



La polyarthrite rhumatoïde : Efficacité du Rituximab à propos de 20 cas *Rheumatoid arthritis: Rituximab efficacy in a case series of 20 patients*

Adil Rkiouak¹, I. El kassimi¹, N. Sahel¹, M. Zaizae¹, S. Hammi¹, Y. Sekkach¹

Correspondance

Adil Rkiouak, MD

Adresse postale : Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, BP 10100 Rabat, Maroc

Courriel : arkiouak@yahoo.fr

Telephone: 00 212 661 79 44 04

Summary

Context and objective. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease whose evolution and severity have been deeply impacted by the introduction of biological therapies. The present study aimed to assess the efficacy and tolerability of rituximab in RA. **Methods.** A historical follow up was conducted on patients with RA refractory to conventional treatments. All patients received a dose of 1g of rituximab that was renewed after 15 days. An additional dose of 1g of rituximab was occasionally administered based on the outcome of the first cycle of the treatment. **Results.** Twenty patients (15 females, median age 52 years) were enrolled. The median dose of rituximab administered was 2g, with an average re-treatment delay of six months. A significant improvement in disease activity score DAS 28 was observed under this treatment, with a statistically significant difference at 3 and 6 months respectively ($P < 0,001$). **Conclusion.** This observation illustrates the relevance of Rituximab treatment in RA, transforming the prognosis of this disease. A long term follow-up is needed to address a real outcome and possible harmful clinical advents.

Keywords: rituximab, anti CD20, rheumatoid arthritis, B-cell depletion, Biological therapy

Received: October 4th, 2019

Accepted: January 27th, 2020

1. Service de Médecine Interne A. Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V. Rabat, Maroc

Résumé

Contexte et objectif. La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique dont l'évolution et la sévérité ont été transformées depuis l'avènement des biothérapies. La présente étude a évalué l'efficacité et la tolérance du Rituximab chez quelques patients atteints de PR. L'efficacité du rituximab, anticorps monoclonal anti CD20, dans le traitement de la PR est prouvée dans plusieurs essais thérapeutiques. **Méthodes.** Suivi historique d'une série consécutive des patients atteints de PR réfractaire aux traitements de fond usuels. Les patients ont reçu 1 g de rituximab renouvelé à 15 jours d'intervalle, puis un re-traitement par 1 g après un intervalle de six mois, défini selon la réponse après le premier cycle. **Résultats.** Au total 20 patients (15 femmes, âge médian 52 ans) étaient inclus. La dose médiane de rituximab administrée a été de 2 g (2–4), le délai moyen de re-traitement était de six mois. L'efficacité clinique, structurale du rituximab a permis une amélioration significative du score d'activité DAS28. L'évolution du DAS28 à 3 mois et à 6 mois était statistiquement significative ($P < 0,001$). **Conclusion.** Notre étude illustre l'efficacité et la tolérance satisfaisante du rituximab dans la prise en charge de la PR, transformant ainsi le pronostic et l'évolution de cette maladie. Un suivi au plus long cours reste nécessaire pour préciser l'évolution et les éventuelles conséquences cliniques.

Mots clés : rituximab, anti CD20, polyarthrite rhumatoïde, Lymphopénie B, Biothérapie

Reçu le 4 octobre 2019

Accepté le 27 janvier 2020

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique dont l'évolution et la sévérité ont été transformées depuis l'avènement des biothérapies. La physiopathologie de cette maladie est complexe, mais il semble que des antigènes exogènes et endogènes soient impliqués dans une cascade de réponse auto-immune intra-articulaire chez des sujets prédisposés génétiquement (1). De nombreuses populations cellulaires sont impliquées dans le processus inflammatoire de la PR mais il existe des arguments forts pour un rôle important des lymphocytes B dans la physiopathologie de la maladie (1-2).

