

22

## Utilisation du rituximab dans les maladies auto-immunes (hors PR et vascularites à ANCA)

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Caractéristiques et mode d'action du rituximab

Le rituximab est anticorps monoclonal chimérique IgG1 $\kappa$ , dont la cible est la protéine membranaire CD20. Celle-ci est exprimée à la surface des lymphocytes B (LB), dès le stade pré-B puis durant toute leur maturation pour s'éteindre au stade de plasmocyte. Le CD20 semble jouer le rôle de canal calcique favorisant l'activation des lymphocytes B. Cependant, le ligand naturel du CD20 n'est pas connu et son rôle exact *in vivo* reste hypothétique. L'administration de rituximab permet d'obtenir une déplétion des LB circulants, via l'activation du complément, la cytotoxicité dépendante des anticorps, et l'induction directe de l'apoptose ; mais l'ensemble des mécanismes d'action du rituximab reste imparfaitement compris. Le lymphocyte B a un rôle majeur dans la physiopathologie de nombreuses maladies auto-immunes, puisqu'il intervient dans la production des auto-anticorps et de différentes cytokines, dans la présentation des auto-antigènes aux lymphocytes T naïfs, ainsi que dans la régulation de l'activation, de la différenciation et de l'anergie des lymphocytes T. L'administration de rituximab entraîne donc une déplétion B et indirectement une modulation de l'activité des lymphocytes T.

### Données cliniques au cours du lupus systémique

- En avril 2008, un Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) avait été accordé pour traiter par rituximab les « Lupus disséminés réfractaires aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques », sur la base des études non comparatives jusqu'alors réalisées.
- Suite aux résultats négatifs de 2 essais randomisés (études Explorer et Lunar, cf infra), ce PTT n'a pas été reconduit. Cependant, le Protocole National de Diagnostique et de soins (PNDS) publié en Janvier 2010 (et actuellement en cours de réactualisation) souligne que l'utilisation du rituximab, dans certaines formes de lupus systémique, peut être envisagée après accord d'un centre de référence, introduisant ainsi un cadre « officiel » à son utilisation au cours du lupus systémique.
- En revanche, les recommandations de l'EULAR sur la prise en charge thérapeutique du lupus systémique rédigées en 2007 suggèrent que jusqu'à 50% des patients ayant un lupus réfractaire au cyclophosphamide pourraient avoir une réponse cliniquement significative au rituximab <sup>(1)</sup>. Les recommandations de l'EULAR sur la prise en charge thérapeutique des manifestations neuro-psychiatriques du lupus systémique, rédigées en 2010, citent le rituximab comme ayant été essayé dans des cas sévères résistants à un traitement immunosuppresseur conventionnel <sup>(2)</sup>. Les recommandations communes de EULAR et de l'European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) de 2012 sur la prise en charge de la néphropathie lupique <sup>(3)</sup> stipulent que le rituximab peut être adminis-

tré en combinaison ou en monothérapie, en cas d'échec ou d'intolérance du traitement d'induction par MMF ou cyclophosphamide.

#### ● **Etudes ouvertes et registres de patients**

L'analyse de la littérature permet de retrouver de nombreuses séries ou registres de patients avec lupus systémique réfractaire traités par rituximab avec des résultats encourageants <sup>(4-29)</sup>.

L'expérience Française du registre AIR porte sur 136 patients consécutifs avec un lupus systémique traité par rituximab en « condition de vie réelle » <sup>(20)</sup>. Une réponse globale selon le score SELENA-SLEDAI a été observée dans 71% des cas. Il n'a pas été observé de différence significative de réponse entre les patients traités par rituximab en monothérapie et ceux chez qui le rituximab était associé à un autre traitement immunosuppresseur. Une amélioration articulaire, cutanée ou rénale a été constatée chez environ 70% des patients, et une réponse hématologique chez 88% des patients. En cas de rechute après réponse initiale, le renouvellement du traitement par le rituximab a permis une amélioration dans 91% des cas. Le taux d'infections sévères était de 6,6 pour 100 patient-années.

