

Année 2022/2023

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Simon BRUNET

Né(e) le 13/01/1996 à Paris (75014)

TITRE

Stratégies de retraitement par Rituximab dans la Polyarthrite Rhumatoïde : Analyse rétrospective monocentrique des pratiques et mise en place d'une étude prospective visant à l'optimisation des doses d'entretien de Rituximab.

Présentée et soutenue publiquement le 16/10/2023 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Philippe GOUPILLE, Rhumatologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Denis MULLEMAN, Rhumatologie, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Xavier MARIETTE, Rhumatologie, Faculté de Médecine – Le Kremlin Bicêtre

Docteur David TERNANT, Pharmacologie, MCU-PH, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Guillermo CARVAJAL ALEGRIA, Rhumatologie, MCU-PH, Faculté de Médecine - Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVARREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle	Médecine Générale
LAMARRE Valérie	Médecine Générale
LE GALLOU Laurence	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....	Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....	Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....	Orthophoniste
EL AKIKI Carole.....	Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....	Orthophoniste
IMBERT Mélanie	Orthophoniste
SIZARET Eva	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes

de cette Faculté,

de mes chers condisciples

et selon la tradition d'Hippocrate,

je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents, et
n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes
Maîtres, je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur
estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et
méprisé(e) de mes confrères et
consœurs si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Messieurs et Mesdames les membres du jury,

A Monsieur le Professeur Philippe Goupille, de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Soyez assuré de mon profond respect et de mes vifs remerciements.

A Monsieur le Professeur Denis Mulleman, de votre intérêt porté à ce projet et d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Xavier Mariette, d'avoir accepté de prendre part à ce jury. Je vous remercie de juger ce travail et d'y avoir porté intérêt.

A Monsieur le Docteur David Ternant, d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour votre collaboration et votre implication dans ce travail, et de toutes vos précieuses explications du point de vue pharmacologique.

A Monsieur le Docteur Guillermo Carvajal-Alegria, d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci de m'avoir soutenu et accompagné tout au long de sa réalisation. Merci pour tes nombreuses relectures et conseils. Merci pour ton accueil en rhumatologie et ton encadrement au cours de mes stages. Je suis fier d'avoir pu travailler à tes côtés.

A Monsieur Gilles Thibault, pour votre participation à ce travail, pour vos éclairages et votre expérience sur ce domaine de recherche.

Au service de Rhumatologie de Tours,

A Mesdames les Docteurs Isabelle Griffoul, Delphine Chu Miow Lin, Saloua Mammou, Lucie Atlan, Faustine Krajewski, Marine Samain, Chloé Plurien, Jessica René, Canton Marie, merci pour votre chaleureux accueil dans la spécialité et l'univers de la rhumatologie, merci pour votre accompagnement, vos enseignements et votre bienveillance.

Merci à toute **l'équipe paramédicale** pour son accueil et sa gentillesse.

A Micheline et Florence, des secrétaires en or.

Merci à tous les **médecins et encadrant rencontrés au cours de mes stages** d'interne en rhumatologie à Orleans et Tours, en médecine interne à Tours, en maladies infectieuses à Tours et en radiologie à Dreux, qui ont contribué à faire de moi le médecin que je suis aujourd'hui, à prendre en charge les patients avec empathie, dans leur globalité et leur complexité, et pour m'avoir appris à cultiver ma curiosité.

A tous mes co-internes, merci pour ces moments de complicité et de solidarité passés avec vous en stage et en dehors, je ne vous oublierai jamais.

A mes co-internes de rhumatologie tourangeaux : Marc Antoine, Sara, Heidi, Johan, Amaury, Romane, Annette, Naomi, Camille, Clea, Mathilde, Elodie, Claire, Alexis, Laurine, Pascaline et Coline. Merci pour votre solidarité et tous les bons moments passés ensemble.

