

9

Utilisation du rituximab dans les affections du SNC

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

L'efficacité du rituximab dans les affections inflammatoires du système nerveux

- Malgré l'absence d'étude randomisées en double aveugle (grade A), le rituximab a montré un effet significatif dans certaines maladies neurologiques telles que la neuromyéélite optique de Devic, dans certaines formes de scléroses en plaques, les polyneuropathies avec gammopathie monoclonale IgM et anticorps anti-MAG, les syndromes opsoclonies-myoclonies ⁽¹⁾, la myasthénie, le syndrome de Lambert-Eaton, et le syndrome de l'homme raide (stiff-man syndrome) ⁽²⁾. Les manifestations neurologiques liées à d'autres pathologies comme le lupus, le Sjögren, les syndromes des anti-phospholipides, le purpura thrombotique ⁽³⁾, la neurosarcoïdose ⁽⁴⁾, et la maladie de Waldenström ⁽⁵⁾ pourraient aussi être améliorées par le rituximab. Les études versus placebo se résument à une étude de phase II, positive, dans la SEP rémittente, et une étude de phase II négative dans les formes progressives primaires ^(7,8). Il existe également 2 études négatives dans des neuropathies associées à une gammopathie monoclonale IgM ^(9,10) mais les critères d'évaluation de ces neuropathies sont compliqués à valider.
- Le mode d'action du rituximab dans ces affections repose certainement sur une action immuno-régulatrice, plus que sur une déplétion en auto-anticorps ⁽¹⁾. Le rituximab passe dans le liquide cérébro-spinal, surtout si la barrière hémato-méningée est altérée, et peut y être encore détecté 6 mois après les perfusions ⁽⁶⁾.

Des effets indésirables neurologiques parfois marqués ont été observés. De rares effets indésirables neurologiques ont été suspectés d'avoir été favorisés par le rituximab, mais sans études contrôlées ou cas témoins pour certifier une relation de causalité : syndromes de Guillain-Barré, encéphalopathies postérieures ⁽¹¹⁻¹⁴⁾ ou leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP), infection opportuniste à virus JC, ces dernières pouvant survenir lors de tout traitement immunosuppresseur au long cours ⁽¹⁵⁾.

Neuromyéélite optique

- Dans la neuromyéélite optique Devic on observe des taux élevés d'anticorps anti-protéine aquaporine-4, corrélés à l'activité de la pathologie ⁽¹⁶⁾. Ces auto-anticorps ne sont pas détectés dans les SEP ⁽¹⁷⁾. On peut les observer associés à des maladies auto-immunes comme le syndrome de Gougerot-Sjögren, le lupus ou le syndrome des antiphospholipides constituant ainsi un syndrome de chevauchement ^(18,19).

- Deux études ayant inclus 8 et 25 patients ont rapporté une très nette réduction de la fréquence des poussées de syndrome de Devic sous rituximab ^(20, 21). Le rituximab a également montré son efficacité dans des études de formes pédiatriques ^(22, 23). L'amélioration se poursuit au fil des cures et n'est pas corrélée au taux d'anticorps anti-aquaporine-4, mais plus à la déplétion B ⁽²⁴⁾. Cependant, le rituximab n'est pas toujours efficace, des échecs ayant été rapportés malgré une déplétion B complète ⁽²⁵⁾. Le traitement est habituellement administré tous les 6 mois mais des stratégies de surveillance (CD19, CD27+) ont été proposées pour limiter la fréquence et les doses de traitement administré ^(26, 27). Sa place dans l'arsenal thérapeutique de la neuromyéélite optique est habituellement en 2^{ème} ligne ⁽²⁸⁾ mais une étude récente a montré que le traitement était aussi, voire plus efficace en 1^{ère} ligne, y compris dans les formes pédiatriques ^(29, 30).

