

EFFICACITÉ DE L'ASSOCIATION RITUXIMAB MÉTHOTREXATE DANS LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE RÉFRACTAIRE AUX TRAITEMENTS CONVENTIONNELS

A.Tebaibia, MA.Boudjella, M. Mahi, F. Benmediouni, D. Boutarene, M. Lahcene, N. Oumnia

Service de médecine interne

Hôpital Bachir Mentouri, EPH Kouba - Alger

Introduction :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une affection inflammatoire chronique, multisystémique et polyarticulaire, entraînant une destruction articulaire progressive et des répercussions fonctionnelles, psychologiques et socioprofessionnelles importantes. C'est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent dans le monde. Elle constitue de ce fait, un véritable problème de santé publique (1-4).

Trois grandes classes thérapeutiques sont actuellement utilisées dans le traitement de la PR : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les corticostéroïdes et les traitements de fond appelés DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) dont il existe deux groupes : les traitements de fond conventionnels (synthetic DMARD) et les biothérapies (biologic DMARD). Parmi les traitements de fond conventionnels, le méthotrexate (MTX) a montré de façon claire sa capacité à contrôler efficacement la maladie aussi bien sur le plan symptomatique que sur le plan structural. De plus, il permet de ralentir la progression radiographique de la maladie (5-7).

Cependant, ce médicament a certaines limites dans le contrôle de la PR puisqu'il ne peut induire une rémission clinique que dans 30 à 50% des cas et peut être, par ailleurs, à l'origine d'échappement thérapeutique à moyen ou à long terme (3-8).

L'avènement des biothérapies, en particulier les anti-TNF α , a révolutionné la prise en charge de la PR résistante aux traitements de fond conventionnels et a permis d'améliorer considérablement le pronostic fonctionnel du patient. En effet, la rémission complète prolongée, qui était utopique avant l'an 2000, est désormais devenu le principal objectif thérapeutique à atteindre au cours de la PR (9-12).

Le RTX, anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, fait partie de ces biothérapies qui ont bouleversé le traitement des maladies dysimmunitaires et notamment celui de la PR.

Cette molécule est, de ce fait, recommandée dans la PR réfractaire aux traitements conventionnels, en cas de contre-indication, de non disponibilité ou d'échec aux anti-TNF α . Son association en première ligne au MTX, dans le traitement de la PR ancienne a été très peu évaluée (13-15).

Objectifs de l'étude : les objectifs de cette étude étaient :

- l'évaluation de l'efficacité et la tolérance à court et moyen termes du RTX en association au MTX chez des patients atteints de PR anciennes, réfractaires aux traitements conventionnels.

- L'évaluation des résultats du retraitement par RTX chez les patients rechuteurs après une bonne réponse initiale.

Matériels et méthodes :

Type de l'étude : Il s'agit d'une étude prospective, unicentrique, menée dans le service de médecine interne de l'hôpital de Kouba durant la période allant de janvier 2008 à décembre 2010.

Critères d'inclusion : patients adultes présentant une PR avérée selon les critères de l'ACR 1987 (American College of Rheumatology) en poussée modérée à sévère à une dose minimale de 15 mg par semaine de MTX depuis au moins 3 mois, en association avec la prednisone à raison de 15 mg/j et/ou à un AINS.

Un consentement verbal a été obtenu chez tous les patients.

Critères d'exclusion : ont été exclus les patients présentant une contre indication au RTX (pathologie cardiovasculaire, infection sévère chronique ou récidivante, insuffisance rénale, hépatopathie chronique) ou ayant développé une réaction allergique sévère suite à son administration.

Bilan pré thérapeutique :

Evaluation de l'activité de la PR: la sévérité de la maladie a été évaluée par les scores ACR 50 et DAS 28 (disease activity score). Le DAS28 était calculé à partir de quatre paramètres simples (nombre d'articulations douloureuses à la palpation, nombre d'articulation tuméfiées, la vitesse de sédimentation (VS), ainsi que l'évaluation globale par le patient (16,17).