A mes amis,

A tous mes amis et toute la famille Kbsienne, Antoine, Sokim, Zach, Vincent, Jade, Clea, Martin, Alma, Elias, les Matthieu, Elane. Merci pour tous ces moments d'évasion et de fraternité. Je suis fier de vous mes amis.

A mes amis Drouais et mes amis Orleanais rencontrés à l'internat, merci pour ces moments passés ensemble, merci pour votre soutien, je suis heureux d'avoir traversé une partie du chemin avec vous.

A ma famille,

A mes parents, merci de m'avoir permis d'en arriver là aujourd'hui. Merci pour votre amour et votre soutien indéfectible.

A mes frères, merci de m'avoir supporté et soutenu toutes ces années.

A ma grand-mère Claude et mon grand-père André, merci pour votre amour, votre soutien, votre présence. **A mon grand-père Joël et ma grand-mère Helena,** j'aurais aimé partager ces moments avec vous, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A toi maman, merci pour les valeurs que tu m'as transmises, j'aurais voulu partager ce moment avec toi, j'espère que tu es fière de moi.

A toi Alice, ma compagne, mon pilier, merci de m'avoir accompagné pendant toutes ces années d'étude de médecine dans les hauts et les bas, je ne te remercierai jamais assez.

Stratégies de retraitement par Rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde : Analyse rétrospective monocentrique des pratiques et mise en place d'une étude prospective visant à l'optimisation des doses d'entretien du rituximab.

Introduction : Le rituximab est un anticorps monoclonal thérapeutique ciblant le CD20 utilisé dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Malgré son efficacité prouvée en retraitement avec une diminution des coûts et une diminution du risque infectieux, le régime de rituximab à dose réduite n'est pas toujours appliqué dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). Il existe peu de données sur les facteurs qui influencent le choix de la dose de retraitement par le prescripteur et sur les facteurs qui influencent la réponse à une dose réduite.

Etude rétrospective monocentrique : Dans cette cohorte monocentrique, observationnelle et rétrospective nous avons recueilli les données de patients atteints de PR et traités par Rituximab au CHRU de Tours de Mars 2013 à Janvier 2022.

Notre objectif était de décrire les pratiques de prescription du rituximab et d'identifier les facteurs associés à la dose de retraitement par rituximab dans la PR ainsi que d'identifier les facteurs associés à la réponse aux faibles doses de rituximab en entretien.

Les résultats suggèrent qu'un DAS28-VS plus élevé après un premier cycle à dose standard était associé au maintien de la dose standard. Un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 35 kg/m² était associé à un surrisque de non-réponse à la dose réduite de Rituximab.

Mise en place d'une étude prospective : Dans un deuxième temps, nous avons monté un projet intitulé "PROLOD-RA". Il s'agit d'une étude prospective qui vise à identifier les patients répondeurs à une faible dose de rituximab en entretien grâce à un modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique. Ce modèle inclut plusieurs paramètres dont le DAS28-CRP, la numération de sous-populations lymphocytaires LTCD4 ainsi que les concentrations résiduelles de Rituximab.

Notre objectif est d'évaluer les performances de prédiction de la réponse clinique chez des patients sous rituximab à faible dose en entretien pour identifier les patients candidats à une dose très faible de rituximab en entretien (500 mg par cycle ou moins). Ce projet a été soumis à l'appel à projet Jeune Chercheur du GIRCI-Grand Ouest 2023 et a été retenu par le jury. A plus long terme, un tel modèle permettrait de mettre en place une étude de non-infériorité prospective de plus grande ampleur pour évaluer l'intérêt d'une dose très faible de Rituximab en entretien au sein d'une population sélectionnée.

Mots-clés : polyarthrite rhumatoïde, rituximab, retraitement, décroissance.

Rituximab retreatment regimens in rheumatoid arthritis: retrospective monocentric study of practices and development of a prospective study to optimise rituximab maintenance doses.