Les anti-TNF α ont montré certaines limites dans la PR, des échappements thérapeutiques peuvent être observés à moyen ou long terme et un certain nombre d'effets indésirables et de contre-indications doivent être recherchés, notamment la tuberculose dans le contexte d'endémicité de la maladie en Afrique.

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD 20. Le rituximab autorisé dans le traitement des lymphomes B, a été développé dans différentes maladies auto-immunes dont la PR, démontrant ainsi sa capacité à réduire les symptômes et dégâts articulaires (3).

Son efficacité a été prouvée dans la PR active, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX) avec une amélioration significative des symptômes aux semaines 24 et 48 après deux perfusions (4-5). Sa tolérance semble satisfaisante à moyen terme même en cas d'antécédent d'infections graves ou récidivantes (6) avec déplétion lymphocytaire bien tolérée, réversible en 1 an.

A long terme, il pourrait avoir une immunodépression par hypogammaglobulinémie (5, 7-8) ou une neutropénie (9). Cependant, l'évaluation de ce traitement n'a pas été formellement réalisée. D'où l'intérêt de réaliser la présente étude ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du rituximab chez quelques patients marocains atteints de la PR.

Méthodes

Nature et cadre de l'étude

Cette étude de suivi historique a été effectuée dans le service de Médecine interne A de l'hôpital militaire Mohammed V à Rabat.

Critères d'inclusion et mode de recrutement

Etaient éligibles tous les patients PR consécutifs répondant aux critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR) (10), réfractaire aux traitements de fond usuels, traités ou non par corticothérapie orale et/ou anti-inflammatoires. Ils ont été traités par RTX entre 2012 et 2018, en première intention (sans

recours à un traitement par agent anti-TNF alpha).

Variables d'intérêts

Les données démographiques incluaient l'âge, le sexe, la durée d'évolution de la PR.

L'activité de la maladie a été évaluée par la raideur matinale (RM), le nombre d'articulations douloureuses (NAD), le nombre d'articulations gonflées (NAG), la vitesse de sédimentation (VS), et la protéine C réactive (CRP). Le score DAS28 a été déterminé au moyen de ces derniers critères.

Les malades étaient réévalués cliniquement et biologiquement trois mois après le premier cycle par le calcul de la DAS28 / EULAR (11-12) dont l'utilisation pratique est illustrée dans le tableau 1).

Tableau 1 : Utilisation pratique du DAS-28
Protocole thérapeutique utilisé

<i>Éléments de calcul du DAS-28</i>	
Nombre d'articulations douloureuses	
Nombre d'articulations gonflées	
VS ou C-réactive protéine	
Appréciation globale du patient de l'activité de sa maladie (échelle visuelle analogique: 0 à 100)	
<i>Appréciation de l'activité de la PR basée sur le DAS-28</i>	
DAS-28 > 5,1	Forte activité
3,2 < DAS-28 < 5,1	Activité modérée
DAS-28 < 3,2	Faible activité
DAS-28 < 2,6	Rémission
Critères EULAR de réponse thérapeutique	
Amélioration du DAS-28 > 1,2	Bonne réponse thérapeutique
0,6 < amélioration du DAS-28 < 1,2	Réponse thérapeutique modérée
Amélioration du DAS-28 < 0,6	Non-réponse thérapeutique

À l'initiation du traitement, les patients recevaient 2 g de RTX en deux perfusions d'un gramme à 15 jours d'intervalle. Les injections étaient précédées d'une prémédication faite de 100 mg de méthyl-prednisolone en intraveineuse, hydroxyzine 25 mg et un gramme de paracétamol pour favoriser la tolérance immédiate comme recommandé (13).

Le « retraitement » par une perfusion unique de 1 g était réalisé après un intervalle minimum de six mois.

Le DAS28 était mesuré avant la première injection et lors du suivi standardisé avant chaque nouvelle perfusion.

