



Ce que nous apprend le registre auto-immunité Rituximab ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Description des registres AIR-PR et AIR

L'objectif principal de ces registres est de connaître la tolérance et l'efficacité du rituximab en pratique courante au cours des maladies auto-immunes. Il s'agit d'un registre prospectif, avec une durée de suivi de 7 ans pour les patients traités pour une PR (registre AIR-PR, promu par la Société Française de Rhumatologie) ⁽¹⁾ et de 5 ans pour les autres maladies auto-immunes réfractaires (lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren primitif, myopathies inflammatoires, vascularites, autres maladies auto-immunes réfractaires) (registre AIR, promu par le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI)).

Des infirmières ou des attachés de recherche clinique viennent colliger les données de tolérance et d'efficacité à l'initiation du traitement, à 3, 6 mois puis tous les 6 mois au cours de la période de suivi.

Les données concernant les infections sévères, les cancers ou les réactions aux perfusions entraînant l'arrêt de celles-ci, sont confirmées par la lecture des dossiers par les coordonnateurs de l'étude (Pr X. Mariette, Pr J.E Gottenberg). Le registre AIR a un conseil scientifique qui décide des analyses à conduire et interprète leurs résultats avec le méthodologiste de ces registres, le Pr Ravaud.

Cette méthodologie du registre AIR a été utilisée dans les autres registres de la SFR, comme le registre ORA (patients traités par abatacept) ou le registre REGATE (patients traités par tocilizumab).

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Nature des patients traités en pratique courante

1984 patients atteints de PR ont été inclus dans le registre AIR-PR. Ces patients ont été inclus dans 88 centres (50% de CHU et 50% de CHG). L'âge médian des patients au début du traitement par rituximab est de 58 ans. Les femmes représentent 79% des patients. Les patients ont une durée d'évolution de 11 ans. 80,5% des patients ont un facteur rhumatoïde.

En moyenne, les patients ont eu 3 traitements de fond conventionnel avant la prescription du rituximab. 22% des patients n'ont pas eu d'anti-TNF α avant prescription du rituximab. Ceci est lié aux comorbidités de ces patients, puisque **14%** des patients traités par rituximab ont un antécédent de cancer, et **35%** des patients ont un antécédent d'infection sévère ou récurrente.

C'est l'un des premiers enseignements du registre : les patients traités dans la « vraie vie » n'auraient jamais pu être inclus dans les essais cliniques « pivots » qui ont conduit à l'AMM. Il est donc particulièrement important de connaître la tolérance à long terme des biomédicaments, notamment du rituximab, chez ces patients et en particulier chez les patients ayant un antécédent de cancer.

Modalités de prescription du rituximab

Un tiers des patients sont traités par rituximab, en monothérapie, sans traitement de fond conventionnel associé. Parmi les 2/3 des patients traités de manière concomitante par un « DMARD », 76% sont traités par méthotrexate et 13% par léflunomide. 78% des patients sont traités par corticoïdes lors de l'initiation du rituximab, avec une posologie moyenne de 12 mg/jour d'équivalent prednisone.

Le score moyen d'activité de la PR (DAS28) est de 5,5 à l'initiation du rituximab (13% de données manquantes).

Tolérance du rituximab

1975 patients ont eu au moins une visite de suivi en mai 2015 avec un suivi médian de 5,3 ans, ce qui représente 10545 patient-années. Lors d'analyses préliminaires, 200 infections sévères (ayant conduit à une hospitalisation et/ou à une antibiothérapie intraveineuse) ont été observées chez 3683 patient-années, soit 5,4 infections sévères pour 100 patient-années ⁽²⁾.

Ce chiffre est un peu supérieur aux données issues des essais cliniques, mais il s'agit d'une population de patients ayant de nombreuses comorbidités, très différentes de celles qui avait été incluses dans les essais.

51 décès sont survenus et 42 cancers (1,1 patient-années). Aux dernières analyses ⁽³⁾, 369 infections sévères sont survenues dans les 12 mois suivant une perfusion de rituximab, soit 5,2 infections sévères/100 patient-années.

Avant traitement par rituximab, l'âge des patients, la présence de signes extra-articulaires, des comorbidités cardiaques ou pulmonaires, ou un taux bas d'IgG (<6 g/l **avant rituximab**) sont associés à un risque augmenté d'infections sévères ⁽³⁾.

Parmi les patients qui ont un taux normal d'immunoglobulines avant rituximab, 18% développent une hypo-gammaglobulinémie, 21% une hypo-IgM et 8% une hypo-IgG. La survenue d'une hypo-IgG après rituximab est associée aux infections sévères avec une augmentation de 50% du risque d'infections sévères ⁽⁴⁾.

En pratique, ces données du registre AIR-PR sur le lien entre hypo-IgG et infections confirment une tendance déjà observée dans les essais cliniques.

Ceci incite fortement à suivre les recommandations actuelles du CRI :

- **vaccination contre le pneumocoque et la grippe avant le traitement par rituximab,**
- **électrophorèse des protéines plasmatiques et dosage pondéral des immunoglobulines avant traitement ou re-traitement par rituximab.**

Pour chaque patient ayant une hypo-IgG, le rapport bénéfice/risque du traitement par rituximab doit être soigneusement évalué par rapport aux autres traitements de la PR.