Tableau 1 - Activité de la PR/ DAS

DAS	Activité de la maladie
DAS ≤ 2.6	Rémission
2.6 DAS ≤ 3.2	Faible
3.3 ≤ DAS ≤ 5.1	Modérée
DAS > 5.1	Forte (sévère)

Evaluation de la capacité fonctionnelle :

l'étude de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie a utilisé le questionnaire HAQ (Health Assessment Questionnaire). Celui-ci permet d'évaluer, à partir de l'interrogatoire, les capacités du patient à réaliser les actes de la vie quotidienne.

Un bilan pré-thérapeutique a été réalisé de façon systématique selon les recommandations en vigueur avec notamment un hémogramme, un bilan hépatique, un bilan inflammatoire, un électrocardiogramme, un examen cytobactériologique des urines, une radiographie du thorax et une intradermo réaction à la tuberculine.

Protocole thérapeutique : les patients ont été traités par du RTX en perfusion intraveineuse à raison de 1 gramme (g), à J1 et à J 15, précédées d'un bolus de méthyl-prednisolone de 100 mg associé à 1g de Paracétamol et à un antihistaminique.

Evaluation de l'efficacité du traitement : les scores DAS28 et HAQ ont été réévalués à 1 mois, 3, 6, 9 et 12 mois après traitement.

La réponse au traitement selon le DAS 28 a été définie comme suit : (tableau 1 et 2)

- rémission : DAS < 2.6
- bonne réponse : diminution du DAS supérieure à 1,2 (20).
- réponse modérée : baisse comprise entre 0.6 et 1,2.
- réponse nulle : diminution du DAS inférieure à 0,6.

La réévaluation de la capacité fonctionnelle selon le HAQ, par le patient, a été définie comme meilleure ou moins bonne par rapport au statut initial à l'inclusion. (18,19)

Tableau 2 - Evaluation de la réponse de la PR/DAS

DAS	Diminution DAS		
	>1.2	>0.6 et ≤1.2	≤0.6
DAS ≤ 3.2	bonne	modérée	nulle
3.2 < DAS ≤ 5.1	modérée	modérée	nulle
DAS > 5.1	modérée	nulle	nulle

Le retraitement : Durant le suivi, les patients répondeurs ont reçu, en cas de rechute (poussée modérée ou sévère), une perfusion unique de 1 g de RTX avec les mêmes précautions sus citées. L'efficacité du retraitement a été évaluée selon les mêmes modalités que celles utilisées après le premier traitement.

Résultats :

17 patients ont été retenus dans cette étude. Il s'agissait de 16 femmes et un homme, dont l'âge moyen était de 51 ans (extrêmes : 38-63 ans). Il s'agissait, dans tous les cas d'une PR avérée, ancienne, déformante et/ou ankylosante, évoluant en moyenne depuis 16 ans (5-30 ans), en poussée modérée ou sévère. Le DAS 28 moyen était de 5,4 (4,6-6,6). Le nombre moyen d'arthrites était de 4 (3-8), le nombre moyen d'articulations douloureuses était 24 (12-28). Des déformations articulaires étaient constatées chez 13 patients.

Sur le plan biologique, un syndrome inflammatoire était noté chez tous les patients avec une VS moyenne à 60 mm (40-110) et une CRP moyenne à 24 mg/l (8-46).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau 3

Co-morbidité : ont été retrouvés un diabète cortico-induit (n :4), une HTA modérée (n :3), une amylose sans insuffisance rénale (n :1) et une hypothyroïdie (n :1).

Patients exclus de l'étude : quatre patients ont été exclus de l'étude. Il s'agit de 2 perdus de vue et de 2 patients qui ont arrêté le traitement de façon prématurée en raison d'effets secondaires.

