seconde cure. Une

autre patiente a présenté une varicelle quatre ans après le traitement par rituximab.

Aucun décès ni néoplasie n'ont été déplorés ni aucun effet grave ayant mis la vie en danger. L'ensemble des infections a évolué favorablement grâce à un traitement adapté.

La neutropénie est un effet indésirable connu du rituximab qui n'a été relevé chez aucun des patients de notre étude. Un seul patient (patient 6) a présenté une neutropénie huit mois après sa cure de rituximab mais elle a été attribuée à une réactivation de son LES avec des douleurs articulaires et non au rituximab.

Auteurs	Tolérance
Braendstrup et al, 2005 ⁽⁴¹⁾	Pendant la 1 ^{ère} perfusion : 4 réactions modérées (tachycardie, hypotension...) mais 2 cas plus sévères dont un choc anaphylactique. Après les perfusions, 5 réactions : nervosité, gonflement des extrémités, exanthème, crampes et diarrhée. 2 décès par pneumonie et insuffisance respiratoire
Cooper et al, 2004 ⁽⁴²⁾	1 bronchospasme
Godeau et al, 2008 ⁽⁴⁰⁾	16 effets indésirables sans gravité dont une sigmoïdite réversible et 8 effets jugés sans rapport avec le RTX : 1 décès par IDM, 3 fibrillations auriculaires, 2 cancers (colon, pancréas), 1 syndrome de Guillain-Barré et 1 colique néphrétique
Gottenberg et al, 2005 ⁽³⁵⁾	2 décès dus au caractère réfractaire de la maladie 2 neutropénies, 2 thromboses veineuses et 1 embolie pulmonaire
Lindholm et al, 2008 ⁽³²⁾	2 décès (cardiomyopathie et infection pulmonaire), 1 ostéite de la mâchoire, 1 maladie sérique, 1 infection
Lu et al, 2009 ⁽³⁶⁾	1 maladie sérique, 2 décès (péricardite et détresse respiratoire), 1 pneumonie, 1 hyponatrémie
Peñalver et al, 2006 ⁽⁴³⁾	Réactions immédiates : 2 rashes cutanés et 2 épisodes fébriles
Sfikakis et al, 2005 ⁽⁴⁵⁾	1 méningite à <i>Streptococcus pneumoniae</i>

Tableau 20: Effets indésirables du rituximab dans différentes études non contrôlées

RTX : rituximab ; IDM : infarctus du myocarde

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études sont :

- des complications infectieuses : cutanées (zona, éruption photosensible), respiratoires (pneumonie), urinaires, cardiaques (péricardite et endocardite)
- l'apparition d'anticorps antichimériques
- des neutropénies

Les effets indésirables documentés après administration du rituximab dans les études publiées sont regroupés dans le tableau 20.

Parmi les épisodes infectieux relevés, les infections graves restent rares. Cependant, des cas d'infections sévères voire mortelles ont été rapportés. Il s'agit notamment de cas de pneumonies documentés dans les études de Lu et al⁽³⁶⁾ ou Braendstrup et al⁽⁴¹⁾ dont des cas mortels comme dans l'étude de Lindholm et al⁽³²⁾. Sfikakis et al⁽⁴⁵⁾ ont également rapporté le cas d'un patient ayant développé une méningite à *Streptococcus pneumoniae* et Ng et al⁽⁴⁶⁾ un cas de pneumonie à pneumocoque responsable d'une septicémie. De telles situations rappellent que la vaccination antipneumococcique avant traitement par rituximab est recommandée.

Dans notre étude, trois patientes ont été particulièrement touchées par des problèmes infectieux. La patiente 3 a eu la varicelle quatre ans après le traitement par rituximab ainsi que des cystites à répétition favorisées par la présence de sa poche de Bricker. La patiente 9 a présenté des épisodes infectieux après chacune des trois premières perfusions de sa seconde cure. Tout d'abord, à la suite d'un coup d'ongle sur la jambe gauche à la mise en place d'un bas de contention, l'hématome a évolué vers l'infection. Puis, après la seconde cure, un nouveau placard infectieux érythémateux sur la hanche dans un contexte septique et fébrile est apparu. Enfin, après la troisième cure, nouvel épisode infectieux avec une candidose buccale et une cystite. L'ensemble de ces événements a bien évolué après une antibiothérapie. Enfin, la patiente 12 a eu des infections à plus long terme après ses deux cures. En effet, respectivement huit mois après sa première cure et cinq mois après la seconde, elle a souffert d'une pneumopathie basale bactérienne fébrile avec myalgies et d'une pharyngite avec fièvre et adénopathie cervicale.

Il est intéressant de noter que ces trois patientes sont les seules chez qui une couverture antibiotique n'a pas été mise en place à la suite du traitement par rituximab.

En ce qui concerne la vaccination antipneumococcique, seulement trois dossiers en faisaient état et dans deux cas sur trois, elle a été réalisée avant la cure de rituximab.

Le rituximab a donc été relativement bien toléré avec notamment une tolérance immédiate satisfaisante. Comme attendu, les complications les plus fréquentes sont infectieuses avec une majorité d'infections respiratoires et urinaires mais aussi un cas de varicelle. Les patientes ayant subi le plus d'évènements infectieux étaient fortement immunodéprimées et n'avaient pas eu d'antibioprophylaxie. Ce dernier élément met en évidence l'importance de la prévention des infections. En effet, les patients traités par rituximab associé à des traitements immunosuppresseurs sont exposés à un risque accru d'infections. Cependant, dans notre cohorte, il n'a pas été relevé un nombre significatif de complications infectieuses et ceci grâce à la prophylaxie par Oracilline® ou Bactrim® mise en place en relais de 10 des 18 cures de rituximab. La faible proportion de patients vaccinés contre le pneumocoque s'explique par le fait que le traitement par rituximab est le plus souvent décidé dans l'urgence lorsque le patient est en phase de poussée aiguë. Or, la vaccination n'est pas recommandée au moment des poussées par crainte d'aggraver les manifestations du lupus. Dans la mesure du possible, il est préférable d'attendre au moins un mois après la vaccination avant de commencer le traitement par rituximab.

Ainsi, si un protocole standardisé d'administration du rituximab devait être établi, il devrait déterminer si les vaccinations antipneumococcique et antigrippale doivent être systématiques chez les patients lupiques en période de stabilité afin de devancer toute nouvelle poussée grave nécessitant un traitement par rituximab. Pour ce qui est de l'antibioprophylaxie, nos résultats apportent une preuve de ses bénéfices dans la prévention des complications infectieuses.

Des décès ont été rapportés dans des études à la suite de l'administration du rituximab mais il reste difficile de déterminer s'ils sont la conséquence du traitement ou plutôt de l'activité de la maladie qui semble être l'hypothèse privilégiée.