Sclérose en plaques

- L'efficacité du rituximab dans certaines SEP pourrait s'expliquer par l'activation anormale des B qui secrètent trop de lymphotoxine et de TNF ⁽³¹⁾, cette sécrétion facilitant l'activation des T ⁽³¹⁾, dont surtout les Th17 ⁽³²⁾. Le rituximab peut contrôler ces lymphocytes B ⁽³³⁾, et la sécrétion excessive de CXCL13 ⁽³⁴⁾, ce qui devrait induire comme dans la PR ⁽³⁵⁾ une baisse de la réponse Th17 intra-thécale. Le traitement par rituximab pourrait toutefois avoir des effets duaux. En effet, si le rôle pathogène de certains B a été mis en évidence dans le modèle murin de l'encéphalite allergique expérimentale, d'autres B (B régulateurs sécrétant de l'IL-10) freinent au contraire le développement de cette pathologie et sans doute aussi celui des SEP. La déplétion des premiers pourrait donc être bénéfique, mais pas celle des seconds ⁽³⁶⁾. Ces données expérimentales doivent être complétées.
- Les traitements dans les SEP devraient aussi faciliter la remyélinisation des axones lésés ⁽³⁷⁾. Même si les lymphocytes B ont un rôle direct sur les processus de démyélinisation et remyélinisation, le rituximab est dans la SEP en concurrence avec d'autres molécules avec des capacités de régénération, ainsi qu'avec d'autres monoclonaux immuno-modulateurs (alemtuzumab : anti-CD52, ocrelizumab : anti-CD20, daclizumab : anti-CD25, et natalizumab : anti-VLA-4). Les traitements immuno-modulateurs partagent en théorie avec le rituximab un risque possible de survenue de LEMP (leucoencéphalite multifocale progressive au papovavirus JC), mais à ce jour le seul anticorps monoclonal ayant provoqué des LEMP dans la SEP est le natalizumab avec un risque particulièrement élevé chez les patients traités pendant plus de 2 ans avec un index de virus JC supérieur à 1, 5 (risque de l'ordre de 3%) ⁽¹⁵⁾.
- Dans les formes de SEP avec rechutes, plusieurs études ont conclu que l'administration de rituximab réduisait de manière très marquée la prise de contraste en gadolinium des lésions en IRM cérébrales ⁽³⁸⁾. Ces études ont également enregistré une baisse nette du taux de lymphocytes B et T dans le liquide cérébro-spinal, mais sans diminution du taux d'immunoglobulines intra-thécales. Toutefois il n'a pas été observé de régression des lésions séquellaires responsables d'un handicap déjà induites par les poussées antérieures. Récemment, deux études de phase III avec

l'ocrelizumab (anti-CD20) ont confirmé le bien fondé de cette stratégie thérapeutique anti-B dans la SEP avec une supériorité démontrée sur la quasi-totalité des critères évalués par rapport à un traitement de référence (interféron Béta-1a) ⁽³⁹⁾.

- Dans les formes progressives de SEP, une étude de phase III comparant le rituximab au placebo s'est avérée négative ⁽⁴⁰⁾. Cependant, l'analyse des sous-groupes a montré le potentiel de cette approche chez les patients plus jeunes (moins de 55 ans) avec une SEP active (prise de contraste à l'IRM). Ces résultats ont permis de proposer une nouvelle étude avec l'ocrelizumab, en utilisant des critères d'inclusion plus stricts. Cette étude améliore les symptômes cliniques et les lésions en IRM avec une réduction de la progression du handicap d'un peu plus de 24% ⁽⁴¹⁾.

