

## **Faut-il maintenir une déplétion lymphocytaire B complète chez des patients traités au long cours par Rituximab pour une polyarthrite rhumatoïde ?**

**Roba Ghossan, Omar Al Tabaa, Alice Combier, Alexia Steelandt, Marion Thomas, Corinne Miceli-Richard, Anna Molto, Yannick Allanore, Jérôme Avouac**

**Rationnel :** Il a été précédemment montré que l'efficacité à 6 mois de l'introduction du RITUXIMAB (RTX) dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) était associée au degré de déplétion B (*Vital et al, Arthritis Rheum 2011*). Cependant, nous ne disposons pas d'information permettant de valider cette observation chez les patients PR traités au long cours par RTX.

**Objectif :** Déterminer si la persistance d'une déplétion B complète (DBC) est associée à une meilleure réponse clinique chez les PR traitées au long cours par RTX.

**Méthodes :** Etude rétrospective de soins courants réalisée dans le service de Rhumatologie de l'hôpital Cochin. Nous avons inclus des patients consécutifs atteints de PR répondant aux critères de classification ACR/EULAR 2010 hospitalisés en 2021 pour réalisation d'une nouvelle perfusion de RTX, ayant reçu au moins 3 perfusions de RTX au préalable, avec une évaluation de l'activité de la maladie (DAS28 et DAS28-CRP) et un dosage des CD19 (Aquios, Beckman Coulter) disponibles le jour des 4 dernières perfusions. Le critère de jugement principal était l'évolution du DAS28 et du DAS28-CRP, calculé lors des 4 dernières perfusions, en fonction de la persistance d'une DBC (moyenne des CD19 lors des 4 dosages  $<18/\mu\text{L}$ ) ou incomplète (moyenne des CD19  $\geq 18/\mu\text{L}$ ). Les autres critères d'évaluation étaient la présence d'un effet fin de dose et de poussées de la maladie rapportées par le patient entre chaque perfusion, l'EVA douleur, l'EVA Asthénie, le dosage de la CRP et des gammaglobulines.

**Résultats :** Nous avons inclus 126 patients (105 femmes, 83%) répondant à nos critères d'inclusion, avec un âge moyen de  $64\pm 12$  ans et une durée moyenne de la maladie de  $22\pm 9.5$  ans.

Seulement 43 patients (34%) ont maintenu une déplétion B complète lors des 4 dernières perfusions de RTX (moyenne des CD19 :  $13\pm 4/\mu\text{L}$ ) (**Figure 1A et 1B**). Les 83 patients avec une déplétion B incomplète (DBI, moyenne des CD19 :  $77\pm 73/\mu\text{L}$ ,  $p<0.001$ ) ne différaient pas de ceux qui avaient maintenu une DBC en termes d'âge ( $64\pm 11$  ans vs.  $63\pm 14$  ans,  $p=0.87$ ), de sexe (83% vs. 84% de femmes,  $p=0.89$ ), de durée de la maladie ( $21\pm 9$  ans vs  $22\pm 11$  ans,  $p=0.67$ ), d'atteinte structurale (77% vs. 79% d'érosions osseuses,  $p=0.80$ ) ou de traitement concomitant (58% vs. 65% sous MTX,  $p=0.44$ , 46% vs. 58% sous corticoïdes,  $p=0.20$ ).

Les patients avec une DBI avaient une fréquence plus élevée du facteur rhumatoïde (92% vs. 77%,  $p=0.018$ ) et des ACPA (84% vs. 72%,  $p=0.11$ ) ; ces patients étaient traités par RTX depuis plus longtemps ( $99\pm 57$  mois vs.  $69\pm 47$  mois,  $p=0.003$ ), avec un nombre significativement plus élevé de perfusions reçues ( $14\pm 7$  vs.  $12\pm 6$  perfusions,  $p=0.037$ ) et une dose cumulée plus importante que pour les patients ayant maintenu une DBC ( $10\pm 6$  g vs.  $8\pm 5$  g,  $p=0.10$ ). Leur intervalle entre 2 perfusions était également significativement plus élevé ( $8\pm 3$  mois vs.  $6\pm 1$  mois).

L'évolution du DAS28 et du DAS28-CRP lors des 4 dernières perfusions n'était pas différente entre les 2 groupes (**Figures 1C et 1D**). La moyenne des DAS28 et DAS28-CRP des 4 dernières perfusions de différait pas entre les patients avec une DBI ou ayant maintenu une DBC (DAS28 :  $2.71\pm 1.06$  vs.  $3.01\pm 1.10$ ,  $p=0.33$  et DAS28-CRP :  $2.53\pm 0.88$  vs.  $2.88\pm 0.84$ ,  $p=0.095$ ). La fréquence d'un effet fin de dose et des poussées évalués à chaque perfusion était similaire entre les 2 groupes (**Tableau 1**). L'évaluation de l'EVA douleur, de l'EVA Asthénie,

de la CRP et des gammaglobulines était également similaire entre les 2 groupes (**Figures 1 E-H**).

**Conclusion :** Alors qu'elle est associée à une meilleure réponse au RTX en début de traitement, la persistance d'une DBC n'est pas associée à une meilleure efficacité du RTX chez les PR recevant cette molécule au long cours. Maintenir une DBC ne semble pas être un objectif thérapeutique à atteindre chez les patients PR recevant du RTX au long cours.

Ces résultats montrent qu'il est possible espacer les perfusions de RTX à 8 mois sans perte de bénéfice clinique, qui reste identique à celui de patients traités tous les 6 mois avec une DBC persistante. En période de pandémie de COVID-19, cette donnée est d'autant plus importante que la réponse vaccinale humorale anti-SARS-CoV-2 est préférentiellement obtenue chez les patients à distance de leur dernière perfusion et avec une DBI (*Avouac et al, Rheumatology 2022*).

**Tableau 1 : Évaluation de l'effet fin de dose et des poussées en fonction de la persistance ou non d'une déplétion B incomplète**

<b>EFFET FIN DE DOSE</b>	<b>Perfusion n-3</b>	<b>Perfusion n-2</b>	<b>Perfusion n-1</b>	<b>Perfusion n</b>
<b>DBI</b>	23/77 (30)	29/81 (36)	25/78 (32)	24/81 (30)
<b>DBC</b>	16/40 (40)	19/41 (46)	15/41 (37)	16/40 (40)
<i>p-value</i>	0.28	0.054	0.58	0.097
<b>POUSSEES</b>	<b>Perfusion n-3</b>	<b>Perfusion n-2</b>	<b>Perfusion n-1</b>	<b>Perfusion n</b>
<b>DBI</b>	10/79 (13)	13/82 (16)	15/82 (18)	12/82 (15)
<b>DBC</b>	4/42 (9.5)	10/43 (23)	3/43 (7)	4/42 (9.5)
<i>p-value</i>	0.57	0.34	0.095	0.39

**Figure 1 : Évolution de la moyenne ( $\pm$ écart type) des CD19, du DAS28-CRP, du DAS28, de l'EVA douleur, de l'EVA Asthénie, de la CRP et des gammaglobulines au cours des 4 dernières perfusions de RTX en fonction de la persistance ou non d'une déplétion B incomplète**