4.2.3. Données récentes de la littérature par rapport aux indications du rituximab dans le LES

Les deux essais Explorer et Lunar sont des études contrôlées, randomisées et en double aveugle qui ont évalué l'efficacité et la tolérance du rituximab versus placebo chez des patients lupiques. Les résultats obtenus ne sont pas aussi encourageants que ceux de notre étude et des très nombreuses études rétrospectives non contrôlées.

4.2.3.1. Etude Explorer

Son objectif était d'évaluer les effets du rituximab chez des patients présentant un LES extra-rénal d'activité modérée à sévère pendant 52 semaines.

Cette étude multicentrique, randomisée et en double aveugle a porté sur 257 patients dont les critères d'inclusion étaient : avoir un lupus défini par la présence de quatre critères de l'ACR, actif c'est-à-dire avoir un score BILAG A (activité sévère) ou deux scores BILAG B (activité modérée de deux organes), suivre un traitement immunosuppresseur à doses stables à l'entrée pouvant être poursuivi pendant l'essai, être âgé de 16 à 75 ans et avoir des anticorps antinucléaires positifs. Les patients ayant une atteinte du système nerveux central, une atteinte rénale active ou toute autre atteinte active nécessitant une corticothérapie supérieure ou égale à 1 mg/kg/jour ou un traitement récent par CYP étaient exclus ainsi que les femmes enceintes ou prévoyant une grossesse et les sujets ayant des antécédents de cancer ou d'infection sévère récidivante ou chronique.

Après randomisation, 169 patients ont reçu quatre doses de 1g de rituximab en intraveineux à J₁, J₁₅, J₁₆₈ et J₁₈₂ et 88 ont reçu le placebo selon le même schéma d'administration. Une corticothérapie de 0,5 à 1 mg/kg a été ajoutée en fonction du score BILAG déterminé à l'entrée. Chaque injection était accompagnée d'une administration intraveineuse de paracétamol, diphenhydramine et méthylprednisolone à 100 mg.

La définition d'une réponse clinique est liée principalement à la valeur de l'index BILAG. Une réponse clinique complète (RC) est définie comme l'obtention d'un score BILAG C ou mieux pour tous les organes à 24 semaines sans poussées sévères et le maintien de la réponse pendant les 52 semaines sans poussées.

Une réponse clinique partielle (RP) est définie comme l'obtention d'un BILAG C ou mieux à la 24^{ème} semaine et le maintien de la réponse sans nouveau score A ou B pendant 16 semaines consécutives ou un score B pour au maximum un organe à la 24^{ème} semaine sans nouveau A ou B jusqu'à la semaine 52 ou un maximum de deux scores BILAG B à la semaine 24 sans nouveau A ou B jusqu'à la semaine 52 pour les patients dont le BILAG à l'entrée était de un score A associé à au moins deux scores B, deux scores A ou quatre scores B.

A la 52^{ème} semaine, le nombre de réponse (RC et RP) était similaire entre les deux groupes :

	Placebo	Rituximab
RC	15,9%	12,4%
RP	12,5%	17,2%

L'analyse de la réponse clinique au niveau des sous-groupes de populations afro-américaines et hispaniques montre que la réponse de ceux ayant reçu le placebo est moins bonne par rapport à la population générale (9,4% de RC et 6,3% de RP) mais parmi ceux ayant reçu le rituximab, la réponse a été globalement meilleure (13,8% de RC et 20% de RP).

Le suivi des paramètres biologiques montre que, dans le groupe placebo, les taux de CD19+ sont restés stables pendant les 52 semaines (>100 cellules/ μ l) alors que dans le groupe rituximab, une déplétion rapide en CD19+ (<5 cellules/ μ l) après deux semaines a été observée. De plus, parmi les patients ayant débuté l'étude avec un taux détectable d'anticorps anti-ADN natif, ceux ayant reçu le rituximab ont connu une diminution plus significative de ce taux que les patients traités par placebo (76% contre 55%). De la même façon, les patients ayant commencé avec un taux bas de complément ont eu une augmentation plus importante des fractions dans le groupe rituximab.

Etudes	Nombre de patients	Population	Protocole (nombre de patients concernés)	Traitements associés	Durée de suivi (mois)	Critères d'efficacité	Résultats
Explorer ⁽⁴⁷⁾	257	LES extra-rénaux d'activité modérée à sévère	169 patients RTX vs 88 placebo 1g IV à J ₁ , J ₁₅ , J ₁₆₈ et J ₁₈₂	0,5 à 1 mg/kg/j prednisone + traitements IS habituels	12	BILAG RC=BILAG C ou mieux pour les 8 organes à 24 semaines et maintien jusqu'à 52 semaines sans poussées RP=BILAG C ou pas plus d'un organe avec un B ou pas plus de 2 B quand 1 A+2B, 2A ou 4B à l'entrée	Nombre de RC et RP similaire à 52 semaines entre les 2 bras Dans le groupe RTX : déplétion rapide à 2 semaines, réduction des anti-ADN natif et augmentation des fractions du C' plus importantes
Lunar ⁽⁴⁸⁾	144	GN prolifératives	72 RTX vs 72 placebo 1g IV à J ₁ , J ₁₅ , J ₁₆₈ et J ₁₈₂	MMF 2-3g/j + 2 doses IV 1g de MP relayées par prednisone 0,75 mg/kg/j puis diminuée à 10 mg/j	12	RC=normalisation de la créat, sédiment urinaire inactif, rapport Upr/Ucr<0,5 RP=créat<15% par rapport à la valeur initiale, pas d'aggravation du sédiment, 50% d'amélioration du rapport Upr/Ucr	Amélioration sérologique plus importante dans le groupe RTX mais pas de différences cliniques des taux de patients répondeurs

Tableau 21. Résultats des études Explorer et Lunar

RC : rémission complète ; RP : rémission partielle ; RTX : rituximab ; MMF : mycophénolate mofétil ; IS : immunosuppresseur ; GN : glomérulonéphrite ; IV : intraveineuse ; BILAG : British Isles Lupus Assessment Group ; vs : versus ; créat : créatininémie ; Upr/Ucr : protéinurie/créatininurie ; C' : complément

Des réactions immédiates à la perfusion ont eu lieu dans les mêmes proportions dans les deux groupes au cours de la première perfusion mais ont été moins nombreuses dans le groupe placebo au cours de la seconde perfusion. Quatre maladies sériques ont été développées dans le groupe rituximab, aucune dans le groupe placebo. Les neutropénies ont été plus nombreuses dans le groupe rituximab. Les évènements infectieux ont été retrouvés en proportion équivalente (82,2% rituximab vs 83%) mais la proportion d'évènements infectieux sévères était de 17% dans le groupe placebo contre 9,5% dans le groupe rituximab. Enfin, un mort dans le bras placebo et trois dans le bras rituximab ont été relevés, de cause inconnue.