#### ● **Etudes prospectives contrôlées**

L'essai randomisé contre placebo en double aveugle « EXPLORER » <sup>(30)</sup> a évalué l'efficacité et la tolérance du rituximab dans le lupus systémique actif sans atteinte rénale. Les 257 patients inclus dans cette étude devaient avoir au moins une activité importante dans un des domaines du BILAG (A) ou une activité moyennement importante dans deux domaines d'activité du score BILAG (B) mais pas d'atteinte rénale ni neurologique. Le critère principal de jugement était un score composite de réponse clinique majeure ou partielle prenant en compte le BILAG. Les patients étaient randomisés pour recevoir initialement et à 6 mois du rituximab (1 g, à 2 semaines d'intervalle) ou du placebo. En plus, les patients recevaient de la prednisone (0,5 mg/kg/j, 0,75 mg/kg/j ou 1 mg/kg/j) qui était augmentée pendant 10 semaines, selon la valeur du score BILAG et de la corticothérapie à l'admission. Les patients devaient continuer leur traitement immunosuppresseur administré en monothérapie avant le rituximab (azathioprine, mycophénolate mofétil ou méthotrexate).

Cette étude n'a pas montré de supériorité du rituximab par rapport au placebo pour le critère principal de jugement ni pour les critères secondaires (aire sur la courbe du BILAG pendant 52 semaines, moyenne du score BILAG sur 52 semaines, pourcentage de patients avec BILAG au plus C dans tous les domaines à 24 semaines, délai médian de rechute). Il n'y a pas eu non plus de différence significative dans le profil de tolérance entre les 2 groupes. Les éléments en faveur du rituximab étaient une meilleure réponse selon le critère principal de jugement dans le sous-groupe de patients afro-américains et hispaniques qui ont souvent des lupus de moins bon pronostic (analyse pré-spécifiée).

Une diminution significative des anticorps anti-ADN natifs et une augmentation des fractions C3 et C4 du complément étaient observées dans le groupe rituximab par

**rapport au groupe placebo.** Cette étude a été critiquée sur plusieurs points d'autant que ses résultats décevants semblaient en désaccord avec les données des études ouvertes et l'avis des experts. Les critiques principales portent sur l'importance du traitement immunosuppresseur associé et de la corticothérapie ayant pu réduire les possibilités d'observer une différence entre les deux groupes de patients dont la majorité n'avaient qu'une atteinte cutanéomuqueuse ou musculo-articulaire et sur la pertinence clinique du score composite d'efficacité utilisé intégrant le BILAG.

L'étude LUNAR <sup>(31)</sup> est un essai randomisé mené en double aveugle qui a inclus 144 patients atteints de néphropathie lupique de classe III ou IV traités par rituximab ou placebo en association au mycophénolate mofétil. Le protocole de traitement par le rituximab était comparable à celui de l'étude précédente. Cette étude n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes pour le critère principal et les critères secondaires d'efficacité, bien qu'il y ait plus de répondeurs dans le groupe traité par rituximab (57%) que dans le groupe contrôle (46%) à un an. De même, les résultats obtenus dans le sous-groupe des patients afro-américains et hispaniques étaient meilleurs, mais sans atteindre la significativité.

Les 2 essais randomisés LUNAR et EXPLORER n'ont pas atteints leurs critères de jugement principal. **De ce fait, le rituximab ne bénéficie pas d'une AMM au cours du lupus systémique.**

