

Le rituximab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : à propos de 55 cas

The use of rituximab in rheumatoid arthritis : about 55 patients

F.E. Abourazzak, R. Boussaadani Soubai, H. Chellat, I. El Mezouar et T. Harzy

Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, Service de Rhumatologie, C.H.U. Hassan II, Fès

RESUME

Introduction : L'utilisation du rituximab au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a fait preuve d'efficacité et de tolérance dans les essais randomisés. L'objectif de notre travail était d'évaluer dans la " vraie vie " l'efficacité du rituximab dans le traitement de la PR, d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au rituximab et d'évaluer sa tolérance.

Matériels et méthodes : Une étude rétrospective observationnelle a été menée chez les patients atteints de PR. Une analyse bi-variée ainsi qu'une régression logistique ont été utilisées pour identifier les facteurs associés à la réponse à 6 mois.

Résultats : La réponse EULAR au rituximab dans le traitement de la PR était de 77,4 % à 3 mois et 83 % à 6 mois. L'évolution du DAS28 à 3 mois et à 6 mois était statistiquement significative ($P < 0,001$). Une réponse au traitement était associée à la positivité du facteur rhumatoïde (FR) ($P = 0,001$), et des anti-CCP ($P = 0,001$), ainsi qu'une activité importante de la PR ($P = 0,013$). Les autres facteurs (âge, sexe, HAQ, durée d'évolution de la PR, MTX associé, corticothérapie associée) n'étaient pas associés à la présence d'une réponse EULAR sous rituximab. Après régression logistique, il persistait une association avec l'activité de la maladie (OR 7,672 ; IC 95 % 1,39-42,11 ; $P = 0,019$) et la positivité du FR (OR 7,91 ; IC 1,64-38,11 ; $P = 0,010$). On a trouvé une bonne tolérance chez 82 % des patients.

Conclusion : Notre étude illustre une efficacité et une bonne tolérance du rituximab dans une population marocaine polyarthritique. Une activité importante (DAS28 élevé) et la positivité du FR sont associées à l'augmentation de la réponse au rituximab.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 133-8

ABSTRACT

Introduction : The use of rituximab in rheumatoid arthritis (RA) has shown good efficiency and also well tolerated in randomized trials. The aim of our study was to evaluate in the " real life " the efficacy of rituximab in the treatment of RA, to identify predictors of response to rituximab and to assess tolerance.

Materials and methods : A retrospective observational study in patients with rheumatoid arthritis was made. A bivariate analysis and a logistic regression were used to identify factors associated with the response at 6 months.

Results : The EULAR response to rituximab in the treatment of RA was 77,4 % at 3 months and 83 % at 6 months. The evolution of DAS28 at 3 months and 6 months were statistically significant ($P < 0,001$). The response to the treatment was associated with rheumatoid factor (RF) ($P = 0,001$), anti-CCP positivity ($P = 0,001$) and a significant disease activity ($P = 0,013$). Other factors (age, sex, HAQ, disease duration of RA, MTX associated corticosteroid partner) are not associated with the presence of a EULAR response rituximab. After logistic regression, there persisted an association with disease activity (OR 7,672 ; 95 % CI 1,39-42,11 ; $P = 0,019$), and rheumatoid factor positivity (OR 7,91 ; CI 1,64-38,11 ; $P = 0,010$). We found a good tolerance in 82 % of the patients.

Conclusion : Our study shows efficacy of rituximab in a polyarthrititis Moroccan population and a good tolerance. An important activity (high DAS28) and RF positivity appeared to be associated with increased response to rituximab.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 133-8

Key words : rheumatoid arthritis, rituximab, efficacy, tolerance

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire de l'ensemble du tissu conjonctif à prédominance synoviale. La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques en cause a permis le développement de nouvelles thérapeutiques biologiques ciblées spécifiquement sur certains médiateurs de l'immunité : les cytokines proinflammatoires, les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Les inhibiteurs du TNF α représentent une avancée thérapeutique majeure. Cependant, ces médicaments montrent une certaine limite puisque 30 % des patients environ ne répondent pas au traitement ou échappent après un succès initial. A cela s'ajoutent les effets secondaires potentiellement graves rapportés avec ces produits notamment dans un pays d'endémie tuberculeuse comme le nôtre. Le rituximab, qui est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, a fait preuve de son efficacité et aussi de sa bonne tolérance au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Notre étude observationnelle a pour objectif l'évaluation dans la " vraie vie " de l'efficacité et la tolérance du rituximab dans une population de patients marocains atteints de PR, ainsi que l'identification des facteurs prédictifs de réponse au rituximab à 6 mois.