Syndrome opsoclonie-myoclonie, syndrome paranéoplasique, encéphalite auto-immune

- Le syndrome opsoclonie-myoclonie (associées à une ataxie cérébelleuse) correspond à une atteinte du noyau fastigial du cervelet ou des afférences à celui-ci, qui aboutissent à sa désinhibition ⁽⁴²⁾. Il peut aussi faire suite à d'autres pathologies : infections (West Nile virus, Lyme), néoplasies (lymphomes non-Hodgkiniens, adénocarcinomes du rein, du sein, de l'ovaire, du poumon à petites cellules ⁽⁴³⁾), maladies céliaques, ou allogreffes de cellules souches. Bien que la présence d'auto-anticorps variés (antineuro-leukin, anti-endomysium, anti-CV2) soit inconstante, la participation de B autoréactifs a été suspectée. Le rituximab est utilisé avec succès chez différents patients sous la forme de cas cliniques et de courtes séries non randomisées à ce jour.
- Une amélioration de 44% en moyenne a été observée chez seize jeunes patients ayant été traités par rituximab, mais à titre de complément de traitement (en sus de l'ACTH et/ou des IgIV) ⁽⁴⁴⁾.
Chez douze enfants, l'adjonction de rituximab aux IgIV et à l'ACTH a permis une amélioration de la motricité de 80% et la reprise de la déambulation chez tous sauf un. La déplétion en B mémoires CD27+, en B CD5+ et CD38+ semble plus durable dans le liquide cébrospinal (12 à 18 mois) que dans le sang ⁽⁴⁵⁾.
- Par analogie, le rituximab a été utilisé hors AMM dans les syndromes paranéoplasiques avec parfois des résultats intéressants même si le traitement de la tumeur reste la principale thérapie ⁽⁴⁶⁾. Depuis, une dizaine d'années est apparu le concept d'encéphalite auto-immune, associé aux anticorps anti-NMDA ou à de nombreux autres anticorps anti neuronaux. Initialement la description des encéphalites à anticorps anti-NMDA a été faites chez des jeunes femmes atteintes de tératome ovarien mais par la suite l'analyse des cohortes ont montré que près de la moitié des patients n'avaient pas de cancer associé, ce qui a fait émerger le concept d'encéphalite auto-immune ⁽⁴⁷⁾. Le rituximab a été testé dans cette affection avec des résultats intéressants mais le traitement était le plus souvent utilisé en association avec le cyclophosphamide ou dans les suites immédiates d'un traitement aigu par corticoïde et/ou immunoglobuline ⁽⁴⁸⁾.

Polyneuropathies démyélinisantes

- Même si certaines études ouvertes ont décrit une amélioration moyenne de la force de 20% ⁽⁴⁹⁾, l'efficacité du rituximab dans les poly-neuropathies associées à une IgM monoclonale (à activité anti-MAG, ou anti-GM1) paraît minime avec une amélioration de seulement 10% des paramètres électro-physiologiques dans la série de Kilidreas et al ⁽⁵⁰⁾, et seulement 2/17 patients avec une amélioration vraiment significative dans la série ouverte de Niermeijer et al ⁽⁵¹⁾.
- Une étude randomisée versus placebo a porté sur 26 patients avec une poly-neuropathie démyélinisante associée à la présence d'une IgM anti-MAG ⁽⁵²⁾. A 8 mois, 4 des 13 patients randomisés dans le bras rituximab s'étaient améliorés de manière significative versus 0 des 13 du bras placebo. La concentration d'IgM avait baissé de 34%, et le titre des anti-MAG de 50% ⁽⁵²⁾. En revanche, l'étude récente RIMAG randomisée menée sur 54 patients (rituximab n=21 et placebo n=27) n'a pas montré d'amélioration significative par le rituximab de la poly-neuropathie associée à une IgM monoclonale avec activité anti-MAG ⁽⁵³⁾. Les critères d'évaluation notamment des symptômes sensitifs sont actuellement débattus et des études complémentaires risquent d'être nécessaires pour pouvoir conclure sur l'efficacité du rituximab dans cette indication.
- Les réponses semblent du même ordre dans les poly-neuropathies démyélinisantes sans gammopathie monoclonale. Dans une série de 13 polyneuropathies démyélinisantes, sept des neuf patients ayant partiellement répondu souffraient aussi d'une pathologie hématologique que le rituximab pouvait améliorer ⁽⁵⁴⁾. Le rituximab ne semble que peu ⁽⁵⁵⁾, ou pas ⁽⁵⁶⁾, efficace dans les neuropathies motrices multifocales (six échecs sur six).
- Le traitement de 1^{ère} intention des poly-neuropathies dysimmunitaires reste les IgIV, la corticothérapie, et les échanges plasmatiques, même si le rituximab pourrait avoir une place, réserves faites de ses complications potentielles ^(57, 58).