### Données cliniques au cours de la maladie de Sjögren

- Les données de la littérature suggèrent une certaine efficacité du rituximab au cours des manifestations hématologiques (thrombopénie immunologique <sup>(32)</sup>, et lymphome extranodal de la zone marginale <sup>(33, 34)</sup>) associées à la maladie de Sjögren.
- L'analyse des 78 patients avec syndrome de Sjögren primaire inclus dans le registre Français AIR montre que les cliniciens ont jugé que le traitement par un premier cycle de rituximab était efficace dans 60% des cas, avec une diminution du score ESSDAI médian de 11 <sup>(2-31)</sup> à 7,5 (0-26) ( $p < 0,0001$ ) et une diminution (non significative) de la dose de corticoïdes <sup>(48)</sup>.
- Dans un essai randomisé mené en double aveugle contre placebo de faible effectif ( $n=17$ ) <sup>(35)</sup>, le traitement par rituximab améliorait significativement le score de fatigue à 6 mois comparativement à JO tandis que la diminution n'était pas significative dans le groupe placebo.
- Un second essai <sup>(36)</sup> a inclus 30 patients souffrant d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif randomisé pour recevoir du rituximab (1g x 2) ou un placebo. Une différence significative a été observée entre les groupes rituximab et placebo à la 48<sup>ème</sup> semaine concernant le critère d'évaluation principal (flux salivaire) ainsi que pour les critères secondaires (EVA de sécheresse, et score de fatigue).
- Ces résultats très préliminaires n'ont pas été confirmés par l'étude TEARS (To-

lérance et Efficacité du Rituximab dans le syndrome de Sjögren primitif), un essai randomisé <sup>(37)</sup> ayant inclus 120 patients avec syndrome de Sjögren primaire randomisés pour recevoir du rituximab (1g x 2) ou un placebo. Cet essai n'a pas mis en évidence de différence significative entre les 2 bras à la 24<sup>ème</sup> semaine en ce qui concerne le critère de jugement principal (critère composite évaluant l'activité globale de la maladie, la douleur, la fatigue et le syndrome sec).

**Le rituximab ne bénéficie pas d'AMM pour la prise en charge du syndrome de Sjögren.**

**Les données disponibles suggèrent que la prescription du rituximab au cours du syndrome de Sjögren primaire doit rester limitée aux complications sévères et réfractaires de la maladie, en particulier hématologiques.**

### Données cliniques au cours de la sclérodémie systémique

- Les données cliniques concernant l'évaluation du rituximab au cours de la sclérodémie systémique sont très limitées et le PNDS « sclérodémie systémique » datant de 2008 ne mentionne pas le traitement par rituximab.
- Dans un essai en ouvert portant sur 15 patients avec dcSSc, le traitement par rituximab (1000 mg à J0 et J15) n'a pas entraîné d'amélioration significative sur score du cutané à 6 mois. A contrario, dans un essai en ouvert <sup>(37)</sup> de très faible effectif (n=8), le traitement par rituximab a été associé à une amélioration du score de Rodnan à 1 an.
- En ce qui concerne l'atteinte pulmonaire de la sclérodémie systémique, un essai randomisé de faible effectif (n=14) <sup>(38)</sup>, a mis en évidence une amélioration significative de la CVF, de la DLCO, ainsi que du score de Rodnan à la 24<sup>ème</sup> semaine. Ces données très limitées et partiellement contradictoires incitent à n'envisager un traitement par rituximab au cours de la sclérodémie systémique qu'après discussion collégiale du rapport bénéfice/risque individuel.

**Le rituximab ne bénéficie pas d'une AMM pour la prise en charge de la sclérodémie systémique. Les données d'efficacité très limitées incitent à n'envisager un traitement par rituximab au cours de la sclérodémie systémique qu'après discussion collégiale du rapport bénéfice/risque individuel.**

### Données cliniques au cours des myopathies inflammatoires

- Les données cliniques concernant l'évaluation du rituximab au cours des myopathies inflammatoires sont très limitées.
- Une étude de phase II multicentrique de faible effectif (n=12) menée en ouvert <sup>(39)</sup> a évalué l'efficacité du rituximab (1g à J0, J15 et M6) chez des patients avec syndrome des anti-synthétases réfractaires à un traitement associant une corticothérapie et au moins 2 immunosuppresseurs. Seuls 2 des 10 patients ayant terminé l'étude

répondaient au critère principal de jugement (amélioration à 6 mois d'au moins 4 points du score manual muscular testing MMT10 sur au moins 2 groupes musculaires).

- Dans un essai contrôlé mené en double aveugle <sup>(40)</sup> ayant randomisé 200 patients atteints d'une dermatomyosite ou d'une polymyosite réfractaire pour recevoir du rituximab, soit précocement, soit tardivement, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux schémas dans la durée nécessaire pour atteindre le critère d'amélioration pré-spécifié par les auteurs.