Table 3 : caractéristiques des patients à l'inclusion

Nombre de patient	17
Masculin/ Féminin	1/16
Age moyen (extrêmes)	51 (38-63) ans
PR : Ancienneté moyenne (extrêmes)	16 (5-35) ans
Sérologie PR (+)	13/17
DAS28 moyen à l'inclusion	5.6
HAQ moyen //	2.7
Nombre de traitement avant l'inclusion	4
Dose moyenne de prednisone	12.5 (10- 30) mg
Dose moyenne de MTX	15 (12,5-20) mg

L'évaluation a donc porté sur 13 patients (12 femmes et 1 homme) ayant suivi le protocole dans sa totalité.

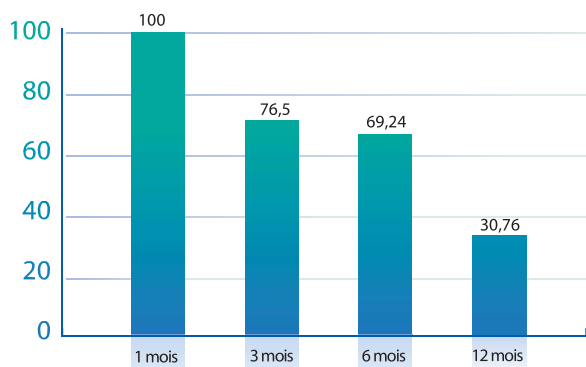
Résultats à court et moyen termes (figure1) :

A court terme (1-3 mois), nous avons noté la disparition de la symptomatologie douloureuse et une diminution significative de l'activité de la PR chez tous les patients (ACR 50). Le nombre moyen d'articulations douloureuses est passé de 18 à 6 et le nombre d'arthrite était nul.

La VS moyenne a chuté de 60 à 20 mm et la CRP moyenne de 46 à 6 mg/l.

Une bonne réponse (rémission) a été observée chez tous les patients, le DAS moyen étant passé de 5.6 à 2.3 dès le 1er mois (figure1).

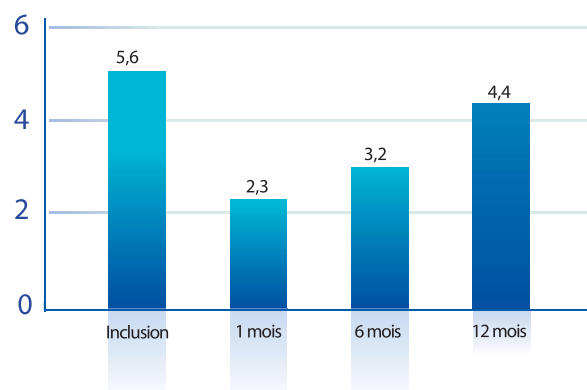
Figure 1 . taux de rémission initiale après trt par RTX



De plus, une amélioration de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie, objectivée par le score HAQ a été notée chez tous les patients.

De même, une diminution significative du dérouillage matinal à moins de 45 mn a été observée dans tous les cas. Par ailleurs, il y a eu à trois mois, une réduction (de moitié en moyenne) des doses de corticoïdes chez tous les patients et une réduction des doses de MTX chez trois d'entre eux

Figure 1 . Evolution du DAS28



Efficacité à moyen terme :

6 mois après administration du RTX, une reprise évolutive de la PR a été notée chez tous les patients. En effet, 09 patients (69.24%) étaient en poussée faible et 04 patients (30.76%) en poussée modérée. A 12 mois, le nombre de patients en poussée modérée à sévère était plus élevé. En effet, 2/3 d'entre eux étaient en poussée modérée à sévère alors que le 1/3 était en poussée faible. Le DAS28 moyen qui était à 2.3 le 1er mois est passé à 3.2 le 6ème mois et à 4.4 le 12ème mois.

Après un suivi moyen de 12 mois (6-36 mois) presque tous les patients étaient, en absence de retraitement, en poussée modérée à sévère. Le délai moyen de retraitement était de 10 mois (6-16 mois).