Myasthénie

Deux séries rétrospectives ont analysé l'efficacité du rituximab dans la myasthénie avec anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine ou anti-MUSK. Ces deux travaux rapportent d'excellents résultats avec le rituximab sans effet significatif sur le taux d'anticorps ⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾. Une autre étude de douze patients décrit aussi deux tiers d'améliorations marquées, y compris dans des formes anciennes et rebelles de myasthénies, et dans deux syndromes de Lambert-Eaton ⁽⁶¹⁾.

Des améliorations durables sous rituximab ont été également rapportés ^(62, 63). Le rituximab semble aussi efficace si un thymome est associé à la myasthénie ^(64, 65), même si des rechutes peuvent survenir et nécessiter de nouvelles perfusions. Afin de décider de retraiter ou non les patients un dosage des lymphocytes T CD27+ a été proposé avec des résultats intéressants montrant que la ré-apparition de ces cellules pourrait être annonciateur d'une éventuelle rechute ⁽⁶⁶⁾.

Stiff-Man syndrome

Le syndrome de l'homme raide se caractérise par une rigidité musculaire avec des spasmes intermittents, en particulier des muscles du tronc. Ce syndrome est médié par la présence d'anticorps anti-GAD (*glutamic acid decarboxylase*) et/ou anti-amphiphysin. **Des cas d'améliorations durables et marquées après rituximab ont été rapportés chez des patients ayant résisté aux autres thérapeutiques, dont l'exérèse d'un thymome⁽⁶⁷⁾ ou les IgIV⁽⁶⁸⁾, avec parfois disparition des anticorps anti-amphiphysine ou anti-GAD, mais non toujours⁽⁶⁹⁾.**

Rituximab et syndrome de fatigue chronique

Le syndrome de fatigue chronique est une entité mal délimitée pour laquelle il n'existe pas de marqueur diagnostic fiable. Il est souvent associé à la fibromyalgie et se voit également dans le cadre de certaines pathologies auto-immunes authentiques comme le syndrome de Gougerot-Sjogren. C'est à ce titre que le Rituximab a été essayé chez ces patients avec des résultats mitigés, possiblement dus à l'hétérogénéité de la population étudiée⁽⁷⁰⁾.

Au total :

- **Le rituximab est utilisé de façon désormais routinière dans certaines pathologies neurologiques, notamment la NMO et la myasthénie. Cependant, aucune AMM n'a été obtenue en neurologie pour cette molécule, probablement en raison de son ancienneté et de l'arrivée imminente de biosimilaires. Ce traitement doit tout de même être utilisé avec prudence compte tenu des effets secondaires potentiels.**
- **D'autres anti-CD20 font actuellement l'objet d'étude dans certaines pathologies neurologiques (ocrelizumab, ofatumumab...).**

Références

1. Gürcan HM, Keskin DB, Stern JN et al. A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol* 2009;9:10-25.
2. Ibrahim H, Dimachkie MM, Shaibani A. A review: the use of rituximab in neuromuscular diseases. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010;12:91-102.
3. Magalini F, Stella A, Basaglia M et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe neurological impairment: remission after Rituximab. *Transfus Med* 2011;21:140-3.
4. Bompreszi R, Pati S, Chansakul C, Vollmer T. A case of neurosarcoidosis successfully treated with rituximab. *Neurology* 2010;75:568-70.
5. Drouet T, Behin A, Psimaras D et al. Bing-Neel syndrome revealing Walenström macroglobulinemia. *Rev Neurol (Paris)* 2010;166:66-75.