Critères de jugement évaluant l'efficacité thérapeutique

L'évaluation de l'efficacité du rituximab a été faite par l'évolution du DAS28 correspondant à la différence entre le DAS28 initial avant instauration du rituximab et le DAS28 après 3 mois à 6 mois. Une diminution du DAS28 de 2,4 a été considérée comme bonne réponse.

Concernant la tolérance, les effets indésirables (hypotension, infections, allergie, neutropénie) survenus après perfusion de rituximab étaient systématiquement recherchés au cours des 6 premiers mois de traitement.

Les dosages des facteurs rhumatoïdes et des anticorps anti-CCP étaient effectués avant l'initiation du traitement.

Analyse statistique

Nous avons recouru à l'analyse descriptive de fréquences absolues et relative et du test t de Student pour les données appariées au seuil de signification statistique de 5%. Les règles de confidentialité et d'anonymat ont été respectées.

Résultats

Caractéristiques générales de la population

Vingt malades consécutifs ont été enrôlés. Quinze patientes étaient du sexe féminin et 5 du sexe masculin. Leur âge médian était de 52 ans avec des extrêmes entre 43 ans et 62 ans. Les caractéristiques des patientes sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients

Caractéristiques	
Age (médiane, année)	52
Sexe	15 femmes, 5 hommes
Durée d'évolution de PR (médiane, année)	12 ans
Facteurs rhumatoïdes	18 positifs et 2 négatifs
Anticorps anti-CCP	15 positifs, 4 négatifs et un non fait
DAS28 initial, médiane	5,4
CRP initiale (mg/L), médiane	23
Méthotrexate en association	18
Leflunomide en association	4
Rituximab : biothérapie en 1 ^{ère} intention	100%

Toutes les patientes avaient initialement reçu un traitement conventionnel.

Concernant le traitement associé au RTX : 90% des patients recevaient du MTX, quatre patientes (20%) étaient sous léflunomide après une intolérance aux MTX ; en revanche aucune patiente n'avait reçu de l'azathioprine. Tous les 20 patients étaient sous traitement symptomatique, corticoïdes et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens.

À l'initiation du traitement, 100% avaient bénéficié du RTX en première intention sans avoir recours à l'anti TNF-alpha, en raison du contexte d'endémie tuberculeuse dans notre pays et du coût.

Manifestations extra-articulaires

Dans notre série, 14 avaient des manifestations extra-articulaires ci-après : 7 cas de syndrome sec, 3 cas de phénomène de Raynaud, un poumon rhumatoïde et 3 épisclérites.

Signes radiologiques

Comme illustré dans les figures 1, 2 et 3, les signes radiologiques étaient dominés par un déminéralisation osseuse diffuse avec pincement articulaire.



Figure 1. Déminéralisation osseuse diffuse, pincement articulaires radio-carpiens, des métacarpo-phalangiennes et des interphalangeiennes proximales avec carpite



Figure 2. Déminéralisation osseuse diffuse avec pincements bilatéraux des interphalangiens proximaux



Figure 3. Déminéralisation osseuse modérée diffuse, pincements gauches, radio-carpiens, carpo-métacarpiens avec carpite

Tous les 20 cas avaient des signes de destructions articulaires ci-après, réparties par ordre de fréquence :

- déminéralisation diffuse dans 12 cas ;
- érosions marginales des orteils chez 5 malades ;
- carpite fusionnante dans 5 cas ;

- pincement des IPP et des MCP chez 17 malades ;
- géodes sous chondrales des phalanges dans 5 cas ;
- on n'a pas noté de luxation atloïdo-axoïdienne.

Suivi, efficacité et tolérance clinique

Le suivi médian des patients a été de 48 mois (extrêmes, 24-72) et le délai médian de « Retraitement » était de six mois. La dose de RTX reçue a été de 2 à 4 g. Aucune interruption du traitement pour intolérance immédiate n'a été enregistrée. La réalisation des hémogrammes tous les 3 mois en raison des risques de neutropénie observée sous traitement par le rituximab étaient sans anomalies. Le dosage des immunoglobulines avant la 1^{ère} cure de rituximab et avant chaque retraitement pour évaluer le risque infectieux, augmenté sous rituximab, était à un taux normal.