MATERIELS ET METHODES

Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, menée entre juin 2010 et juin 2013 ayant inclus les patients suivis pour PR et qui ont bénéficié d'un traitement par rituximab. Le diagnostic de la PR a été retenu selon les critères ACR 1987 (*American College of Rheumatology*) ou ACR/EULAR (*European League Against Rheumatism*) en cas de PR récente. Les patients ayant une contre-indication au rituximab ont été exclus de l'étude.

Méthodes

Caractéristiques de la PR

Les données démographiques incluaient l'âge, le sexe, les antécédents médicaux du patient, la durée d'évolution de la PR. L'activité de la maladie a été évaluée par RM (raideur matinale), NAD (nombre d'articulations douloureuses), NAG (nombre d'articulations gonflées), VS (vitesse de sédimentation), CRP (*C reactive protein*). Le score DAS28 a été déterminé au moyen de ces derniers critères avant le début du traitement. Les critères de sévérité de la maladie incluaient l'âge jeune de début, début aigu, début poly-articulaire, manifestations extra-articulaires, facteur rhumatoïde (FR) fortement positif, anti-CCP positif, érosion précoce, niveau socio-économique bas, syndrome inflammatoire important. Le retentissement fonctionnel de la PR a été estimé par le score HAQ (*Health Assessment Questionnaire*).

Conditions d'utilisation du rituximab

- Monothérapie : Le rituximab a été administré à une dose de 2 x 1 g à 15 jours d'intervalle.
- Association à un DMARDS (MTX, léflunomide, salazopyrine...).
- Association à une corticothérapie au long cours.

Evaluation de l'efficacité du rituximab

A 3 mois et à 6 mois principalement par l'évolution du DAS28, la réponse thérapeutique est mesurée par le delta DAS28 (DAS28) qui correspond à la différence entre le DAS28 initial avant instauration du rituximab et le DAS28 à l'instant t (3 mois et 6 mois) ; une bonne réponse (diminution du DAS de 1,2), une réponse moyenne (0,6) et une mauvaise réponse.

Evaluation de la tolérance

Nous avons recueilli l'ensemble des effets indésirables survenus chez les patients traités par rituximab au cours des 6 premiers mois de traitement (hypotension, infections, allergie, neutropénie, etc.). Etaient considérés comme graves, les effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital et ayant conduit à un arrêt définitif du rituximab.

Analyse statistique

Les données ont été saisies et codées sur Excel puis analysées à l'aide du Logiciel SPSS 17 en trois étapes :

- une description globale de la population étudiée et des différentes données ;
- une analyse par le test t de Student pour comparer des variables quantitatives entre deux groupes appariés. On a utilisé le test Chi 2 pour analyser la relation entre deux groupes. Un P < 0,05 a été considéré comme significatif ;
- une étude analytique avec analyse multivariée afin de déterminer les facteurs prédictifs de la réponse EULAR chez les patients traités par rituximab.

RESULTATS

Caractéristiques de la population étudiée

Dans notre étude, on a inclus 55 personnes présentant une PR et ayant été traitées par rituximab. La population marocaine étudiée se composait en majorité de femmes ; elles étaient au nombre de 47 soit 85,5 %. L'âge moyen de la population était 51,51 \pm 9,42 (27-73) ans.

Grâce aux données anamnestiques, nous avons pu déterminer les ATCD des patients : 36 % des patients souffraient d'hypertension artérielle, 20 % étaient diabétiques, 9 % souffraient de cardiopathie, 3,63 % étaient atteints de maladie auto-immune (1 Gougerot Sjögren et 1 maladie de Crohn), 3,63 % étaient atteints d'hépatite (B et C) et 9 % étaient tabagiques.

Caractéristiques de la PR avant l'administration du rituximab

Le diagnostic de la PR a été retenu selon les critères ACR1987 ou ACR/EULAR 2010.

La durée moyenne d'évolution était de 8,16 \pm 3,80 ans (2-20).

La majorité des patients (42), soit 84 % ont une PR de plus de 5 ans d'évolution et seulement 13 patients ont une durée de moins de 5 ans.