6. Petereit HF, Rubbert-Roth A. Rituximab levels in cerebrospinal fluid of patients with neurological autoimmune disorders. *Mult Scler* 2009;15:189-92.
7. Reske D, Haupt WF. Use of rituximab in multiple sclerosis: current progress and future perspectives. *Expert Rev Clin Immunol* 2008;4:573-82.
8. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS et al. OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009;66:460-71.
9. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009;65:286-93.
10. Leger JM, Chassande B, Bombelli F et al. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy: treatment perspectives. *Bull Acad Natl Med* 2009;193:1099-110; discussion 1110-1.
11. Sanchez-Carteyron A, Alarcia R, Ara JR, Martin J. Posterior reversible encephalopathy syndrome after rituximab infusion in neuromyelitis optica. *Neurology* 2010;74:1471-3.
12. Mavragani CP, Vlachoyiannopoulos PG, Kosmas N et al. A case of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after rituximab infusion. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1450-1.
13. Haefner MD, Siciliano RD, Widmer LA, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Onkologie* 2007;30:138-40.
14. Kur JK, Esdaile JM. Posterior reversible encephalopathy syndrome -an underrecognized manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33:2178-83.
15. Ludwig Kappos, David Bates, Gilles Edan et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2011;10:745-58.
16. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008;131:3072-80.
17. Smith CH, Waubant E, Langer-Gould A. Absence of neuromyelitis optica IgG antibody in an active relapsing-remitting multiple sclerosis population. *J Neuroophthalmol* 2009;29:104-6.
18. Polgar A, Rozca C, Müller V, et al. Devic's syndrome and SLE: challenges in diagnosis and therapeutic possibilities based on two overlapping cases. *Autoimmun Rev* 2011;10:171-4.
19. Pittock SJ, Vincent A. Introduction to autoimmune neurology. *Handb Clin Neurol* 2016;133:3-14.
20. Cree BA, Lamb S, Morgan K et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;64:1270-2.
21. Jacob A, Weinschenker BG, Violich I, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008;65:1443-8.
22. Mahmood NA, Silver K, Onel K et al. Efficacy and safety of rituximab in pediatric neuromyelitis optica. *J Child Neurol* 2011;26:244-7.
23. Nosadini M, Alper G, Riney CJ et al. Rituximab monitoring and redosing in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;3:e188
23. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology* 2011;76:1310-5.
24. Capobianco M, Malucchi S, di Sapio A et al. Variable responses to rituximab treatment in neuromyelitis optica (Devic's disease). *Neurol Sci* 2007;28:209-11.
25. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol* 2010;67:452-61.

26. Kim SH, Huh SY, Lee SJ et al. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 2013;70:1110-7.
27. Lebrun C, Bourg V, Bresch S et al. Therapeutic target of memory B cells depletion helps to tailor administration frequency of rituximab in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2016;298:79-81.
28. Collongues N, Brassat D, Maillart E et al. OFSEP and CFSEP Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2016;22:955-9.
29. Zéphir H, Bernard-Valnet R, Lebrun C et al. Rituximab as first-line therapy in neuromyelitis optica: efficiency and tolerability. *J Neurol* 2015;262:2329-35.
30. Olivieri G, Nociti V, Iorio R et al. Rituximab as a first-line treatment in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Sci* 2015;36:2301-2.
31. Monson NL, Cravens P, Hussain R et al. Rituximab therapy reduces organ-specific T cell responses and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One* 2011;16:e17103.
31. Piccio L, Naismith RT, Trinkau K et al. Changes in B- and T-lymphocyte and chemokine levels with rituximab treatment in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2010;67:707-14.
32. Van de Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ et al. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the T helper 17 response. *Arthritis Rheum* 2011;63:1507-16.
33. Ray A, Mann MK, Basu S, Dittel BN. A case for regulatory B cells in controlling the severity of autoimmune-mediated inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2011;230:1-9.
34. Mangas A, Covenas R, Geffard M. New drug therapies for multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2010;23:287-92.
35. Boster A, Ankeny DP, Racke MK. The potential role of B cell-targeted therapies in multiple sclerosis. *Drugs* 2010;70:2343-56.
36. Sastre-Garriga J, Montalban X. Monoclonal antibodies in the development of multiple sclerosis. *Neurologia* 2011;26:556-62.
37. Cross AH, Waubant E. MS and the B cell controversy. *Biochim Biophys Acta* 2011;18:231-8.
38. Naismith RT, Piccio L, Lyons JA et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52-week phase II trial. *Neurology* 2010;74:1860-7.
39. Menge T, Dubey D, Warnke C et al. Ocrelizumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2016;16:1131-9.
40. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009;66:460-71.
41. Shirani A, Okuda DT, Stüve O. Therapeutic Advances and Future Prospects in Progressive Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2016;13:58-69.
42. Wong A. An update on opsoclonus. *Curr Opin Neurol* 2007;20:25-31.
43. Matsumoto H, Ugawa Y. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome—a review. *Brain Nerve* 2010;62:365-9.
44. Pranzatelli MR, Tate ED, Travestead AL et al. Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:585-93.
45. Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL, Colliver JA. Long-term cerebrospinal fluid and blood lymphocyte dynamics after rituximab for pediatric opsoclonus-myoclonus. *J Clin Immunol* 2010;30:106-13.