**Le rituximab ne bénéficie pas d'une AMM pour la prise en charge des myopathies inflammatoires. Les rares données cliniques concernant l'évaluation du rituximab au cours des myopathies inflammatoires incitent à n'envisager ce traitement qu'après discussion collégiale du rapport bénéfice/risque individuel.**

### Quelles sont les précautions à prendre avant traitement ?

Avant d'initier un traitement par rituximab, il est recommandé de faire pratiquer un hémogramme, un dosage pondéral des immunoglobulines, ainsi qu'un phénotypage lymphocytaire T CD4+ (Voir la fiche Initiation). Le RCP du rituximab indique que les données d'utilisation sont limitées chez les patients ayant des cytopénies préexistantes (neutrophiles  $<1\ 500/\text{mm}^3$  et/ou thrombopénie  $<75\ 000/\text{mm}^3$ ), et qu'il est donc souhaitable d'être prudent dans ce contexte. Cette recommandation fait surtout référence à l'utilisation du rituximab en oncohématologie et est probablement moins légitime chez les patients ayant des cytopénies d'origine immunologique. L'utilisation du rituximab doit être discutée chez les patients ayant une lymphopénie CD4+ profonde ( $<200\ \text{CD4}/\text{mm}^3$ ). Il est également souhaitable de faire pratiquer un phénotypage des lymphocytes B circulants (CD19) avant l'administration du traitement, afin de pouvoir surveiller l'efficacité et durée de la déplétion lymphocytaire. Les recommandations récentes de l'EULAR concernant la grossesse et l'allaitement (dans la PR) <sup>(41)</sup> soulignent que le rituximab doit être (si possible) interrompu au moins 6 mois à 1 an avant la grossesse, ainsi que pendant l'allaitement. D'autre part, comme avec tout immunosuppresseur, les vaccinations doivent être mises à jour, si nécessaire (voir fiche « Vaccination » et les recommandations Françaises récentes en matière de vaccination au cours du lupus systémique <sup>(42)</sup>).

### Comment administrer le rituximab chez les patients atteints de maladies auto-immunes (hormis PR et vascularites à ANCA) ?

- Il n'y a actuellement pas de consensus concernant le protocole d'administration du rituximab chez les patients atteints de maladies auto-immunes (hormis PR et vascularites à ANCA). Selon les cas, les cures peuvent être réalisées soit en deux perfusions de 1000 mg à 15 jours d'intervalle, soit en quatre perfusions ( $375\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{semaine}$ , 4 semaines consécutives), en association ou non avec les immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil.

- Au cours du lupus systémique, certains auteurs proposent de traiter les patients ayant une atteinte rénale sévère de classe III ou IV de l'ISN/RPS résistante au traitement conventionnel par l'association rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> à J2, J9, J16 et J23), cyclophosphamide en bolus IV (deux perfusions de 0,5 g/m<sup>2</sup> à J1 et J23) et corticothérapie à fortes doses <sup>(5)</sup>. Ce schéma thérapeutique est apparu efficace et bien toléré. D'autres équipes associent le rituximab et le cyclophosphamide selon un autre schéma <sup>(11, 18, 22, 24)</sup>. Certains patients ont été traités avec succès avec des corticoïdes et du rituximab seul <sup>(12, 13, 15, 16, 21, 25)</sup>. Une courte étude randomisée ouverte a comparé l'administration de rituximab en association au cyclophosphamide et de rituximab seul chez une dizaine de patients atteints de néphropathie lupique <sup>(10)</sup>. Aucun bénéfice n'a pu être montré chez les patients ayant reçu l'association des traitements par rapport à ceux traités par rituximab seul. Dans une étude monocentrique en ouvert particulièrement remarquable dans le lupus rénal (étude « rituxlup ») <sup>(43)</sup>, 50 patients ont été traités avec 2 doses de rituximab (1 g) et de méthylprednisolone (500 mg) à J1 et J15 suivi par un traitement d'entretien par mycophénolate-mofétil sans corticothérapie associée. Les résultats de cette étude sont particulièrement encourageants puisque les rémissions complètes et partielles étaient respectivement observées chez 52% et 34% des patients à la 52<sup>ème</sup> semaine de traitement.