4.2.3.2. Etude Lunar

L'objectif de cet essai randomisé, en double aveugle, rituximab versus placebo portant sur 144 patients atteints de néphrites lupiques prolifératives était de démontrer l'effet bénéfique du rituximab sur l'induction d'une rémission rénale complète (RRC) ou partielle (RRP) à 52 semaines.

Les sujets ont été répartis par ethnies (population noire versus les autres). Les critères d'inclusion étaient : avoir un lupus défini par les critères de l'ACR, avoir une néphrite proliférative active ou chronique de classe III ou IV, avoir un rapport protéinurie sur créatininurie > 1 et avoir entre 18 et 75 ans. Les patients ayant plus de 50% de glomérules sclérosés et/ou présentant une fibrose interstitielle, un débit de filtration glomérulaire inférieur à 25ml/min, des manifestations sévères du système nerveux central ou une thrombocytopenie sévère étaient exclus.

Après randomisation, 72 patients ont reçu le placebo et 72 le rituximab. Le schéma d'administration est de 1g de rituximab ou de placebo à J₁, J₁₅, J₁₆₈ et J₁₈₂ en association à un traitement standard comprenant 3g/jour de MMF et des corticoïdes à hautes doses qui consistent en deux doses intraveineuses de 1g de méthylprednisolone relayées par 0,75 mg/kg/jour de prednisone orale diminuée par la suite à 10 mg/jour pendant seize semaines.

Une RRC est définie comme une normalisation de la créatininémie associée à des sédiments urinaires inactifs et à un rapport protéinurie sur créatininurie inférieur à 0,5. Une RRP est définie comme une créatininémie inférieure ou égale à 15% par rapport à la valeur de base sans aggravation des sédiments urinaires et avec une amélioration de 50% du rapport protéinurie sur créatininurie.

A 52 semaines, le pourcentage de réponse rénale entre les deux groupes a été :

	Placebo	Rituximab
RRC	30,%	26,4%
RRP	15,3%	30,6%

L'amélioration sérologique (diminution des anticorps anti-ADN natif et augmentation des fractions du complément) a été statistiquement meilleure dans le groupe rituximab.

La tolérance a été similaire dans les deux groupes avec un taux d'infections sévères de 17% dans le groupe placebo et de 16% dans le groupe rituximab. Deux décès par sepsis et pneumonie sont survenus dans le groupe rituximab, aucun dans le groupe placebo.

4.2.3.3. Conclusion

Les résultats des essais Explorer et Lunar contrastent avec les résultats très encourageants des nombreuses études non contrôlées publiées. Selon Looney⁽⁴⁸⁾, Ramos-Casals⁽⁴⁹⁾ ou Conti et al⁽⁵⁰⁾, ces résultats décevants peuvent être expliqués par différents facteurs.

L'un des plus gros problèmes concerne les critères d'inclusion des patients qui sont bien différents de ceux des études ouvertes. Dans la pratique clinique, le rituximab est réservé à des LES réfractaires aux autres thérapeutiques immunosuppressives alors que dans l'étude Explorer, les patients inclus devaient avoir un LES actif, à l'exception d'une atteinte rénale ou neurologique, sans qu'il ne s'agisse de LES réfractaires. De plus, le fait que les patients entrent dans l'essai avec une atteinte très active, a nécessité un traitement par de fortes doses de corticoïdes et d'immunosuppresseurs ce qui a pu améliorer les résultats obtenus dans le bras placebo. Concernant toujours les traitements concomitants, le CYP a été exclu alors qu'il est énormément utilisé et avec succès dans de nombreuses études ouvertes. De plus, l'utilisation dans l'étude Lunar, de MMF dans les deux bras peut être à l'origine de l'absence de différence significative entre les groupes placebo et rituximab. En effet, il a été démontré que le MMF est un traitement d'induction efficace d'une rémission au cours du LES.

Un autre problème épinglé par les auteurs concerne la durée de suivi. En effet, dans les deux études contrôlées, la durée de suivi est limitée à 52 semaines. Or, les effets bénéfiques d'une immunosuppression dans le traitement d'un LES rénal peuvent n'apparaître qu'après plusieurs années et la durée moyenne d'obtention d'une réponse rénale est souvent d'un à deux ans. Les effets observés sont alors seulement ceux de la corticothérapie à hautes doses.

La cohorte de l'étude Explorer est aussi bien différente puisqu'elle regroupe des patients originaires essentiellement des Etats-Unis, du Canada et d'Amérique du sud alors que dans les études publiées, il s'agit de patients majoritairement européens. L'étude des sous-populations dans les deux essais a montré un bénéfice du rituximab sur le LES plus important chez les afro-américains qui sont une population qui a généralement plus d'échecs aux traitements conventionnels.

Enfin, le choix de l'index BILAG comme critère d'efficacité est discuté et n'apparaît pas comme le score optimal à utiliser dans un essai contrôlé.

Dans l'étude Lunar, les critères de rémission rénale sont acceptables mais une durée de suivi plus longue aurait été nécessaire.

Malgré les résultats peu encourageants des essais Explorer et Lunar, il est difficile d'admettre que le rituximab ne soit pas efficace dans le traitement du LES au vu des réponses obtenues dans les nombreuses études ouvertes (y compris la nôtre) et cas cliniques publiés.

4.2.4. Bénéfices apportés par un immunosuppresseur administré de manière concomitante puis en relais du rituximab

Dans notre étude, chez les patients dont le protocole thérapeutique associait le rituximab à un immunosuppresseur, l'immunosuppresseur utilisé était très variable. Ceci rend une analyse des résultats obtenus en fonction de ces traitements très difficile.

Certains arguments plaident pour une incidence du traitement immunosuppresseur sur l'obtention d'une rémission clinique :

- toutes les cures ayant associé rituximab et immunosuppresseurs ont abouti à une rémission dont huit RC et une RP.
- quatre patientes n'ont eu aucun traitement immunosuppresseur et parmi elles, la patiente 3 dont les résultats sont ininterprétables et les patientes 9, 11 et 12 qui sont

les seules à ne pas avoir répondu à une cure de rituximab. Les patientes 9 et 12 ont reçu deux cures et bien que sans immunosuppresseurs, ont obtenu une réponse mais qui n'est restée que partielle.

- parmi les patients traités pour une néphrite lupique, les trois seuls ayant obtenu une RRC (4, 6 et 7) dès six mois, prenaient un immunosuppresseur.
- la patiente 5 qui avait préalablement répondu au traitement par une RP, est passée en RC quelques mois après introduction de MMF.
- les trois patients qui n'ont pas eu de nouvelles poussées depuis le traitement par rituximab avaient un traitement immunosuppresseur.