La moyenne du nombre d'articulations douloureuses (NAD), et le nombre d'articulations gonflées (NAG) étaient respectivement de 8,58 et 5,5, avec un écart type de 7,50 et 4,70.

La VS moyenne à la première heure était de 25,45 avec un écart type de 25,92 et la CRP moyenne de 23,77 avec un écart type de 28,87 mg/l.

Tous les patients présentaient une PR active avec un score DAS moyen avant la première perfusion de rituximab de 4,9 avec un écart type de 1,56 et un intervalle allant de 2,7 à 8,3. 21 patients (38,2 %) souffraient d'une PR de forte activité (DAS28 > 5,1), 23 patients (41,8 %) avaient un niveau d'activité modéré (3,2 < DAS28 \leq 5,1) et 11 patients (20 %) avaient une PR faiblement active (DAS28 \leq 3,2).

Les patients avec un âge jeune de début étaient au nombre de 8, soit 14,5 % ; un début aigu était noté chez 3 patients, soit 5,5 % ; un début poly-articulaire chez 35 des patients, soit un pourcentage de 63,6 % ; les manifestations extra articulaires étaient présentes chez 5 patients, soit 9 %. Les patients de bas niveau socioéconomique représentaient 38, soit 69,1 % de l'effectif total. Ainsi, le début poly-articulaire et le bas niveau socioéconomique étaient les critères cliniques de sévérité les plus répandus dans notre population.

Un syndrome inflammatoire important était trouvé chez 10 patients soit 18 %. Les patients avec un facteur rhumatoïde positif dans notre étude étaient au nombre de 44, soit 80 %. On retrouvait des anticorps anti-CCP positifs chez 38 soit 69,1 %.

36 patients (65,45 %) étaient atteints de PR érosive.

Le retentissement sur les activités de la vie quotidienne a été évalué selon l'indice HAQ. Un retentissement fonctionnel important a été noté chez la majorité des patients (42), soit 79,5 %.

Concernant le traitement concomitant au rituximab : 80 % des patients recevaient la CTC à dose moyenne de 9,2 mg/jour \pm 3,43 d'équivalent de prédnisone. 71 % des patients étaient sous méthotrexate associée au rituximab, à une dose moyenne de 16,9 mg/semaine (\pm 4,9). 25,45 % des

patients recevaient la salazopyrine et 3 patients recevaient la nivaquine et 2 le léflunomide.

Evolution des paramètres cliniques et biologiques après 3 mois et 6 mois de l'administration du rituximab

Le nombre d'articulations douloureuses (NAD) et le nombre d'articulations gonflées (NAG) moyens décroissent à 3 mois et à 6 mois (figure 1).

Quant aux paramètres biologiques, on note une diminution de la VS moyenne et de la CRP à 3 mois, puis à 6 mois (figure 2).

Le score DAS28 moyen diminue significativement à 3 mois (P < 0,001) et à 6 mois (P < 0,001) (figure 3).

Evaluation de la réponse EULAR à 3 mois et à 6 mois

Les figures 4 et 5 résument cette évaluation.

On observe que le taux des patients bons répondeurs EULAR augmente au cours du temps. A 6 mois, plus de la moitié des patients sont bons répondeurs.

La tolérance au rituximab

Des effets indésirables du rituximab ont été constatés chez 10 des patients (soit 18 %). Parmi les

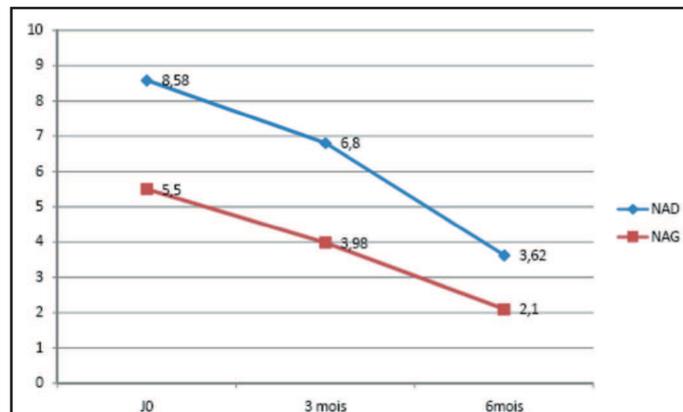


Figure 1 : Evolution du nombre d'articulations douloureuses (NAD) et gonflées (NAG) sous rituximab.