### Comment évaluer l'efficacité du traitement par rituximab dans les maladies auto-immunes (hormis PR et vascularites à ANCA) ?

- Après administration de rituximab, une déplétion lymphocytaire B complète est habituellement obtenue chez plus de 2/3 des patients. L'intensité de la déplétion lymphocytaire ne semble pas être dépendante de la dose administrée par cure. Lorsqu'une déplétion lymphocytaire B complète est obtenue (absence de lymphocyte B CD19+ à l'immuno-phénotypage), celle-ci est généralement obtenue avant le 3<sup>ème</sup> mois. La durée médiane de la déplétion est de l'ordre de 4 à 7 mois (extrêmes : 2-20 mois) <sup>(6, 8, 10, 14, 18, 20)</sup>. Les patients ayant les taux de CD19 les plus élevés avant rituximab <sup>(8, 9)</sup> ou surtout ceux ayant obtenu une déplétion lymphocytaire B complète sont habituellement meilleurs répondeurs que les autres <sup>(7, 12, 25)</sup>.
- L'évaluation de l'efficacité du traitement dépend à la fois de la pathologie considérée et de l'indication du traitement. Une difficulté propre au lupus systémique est d'évaluer de manière globale l'efficacité du rituximab administré pour des indications diverses au cours d'une maladie très hétérogène. Dans une méta-analyse (44) de 30 études portant sur un total de 1243 patients, le taux de réponse complète et partielle étaient respectivement de 46,7% (IC 95% :36,8%-56,8%) et 37,9% (IC 95% 30,6%-45,8%) pour les études évaluant la réponse à l'aide de l'indice British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) et respectivement de 56,6% (IC 95% 32,4%-78,1%) et 30,9% (IC 95% 8,9%-46%) pour les études utilisant le SLEDAI.
- Ces scores sont cependant difficiles à utiliser en pratique clinique courante et plutôt utilisés pour le suivi des patients au cours des essais thérapeutiques. Au cours des autres maladies auto-immunes, l'évaluation de l'efficacité du traitement par rituximab se fait à l'aide des paramètres habituellement utilisés pour le suivi de ces pathologies.



### L'utilisation du rituximab dans les maladies auto-immunes (hors PR et vascularite à ANCA) nécessite-t-elle un suivi biologique particulier ?

- Après traitement par rituximab, des cytopénies touchant particulièrement la lignée granulocytaire <sup>(45)</sup>, et parfois compliquées d'infections sévères, peuvent survenir, en général de manière retardée, plusieurs semaines voire plusieurs mois après la cure. La surveillance de la numération formule est donc recommandée après traitement par rituximab, en particulier en cas de traitement immunosuppresseur associé. Il paraît ainsi prudent de contrôler la numération formule à J0, J30 puis une fois par mois durant au moins trois mois.
- Le suivi de la population lymphocytaire B (CD19+) n'est pas obligatoire, mais il peut être intéressant de contrôler ce paramètre à 6 mois, chez les patients qui ne seraient pas répondeurs au 3<sup>ème</sup> mois, ainsi qu'en cas de rechute.
- Un contrôle des populations lymphocytaires T peut aussi être utile chez les patients à haut risque infectieux ayant à J0 une lymphopénie CD4+ profonde (<200 CD4/mm<sup>3</sup>). Chez ces patients, il peut y avoir intérêt à une prophylaxie de la pneumocystose par le triméthoprime-sulfaméthoxazole, comme au cours des vascularites sous cyclophosphamide (recommandations d'experts), en gardant en mémoire que certaines équipes contre-indiquent l'utilisation du triméthoprime-sulfaméthoxazole au cours du lupus systémique en raison de l'effet inducteur potentiel.
- La surveillance des immunoglobulines (et en particulier des IgG) par dosage pondéral est recommandée comme au cours de la PR. En effet, un certain nombre de patients (10% environ au cours de la PR) peuvent présenter une diminution significative du taux des immunoglobulines sériques. L'utilisation antérieure et concomitante d'immunosuppresseurs pouvant cibler les lymphocytes B peut majorer le risque d'hypogammaglobulinémie <sup>(26, 46)</sup>.