Cependant, la présence d'un immunosuppresseur en relais du rituximab ne semble pas avoir eu d'incidence sur le taux de rechute. En effet, sur les sept patients ayant rechuté après une première réponse au traitement par rituximab, cinq avaient un immunosuppresseur en relais du rituximab. Les deux patientes (patientes 9 et 12) restantes qui ont donc rechuté après un traitement par rituximab seul, n'ont pas rechuté plus rapidement que les patients ayant rechuté sous immunosuppresseurs. En effet, le délai moyen de récurrence chez les patients initialement répondeurs et sous immunosuppresseurs est de 19 mois alors que chez les patientes 9 et 12, il est de 20 mois.

De plus, la patiente 8 traitée pour un PTI, a obtenu une RC dès six mois alors qu'elle a débuté un traitement par AZA seulement deux ans après sa cure de MabThera® pour une poussée neurologique périphérique. L'AZA a permis de traiter la poussée lupique et la RC du PTI s'est maintenue.

De même, la patiente 12 a répondu à sa première cure de rituximab par une rémission hématologique partielle alors qu'elle n'a reçu aucun immunosuppresseur en relais.

En ce qui concerne une meilleure efficacité selon la molécule immunosuppressive utilisée, il paraît difficile de faire ressortir un traitement par rapport aux autres. En effet, comme dans de nombreuses études, notre cohorte est très hétérogène en ce qui concerne les traitements associés au rituximab. Quatre molécules immunosuppressives ont été utilisées en relais. Le MMF ou le MYF ont été utilisés au cours de cinq cures dont quatre se sont conclues par une RC (celle de la patiente 2 étant non déterminée). Le CYP n'a été utilisé qu'à une occasion et la réponse a été complète. Les six cures au cours desquelles l'AZA a été associé au

rituximab ont abouti à quatre RC et deux RP. Enfin, la CIC a été le relais thérapeutique de deux cures dont une a donné une RP et l'autre une RC chez la même patiente.

4.2.4.1 Cyclophosphamide (CYP)

Dans les études publiées sur le traitement par rituximab de LES réfractaires, l'immunosuppresseur le plus souvent utilisé comme traitement d'entretien est le CYP. Dans notre cohorte, un seul patient a été traité par une association rituximab et bolus de CYP. Le traitement a permis une RC dès le deuxième mois après le traitement.

Les bénéfices cliniques d'une association rituximab-CYP ou à un autre immunosuppresseur reste un sujet controversé.

D'après l'étude de Ramos-Casals⁽³⁴⁾ et al, un meilleur taux de réponse est observé chez les patients recevant un traitement concomitant par CYP (98% contre 82% pour ceux qui n'en reçoivent pas).

Une étude randomisée ouverte comprenant 19 patients avec une glomérulonéphrite lupique proliférative a été publiée en 2009 par Li et al⁽⁵¹⁾. Son objectif était d'évaluer si l'association rituximab-CYP est plus efficace que le rituximab seul comme thérapeutique d'induction. Les patients ont été répartis en deux groupes : dans le premier, neuf patients n'ont reçu que du rituximab à 1g et dans le second dix patients ont reçu 1g de rituximab et un bolus de 750 mg intraveineux de CYP. Le même traitement a été répété après quinze jours et dans chaque groupe, l'administration de rituximab était précédée de 250 mg de méthylprednisolone intraveineuse. Les résultats à 48 semaines de suivi ont permis de démontrer une efficacité et une tolérance du rituximab seul ou en association au CYP comme traitement inducteur comme cela est également le cas dans les études de Gunnarsson⁽⁵²⁾, Leandro⁽⁵³⁾ ou Looney⁽³⁹⁾ qui ont toutes conclu à une efficacité et une bonne tolérance de l'association rituximab-CYP.

Cependant, il n'a pas été possible de mettre en évidence une supériorité d'un groupe par rapport à l'autre en termes d'efficacité à 48 semaines. Une amélioration clinique, histopathologique des néphrites à la biopsie rénale et biologique ont été observées mais sans différence significative entre les deux groupes. La durée médiane de déplétion lymphocytaire bien que légèrement plus longue dans le groupe avec CYP n'a pas été statistiquement différente d'un groupe à l'autre. Une étude comportant une cohorte plus importante et une durée de suivi plus longue pourrait permettre de confirmer ou non ces résultats.

4.2.4.2 Mycophénolate mofétil (MMF) et mycophénolate sodique (MYF)

Dans notre étude, le MMF et le MYF ont été utilisés en relais du rituximab uniquement dans des indications rénales. C'est d'ailleurs le traitement d'entretien le plus utilisé pour l'indication rénale. Les indications étaient trois glomérulonéphrites lupiques de stade III (patients 4, 6, 10) une de stade IV (patiente 5) et une de stade V (patiente 2). A l'exception d'un résultat difficilement interprétable en raison d'un problème de suivi (patiente 2), ce traitement a permis d'obtenir quatre RC soit 80% et parmi les patients ayant initialement répondu, une seule patiente a rechuté après 15 mois. La durée des rémissions s'étend de 12 à 45 mois. Dans un cas, le MMF a été utilisé après des bolus de CYP.

Le cas de la patiente 5 est intéressant puisque le MMF n'a été introduit que six mois après sa cure de rituximab. Cependant, dès le cinquième mois suivant la cure, une RRP était obtenue et c'est six mois après introduction du MMF que la rémission est devenue complète. De plus, chez le patient 4, le traitement par MMF relayait une série de bolus intraveineux de CYP qui elle-même faisait suite à la cure de rituximab. Au moment de l'introduction du MMF, la néphrite était déjà en RC. Ces deux situations tendent à montrer que le MMF a été le traitement d'entretien de la rémission initiée par le rituximab.

Dans la littérature, rares sont les études qui se sont intéressées au MMF comme traitement d'entretien après induction de la réponse par le MabThera®. Une étude prospective menée par Boletis et al⁽⁵⁴⁾ sur 10 patientes atteintes de néphrites lupiques prolifératives et traitées par 375mg/m²/semaine de rituximab pendant quatre semaines associé à 2g/jour de MMF, a obtenu après 38 mois de suivi, 70% de

RRC et 10% de RRP. Le taux de réponse globale est donc de 80% ce qui est exactement en accord avec nos résultats. A l'exception de son caractère prospectif, cette étude est très proche de la nôtre en ce qui concerne le nombre de patients, le protocole et les critères de rémission. Une seconde étude prospective de Pepper et al⁽⁵⁵⁾ a démontré une efficacité du rituximab associé au MMF dans le traitement des glomérulonéphrites lupiques. Les 18 patients inclus avaient une néphrite de stade III, IV ou V et ceux ayant une atteinte nécessitant une hémodialyse ou une atteinte rapidement progressive étaient exclus. Le traitement a consisté en deux perfusions de 1g de rituximab à quinze jours d'intervalle et 500 mg de méthylprednisolone intraveineux ont été ajoutés à chaque perfusion de rituximab chez huit patients. Le relais se faisait par du MMF débuté à 1g/jour puis ajusté selon les patients. Le taux de réponse globale a été de 78% (14/18 patients) mais deux patients ont rechuté et quatre patients n'ont pas répondu. Ainsi, après un suivi de douze mois, 67% des patients (12/18) étaient en rémission incluant autant de rémissions complètes que partielles. De plus, après rituximab, six patients ont pu être sevrés de la corticothérapie, six ont eu une réduction de la posologie de prednisolone et six autres ont gardé la même dose (maximum 10 mg/jour).