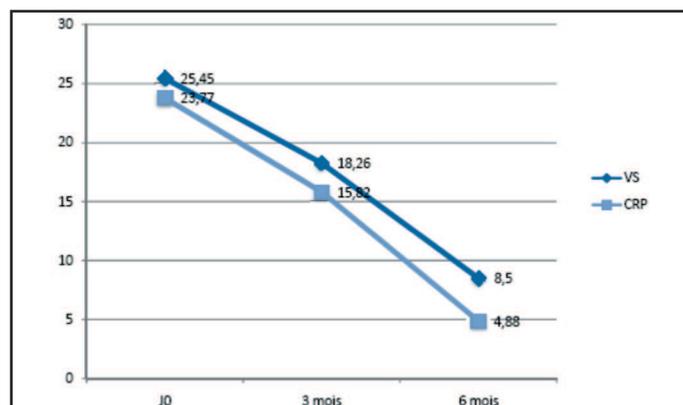


Figure 2 : Evolution de la VS et la CRP sous rituximab.

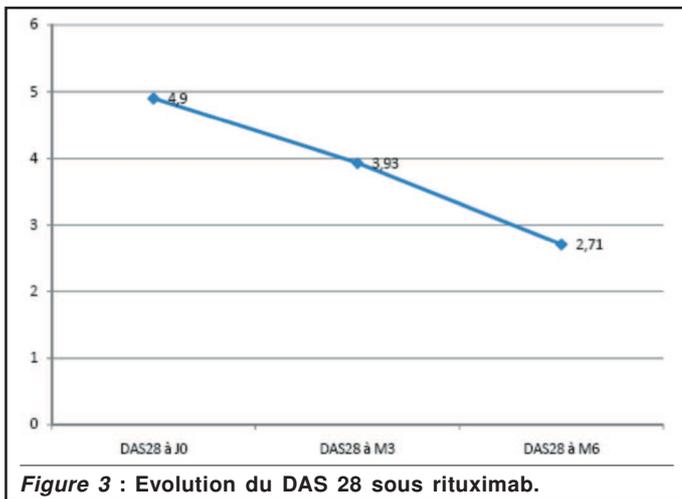


Figure 3 : Evolution du DAS 28 sous rituximab.

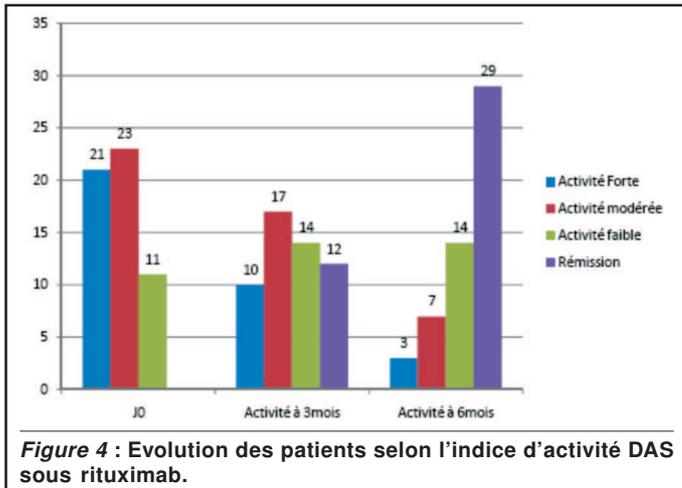


Figure 4 : Evolution des patients selon l'indice d'activité DAS sous rituximab.

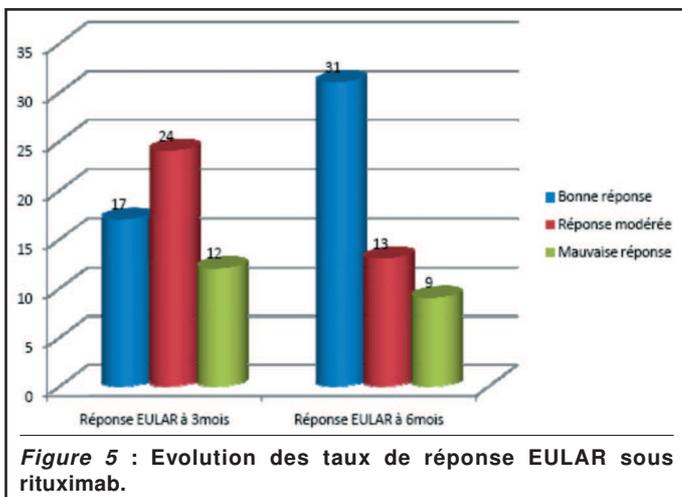


Figure 5 : Evolution des taux de réponse EULAR sous rituximab.