46. Greenlee JE. Treatment of paraneoplastic cerebellar degeneration. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15:185-200.
47. Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol* 2011;231:86-91.
48. Lee WJ, Lee ST, Byun JI et al. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology* 2016;86:1683-91.
49. Pestronk A, Florence J, Miller T et al. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:485-9.
50. Kilidreas C, Anagnostopoulos A, Karandreas N et al. Rituximab therapy in monoclonal IgM-related neuropathies. *Leuk Lymphoma* 2006;47:859-64.
51. Niermeijer JM, Eurelings M, Lokhorst HL et al. Rituximab for polyneuropathy with IgM monoclonal gammopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1036-9.
52. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009;65:286-93.
53. Léger JM, Viala K, Nicolas G et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology* 2013;80:2217-25.
54. Benedetti L, Briani C, Franciotta D et al. Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a report of 13 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:306-8.
55. Stieglbauer K, Topakian R, Hinterberger G, Aichner FT. Beneficial effect of rituximab monotherapy in multifocal motor neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2009;19:473-5.
56. Chaudhry V, Cornblath DR. An open-label trial of rituximab (Rituxan®) in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:196-201.
57. Tracy JA, Dyck PJ. Investigations and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and other inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Curr Opin Neurol* 2010;23:242-8.
58. Cavallo R, Roccatello D, Menegatti E et al. Rituximab in cryoglobulinemic peripheral neuropathy. *J Neurol* 2009;256:1076-82.
59. Blum S, Gillis D, Brown H et al. Use and monitoring of low dose rituximab in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:659-63.
60. Collongues N, Casez O, Lacour A et al. Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study. *Muscle Nerve*. 2012;46:687-91.
61. Maddison P, McConville J, Farrugia ME et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:671-3.
62. Burusnukul P, Brennan TD, Cupler EJ. Prolonged improvement after rituximab: two cases of resistant muscle-specific receptor tyrosine kinase + myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010;12:85-7.
63. Lau AY, Chan AY, Mok VC. Refractory bulbar and respiratory dysfunction in a young Chinese woman with seronegative, muscle-specific tyrosine kinase antibody-positive myasthenia gravis: response to cyclophosphamide and rituximab treatment. *Hong Kong Med J* 2011;17:77-9.
64. Lindberg C, Bokawera M. Rituximab for severe myasthenia gravis—experience from five patients. *Acta Neurol Scand* 2010;122:225-8.

65. Nelson RP Jr, Pascuzzi RM, Kessler K, et al. Rituximab for the treatment of thymoma-associated and de novo myasthenia gravis: 3 cases and review. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009;10:170-7.
66. Lebrun C, Bourg V, Bresch S et al. Therapeutic target of memory B cells depletion helps to tailor administration frequency of rituximabin myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2016;298:79-81.
67. Dupond JL, Essalmi L, Gil H et al. Rituximab treatment of stiff-person syndrome in a patient with thymoma, diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis. *J Clin Neurosci* 2010;17:389-91.
68. Katoh N, Matsuda M, Ishii W et al. Successful treatment with rituximab in a patient with stiff-person syndrome complicated by dysthyroid ophthalmopathy. *Intern Med* 2010;49:237-41.
69. Bacorro EA, Tehrani R. Stiff-person syndrome: persistent elevation of glutamic acid decarboxylase antibodies despite successful treatment with rituximab. *J Clin Rheumatol* 2010;16:237-9.
70. Fluge Ø, Bruland O, Risa K et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS One* 2011;6:e26358.