Tableau 3 : Résultats à moyen terme

Activité DAS 28	6 ^{ème} mois	12 ^{ème} mois
Rémission	0	0
Faible	69,24%	30,76 %
Modérée	30,76 %	69,24 %

Tableau 4 : modifications des paramètres sous RTX

Paramètre	Inclusion (n:17)	1 mois (n:13)	6 mois (n:13)	12 mois (n:13)
NAD	24 (12-28)	2 (1-5)	1(0-10)	8 (3-24)
NAG	4 (3-8)	0	1 (0-3)	1 (1-3)
DAS 28	5.6 (4.2-6.7)	2.3 (2.2-3.1)	3.2 (2.5-4.8)	4.4 (3-6.4)
HAQ	2.7 (0.6-3)	2(0.6-3)	2 (0.5-2.6)	1.86 (1-3)

Nombre Articulations douloureuses (NAD), Nombre Articulations gonflées (NAG)

Retraitement : un retraitement a été instauré chez 13 patients (100%). En effet, 04 patients (30.76%) ont bénéficié d'une perfusion de 1 g de RTX au 6ème mois et 9 autres (69,23%) entre le 12ème et le 18ème mois. Comme lors de la première perfusion, une rémission clinique (DAS 28 moyen $\leq$ 2.3) a été enregistrée chez tous les patients retraités.

Tolérance et sécurité du traitement : au total 6 patients (35%) ont présenté des phénomènes d'intolérance. Il s'agissait de 2 effets indésirables majeurs (11.7%), le premier à type d'œdème de Quincke survenu dans les suites immédiates de la perfusion de RTX et pour le second cas, d'un syndrome algique diffus (SAD) intense apparue 24 heures après la 1ère perfusion. Ce dernier a nécessité l'administration d'une forte dose de corticothérapie et d'antalgiques mineurs. Dans les 4 autres cas, il s'agissait d'effets secondaires mineurs à type de céphalées et de palpitations. Aucun cas d'infection virale, bactérienne, tuberculeuse ou de décompensation cardiaque n'a été enregistré.

Tableau 5 : Complications du RTX

Effets secondaires	N
Mineurs	4 (23.5%)
Syndrome algique diffus	1
Œdème de Quinck	1
Tuberculose, infections	0

Discussion :

Le RTX est un anticorps monoclonal anti-CD20 spécifique du lymphocyte B mature, une cellule qui joue un rôle important dans la pathogénie de la PR et

dont il entraîne la mort par 3 mécanismes que sont l'apoptose, la cytotoxicité dépendante du complément et la celle dépendante des anticorps. Il a été également constaté que le rituximab entraînait dans la majorité des cas une disparition des lymphocytes B sanguins pendant une durée de plus de 6 mois (21-23).

En 1997, le RTX était le 1er anticorps monoclonal approuvé par l'administration américaine de la sécurité alimentaire et pharmaceutique la FDA (food and drugs association) dans le traitement des lymphomes B. En 2006, l'agence européenne (EMA) a délivrée une AMM dans la PR certaine, active et évolutive de l'adulte, après échec d'au moins un agent anti-TNF. L'efficacité du RTX dans la PR a été démontrée dans 3 grandes études cliniques randomisées contre placebo (13-15).

La première étude d'Edwards et al (13) a été réalisée chez 161 patients insuffisamment répondeurs au MTX et a démontré que l'association du RTX au méthotrexate était supérieure à l'administration du MTX seul ou le RTX seul.

De plus, ce travail a montré que l'administration du RTX en perfusion intraveineuse de 1 g, à J1 et à J15, permettait d'obtenir une réponse thérapeutique durable allant de 6 à 12 mois.

De même, la 2ème étude dénomé DANCER (15), a également montré qu'une perfusion de 1 g ou de 500 mg de RTX, à J1 et J15, chez les patients non répondeurs au MTX, permet d'obtenir deux fois plus de réponse que la poursuite du MTX seul. La 3ème, l'étude REFLEX (14) a évalué l'intérêt de l'association RTX et MTX chez des patients insuffisamment répondeurs à au-moins un anti-TNF α .

À l'instar des deux autres études, ce travail a montré que cette association permettait une réponse thérapeutique supérieure à la poursuite du MTX seul (15).