4.2.4.3 Azathioprine (AZA)

Dans notre étude, l'AZA a été utilisé en relais de sept cures de rituximab chez six patients. Les indications du traitement par Imurel® étaient rénales pour trois patients (glomérulonéphrites de stade III, IV et V), neurologiques pour une patiente et articulaires pour une patiente. Enfin, chez la dernière patiente, un traitement d'entretien de la rémission rénale par MMF avait été efficace pendant un an avant que des infections répétées dues à un taux très bas de CD4+ ne poussent à changer pour l'AZA. Après deux ans et demi, des poussées cutané-articulaires se sont développées, maîtrisées difficilement par l'AZA. Le MMF a alors été réintroduit. Chez cette patiente, AZA comme MMF ont permis de maintenir une RRC sans rechute rénale depuis 41 mois.

En ce qui concerne les trois autres patients (2, 7 et 10) traités par AZA pour une néphrite lupique, deux RRP et une RRC ont été obtenues. Aucun d'entre eux n'a rechuté. Cependant, après 11 mois de RP, la patiente 10 a connu une aggravation de

sa néphropathie à la ponction biopsie rénale (PBR) qui a poussé à changer pour la CIC.

Il est important de noter que chez la patiente 7, l'AZA n'a été introduit en relais que quatre semaines après le rituximab. Or, une RRC était déjà obtenue dès la fin de la deuxième perfusion de rituximab. Ceci montre que le MabThera® a bien été un traitement d'induction de la réponse rénale et que l'AZA a participé au maintien de cette réponse.

L'AZA est classiquement utilisé dans le traitement des poussées cutané-articulaires. C'est d'ailleurs cet immunosuppresseur qui a été choisi pour relayer le rituximab au cours des deux cures dont l'indication était articulaire. Dans cette indication, la réponse au traitement a été une RC rapide (dès six mois) et durable avec disparition des douleurs articulaires. Lors de la première cure, la durée de la RC était de deux ans et depuis la seconde cure, la patiente est toujours en RC (depuis 32 mois).

Enfin, l'AZA a été instauré chez la patiente 8 deux ans après sa cure de rituximab (dont l'indication était un PTI) pour une manifestation lupique neurologique périphérique. La poussée a pu être maîtrisée et la RC du PTI s'est poursuivie. Dans ce cas, il est également démontré que le rituximab a bien été le déclencheur de la rémission hématologique et l'AZA n'a été qu'un traitement d'entretien de la réponse.

Ainsi, le traitement par AZA a permis le maintien de cinq RC et de deux RP. L'atteinte articulaire a rechuté au bout de 24 mois, une atteinte rénale s'est aggravée entraînant un changement d'immunosuppresseur et une poussée neurologique a été traitée.

4.2.4.4 Conclusion

Au vu de cette analyse, il n'apparaît pas que l'association du rituximab à un immunosuppresseur ait une incidence significative sur le taux de rechute mais pourrait permettre de réduire le délai d'obtention d'une RC et d'en prolonger la durée.

Il n'a pas été trouvé d'études dans la littérature s'intéressant au traitement d'entretien d'une rémission clinique après une induction par rituximab et aucune étude contrôlée ayant pour objectif de déterminer les bénéfices d'une association

rituximab-immunosuppresseur n'a, jusqu'ici, été menée. Pourtant, nos résultats plaident pour un intérêt des immunosuppresseurs dans le maintien d'une rémission après une phase d'induction par rituximab et plus particulièrement du MMF dans l'entretien d'une rémission rénale. Ces éléments méritent d'être explorés à l'avenir dans des essais contrôlés.

CONCLUSION

Comme nous l'avons vu, le LES est une maladie auto-immune non spécifique d'organe fréquente dont la prévalence est plus élevée chez les femmes et les sujets non caucasiens. Le LES se caractérise par une physiopathologie qui résulte de l'intervention de différents mécanismes immunologiques, génétiques, environnementaux et hormonaux, par un diagnostic basé sur la concordance de signes cliniques et biologiques et par une expression clinique très polymorphe.

La prise en charge médicamenteuse des formes viscérales associe classiquement une corticothérapie orale à un traitement immunosuppresseur. Cette association est à l'origine d'effets indésirables fréquents et certaines formes de LES peuvent y être résistantes. C'est pourquoi, il est devenu nécessaire d'envisager de nouvelles options thérapeutiques.

Le rituximab, MabThera®, d'abord indiqué dans des maladies onco-hématologiques, est depuis quelques années utilisé dans des maladies auto-immunes. Après avoir démontré son efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde au cours de plusieurs essais prospectifs randomisés, son utilisation a été étendue au traitement du LES réfractaire.

Notre étude rétrospective a regroupé douze patients traités par rituximab dans le cadre d'un LES réfractaire. Les indications étaient rénales, articulaires et hématologiques. La durée de suivi très importante (près de 50 mois) a permis une analyse plus complète de l'efficacité clinique et de la tolérance du rituximab à plus long terme.

Après 49,5 mois de suivi, 75% (9/12) des patients ont obtenu une rémission clinique dont 58% une rémission complète et 17% une rémission partielle. Sur les huit patients traités pour une néphrite lupique, le taux de réponse est de 88% et la rémission est complète pour 63% (5/8) et partielle pour 25% (2/8). Les deux cures de rituximab dont l'indication était articulaire ont abouti à 100% de rémission complète. Dans le cadre des PTI, les résultats obtenus avec 33% de rémission en fin de suivi, ne sont pas aussi bons que ceux obtenus dans d'autres études publiées mais il a été difficile de les comparer puisqu'il n'a pas été trouvé d'autres études rétrospectives ayant analysé l'efficacité du rituximab dans le PTI associé à un LES. Nos résultats

prometteurs concordent avec ceux d'autres études rétrospectives de design similaire. Les études prospectives Explorer et Lunar ont rapporté des résultats décevants mais comme nous l'avons vu, plusieurs problèmes de méthodes leur sont reprochés.