Dix patientes ont reçu une seule cure de deux injections, soit 2 g au total et n'ont pas été retraités en raison d'une rémission clinico-biologique persistante pendant 12 mois. Six autres patientes, soit 30%, avaient bénéficié deux cures de 2 g chacune en raison d'une rechute avec des poussées fréquentes et une altération de la qualité de vie après 8 mois.

Dans notre série, le nombre des patients dites bons répondeurs EULAR a augmenté au cours du temps. A 6 mois, les 3/4 des patients sont de bons répondeurs. En revanche, le nombre d'articulations douloureuses (NAD) et le nombre d'articulations gonflées (NAG) moyens ont baissé à 3 mois et à 6 mois (figure 4).

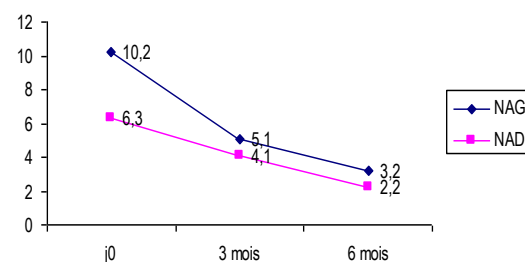


Figure 4. Evolution du nombre d'articulations douloureuses (NAD) et articulations gonflées (NAG) sous anti-CD20

Quant aux paramètres biologiques, une diminution de la VS moyenne et de la CRP à 3 mois, puis à 6 mois (figure 5) avait été notée.

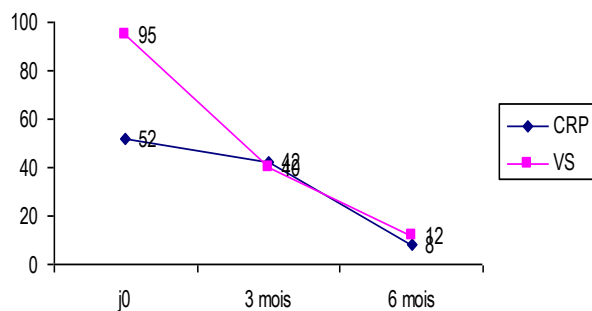


Figure 5. Evolution de la VS et CRP sous anti-CD20

Avec le traitement par RTX, il a été observé une amélioration significative de l'activité de la maladie avec une diminution du DAS28 moyen de 3,4 dans le 3^{ème} mois suivant la 1^{ère} perfusion : DAS28 médian à 6,8 avant la première cure versus 2,1 après la dernière cure.

Le score DAS 28 a diminué significativement à 3 mois ($p < 0,001$) et à 6 mois ($p < 0,001$) (figure 6).

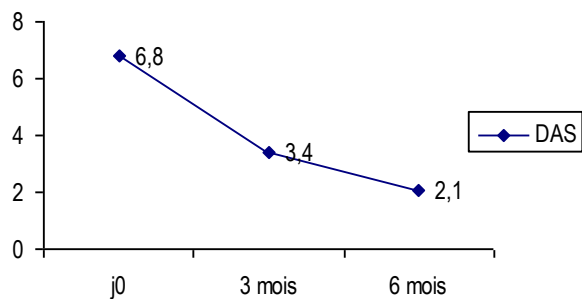


Figure 6. Evolution du DAS28 sous rituximab

Discussion

Le déclenchement de la PR pourrait faire intervenir l'immunité innée et/ou l'immunité acquise. L'activation des toll like receptors stimule les cellules dendritiques, les synoviocytes et les macrophages. L'activation des lymphocytes T dépendrait de la reconnaissance d'un antigène présenté par les cellules présentant l'antigène (CPA). Ceci aboutirait à l'activation des lymphocytes T en lymphocytes Th1. Ces lymphocytes stimuleraient, par l'intermédiaire de cytokines,

les synoviocytes et les macrophages. Les molécules (cytokines, enzymes) produites par ces cellules activeraient les ostéoclastes. Ces ostéoclastes, sous l'effet du receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL), seraient activés et interviendraient dans la destruction ostéoarticulaire (14), (Fig. 4).