7 effets indésirables observés, il y avait un effet indésirable grave (œdème de Quinck) ce qui a causé un arrêt définitif du rituximab chez ces patients. 86 % des effets indésirables observés sont liés à la perfusion (œdème de Quinck, irritations laryngées, érythèmes du visage et rash cutané, hypotension, hypertension). Une patiente a présenté une neutropénie de grade 1 (PNN $\geq 1.500/mm^3$) à 3 mois.

Définition des facteurs prédictifs de bonne réponse au rituximab

Deux groupes de patients ont été définis (tableau 1) :

Tableau 1 : Analyse de différentes caractéristiques de la PR chez nos patients selon la réponse ou non au rituximab.

paramètres	Patients répondeurs EULAR à M6 (n=44)	Patients non répondeurs à M6 (n=9)	P	
Age moyen (années)	51,95	50,22	0,621	
sexe	Femmes	40(87%)	6(13%)	0,086
	hommes	4(57,1%)	3(42,9%)	
Bas niveau socio-économique	29(78,4%)	8(21,6%)	0,524	
Durée d'évolution de la PR (années)	51,32	52,83	0,579	
HAQ	moyen	1,30	1,04	0,235
	<0,5	9(81%)	2(18,2%)	0,606
	$\geq 0,5$	35(83,3%)	7(16,7%)	
FR+	38(90,5%)	4(9,5%)	0,001	
Anti CCP+	33(91,7%)	3(8,3%)	0,001	
PR erosive	20(55,6%)	16(44,4%)	0,145	
MTX associé	33(84,6%)	6(15,4%)	0,442	
Dose du MTX	16,98	16,66	0,888	
Corticothérapie associée	37(84,1%)	7(15,9%)	0,643	
Dose de la corticothérapie	9,21	9,37	0,907	
DAS28 initial moyen	5,07	4	0,013	

- patients répondeurs EULAR : réponse bonne ou modérée ;
- patients non répondeurs.

Les patients répondeurs EULAR avaient une PR plus active avec un DAS28 moyen de 5,0, par rapport à ceux qui n'avaient pas de réponse dont le DAS28 était de 4. L'association de la réponse au rituximab et l'activité de la PR est statistiquement significative (P = 0,013).

En ce qui concerne le bilan immunologique, on observe 38 patients (soit 90,5 %) ayant un facteur rhumatoïde positif et 33 (soit 91,7 %) ayant des anti-CCP positifs, contre 4 (soit 9,5 %) patients ayant un FR négatif et 3 (soit 8,3 %) patients ayant des anti-CCP négatifs. Donc la positivité des FR et/ou des anti-CCP était un facteur prédictif de réponse au rituximab (P = 0,001)

En analyse multivariée, deux facteurs étaient prédictifs de la réponse au rituximab au cours de la PR, le DAS28 élevé, et le FR positif (tableau 2).

Tableau 2 : Facteurs prédictifs de bonne réponse au cours du traitement de la PR par le rituximab.

Paramètres	OR	IC95%	P
DAS28 initial	7,672	1,397-42,11	0,019
FR +	7,91	1,64-38,11	0,010

DISCUSSION

Dans notre étude, on observe à 3 mois une efficacité clinique et biologique qui se traduit par une diminution des paramètres cliniques (RM, NAD, NAG) et biologiques (VS, CRP), et une amélioration significative du DAS28 ($P < 0,001$), avec un taux de répondeur EULAR de 41 (soit 77 %) et un taux de patients en rémission de 12 (soit 22,64 %). Ces résultats sont semblables à ceux retrouvés dans la littérature. Dans l'étude de Somerville *et al.*¹ qui s'est intéressée à l'efficacité à 3 mois, la réponse était de 85 %, et le DAS28 moyen s'est amélioré de 7,2 à 5,6 de façon significative. La réponse à 6 mois retrouvée dans notre étude était de 83 % ; c'est une réponse supérieure à celle retrouvée dans la série de Soliman *et al.*² qui est de 60 %, et comparable à celle de la série Quartuccio *et al.*³ qui est de 84 %. Dans notre étude, l'efficacité du rituximab augmente jusqu'au sixième mois. Dans la plupart des études, cette notion d'efficacité croissante jusqu'au sixième mois n'a pas été étudiée. On observe 84 % de répondeurs dans l'étude de Quartuccio *et al.*³. Par contre, dans l'étude de Somerville *et al.*¹, on a une diminution de la réponse à 60 % à 6 mois (80 % à 3 mois). Ceci est peut être expliqué par le fait que la comparaison directe entre les études cliniques n'est pas toujours possible en raison de différences dans les caractéristiques démographiques des patients, les critères d'évaluation, le traitement préalable (ex-anti-TNF α) et les protocoles de traitement.