Efficacité du rituximab

Il faut être prudent dans l'interprétation des données d'efficacité dans une étude observationnelle. Il faut prendre en compte les limites inhérentes à la méthodologie utilisée : évaluation du DAS28 par différents examinateurs, données manquantes.

Ainsi, la réponse EULAR n'a pu être évaluée que chez 1050 patients entre 4 et 8 mois après le premier cycle. Environ 60% des patients étaient répondeurs EULAR. Chez ces patients, le DAS28 médian a diminué de 1,2 et 11,8% des patients étaient en rémission DAS28.

Une autre manière plus fiable d'analyser l'efficacité dans les registres est d'étudier la maintenance thérapeutique. Cependant la maintenance du rituximab, avec son mode d'administration discontinue, nécessite d'être définie. Le conseil scientifique du registre a décidé de définir l'arrêt du RTX comme l'arrêt notifié de ce traitement et/ou l'initiation d'un biomédicament et/ou l'initiation d'une association de traitements de fond et/ou l'augmentation de la corticothérapie orale de plus de 10 mg/j à 2 visites successives par rapport à l'inclusion.

Avec cette définition, 64,6% des patients (IC95% : 62,1-68,5) étaient encore traités par RTX à 2 ans, 40% (IC95% : 36-45) étaient encore traités par RTX à 5 ans ⁽⁵⁾.

Retraitement par rituximab

Dans le registre AIR-PR, 403 patients ont reçu une dose inférieure à 2 g lors du retraitement. Le maintien thérapeutique à 5 ans étant identique chez les patients retraités par des doses réduites de RTX à celui des patients traités aux doses standards. En revanche, l'incidence des infections sévères était inférieure chez les patients retraités à dose réduite (2,2 infections sévères/PA versus 4,1/100 PA aux doses standards) ⁽⁶⁾.

La diminution de dose pourrait également diminuer le risque de survenue d'hypoIgG avec la répétition des cycles de RTX. Il faut noter toutefois qu'il n'y a pas de donnée disponible dans le registre concernant l'évolution structurale...

Ces résultats issus de la vraie vie, incitent, pour des raisons de tolérance et de coût, à essayer de diminuer la dose de RTX en retraitement (1g au lieu de 2g soit 1 perfusion au lieu de 2).

1280 patients ont reçu moins de 5 cycles de RTX. 551 patients ont reçu entre 5 et 9 cycles. 153 patients ont reçu 10 cycles ou plus. Aucune différence n'a été observée concernant l'incidence des infections sévères, des cancers, ou des décès entre les patients non retraités ou peu retraités et les patients ayant eu de multiples retraitements ⁽⁷⁾.

Cependant ces résultats doivent être interprétés avec prudence en tenant compte du phénomène de « déplétion des susceptibles » (les patients qui continuent à recevoir un médicament sont ceux qui le tolèrent).

Rituximab et chirurgie

133 patients ont été opérés dans l'année qui a suivi une perfusion de rituximab (140 interventions chirurgicales au total). 12 complications (8,5%) sont survenues chez 9 patients : 10 infections profondes, 2 infections de la cicatrice, 1 infection pulmonaire, 1 retard de cicatrisation, 1 thrombose veineuse, 1 décès lié à un choc septique.

Les recommandations du CRI concernant le délai d'au moins 6 mois entre la dernière perfusion de rituximab et la chirurgie ont été suivies chez la majorité des patients puisque le délai médian entre la dernière perfusion et la chirurgie était de 6,5 mois ⁽⁸⁾.

AIR ET AUTRES MALADIES AUTO-IMMUNES

653 patients ont été inclus dans le registre AIR : 172 patients ayant un lupus érythémateux systémique, 110 ayant une vascularite, 100 ayant un syndrome de Sjögren primitif, 60 une myosite et 211 d'autres maladies auto-immunes réfractaires.

Rituximab et lupus érythémateux systémique

Parmi les 136 premiers patients analysés, des infections sévères sont survenues chez 12 patients, soit 6,6 infections pour 100 patient-années. 80 des 113 patients dont l'efficacité a pu être analysée par l'évolution du score SLEDAI ont répondu au rituximab ⁽⁹⁾. Cette efficacité a été observée chez 72% des patients ayant une atteinte articulaire, 70% des patients ayant une atteinte cutanée, 74% une atteinte rénale et 88% une atteinte hématologique.

Parmi les répondeurs, 41% ont eu une nouvelle poussée qui a répondu, chez 91% des patients au re-traitement par rituximab chez 91% d'entre eux.

Rituximab et myosite

30 patients ayant une myosite ont pu être analysés. Une seule infection sévère a été observée. Le rituximab a été efficace chez 16 patients sur 31 patients (50%) (diminution des CPK, et de la corticothérapie orale) ⁽¹⁰⁾.