### Quelle est la tolérance du rituximab ?

- La tolérance du rituximab chez les patients atteints de maladie auto-immune est globalement bonne. Les effets indésirables le plus souvent rapportés sont des infections des voies respiratoires, un herpès, un zona, une candidose, et plus rarement une neutropénie ou une pancytopénie.
- Comme le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique, des réactions générales peuvent survenir de type maladie sérique (apparition d'anticorps anti-chimériques HACA) habituellement rapidement contrôlées avec une corticothérapie à doses modérées. Le risque de maladie sérique est faible et doit être bien différencié des réactions immédiates <sup>(29)</sup> qui surviennent le plus souvent au cours ou au décours immédiat de la perfusion à type de fièvre, d'arthromyalgies, de frissons qui sont le témoin d'une décharge cytokinique. La maladie sérique s'exprime habituellement par des arthralgies, de la fièvre survenant le plus souvent après au moins une semaine. En cas de maladie sérique, il est en général déconseillé de réadministrer le médicament.

- Des cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), y compris fatales, ont été rapportés chez des traités par rituximab <sup>(47)</sup>. La plupart des patients était sous traitement immunosuppresseur et/ou corticoïde lors des premiers signes cliniques. Cette infection à virus JC est favorisée par l'intensité de l'immunosuppression. Les patients ayant reçu de fortes doses d'immunosuppresseurs ou un traitement immunosuppresseur prolongé préalablement à l'administration du rituximab vont justifier un suivi régulier des lymphocytes T CD4+. Chez les patients infectés par le VIH, le risque de LEMP est plus important pour des taux de CD4 inférieurs à 100/mm<sup>3</sup>. Néanmoins des cas ont été rapportés au cours du lupus systémique avec des taux de lymphocytes T CD4 >200/mm<sup>3</sup>.

### Peut-on retraiter les patients ayant eu une cure de rituximab ?

- Il y a peu de données dans la littérature concernant le retraitement par rituximab au cours des maladies auto-immunes (hormis PR et vascularites à ANCA). Quelques patients lupiques ont pu recevoir plusieurs cures complètes de rituximab <sup>(15, 24)</sup>. Les délais de retraitement variaient selon les patients entre 3 et 13 mois. Les patients répondeurs après une 1<sup>ère</sup> cure étaient habituellement répondeurs après une seconde cure. La tolérance était globalement bonne sans augmentation ni du risque infectieux ni du risque de maladie sérique par rapport à une simple cure.
- D'une manière générale, un retraitement par le rituximab peut être envisagé chez les patients ayant répondu à un premier traitement. Ce retraitement peut être effectué après un délai supérieur à 24 semaines après la 1<sup>ère</sup> perfusion chez des patients répondant aux critères suivants :
  - ▷ Absence de développement d'effet indésirable contre-indiquant l'utilisation du produit
  - ▷ Réapparition de signes d'activité significatifs de la maladie
  - ▷ Et/ou persistance d'une activité résiduelle de la maladie
  - ▷ Normalité du taux d'immunoglobulines et taux de lymphocytes T CD4  $\geq 100/\text{mm}^3$ .

### Références

1. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205.
2. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2074-82.
3. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771-82.
4. Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R83.



5. Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir T et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1263-72.
6. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1259-62.
7. 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 Rheum* 2004;50:2580-9.
8. Jónsdóttir T, Gunnarsson I, Risselada A et al. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:330-4. Erratum in: *Ann Rheum Dis* 2009;68:764.
9. Lindholm C, Börjesson-Asp K, Zendjanchi K et al. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:826-33.
10. Li EK, Tam LS, Zhu TY et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:892-8.
11. Lu TY, 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 Rheum* 2009;61:482-7.
12. Melander C, Sallée M, Trolliet P et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:579-87.
13. Pepper R, Griffith M, Kirwan C et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3717-23.
14. Reynolds JA, Toescu V, Yee CS et al. Effects of rituximab on resistant SLE disease including lung involvement. *Lupus* 2009;18:67-73.
15. Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3586-92.
16. Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Molineros JE, et al. The administration of low doses of rituximab followed by hydroxychloroquine, prednisone and low doses of mycophenolate mofetil is an effective therapy in Latin American patients with active systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2010;10:108-11.
17. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus* 2010;19:213-9.
18. Lateef A, Lahiri M, Teng GG, Vasoo S. Use of rituximab in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: Singapore experience. *Lupus* 2010;19:765-70.
19. Ramos-Casals M, García-Hernández FJ, de Ramón E et al. (BIOGEAS Study Group). Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:468-76.
20. 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.
21. Chen H, Zheng W, Su J et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1640-4.

22. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D et al. Intensive short-term treatment with rituximab, cyclophosphamide and methylprednisolone pulses induces remission in severe cases of SLE with nephritis and avoids further immunosuppressive maintenance therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3987-92.
23. Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther* 2011;13:13:R75.
24. Turner-Stokes T, Lu TY, Ehrenstein MR et al. The efficacy of repeated treatment with B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: an evaluation. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1401-8.
25. Vital EM, Dass S, Buch MH et al. Rituximab responses in systemic lupus erythematosus explained by B cell biomarkers. *Arthritis Rheum* 2011;63:3038-47.
26. Aguiar R, Araujo C, Martins-Coelho G, Isenberg D. Use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a single center experience over 14 years. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.2016 Apr 25. [Epub ahead of print]
27. Witt M, Grunke M, Proft F et al; German Registry of Autoimmune Diseases (GRAID) Investigators. Clinical outcomes and safety of rituximab treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) - results from a nationwide cohort in Germany (GRAID). *Lupus* 2013;22:1142-9.
28. Bang SY, Lee CK, Kang YM et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in Korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2012;2012:565039.
29. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:449-56.
30. 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 Rheum* 2010;62:222-33.
31. Rovin BH, Furie R, Latinis K et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215-26.
32. Jiang B, Li T, Guo L et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren Syndrome Patients With Refractory Thrombocytopenia: A Retrospective Study of 21 Cases. *J Clin Rheumatol* 2015;21:244-50.
33. Jackson AE, Mian M, Kalpadakis C et al. Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue of the Salivary Glands: A Multicenter, International Experience of 248 Patients (IELSG 41). *Oncologist* 2015;20:1149-53.
34. Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A et al. Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:1-9.
35. Dass S, Bowman SJ, Vital EM et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1541-4.
36. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:960-8.
37. Smith V, Van Praet JT, Vandooren B et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:193-7.

38. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:271-80.
39. Allenbach Y, Guiguet M, Rigolet A et al. Efficacy of Rituximab in Refractory Inflammatory Myopathies Associated with Anti-Synthetase Auto-Antibodies: An Open-Label, Phase II Trial. *PLoS One* 2015;10:e0133702.
40. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013;65:314-24.
41. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810.
42. Mathian A, Arnaud L, Adoue D et al; le groupe France lupus Erythémateux Systémique (FLEUR) et les centres de Référence et de compétence des lupus et syndromes des antiphospholipides. [Prevention of infections in adults and adolescents with systemic lupus erythematosus: Guidelines for the clinical practice based on the literature and expert opinion]. *Rev Med Interne* 2016;37:307-20.
43. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1280-6.
44. Duxbury B, Combescure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2013;22:1489-503.
45. Tesfa D, Ajeganova S, Hägglund H et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum* 2011;63:2209-14.
46. Reddy V, Martinez L, Isenberg DA et al. Pragmatic treatment of patients with Systemic Lupus Erythematosus with rituximab: Long-term effects on serum immunoglobulins. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016 Jul 18. [Epub ahead of print]
47. Rituxan warning. *FDA Consum* 2007;41:3.
48. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1026-31.