Introduction : Rituximab is a therapeutic monoclonal antibody targeting CD20 used in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). The use of a reduced maintenance dose of rituximab (1000 mg or 500 mg x 2 per cycle) has been shown to be non-inferior to the standard dose (1000 mg x 2 per cycle), with lower costs and reduced risk of infection. However, in practice, the maintenance doses prescribed are heterogeneous and there are few data on the factors influencing the decision of retreatment dose and on the factors influencing response to a reduced dose.

Retrospective monocentric study : We conducted a monocentric, observational and retrospective cohort study. We collected data from patients with RA treated with rituximab at the Tours University Hospital from March 2013 to January 2022. Our aim was to describe practices of rituximab prescription and to identify factors influencing the choice of rituximab retreatment dose as well as to identify factors associated with response to low doses of rituximab in maintenance.

The results suggest that a higher DAS28-ESR after the first standard dose cycle was associated with the maintenance of the standard dose. A body mass index (BMI) greater than 35 kg/m² was associated with an increased risk of non-response to the reduced dose of rituximab.

Prospective study : Subsequently, we set up a project entitled "PROLOD-RA". This is a prospective study designed to identify responders to low-dose maintenance rituximab using a pharmacokinetic-pharmacodynamic model. This model includes several parameters including DAS28-CRP, CD4⁺ T cells counts and residual rituximab concentrations.

Our aim is to evaluate the predictive performance of clinical response in patients receiving low-dose rituximab maintenance in order to identify patients who are candidates for very low-dose rituximab maintenance (500 mg per cycle or less). This project was submitted to the *GIRCI-Grand Ouest* 2023 Young Researcher call for projects and was selected by the jury. In the longer term, such a model would make it possible to set up a larger prospective non-inferiority study to assess the benefit of a very low dose of rituximab in maintenance in a selected population.

Key-words : rituximab, rheumatoid arthritis, retreatment, dose tapering.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
TRAVAUX PERSONNELS	19
PREMIERE PARTIE : Obstacle and prognostic factors for Rituximab low dose in retreatment in rheumatoid arthritis: a retrospective monocentric study.....	20
INTRODUCTION	23
METHODS	24
RESULTS.....	26
DISCUSSION.....	29
CONCLUSION	32
TABLES AND FIGURES	33
REFERENCES	41
APPENDIX	45
DEUXIEME PARTIE : Appel à projet Jeune Chercheur GIRCI-GO 2023 « PROLOD- RA »	50
TYPLOGIE REGLEMENTAIRE	55
RESUME DE L'ETUDE.....	57
1. CONTEXTE ET JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE.....	63
2. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE ET CRITERES D'EVALUATION.....	69
3. POPULATION ETUDIEE	70
4. CONCEPTION ET DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	71
5. ANALYSES STATISTIQUES ET FAISABILITE DE LA RECHERCHE.....	76
6. PROTECTION DES PERSONNES	78
7. GESTION ET SUIVI DES DONNEES.....	79
8. JUSTIFICATION DES MOYENS DEMANDES.....	79
9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	80
10. ANNEXE	85
REFERENCES	88

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune se traduisant par une inflammation ostéoarticulaire chronique à l'origine de douleurs, de déformations et de handicap. C'est le rhumatisme inflammatoire chronique d'origine auto-immune le plus fréquent (prévalence en France en 2019 de 0,47% : 0,66% pour les femmes et 0,28% pour les hommes) [1].

La physiopathologie de cette maladie auto-immune est complexe et n'est pas encore complètement comprise, même si elle est de mieux en mieux connue. Elle implique différents éléments du système immunitaire, notamment les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes B autoréactifs, ainsi que tout un réseau de cytokines. Tout cela va conduire à la formation d'un pannus synovial avec l'activation des synoviocytes résidents, un infiltrat de neutrophiles ainsi que la production de cytokines et de protéines de dégradation conduisant à l'inflammation et à la destruction ostéo-articulaire.

Cette meilleure compréhension de la maladie a permis le développement de thérapies ciblées via des protéines de fusion et des petites molécules (bDMARDs et tsDMARDs) qui ont contribué à l'amélioration du pronostic de la polyarthrite rhumatoïde au cours des dernières décennies [2,3].