La littérature sur le sujet des facteurs pronostiques de réponse thérapeutique au rituximab est des plus discordantes⁴ avec plusieurs études qui s'opposent. Dans notre étude, un score DAS28 initialement élevé est un facteur prédictif de bonne réponse thérapeutique. Ce résultat est similaire à celui retrouvé dans la littérature^{2,5}. Cependant, dans la méta-analyse de Chatzidionysiou *et al.*⁶ qui regroupe les résultats de dix registres européens, il ressort qu'un DAS28 initialement bas est prédictif de bonne réponse thérapeutique. Concernant le facteur rhumatoïde, il a été rapporté qu'il était associé de façon significative à la réponse au rituximab. Plusieurs études retrouvent cette positivité comme facteur prédictif de réponse thérapeutique bonne à modérée^{2,5,7,8}. Ceci pourrait être expliqué par le mécanisme d'action du rituximab ; en agissant sur les lymphocytes B, le rituximab entraînerait un déclin de la production du FR^{9,10}, corrélé à son efficacité. En revanche, d'autres études n'ont pas retrouvé cette séropositivité comme facteur prédictif de réponse^{2,11}. En ce qui concerne la positivité des anti-CCP, l'étude de Quartuccio *et al.*³ a montré que la positivité des ACPA n'est pas statiquement prédictive de réponse thérapeutique, de même que l'étude de Solau-Gervais *et al.* pour laquelle la positivité des ACPA ne ressort pas. D'autres études en revanche ont retrouvé la positivité des ACPA comme facteur prédictif d'une réponse thérapeutique EULAR bonne à modérée^{11,12}, et une seule étude retrouve la positivité des anti-CCP comme étant prédictive de bonne réponse EULAR⁶. L'association du rituximab au MTX ne ressort

pas, dans notre étude, comme un facteur prédictif de réponse thérapeutique. Ce résultat a été décrit plusieurs fois dans la littérature^{2,5,11}, ce qui conforterait l'hypothèse que le rituximab pourrait être utilisé en monothérapie. Dans notre étude, on n'a pas démontré de corrélation entre un score HAQ de base élevé et la réponse au rituximab ; ce résultat est similaire à ceux des autres auteurs^{2,5,6,13}. Par contre, dans l'étude de Soliman *et al.*², il a été mis en évidence qu'un score HAQ élevé avant traitement était prédictif d'une absence de réponse.

Le rituximab avait une bonne tolérance de 82 % dans notre série ; c'est un résultat tout à fait comparable à celui retrouvé dans la série de Lupo *et al.*¹⁴ qui est de 80 %, et celui de la série de Mowlah *et al.*¹⁵ qui est de 88 %. Les effets indésirables les plus fréquents dans notre étude étaient des réactions liées à la perfusion avec une fréquence de 16,3 % (90 % des effets indésirables) et la majorité de ces effets apparaissaient pendant la première perfusion, ce qui est semblable dans les autres études¹⁴. Le mécanisme de survenue de ces réactions n'est pas totalement élucidé. Cependant, la majorité des cas apparaissent pendant la première perfusion, ce qui oriente plutôt vers une réaction liée au relargage de cytokines que vers une réaction d'hypersensibilité par les IgE. La survenue d'infections n'a pas été constatée au cours des 6 mois après l'administration du rituximab chez nos patients. En effet, Toussiro *et al.*¹⁶ ont rapporté dans leur étude consacrée à la tolérance du rituximab chez des patients avec ATCD d'infection bactérienne sévère ou récurrente que, sur un suivi moyen de 20,1 mois, 6 patients avaient présenté de nouvelles infections. Il est difficile de lier l'infection au traitement car dans la PR il y a un trouble du système immunitaire et un risque élevé d'infection. Pour le risque de cancer, on n'a pas noté la survenue de cancer chez nos patients ; la limite de notre étude est représentée par la courte durée de 6 mois, ne permettant pas d'en tirer des conclusions. Dans la littérature¹⁴⁻¹⁶, le rituximab n'augmente pas le risque de cancer au cours de la PR. Dans l'étude de Samy *et al.*¹⁷ consacrée à la survenue du cancer chez les patients traités par rituximab dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, 24 (12,9 %) avaient des ATCD de cancer ; sur un suivi de 22,3 mois, 5 cancers furent diagnostiqués mais aucun cancer hématopoïétique.