La tolérance a été très satisfaisante avec peu d'effets indésirables rapportés à l'exception d'infections sans gravité.

Notre étude s'est également intéressée aux bénéfices apportés par l'association et le relais du rituximab par un traitement immunosuppresseur. Nos résultats ne permettent pas de conclure à une influence sur le taux de rechute mais vont dans le sens d'un bénéfice dans l'obtention et le maintien d'une rémission complète. Ces hypothèses mériteront d'être explorées dans des essais contrôlés prospectifs.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] GROSSHANS E et SIBILIA J. Le lupus érythémateux : son histoire et son polymorphisme. *Revue du Rhumatisme*, 2005, vol. 72, n° 2, p. 114-116.
- [2] HAUTE AUTORITE DE SANTE. *Lupus érythémateux systémique Protocole national de diagnostic et de soins* [en ligne]. Nanterre : Haute Autorité de Santé, 2010. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ald_21_pnds_lupus_web.pdf> (consulté le 22 juin 2010)
- [3] MEYER O. Lupus systémique chez les non-caucasiens. *Revue du Rhumatisme*, 2002, vol. 69, n° 8, p. 801-808.
- [4] BLANCO P, PELLEGRIN JL, MOREAU JF, et al. Physiopathologie du lupus érythémateux systémique. *La Presse Médicale*, 2007, vol. 36, n° 5, p. 825-834.
- [5] MATHIAN A. Physiopathologie du lupus systémique. *La Revue de Médecine Interne*, 2007, vol. 28, Supplément 4, p. S298-S301.
- [6] PERDRIGER A. Génétique du lupus et environnement. *Revue du Rhumatisme*, 2005, vol. 72, n° 2, p. 120-125.
- [7] MICHEL M. Immunogénétique du lupus chez l'homme. *Médecine Thérapeutique*, 2000, vol. 6, n° 7, p. 522-528.
- [8] CONTIN-BORDES C, LAZARO E, PELLEGRIN J-L, et al. Lupus érythémateux systémique : de la physiopathologie au traitement. *La Revue de Médecine Interne*, 2009, vol. 30, n° 12, Supplément 1, p. H9-H13.
- [9] WEILL B et BATTEUX F. Le lupus érythémateux systémique. *Dans Immunopathologie et réactions inflammatoires*. Belgique : De Boeck université, 2003, p. 114-132.
- [10] COLLEGE FRANÇAIS DES ENSEIGNANTS EN RHUMATOLOGIE. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. *Dans Rhumatologie*. Paris : Elsevier Masson, 2008, p. 137-156.
- [11] COLLEGE DES ENSEIGNANTS EN DERMATOLOGIE DE FRANCE. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. *Dans Dermatologie*. Lonrai : Elsevier Masson, 2008, p. 158-172.
- [12] FAKHOURI F et LESAVRE P. Traitements actuels des néphropathies lupiques. *Revue du Rhumatisme*, 2007, vol. 74, n° 8, p. 759-764.

- [13] HACHULLA E, MORANNE O et LIOTE F. Principes généraux des traitements du lupus érythémateux systémique et mesures préventives. *Revue du Rhumatisme*, 2005, vol. 72, n° 6, p. 537-545.
- [14] KAHN M-F, BARDIN T, MEYER O, et al. Glomérulonéphrite lupique. *Dans L'actualité rhumatologique 2009*. Meppel : Elsevier-Masson, 2009, p. 21-42.
- [15] WAHL D, SAADI L, PERRET-GUILLAUME C, et al. Syndrome des antiphospholipides. Classification actuelle et indications thérapeutiques. *Médecine Thérapeutique*, 2007, vol. 13, n° 2, p. 111-121.
- [16] AMOURA Z et PIETTE JC. Le lupus érythémateux systémique: aspects cliniques. *Médecine Thérapeutique*, 2000, vol. 6, n° 7, p. 547-553.
- [17] BEHIN A et PRADAT P-F. Manifestations neurologiques des maladies générales. *Dans Neurologie*. Rueil-Malmaison : Doin, 2002, p. 287-290.
- [18] CARMIER D, MARCHAND-ADAM S, DIOT P, et al. Atteinte respiratoire au cours du lupus érythémateux systémique. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2008, vol. 25, n° 10, p. 1289-1303.
- [19] MEYER O. Critères de classification: mode d'emploi pour le diagnostic du lupus systémique. *Revue du Rhumatisme*, 2005, vol. 72, n° 2, p. 142-149.
- [20] GOETZ J. Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme*, 2005, vol. 72, n° 2, p. 134-141.
- [21] FOURNEL S et MULLER S. Les auto-anticorps dans le lupus. *Médecine Thérapeutique*, 2000, vol. 6, n° 7, p. 537-546.
- [22] MEYER O. Lupus érythémateux systémique. *EMC - Rhumatologie-Orthopédie*, 2005, vol. 2, n° 1, p. 1-32.
- [23] HACHULLA E et HATRON P-Y. Lupus érythémateux aigu disséminé. *Dans Détecter les maladies systémiques auto-immunes*. : Elsevier Masson, 2006, p. 49-61.
- [24] AMOURA Z et PIETTE JC. Traitement du lupus systémique. *La Revue de Médecine Interne*, 2007, vol. 28, Supplément 4, p. S306-S309.
- [25] COSTEDOAT-CHALUMEAU N, LEROUX G, AMOURA Z, et al. Hydroxychloroquine dans le traitement du lupus: le renouveau. *La Revue de Médecine Interne*, 2008, vol. 29, n° 9, p. 735-737.
- [26] PIETTE J-C, SBAÏ A et AMOURA Z. Lupus érythémateux systémique : aspects thérapeutiques. *Médecine Thérapeutique*, 2000, vol. 6, n° 7, p. 554-558.

