

Mise au point

## Le rituximab : une nouvelle possibilité thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde<sup>☆</sup>

### Rituximab: A new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis

Jean Sibilia<sup>a,\*</sup>, Jacques-Éric Gottenberg<sup>b</sup>, Xavier Mariette<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service de rhumatologie, hôpitaux universitaires de Strasbourg, université Louis-Pasteur, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg, France

<sup>b</sup> Service de rhumatologie, hôpital Bicêtre, université Paris-Sud, Le-Kremlin-Bicêtre, France

Accepté le 6 février 2008

Disponible sur Internet le 26 juillet 2008

---

#### Résumé

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. Il s'attaque donc aux lymphocytes B, qui exercent de nombreux effets pathogènes dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les trois études contrôlées du rituximab dans la PR, portant sur 1053 malades, sont passées en revue ici, en prêtant une attention particulière aux résultats concernant la tolérance et les traitements itératifs. Ces études démontrent l'efficacité du rituximab dans la PR, même lorsque les anti-TNF $\alpha$  sont inefficaces ou mal tolérés. Le rituximab a été bien toléré dans l'ensemble. Les données actuelles sur l'efficacité et la tolérance du rituximab ont conduit à proposer des recommandations concernant les indications du rituximab, ses modalités d'utilisation et le suivi des malades. Il est maintenant indispensable d'obtenir des informations à plus long terme et d'évaluer les malades qui sont traités en dehors des études cliniques, grâce à l'établissement de registres.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Rituximab ; Polyarthrite rhumatoïde ; Lymphopénie B ; Anticorps anti-CD20

**Keywords:** Rituximab; Rheumatoid arthritis; B-cell depletion; Anti-CD20 antibody

---

#### 1. Introduction

Les lymphocytes B interviendraient en divers points importants de la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et d'autres affections auto-immunes [1,2]. Ils peuvent présenter les antigènes, sécréter des cytokines pro-inflammatoires (notamment le facteur de nécrose tumorale alpha [TNF $\alpha$ ]), synthétiser le facteur rhumatoïde (FR) et d'autres autoanticorps et activer les lymphocytes T. Les lymphocytes B servent de cellules présentatrices d'antigènes en modifiant et en présentant à leur surface les peptides antigéniques et en costimulant les lymphocytes T, qui entrent dans un état d'activation, prolifèrent et exercent des effets pro-inflammatoires. Le FR joue peut-être un rôle en maintenant l'activation des lymphocytes B et leur rôle de présentation

d'antigènes aux lymphocytes T, conduisant ainsi à la production durable de FR. Ainsi, un ensemble croissant de données indique que des altérations des processus régulés par les lymphocytes B jouent un rôle dans la pathogénie de la PR et de diverses autres maladies auto-immunes. Il est donc logique de penser que l'induction d'une lymphopénie B pourrait exercer un effet thérapeutique [3,4].

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique souris/homme qui consiste en une immunoglobuline IgG1 kappa glycosylée spécifique de l'antigène de surface humain CD20 [5]. L'antigène CD20 est exprimé sur les prélymphocytes B et les lymphocytes B à maturité mais non sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B ou les plasmocytes normaux [6]. Le CD20 intervient dans de nombreuses voies de signalisation mises en jeu dans la prolifération, l'activation, la différenciation et l'apoptose induite par la formation de ponts. L'antigène CD20 est présent dans les radeaux lipidiques de la membrane cellulaire, où il sert probablement de canal calcique dépendant des réserves

---

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de *Joint Bone Spine*.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [Jean.Sibilia@wanadoo.fr](mailto:Jean.Sibilia@wanadoo.fr) (J. Sibilia).

intracellulaires, une fois occupé le récepteur du lymphocyte B pour l'antigène [6].

Le rituximab semble induire une lymphopénie B par l'intermédiaire de divers mécanismes, notamment (mais non uniquement) la toxicité cellulaire dépendante des anticorps (qui fait intervenir un ou plusieurs récepteurs Fc $\gamma$  à la surface des granulocytes, macrophages et cellules NK), la cytotoxicité dépendante du complément (liée à la fixation de C1q) et la signalisation apoptotique directe [7].

L'expérience acquise chez les malades souffrant de lymphomes, dont 960 000 ont été traités à travers le monde [8–10], montre que la lymphopénie B induite par le rituximab est bien tolérée. Ce résultat a ouvert la voie vers l'évaluation du rituximab dans la PR.

## 2. Efficacité du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde

Trois études randomisées contrôlées contre un placebo ont été réalisées dans la PR [11–13]. Leurs principales caractéristiques méthodologiques sont décrites dans le Tableau 1. L'efficacité symptomatique du rituximab a été évaluée grâce aux critères de l'American College of Rheumatology (ACR), à ceux de la Ligue européenne contre le rhumatisme (Eular) et au score DAS28 mesurant l'activité de la maladie.