CONCLUSION

Le rituximab représente l'alternative thérapeutique de choix chez les malades poly-arthritiques dans notre contexte marocain (tuberculose, coût diminué par rapport aux autres biothérapies) en cas d'échec du traitement par DMARDS.

Notre étude, qui est la première de son genre dans notre pays, illustre son efficacité dans une population poly-arthritique marocaine et surtout sa bonne tolérance. Ces résultats encouragent davantage son utilisation chez nos patients atteints de PR et nous procurent une certaine assurance dans son utilisation. Cette dernière ne devra affecter en rien notre vigilance

au cours de la manipulation du produit vu que notre travail garde certaines limites représentées principalement par le court terme du suivi et la taille relativement faible de l'échantillon.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Somerville M, Gaffney K, Scott DGI, Jois RN, Masding A : Rituximab therapy in patients with resistant rheumatoid arthritis : real-life experience. *Rheumatology* 2007 ; 46 : 980-2
2. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Ashcroft DM : Effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis : observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *J Rheumatol* ER 2012 ; 39 : 240-6
3. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S *et al.* : Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009 ; 48 : 1557-9
4. Benucci M, Manfredi M, Puttini PS, Atzeni F : Predictive factors of response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis : What do we know today ? *Autoimmun Rev* 2010 ; 9 : 801-3
5. Solau-Gervais E, Prudhomme C, Philippe P *et al.* : Efficacy of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. Influence of serologic status, coprescription of methotrexate and prior TNFalpha inhibitors exposure. *Joint Bone Spine* 2012 ; 79 : 281-4
6. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E *et al.* : Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed : pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 1575-80
7. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P *et al.* : Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response : a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 329-36
8. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ : Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis : Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2013 ; 43 : 9-17
9. Bokarewa M, Lindholm C, Zendjanchi K *et al.* : Efficacy of anti-CD20 treatment in patients with rheumatoid arthritis resistant to a combination of methotrexate/anti-TNF therapy. *Scand J Immunol* 2007 ; 66 : 476-83
10. Teng YK, Levarht EW, Hashemi M *et al.* : Immuno histochemical analysis asa means to predict responsiveness to rituximab treatment. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 3909-18
11. Couderc M, Mathieu S, Pereira B, Glace B, Soubrier M : Predictive factors of rituximab response in rheumatoid arthritis : Results from a French university hospital. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 ; 65 : 648-52
12. Narvaez J, Diaz-Torne C, Ruiz JM *et al.* : Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARDs. *Clin Exp Rheumatol* 2011 ; 29 : 991-7
13. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S *et al.* : B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis : a six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 933-8
14. Lupo G, Gottenberg J, Combe B *et al.* : Suivi prospectif du traitement par rituximab chez 410 patients ayant une maladie auto-immune réfractaire : premières données des registres AIR-PR et AIR. *Revue du Rhumatisme* 2007 ; 74 : 1020-1
15. Mowlah S, Rughoobur-Bheekhee A, Hessamfar M *et al.* : Profil de tolérance au long cours du rituximab dans les maladies immuno-inflammatoires. *Rev Med Interne* 2013 ; 34 : 58-9
16. Toussirot E, Pertuiset H, Sordet C *et al.* : Tolérance du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde chez des patients avec antécédent d'infections bactériennes sévères ou récurrentes : étude observationnelle de 30 cas suivis en pratique courante. *Revue du Rhumatisme* 2010 ; 77 : 169-73
17. Slimani S, Lukas C, Combe B, Morel J : Rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde et risque de cancer : résultats d'une cohorte française. *Revue du Rhumatisme* 2011 ; 78 : 427-30

Correspondance et tirés à part :

F.E. ABOURAZZAK
C.H.U. Hassan II
Service de Rhumatologie
Route Sidi Harazem
Fès
Maroc
Email : f.abourazzak@yahoo.fr.

Travail reçu le 23 décembre 2013 ; accepté dans sa version définitive le 15 juillet 2014.