- [27] HAYEM G. Traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs classiques du lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme*, 2005, vol. 72, n° 6, p. 563-571.
- [28] DE BANDT M. Lupus et grossesse. *Revue du Rhumatisme*, 2005, vol. 72, n° 6, p. 554-562.
- [29] FAKHOURI F, GUERRAOUI H, KNEBELMANN B, et al. Le rituximab dans les maladies auto-immunes: un nouvel espoir? *Dans Actualités néphrologiques Jean Hamburger*. [s.l.] : Flammarion Médecine-Sciences, 2004, p. 89-105.
- [30] SIBILIA J et SORDET C. *Les nouveaux traitements du lupus systémique* [en ligne]. Paris : Encyclopédie Orphanet, 2004. Disponible sur : <<http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-traitement-lupus.pdf>> (consulté le 25 juin 2010)
- [31] BUSSONE G, HACHULLA E, SIBILIA J, et al. Rituximab et traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques. *La Presse Médicale*, 2009, vol. 38, n° 5, p. 808-823.
- [32] LINDHOLM C, BÖRIESSON-ASP K, ZENDJANCHI AC, et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2008, vol. 35, n° 5, p. 826-833.
- [33] ANDRES E, ZIMMER J, AFFENBERGER S, et al. Traitement du purpura thrombopénique idiopathique de l'adulte: expérience personnelle et revue de la littérature. *Médecine Thérapeutique*, 2005, vol. 11, n° 3, p. 167-175.
- [34] RAMOS-CASALS M, SOTO MJ, CUADRADO MJ, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus, a systemic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*, 2009, vol. 18, n° 9, p. 767-776.
- [35] GOTTENBERG JE, GUILLEVIN L, LAMBOTTE O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Annals of Rheumatic Diseases*, 2005, vol. 64, n° 6, p. 913-920.
- [36] LU TY-T, NG KP, CAMBRIDGE G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheumatism*, 2009, vol. 61, n° 4, p. 482-487.
- [37] CATAPANO F, CHAUDHRY AN, JONES RB, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010, vol. 25, n° 11, p. 3586-3592.

- [38] MURRAY E et PERRY M. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systemic review. *Clinical Rheumatology*, 2010, vol. 29, n° 7, p. 707-716.
- [39] LOONEY RJ, ANOLIK JH, CAMPBELL D, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus. A phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheumatism*, 2004, vol. 50, n° 8, p. 2580-2589.
- [40] GODEAU B, PORCHER R, FAIN O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*, 2008, vol. 112, n° 4, p. 999-1004.
- [41] BRAENDSTRUP P, BJERRUM OW, NIELSEN OJ, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*, 2005, vol. 78, n° 4, p. 275-280.
- [42] COOPER N, STASI R, CUNNINGHAM-RUNDLES S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 2004, vol. 125, n° 2, p. 232-239.
- [43] PEÑALVER FJ, JIMÉNEZ-YUSTE V, ALMAGRO M, et al. Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients. *Annals of Hematology*, 2006, vol. 85, n° 6, p. 400-406.
- [44] ZAJA F, BATTISTA ML, PIRROTTA MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*, 2008, vol. 93, n° 6, p. 930-933.
- [45] SFIKAKIS PP, BOLETIS JN, LIONAKI S, 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. *Arthritis Rheumatism*, 2005, vol. 52, n° 2, p. 501-513.
- [46] NG KP, CAMBRIDGE G, LEANDRO MJ, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Annals of Rheumatic Diseases*, 2007, vol. 66, n° 9, p. 1259-1262.
- [47] MERRILL JT, NEUWELT CM, WALLACE DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheumatism*, 2010, vol. 62, n° 1, p. 222-233.

- [48] LOONEY RJ. B cell-targeted therapies for systemic lupus erythematosus. *Drugs*, 2010, vol. 70, n° 5, p. 529-540.
- [49] RAMOS-CASALS M et DIAZ-LAGARES C. Rituximab and lupus: good in real life, bad in controlled trials. Comment on the article by Lu et al. *Arthritis Rheumatism*, 2009, vol. 61, n° 9, p. 1281-1282.
- [50] CONTI F, PERRICONE C, CECCARELLI F, et al. Rituximab treatment of systemic lupus erythematosus in controlled trials and in clinical practice: two sides of the same coin. *Autoimmunity Reviews*, 2010, vol. 9, n° 11, p. 716-720.
- [51] LI EK, TAM LS, ZHU TY, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology*, 2009, vol. 48, n° 8, p. 892-898.
- [52] GUNNARSSON I, SUNDELIN B, JONSDOTTIR T, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheumatism*, 2007, vol. 56, n° 4, p. 1263-1272.
- [53] LEANDRO MJ, EDWARDS JC, CAMBRIDGE G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism*, 2002, vol. 46, n° 10, p. 2673-2677.
- [54] BOLETIS JN, MARIKANI S, SKALIOTI C, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2009, vol. 24, n° 7, p. 2157-2160.
- [55] PEPPER R, GRIFFITH M, KIRWAN C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2009, vol. 24, n° 12, p. 3717-3723.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE.....	5
ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	8
LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE: GENERALITES	9
1 HISTORIQUE.....	9
2 EPIDEMIOLOGIE	9
3 PHYSIOPATHOLOGIE	10
3.1 Mécanismes immunologiques	10
3.1.1 Formation de complexes immuns responsables de lésions tissulaires	10
3.1.1.1 Production d'auto-anticorps.....	10
3.1.1.2 L'apoptose comme source d'auto-antigènes.....	11
3.1.1.3 Rôle pathogène des complexes immuns formés	11
3.1.2 Rôle des cellules dendritiques.....	11
3.1.3 Rôle des lymphocytes B.....	11
3.1.4 Rôle des lymphocytes T	12
3.2 Influence de facteurs génétiques	12
3.3 Influence de facteurs environnementaux.....	13
3.4 Influence de facteurs hormonaux.....	14
4 CLINIQUE.....	15
4.1 Manifestations rhumatologiques.....	15
4.1.1 Manifestations articulaires.....	15
4.1.2 Manifestations osseuses.....	15
4.2 Manifestations dermatologiques	16
4.2.1 Lésions lupiques spécifiques.....	16
4.2.1.1 Lupus érythémateux aigu.....	16
4.2.1.2 Lupus érythémateux subaigu.....	16
4.2.1.3 Lupus érythémateux discoïde.....	16
4.2.2 Lésions non spécifiques	17
4.3 Manifestations rénales	17

4.4	Manifestations vasculaires.....	19
4.5	Manifestations neuro-psychiatriques.....	20
4.5.1	Atteintes du système nerveux central	20
4.5.2	Neuropathies périphériques	20
4.6	Manifestations cardiopulmonaires.....	20
4.6.1	Manifestations cardiaques	20
4.6.2	Manifestations respiratoires	21
4.7	Manifestations diverses	21
4.8	Manifestations biologiques.....	21
4.8.1	Manifestations hématologiques	21
4.8.2	Syndrome inflammatoire.....	22
5	DIAGNOSTIC CLINICO-BIOLOGIQUE	22
5.1	Critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology.....	22
5.2	Signes biologiques évocateurs.....	23
5.2.1	Anomalies non spécifiques.....	23
5.2.2	Marqueurs immunologiques spécifiques: les auto-anticorps	24
5.2.2.1	Les marqueurs diagnostiques.....	24
5.2.2.2	Les marqueurs pronostiques.....	27
6	EVOLUTION, PRONOSTIC, SUIVI.....	28
7	TRAITEMENTS CONVENTIONNELS	29
7.1	Principes généraux.....	29
7.2	Education du patient.....	29
7.3	Traitements disponibles.....	30
7.3.1	Anti-inflammatoires non stéroïdiens et aspirine.....	30
7.3.2	Antimalariques de synthèse	31
7.3.2.1	Indications et posologies	31
7.3.2.2	Effets indésirables et contre-indications.....	32
7.3.3	Corticoïdes	32
7.3.4	Immunosuppresseurs.....	33
7.3.4.1	Cyclophosphamide, Endoxan®	34
7.3.4.2	Azathioprine, Imurel®	34
7.3.4.3	Méthotrexate	34
7.3.4.4	Mycophénolate mofétil, Cellcept®	35