Dans cet article, nous avons rapporté les résultats du traitement par le RTX, en première ligne, sans recours préalable aux anti-TNF alpha, dans une cohorte de patients atteints de PR résistante aux traitements conventionnels comportant le MTX. Le choix de cette molécule était expliqué par la non disponibilité, en Algérie, des anti-TNF alpha durant la période de l'étude.

Notre étude est l'une parmi quatre études algériennes ayant évalué la réponse clinique au RTX chez des patients atteints de PR sévère, réfractaire au MTX et

n'ayant jamais reçu d'anti-TNF.

En effet, trois études ont été réalisées dans les services de rhumatologie de l'Algérois (EHS Douéra (DOR), EHS Ben-Aknoun (BEK) et CHU Bab-El-Oued (BEO). Elles ont été publiées sous forme de résumé lors du congrès Français de rhumatologie (SFR) et celui de la société Algérienne de rhumatologie.

Elles ont porté respectivement sur 52, 35 et 17 patients. L'âge moyen dans ces cohortes était situé entre 42 et 49 ans alors que la durée moyenne d'évolution de la PR variait de 12 à 17 ans (24,25).

Tableau 6- taux de réponse sous RTX

Taux Réponse Modérée à Bonne	3 mois	6 mois
BEO	82%	-
BEK	52%	-
DOR	86%	-
Edwards	43%	-
Jois	85%	60%
Kouba	76%	69%

Notre cohorte se caractérise par une plus longue durée d'évolution de la maladie par rapport à celle noté dans l'étude DANCER (16,5 ans vs 10 ans) et dans les études REFLEX, BEK et BEO (16.5 vs 12 ans). Elle se caractérise aussi par une valeur d'HAQ pré-thérapeutique plus élevée par rapport à celle noté dans l'étude REFLEX (2.7 VS 1.9) et par une résistance à un nombre moins important de traitement de fond : 1 (MTX) contre 1.6 dans l'étude REFLEX et 2.6 dans l'étude de Jois (26).

Le traitement par RTX a permis une diminution de l'activité et le contrôle de la PR chez tous nos patients et a permis d'induire une rémission comme en témoigne la réduction de la valeur du DAS28 enregistrée après traitement par rapport au DAS28 initial. En effet, celui-ci a chuté de -3.3 le 1er mois et de -2.4 le 6ème mois, délai au bout duquel tous les patients étaient en rémission. De plus, une nette amélioration dans divers autres paramètres de l'activité de la maladie a été observée, à savoir le nombre moyen d'articulations douloureuses (NAD = 2 à 1 mois et 3 à 6 mois) et d'articulations gonflées (NAG= 0 à 1 mois et 1 à 6 mois). Concernant la qualité de vie, nous avons enregistré une réduction significative du score HAQ qui passait de 2.7 à l'inclusion à 2 le 6ème mois et 1.86

à 12 mois, témoignant ainsi d'une amélioration majeure des activités de la vie quotidienne.

Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature qui rapportent une amélioration significative des différents paramètres cliniques et biologiques après administration du RTX. Par exemple, dans l'étude REFLEX une diminution de -2,0 du score DAS28 moyen a été enregistrée, alors que la variation moyenne de l'HAQ était de -0,4 à 24 semaines. Une réponse modérée à bonne a été obtenue chez 65% des patients après traitement par RTX. Dans l'étude de Jois, le taux de réponse modérée à bonne était de 85% à 3 mois et de 60% à 6 mois.

Dans les études Algéroises, le taux de réponse modérée à bonne à 3 mois était de 86% dans l'étude de DOR, de 52% dans celle de BEK et 82% dans celle de BEO était (24,25). Dans notre étude, les résultats obtenus étaient très intéressants. En effet, une réponse modérée à bonne a été observée chez 76% de nos patients à 3 mois et chez 69% d'entre eux à 6 mois.

Ces observations montrent que le RTX est un traitement efficace pour induire la rémission de la maladie et améliorer le pronostic fonctionnel dans une cohorte de patients résistant aux traitements conventionnels.