Le RTX notamment grâce à son activité anti-lymphocytes B est une molécule intéressante pour limiter ces phénomènes. Il a montré une efficacité dans la PR à la fois symptomatique et structurale.

Dans une autre étude ouverte, sept patients atteints de polyarthrite réfractaire aux traitements conventionnels et à l'infliximab (anticorps monoclonal anti-TNF alpha) ont été traités par rituximab en monothérapie. Tous les patients avaient répondu au traitement, mais l'efficacité semble moindre avec seulement trois patients avec une réponse ACR 20 (15).

L'étude la plus intéressante est une étude randomisée comparant l'effet de rituximab à un placebo chez les patients ayant une PR résistante au méthotrexate (16). Au total, 161 patients ont été inclus, répartis en quatre groupes : le groupe A : poursuite du méthotrexate seul, le groupe B : rituximab seul (2×1 g à j1 et j15), le groupe C : rituximab (2×1 g à j1 et j15) et cyclophosphamide (2×750 mg) et le groupe D : rituximab associé à la poursuite du méthotrexate. Ce traitement était associé à une corticothérapie les deux premières semaines (une semaine à 1 mg/kg et la 2^{ème} semaine à 0,5 mg/kg). À six mois, l'analyse d'une cohorte intermédiaire de 122 patients a démontré une efficacité spectaculaire, surtout de l'association rituximab + méthotrexate avec près de 50% de réponse ACR 50. Le suivi d'un an de cette étude randomisée a été présenté récemment confirmant le maintien de l'efficacité clinique, mais pour l'instant sans présenter de résultats concernant l'efficacité structurale c'est-à-dire capable de bloquer la destruction osseuse (17). Il existait par ailleurs une amélioration significative de l'activité de la maladie évalué par le DAS28 à l'initiation et à la fin du traitement. Ces résultats

sont en accord avec les études de phase III (2-3). La première étude (17) en double insu du rituximab dans une maladie auto-immune a porté sur 161 patients insuffisamment répondeurs au méthotrexate et a permis de montrer que l'association du rituximab au méthotrexate était supérieure à la poursuite du méthotrexate seul et que l'association paraissait donner des résultats supérieurs au rituximab administré seul. Un résultat supplémentaire très intéressant de cette étude est la constatation que l'administration de ce médicament en perfusion intraveineuse de 1 g, à j0 et après 15 jours, permettait d'obtenir une réponse thérapeutique durable supérieure à 6 mois et pouvait même se prolonger au-delà d'une année. L'étude a constaté parallèlement que le rituximab entraînait une disparition des lymphocytes B sanguins dans la majorité des cas pendant plus de 6 mois.

L'ancienneté de la maladie était en moyenne de 9 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. La diminution moyenne du score DAS28 par rapport à la valeur initiale était significativement plus importante dans les groupes rituximab comme dans notre série ou un score DAS28 initialement élevé était un facteur prédictif de bonne réponse thérapeutique.

Les principales conclusions de cette étude 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 avec cyclophosphamide comme dans notre série.

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 ($P < 0,001$),

DANCER (14), une étude randomisée en double aveugle, 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.

Les principales conclusions de l'étude Dancer sont les suivantes :

- Confirmation de l'efficacité du rituximab dans la PR réfractaire au méthotrexate ;
- En termes de dose, il n'a pas été mis en évidence de différences entre les deux doses de rituximab évaluées.
- Pas d'amélioration de l'efficacité en cas de traitement glucocorticoïde mais intérêt d'une dose de 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse avant la première perfusion de rituximab pour diminuer la fréquence des réactions indésirables.
- En termes de tolérance, les différentes doses de rituximab administrées ont été globalement bien tolérées. La majorité des effets indésirables constatés, céphalées, nausées et raideur, ont été modérés.