7.3.5	Thérapeutiques biologiques.....	35
7.3.5.1	Plasmaphérèse.....	35
7.3.5.2	Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses.....	36
7.4	Indications des différents traitements.....	36
7.4.1	Formes mineures.....	36
7.4.2	Formes viscérales.....	36
7.4.3	Cas particuliers.....	37
7.4.3.1	Le syndrome des antiphospholipides	37
7.4.3.2	La grossesse.....	37
	LE RITUXIMAB: UNE NOUVELLE APPROCHE THERAPEUTIQUE	38
1	GENERALITES SUR LE RITUXIMAB.....	38
1.1	L'antigène CD20: une cible immunologique intéressante.....	38
1.2	Modes d'action	39
1.3	Données cliniques	40
1.3.1	Indications actuelles	40
1.3.2	Utilisation du rituximab dans le lupus érythémateux systémique	40
1.3.3	Contre-indications.....	41
1.3.4	Tolérance.....	43
1.3.5	Pharmacocinétique	44
2	PATIENTS ET METHODES	45
2.1	Patients	45
2.2	Critères de réponse au traitement.....	46
3	RESULTATS.....	47
3.1	Présentation clinique.....	47
3.1.1	Atteintes cliniques.....	47
3.1.2	Traitements antérieurs à l'administration du rituximab	49
3.1.3	L'administration de rituximab.....	50
3.1.4	Les antécédents des patients.....	51
3.2	Protocole.....	54
3.3	Evolution des paramètres immunologiques	58
3.3.1	Déplétion lymphocytaire B.....	58
3.3.2	Anticorps anti-ADN natif et complément	58
3.4	Réponse clinique.....	61

3.4.1	Réponse articulaire	61
3.4.2	Réponse rénale	61
3.4.3	Réponse hématologique	64
3.5	Décroissance de la corticothérapie.....	65
3.6	Rechute, traitements immunosuppresseurs associés et re-traitement par rituximab.....	66
3.7	Tolérance du rituximab.....	67
4	DISCUSSION.....	68
4.1	Analyse de la cohorte.....	68
4.2	Analyse des résultats.....	68
4.2.1	Analyse de l'efficacité du rituximab.....	68
4.2.1.1	Analyse de la réponse globale au traitement	69
4.2.1.2	Analyse de la réponse spécifique d'organes	72
4.2.1.3	Conclusion des résultats.....	78
4.2.2	Analyse de la tolérance	78
4.2.3	Données récentes de la littérature par rapport aux indications du rituximab dans le lupus érythémateux systémique	82
4.2.3.1	Etude Explorer.....	82
4.2.3.2	Etude Lunar	85
4.2.3.3	Conclusion.....	86
4.2.4	Bénéfices apportés par un immunosuppresseur administré de manière concomitante puis en relais du rituximab.....	87
4.2.4.1	Cyclophosphamide, Endoxan®	89
4.2.4.2	Mycophénolate mofétil, Cellcept®	90
4.2.4.3	Azathioprine, Imurel®	91
4.2.4.4	Conclusion.....	92
	CONCLUSION.....	94
	BIBLIOGRAPHIE.....	96
	TABLE DES MATIERES.....	101

SERMENT DE GALIEN

Je Jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser les connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RESUME Les traitements conventionnels du lupus érythémateux systémique (LES) associent une corticothérapie orale à des immunosuppresseurs pouvant être responsables d'effets indésirables. Le rituximab, anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD20 des lymphocytes B, est de plus en plus utilisé dans le LES réfractaire.

Patients et méthodes: Afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du rituximab dans le LES, nous avons étudié de manière rétrospective les données démographiques, cliniques et biologiques de douze patients avec un LES réfractaire suivis dans le service de médecine interne A du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges.

Résultats: Dix femmes et deux hommes ont été traités par rituximab pour des atteintes rénales à 61% (incluant des glomérulonéphrites de stade III, IV et V), articulaires à 11% et hématologiques à 22% (purpura thrombopénique immunologique). Pour huit patients sur douze, le rituximab a été relayé par un immunosuppresseur. Après un suivi médian de 49,5 mois, le taux de rémission clinique est de 75% (58% de rémission complète et 17% de rémission partielle). L'efficacité s'est confirmée dans les atteintes rénales et articulaires avec un taux de réponse respectif de 88% et 100%. Sur dix patients répondeurs, sept ont rechuté. La tolérance est satisfaisante avec des épisodes infectieux sans gravité. Le rituximab apparaît comme une alternative thérapeutique efficace dans les LES réfractaires dont les modalités d'utilisation restent à préciser.

TITRE EN ANGLAIS: Treatment of systemic lupus erythematosus with rituximab: a retrospective study of twelve cases

ABSTRACT Conventional treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) combines oral corticosteroids with immunosuppressive drugs which can be responsible for adverse events. Rituximab, a monoclonal antibody directed against CD20 of B cells, is used more and more frequently in refractory SLE.

Patients and methods: In order to evaluate the efficacy and safety of rituximab in SLE, we retrospectively analyzed demographic, clinical and biological data of twelve patients with refractory SLE monitored in the Internal Medicine A department of the Limoges University Hospital.

Results: Ten women and two men were treated with rituximab for renal involvement (61%) (including lupus nephritis type III, IV and V), articular involvement (11%) and hematological involvement (22%) (immune thrombocytopenic purpura). Of the twelve patients, eight received rituximab combined with immunosuppressive drugs as maintenance treatment. At 49.5 months of median follow-up, the overall rate of clinical response was 75%; 58% of patients reached complete remission and 17% partial remission. Efficacy was confirmed in renal and articular involvement with a response rate of 88% and 100% respectively. Of ten responsive patients, seven relapsed. Safety was acceptable with the occurrence of mild infections. Rituximab appears to be an effective therapeutic option for the management of refractory SLE but its modalities of use need to be clarified.

MOTS-CLES: rituximab - lupus érythémateux systémique -

DISCIPLINE: Pharmacie

ADRESSE DE L'UFR : Faculté de pharmacie - 2, rue du Docteur Marcland - 87025 LIMOGES cedex