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre l'antigène CD20 efficace chez les patients atteints de PR en échec d'anti-TNF α [4] et également chez les patients naïfs de bDMARDs et tsDMARDs [5].

Il induit une déplétion des sous-populations de lymphocytes B (LB) périphériques par le biais de plusieurs mécanismes supposés, notamment la cytotoxicité à médiation cellulaire et dépendante du complément et la promotion de l'apoptose.

Le CD20 est une cible intéressante pour la thérapie de déplétion des lymphocytes B car il est stable et fortement exprimé sur les lymphocytes B des cellules Pro-B aux lymphocytes B mémoires, mais pas sur les cellules souches et les plasmocytes de courte et longue durée de vie. Ainsi, le traitement par rituximab induit une déplétion profonde des lymphocytes B sans altérer la régénération de ces lymphocytes B après le traitement (les numérations de CD19

reviennent à la normale 9 à 12 mois après le traitement par rituximab) et en permettant de maintenir un taux d'immunoglobulines relativement stable [6,7].

Le LB est impliqué dans la PR par la production d'auto-anticorps (facteur rhumatoïde (FR) et anticorps anti-CCP) mais pas seulement. En effet, si le Rituximab semble être légèrement plus efficace chez les patients immunopositifs [8], il est également validé chez les patients sans FR et anticorps anti CCP. Il a été observé une diminution du taux d'anticorps anti-CCP et de FR après rituximab indépendamment de la réponse clinique [9]. Les auto-anticorps ne représentent probablement qu'une partie du rôle du LB dans les mécanismes physiopathologiques de la PR. En effet, le LB dans la PR semble également avoir la capacité à créer un environnement pro-inflammatoire via la production de cytokines et la stimulation des lymphocytes T via des molécules co-stimulatrices [10,11]. L'efficacité du Rituximab résulte donc de cette déplétion lymphocytaire B qui entraîne des conséquences en cascade, principalement la diminution de la génération de cellules sécrétrices d'anticorps à courte durée de vie (plasmablastes) par la déplétion de leurs précurseurs directs, et une diminution d'autres fonctions lymphocytaires B, telles que la présentation d'antigène et la sécrétion de cytokines. Le rituximab est efficace chez environ 60 à 70 % des patients atteints de PR [4]. Il a été observé que des plasmablastes résiduels CD20⁻, mais aussi des lymphocytes B mémoires CD27⁺ restent détectables dans les organes et tissus lymphoïdes chez certains patients et pourraient jouer un rôle dans le contrôle de la maladie [12–15]. Les mécanismes expliquant les différences de déplétion lymphocytaire et de réponse clinique sous rituximab restent à ce jour non expliqués. Il pourrait s'agir de différence dans la signature interféron [16] et dans le micro-environnement cellulaire et cytokinique [17], favorisant la survie de lymphocytes B auto-réactifs.

Le rituximab a été initialement développé pour les maladies hématologiques associées aux lymphocytes B. Il a été approuvé par la *Food and Drug Administration* (1997) dans le traitement des maladies hématologiques et a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France (1998) pour le traitement des LNH.

Alors que les recherches de cibles thérapeutiques étaient alors surtout orientées vers les cellules T, les macrophages ou encore, les cellules dendritiques, il avait été observé que la PR s'améliorait chez les patients ayant développé un lymphome traité par anti-CD20. En raison de ces résultats, le rituximab est étudié dans la PR depuis 2001[18]. Les premières études ouvertes ont utilisé des doses dérivées de protocoles utilisés en hématologie avec un cycle de

4 perfusions hebdomadaires à une dose de 750 mg/m². Cette méthode a permis d'obtenir une rémission prolongée chez certains patients.

Les premiers essais randomisés, dont l'étude REFLEX [4] qui a conduit à l'autorisation de mise sur le marché du rituximab dans cette indication en 2006, ont choisi un protocole simplifié de 2 perfusions intra-veineuse de 1000 mg espacées de 15 jours. Les cycles de traitement peuvent être reconduit à partir de 24 semaines.