### 2.1. L'étude de phase IIa : preuve du concept

La première étude en double insu du rituximab dans une maladie auto-immune a porté sur 161 patients qui avaient une PR active malgré un traitement par le méthotrexate [11]. L'ancienneté de la maladie était en moyenne de neuf à 12 ans et le score DAS28 moyen variait de 6,8 à 6,9 selon le groupe thérapeutique. Les malades ont été divisés par randomisation en quatre groupes :

- méthotrexate (groupe témoin) ;
- rituximab ;
- rituximab plus cyclophosphamide ;
- et rituximab plus méthotrexate.

Les malades des quatre groupes ont reçu de la méthylprednisolone pendant 17 jours (par voie intraveineuse et orale).

La proportion de malades qui avaient une réponse ACR50 (diminution de 50 % de l'intensité des manifestations) après 24 semaines constituait le critère d'évaluation principal. Cette proportion était significativement plus élevée avec l'association rituximab–méthotrexate (43 % ;  $p=0,005$ ) ou rituximab–cyclophosphamide (41 % ;  $p=0,005$ ) qu'avec le méthotrexate seul (13 %) (Fig. 1). Par comparaison au groupe témoin (méthotrexate seul), les proportions étaient plus élevées pour la réponse ACR20 (65 à 76 % versus 38 % ;  $p \leq 0,025$ ) et la réponse Eular (83 à 85 % versus 50 % ;  $p \leq 0,004$ ). La diminution moyenne du score DAS28 par rapport à la valeur initiale était significativement plus importante dans les groupes rituximab. Des analyses exploratoires ultérieures ont démontré la persistance de réponses ACR prononcées

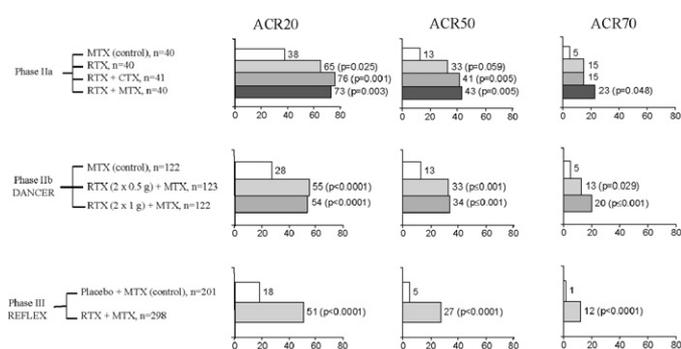


Fig. 1. Taux de réponse ACR (%) 24 semaines après une cure de rituximab dans les études en double insu dans la polyarthrite rhumatoïde (d'après [11–13]). RTX : rituximab ; MTX : méthotrexate.

48 semaines après le traitement dans les trois groupes rituximab.

Les principales conclusions de cette étude de phase IIa peuvent être résumées ainsi :

- dans la PR réfractaire au méthotrexate, le rituximab en traitement unique de deux perfusions est efficace, qu'il soit donné seul ou en association avec le cyclophosphamide ou le méthotrexate ;
- l'efficacité du rituximab est accrue par l'administration concomitante de méthotrexate mais non de cyclophosphamide.

### 2.2. L'étude de phase IIb : Dancer

Une étude en double insu (étude Dancer) a ensuite été réalisée pour déterminer le protocole optimal d'administration du rituximab en association avec le méthotrexate dans la PR [12]. Elle a porté sur 465 malades dont la PR ne répondait pas ou ne répondait plus, au traitement de fond consistant en un à cinq médicaments autres que le méthotrexate et les anti-TNF. Ces malades ont été divisés par randomisation en neuf groupes. L'ancienneté de la maladie était en moyenne de neuf à 11 ans et le DAS28 moyen variait de 6,7 à 6,8 selon le groupe thérapeutique. L'étude a comparé deux posologies de rituximab (500 mg et 1000 mg par perfusion) en deux perfusions intraveineuses espacées de deux semaines et un placebo. Tous les malades ont reçu du méthotrexate (10 à 25 mg par semaine). Afin de déterminer si l'administration concomitante de glucocorticoïdes diminuait les réactions liées aux perfusions, les malades de chacun des trois groupes ci-dessus ont reçu une prémédication intraveineuse seule (100 mg de méthylprednisolone 30 à 60 minutes avant chaque perfusion de rituximab), une prémédication intraveineuse et orale (60 mg de prednisone de j2 à j7 et 30 mg de j8 à j14, en plus de la méthylprednisolone) ou un placebo de glucocorticoïde.

L'obtention d'une réponse ACR20 après 24 semaines (critère d'évaluation principal) a été notée chez 55 % des malades traités par rituximab 500 mg deux fois et 54 % de ceux traités par rituximab 1000 mg deux fois (Fig. 1), contre 28 % seulement des malades traités par le placebo (en association avec le méthotrexate) ( $p < 0,0001$ ). Des différences comparables ont

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3388917>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3388917>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)