L'étude Reflex (Randomised Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in RA), réalisée en double insu, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du rituximab associé au méthotrexate chez des patients avec une PR active qui avaient présenté antérieurement une réponse insuffisante ou une intolérance à un ou

plusieurs traitements à base d'anti-TNF alpha (18). Les 520 malades inclus, tous traités par méthotrexate. Dans le cadre de cette étude multicentrique en double insu, contrôlée contre placebo, les patients ont reçu deux perfusions de rituximab à deux semaines d'intervalle (1g intraveineuse les jours 1 et 15) ou deux perfusions de placebo, en association avec l'administration continue de méthotrexate (MTX) et l'administration de glucocorticoïdes pendant deux semaines.

Les principales conclusions de l'étude Reflex sont :

- le rituximab administré à 1 g à J1 et J15, en co-administration avec le méthotrexate, permettait une réponse thérapeutique supérieure à la poursuite du méthotrexate seul, dans une population de patients insuffisamment répondeurs à au-moins un anti-TNF alpha ;
- l'effet structural du rituximab dans la PR réfractaire aux anti-TNF alpha est démontré.

Pour le traitement itératif par rituximab, on ignore encore s'il existe des critères permettant de prédire la survenue d'une rechute de la PR après une première réponse au traitement anti lymphocyte B. La réapparition de la population lymphocytaire B est une condition nécessaire mais non suffisante à la survenue d'une rechute. La réapparition des auto-anticorps circulants aurait une meilleure valeur pronostique, puisque le retour aux titres observés avant le traitement s'accompagne habituellement d'une rechute (19). Des résultats encourageants ont été obtenus chez les malades traités de façon itérative dans le cadre de leur prise en charge hospitalière quotidienne (19). Le retraitement a été bien toléré, mais les concentrations d'IgM ont diminué.

Les contre-indications au rituximab comprennent les infections graves et actives, l'insuffisance cardiaque grave (NYHA Classe IV) ou toute autre cardiopathie grave non contrôlée et l'hypersensibilité au rituximab.

La tolérance est bonne dans l'ensemble chez les malades souffrant de PR. Une analyse de l'ensemble des données sur la tolérance, obtenues chez les 1053 malades traités par le rituximab lors du programme de développement clinique (20) n'a pas suggéré de nouveaux effets indésirables lors des études randomisées. Le rituximab avait une bonne tolérance dans notre série ; c'est un résultat tout à fait comparable à celui de la littérature.

La majorité des réactions indésirables sont survenues lors de la première perfusion et sont restées d'intensité discrète ou modérée, cédant facilement au traitement. Ainsi, moins de 1% des malades ont présenté des réactions aiguës graves liées à la perfusion. La prémédication par corticothérapie intraveineuse a réduit la fréquence des réactions à la première perfusion (13). Les essais cliniques randomisés n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque d'infections sévères ou opportunistes, comparativement au groupe témoin (21-22).

Dans ces différents essais cliniques, les infections les plus courants étaient respiratoires, nasopharyngées, urinaires et sinusiennes. Dans notre série, aucune infection n'a été signalée, deux cas ont présenté un syndrome fébrile une semaine après mais le bilan infectieux était sans anomalies.

Conclusion

La PR est la première maladie auto-immune pour laquelle l'efficacité du rituximab a été prouvée par des études contrôlées apportant de nouveaux rôles pathogènes des lymphocytes B dans l'auto-immunité. Le rituximab doit, pour le moment, être réservé pour la PR insuffisamment améliorée par les traitements de fond comme a montré notre série.

Notre étude illustre l'efficacité du RTX dans une population marocaine atteinte de PR et sa bonne tolérance. Ces résultats étayent l'intérêt de son utilisation dans notre contexte Marocain dans la PR.