Il est important de constater que, malgré une PR ancienne, résistante et déformante, la rémission a été induite chez la majorité des patients. Cependant, nous avons noté que l'effet du RTX était de courte durée et s'épuisait progressivement au fil du temps. En effet, 46% et 70% des patients ont nécessité une reprise du traitement par RTX respectivement au 6ème mois à au 12ème mois. Cette observation est concordante avec celle noté dans des études précédentes, que l'effet du RTX était limité dans le temps. De plus, la moitié des patients traités ont rechuté dans un délai de 6 à 12 mois (13,15, 27.).

Un autre aspect des modalités de l'administration du RTX reste encore non résolu, il s'agit du délai du retraitement après obtention d'une rémission initiale. Bien que le RTX ait été reconnu comme une thérapeutique efficace lors du retraitement, la durée minimale entre les perfusions n'est pas encore bien définie.

En effet, l'intervalle de temps approximatif préconisé par les auteurs varie de 4 à 18 mois (29-32), alors que d'autres préconisent un retraitement systématique guidé par le DAS 28 et non par le temps écoulé après la 1ère perfusion (29).

Dans notre étude, l'immense majorité des patients a bénéficié d'un retraitement entre le 6^{ème} et 12^{ème} mois en raison d'une rechute sous forme de poussée modérée à sévère.

Tolérance : Globalement, le taux des effets secondaires observé dans les différentes études est similaire à celui observé sous placebo et sous méthotrexate (36,37-40). La fréquence des effets indésirables mineurs liés à la prise du RTX (malaise, fièvre, frissons, céphalées, hypotension), est très variable et est estimée entre 30 et 60%.

Selon les séries, le principal évènement indésirable constaté dans les études cliniques a été la réaction allergique aux perfusions, notée dans au moins 30% des cas. Sa survenue peut être diminuée de façon significative par l'administration de corticoïdes. Quant aux effets secondaires majeurs nécessitant l'arrêt du RTX (insuffisance cardiaque, infections sévères, poussée de PR, choc anaphylactique), ceux-ci sont plus rarement observés.

Dans notre cohorte, nous n'avons pas observé d'infections opportunistes ni de tuberculose ni d'insuffisance cardiaque. Seul un patient a développé une réaction allergique à type œdème de Quincke peu de temps après le début de la perfusion alors qu'un autre patient a présenté un syndrome algique diffus. Pour certains auteurs, le nombre relativement élevé d'effets indésirables enregistré dans certaines séries ayant eu recours au RTX en 2ème ligne, pourrait être expliqué par la fréquence élevée des co-morbidités associées à la PR(41,42).

Tableau 7- effets secondaires au RTX

	BEK	DOR	BEO	Edwards	Kouba
Mineurs	5	0	5	15	2
Infections	2	2	6	4	0
Décompensation cardiaques	0	0	0	0	0
Allergie	0	0	0	0	1
S A D	0	1	0	2	1

Conclusion : La prise en charge de la PR résistante aux traitements conventionnels a été transformée par les biothérapies. Actuellement, à côté du méthotrexate, les anti-TNF représentent le traitement de choix de première ligne dans les PR actives, destructrices et potentiellement sévères. Le rituximab anticorps monoclonal anti-CD20, a montré une efficacité et une tolérance acceptables et constitue de ce fait une alternative intéressante en cas d'échec, d'intolérance, d'indisponibilité ou de contre-indication aux anti-TNF.