Rituximab et syndrome de Gougerot Sjögren primitif

78 patients ont pu être analysés. Le traitement par rituximab a été prescrit en raison de complications systémiques chez 74 patients, et chez seulement 4 patients pour une atteinte exclusivement glandulaire. Le traitement a été efficace d'après le clinicien chez 60% des patients après le premier cycle.

3 infections sévères ont été observées (1,3 patient-années) et 2 décès liés à un cancer ⁽¹¹⁾.

Concernant les patients avec complications systémiques, les données observationnelles contrastent avec les résultats négatifs de deux essais cliniques randomisés (TEARS et TRACTIS) qui ont inclus une majorité de patients sans complication systémique ^(12, 13).

Rituximab et dermatomyosite infantile

Parmi les 9 patients étudiés, une rémission complète a été observée chez 3 des 6 patients traités en raison d'une atteinte musculaire, permettant une diminution marquée ou un arrêt de la corticothérapie orale. Le rituximab n'a pas eu d'effet sur la calcinose ⁽¹⁴⁾.

Rituximab et vascularite cryoglobulinémique non liée aux hépatites

29 patients du registre ont été traités par rituximab pour une vascularite cryoglobulinémique non liée à une infection par le virus de l'hépatite C. Ce traitement a été efficace chez tous les patients évaluables mais de nombreuses infections sévères sont survenues (14,1 infections sévères pour 100 patient-années) ainsi que 3 décès ⁽¹⁵⁾. Chez les autres patients évaluables, la moitié des patients a rechuté dans l'année qui a suivi le traitement par rituximab.

Conclusion

Les résultats des registres AIR-PR et AIR illustrent l'importance de participer comme rhumatologues, internistes, pédiatres, néphrologues et autres spécialistes, au suivi prospectif de nos patients traités par biomédicaments.

Ces données sont très complémentaires des données des essais cliniques puisqu'elles concernent des patients ayant de nombreuses comorbidités. Ces registres permettent également de mieux connaître les modalités de prise en charge des maladies auto-immunes en France.

Pour certaines maladies auto-immunes plus rares, les données de tolérance et d'efficacité du registre AIR sont particulièrement importantes. Ainsi, malgré deux essais contrôlés négatifs dans chacune de ces maladies, les données du registre AIR suggèrent que le rituximab pourrait être efficace chez certains patients ayant un lupus érythémateux systémique réfractaire ou un syndrome de Sjögren primitif.

Références

1. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:222-9.
2. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2625-32.
3. Gottenberg JE, Morel J, Constantin A et al. Similar rates of death, serious infections, cancers, major cardiovascular events in patients treated with abatacept, rituximab and tocilizumab: long-term registry data in 4498 patients with rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016;68 (Suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstracts/similar-rates-of-death-serious-infections-cancers-major-cardiovascular-events-in-patients-treated-with-abatacept-rituximab-and-tocilizumab-long-term-registry-data-in-4498-patients-with-rheumatoid/>.
4. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T et al. Low serum IgG level after rituximab is associated with an increased risk of serious infections in rheumatoid arthritis: data of the AIR registry. *Arthritis Rheum – abstract supplement – 2011 annual scientific meeting – Nov 4-9, 2011, Vol 63, n°10 supp.* (abstract 1641 - p S641).
5. Gottenberg JE, Morel J, Constantin A et al. Long-Term Registry Data in 4498 Patients with Rheumatoid Arthritis Indicate a Similar Safety but a Different Drug Retention Between Abatacept, Rituximab and Tocilizumab [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/long-term-registry-data-in-4498-patients-with-rheumatoid-arthritis-indicate-a-similar-safety-but-a-different-drug-retention-between-abatacept-rituximab-and-tocilizumab/>.
6. Henry J, Pavy S, Gottenberg JE et al. Rheumatoid Arthritis (RA) Patients, Retreatment with Rituximab (RTX) at Half Dose Does Not Alter Maintenance on Drug and Allows One Third Reduction of Cumulative Dose of Drug/Year: Data from the Autoimmunity and Rituximab (AIR) Registry. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting
7. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T et al. Safety of Multiple Retreatments with Rituximab in Real Life: Long Term Registry Data from 1984 Patients with Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/safety-of-multiple-retreatments-with-rituximab-in-real-life-long-term-registry-data-from-1984-patients-with-rheumatoid-arthritis/>.

8. Godot S, Gottenberg JE, Paternote S et al. Safety of surgery after rituximab therapy in 133 patients with rheumatoid arthritis: data from the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1874-9.
9. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2458-66.
10. Couderc M, Gottenberg JE, Mariette X et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory inflammatory myopathies in adults: results from the AIR registry. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:2283-9.
11. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the Autoimmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1026-31.
12. Devauchelle-Pensec V et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160:233-42.
13. Carubbi F et al. Rituximab in primary Sjögren's syndrome: a ten-year journey. *Lupus* 2014;23:1337-49.
14. Bader-Meunier B, Decaluwe H, Barnerias C et al. Safety and efficacy of rituximab in severe juvenile dermatomyositis: results from 9 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *J Rheumatol* 2011;38:1436-40.
15. Terrier B, Launay D, Kaplanski G et al. Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1787-95.