Malgré sa bonne tolérance, les malades doivent être surveillés de façon prolongée et prudente.

Avec l'évolution de l'immunopathologie, de nouvelles cibles thérapeutiques seront identifiées et laissent prévoir l'arrivée de biothérapies ultra ciblées.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Contribution des auteurs

Tous les auteurs ont contribué à la réalisation de ce manuscrit. Ils ont lu et approuvé la version finale de cet article.

Références

1. McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 1898–906.
2. Sany J, Combe B, Jorgensen C. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte (I). Aspects cliniques. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris). Appareil locomoteur 1997 ; 14-220-A-10.
3. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B-lymphocytes. *Rheumatology* 2001; **40**: 205–211.
4. Sibilia J, Gottenberg JE, Mariette X. Rituximab: a new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; **75**: 526–532.
5. Assous N, Gossec L, Dieudé P, Meyer O, Dougados M, Kahan A, *et al.* Rituximab therapy in rheumatoid arthritis in daily practice. *J Rheumatol* 2008; **35**: 31–34.
6. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. *Rheumatology* 2007; **46**: 626–630.
7. Toussiro E, Pertuiset E, Sordet C, Augé B, Wendling D, Pallot-Pradès B, *et al.* Safety of rituximab in rheumatoid arthritis patients with a history of severe or recurrent bacterial infection: observational study of 30 cases in everyday practice. *Joint Bone Spine* 2010; **77**: 142–145.
8. Castagnola E, Dallorso S, Faraci M, Morreale G, Di Martino D, Cristina E, *et al.* Long-lasting hypogammaglobulinemia following rituximab administration for Epstein-Barrvirus-related post-transplant lymphoproliferative disease preemptive therapy. *J Hemato ther Stem Cell Res* 2003; **12**: 9–10.
9. LimSH, ZhangY, WangZ, Esler WV, Beggs D, Pruitt B, *et al.* Maintenance rituximab after autologous stem cell transplant for high-risk B-cell lymphoma induces prolonged and severe hypogammaglobulinemia. *Bone Marrow Transplant* 2005; **35**: 207–208.
10. Cattaneo C, Spedini P, Casari S, Re A, Tucci A, Borlenghi E, *et al.* Delayed-onset peripheral blood cytopenia after rituximab: frequency and risk factor assessment in a consecutive series of 77 treatments. *Leuk Lymphoma* 2006; **47**: 1013–1017.
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; **31**: 315–324.
12. P. Carli, C. Landais, M. Aletti, J.-M. Cournac, E. Poisnel, J.-F. Current treatment of rheumatoid arthritis. *La Revue de MédecineInterne* 2009; **30** (12) :1067-1079.
13. Van Gestel AM, Preevo MLL, Van't Hof MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LB, Van Riel PLCM. Development and validation of the European League against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; **39**: 34–40.
14. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, *et al.* The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 1390–400.
15. Morel J, Miossec P, Combe B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *EMC - Rhumatologie-Orthopédie* 2004; **1** (3) : 218-230.
16. De Vita S, Zaja F, Sacco S, De Candia A, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 2029–2033.
17. Shaw T, Quan J, Totoritis MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti-CD20) experience. *Ann Rheum Dis* 2003; **62**: ii55–ii59.

18. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, *et al.* Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2572–2581.
19. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, *et al.* Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 2793–806.
20. Edwards JC, Leandro MJ, Cambridge G. B lymphocyte depletion in rheumatoid arthritis: targeting of CD20. *Curr Dir Autoimmun* 2005; **8**: 175–92.
21. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, Cohen S, Keystone E, Matteson EL *et al.* Safety of TNF inhibitors and non-biologic DMARDs in rheumatoid arthritis patients previously treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2007; **66** (Suppl. II): 262 [abstract].
22. Fleischmann RM. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: focus on rituximab. *Semin Arthritis Rheum* 2009; **38**: 265–280.