Bibliographie

- Yelin E, Meenan R, Nevitt M, et al. Work disability in rheumatoid arthritis: effects of disease, social, and work factors. *Ann Intern Med* 1980; 93(4):551–6.
- Lawrence R, Helmick C, Arnett F et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal. *Arthritis Rheum* 1998; 41(5):778–99.
- Londono J, Santos AM, Cubidez MF et al. therapeutic efficacy and safety of méthotrexate + leflunomide in Colombian patients with active rheumatoid arthritis refractory to conventional treatment. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(6):830–845
- Gabriel S, Crowson CS, Kremers HM et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population based analysis over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:54–8.
- O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334(20):1287–91.
- Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Strand V et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999; 93(3):198–208.
- Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med* 1999; 159(21):2542–50.
- Verstappen S, J W G Jacobs L, M J van der Veen et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial) Ann Rheum Dis* 2007;66:1443–9
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1051–65.
- Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1232–42.
- Schiff MH, Burmester GR, Kent JM, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA®) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:889–94.
- Askling J, Dixon W. The safety of anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:138–44.
- Edwards JC, Szczepanski J, Filipowicz-Sosnowska A et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572–81.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW et al. for the REFLEX trial group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793–806.
- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A et al. for the DANCER study group. 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.
- Prevoo MI. Modified disease activity scores that include twenty eight-joint counts, development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis rheuma* 1995;38(1):44–48
- Van Riel PL. provisional guidelines for measuring disease activity in clinical trials on rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992;31(12):793–94
- Jacobs JW. Opinions of patients with rheumatoid arthritis about their own functional capacity . how valid is it? *Ann Rheum Dis* 1992;51(6):765–8
- Bruhlman P, Steichi G, Michel BA. Evaluation of a German version of the physical dimension of the health, assesment questionnaire in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21(7):1245–9
- Van Gestel AMJ, Van Riel PL. Validation of heumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998;41(10):1845–50
- Treon SP, Mitsiadas c, Mitsiadas N et al. Tumor cell expression of CD 59 is associated with resistance to CD20 serotherapy in patients with B cell malignancies. *J Immunother* 2001;24:263–271
- Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, Zwinderman AH, Gerlag DM, Tak PP. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:917–25.
- Villaner N, Montserrat E, Clomer D. mecanisme of action and resistance to monoclonal antibody therapy. *Semin Oncol* 2003;30:424–33
- Dahou C, Benaziez R, Abtroun S, et al. Efficacité et tolérance du rituximab au cours de la polyarthrite rhumatoïde naïve d'anti-TNF alpha. 22ème congrès de la société française de rhumatologie 2009 (Poster).
- Lefkir S, Ladjouze A, et al Le rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde. 23ème congrès de la société française de rhumatologie 2010 (poster).
- Jois R, Masding N, A. Somerville M. et al. Rituximab therapy in patients with resistant rheumatoid arthritis: real-life experience. *Rheumatology* 2007;46:980–982
- Keystone E, Fleischmann R, Emery P et al. Long-term efficacy and safety of a repeat treatment course of rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors. *Arthritis Rheum* 2006;54 (9 Suppl):S328.
- Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE Trial. *J Rheumatol* 2010;37:917–27.
- Rogier M, T, koen Vos et al. Disease activity–guided rituximab therapy in rheumatoid arthritis. The effects of re-treatment in initial nonresponders versus initial responders. *Arthritis & rheumatism* vol. 58, no. 12, december 2008, pp 3657–3664
- Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66: 143–50.
- van Vollenhoven RF, Cohen S, Pavelka K et al. Response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis is maintained by repeat therapy: results of an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(9 Suppl):SATO197.
- Emery P, Furst DE, Ferraccioli G et al. Long-term efficacy and safety of a repeat treatment course of rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl II):OP0017.
- Bossen C, Cachero TG, Tardivel A, et al. Is solely activated by oligomeric BAFF and APRIL to support survival of activated B cells and plasmablasts. *Blood* 2008;111:1004–12.
- Del Poeta G, Del Principe MI, Buccisano F, Maurillo L, Capelli G, Luciano F, et al. Consolidation and maintenance immunotherapy with rituximab improve clinical outcome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2008;112:119–28.
- Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma—a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005;23:1088–95.
- Ronald F van Vollenhoven, Paul Emery, et al Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients *Rheum Dis* 2012;0:1–7.
- Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1683–93.
- Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGEtrial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:39–46.
- Bingham CO III, Looney RJ, Deodhar A, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:64–74.
- van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO III, et al. Long term safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 2010;37:558–67.
- Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1608–12.
- Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008;121:S9–14.