Il faut par ailleurs souligner que le rituximab n'est pas dénué d'effets secondaires, notamment infectieux. Le risque infectieux semble similaire à d'autres traitements de fond de la PR [19,20], cependant des infections opportunistes ont été décrites, avec des cas de pneumocystose [21,22] ou de leucoencéphalopathie à virus JC [23,24]. Ce risque infectieux a également été mis en évidence lors de la pandémie de SARS-CoV2. En effet, le Rituximab faisait partie des immunosuppresseurs les plus à risque de formes graves et de décès [25]. Les facteurs de risque d'infection sévère connus chez les patients atteints de PR sous Rituximab incluent notamment l'hypogammaglobulinémie avant et pendant le traitement [26,27].

Ainsi, afin d'optimiser les coûts et de limiter les effets indésirables, une réflexion sur la dose du médicament a été menée. Plusieurs études ont comparé le schéma de traitement standard à des schémas " *low-dose* " (LD) (1000 mg par cure : 1000 mg en une fois ou 500 mg deux fois à 15 jours d'intervalle). Il a été montré que pour le premier cycle de traitement, le schéma "dose standard" semblait légèrement supérieur pour obtenir une rémission et prévenir une progression radiographique (une différence statistiquement significative qui semble avoir peu de pertinence clinique) [28,29]. En revanche, pour les patients qui répondent à une première cure à dose standard, plusieurs études ont démontré la non-infériorité du schéma LD en traitement d'entretien [30], avec un coût moindre, moins d'effets indésirables secondaires à la perfusion et moins d'effets indésirables infectieux [31,32]. C'est une attitude désormais conseillée par la plupart des experts : réduire les cures à 1000 mg par cycle après une bonne réponse à un premier cycle à la dose standard.

Alors que le rituximab LD en traitement d'entretien est bien validé, nous avons remarqué que les doses de rituximab utilisées en pratique sont hétérogènes et qu'une part importante des patients semblent poursuivre un traitement d'entretien à des doses élevées. Cela a été observé dans une étude de cohorte française basée sur le registre AIR [31] : les analyses ont révélé un effet centre majeur dans la probabilité de recevoir des doses réduites pour le retraitement,

suggérant que la chance d'être traité avec des doses réduites est plutôt liée aux habitudes du médecin/centre qu'aux caractéristiques de la maladie.

Ceci peut sembler d'autant plus dommageable qu'il semble que la dose de 1000 mg tous les 6 mois ne soit pas la dose minimale efficace.

En effet, des cas publiés dans la littérature ces dernières années ont montré l'efficacité de doses minimales de rituximab [33,34]. Une étude prospective portant sur 14 patients traités par 100 mg de rituximab en une seule dose a permis d'obtenir une déplétion complète des cellules B à 2 semaines et une réduction significative du DAS28 à 24 semaines [35]. De plus, la déplétion en lymphocytes B persistait pendant toute la durée de l'intercure chez certains patients malgré l'allègement thérapeutique, et ce en particulier en cas de nombre de lymphocytes B bas au départ.

Ces études ont conduit à la publication de l'étude REDO [36].

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle qui a comparé 3 schémas thérapeutiques : 1000 mg (n = 29) en une seule fois, 500 mg en une seule fois (n = 58) ou 200 mg (n = 55) en une seule fois. Les patients ayant bien répondu au rituximab à dose standard ont été inclus et randomisés. Le critère de jugement principal était de maintenir la rémission ou un faible niveau d'activité de la maladie.

L'étude n'a pas pu démontrer la non-infériorité, en partie du fait que la puissance était trop faible. Le passage d'emblée de la dose standard à 500 mg ou 200 mg, sans un palier de 1000 mg peut constituer une autre limite. On peut supposer qu'une diminution progressive de la dose de rituximab permettrait un meilleur maintien thérapeutique.

Toutefois, il semblerait que des doses très faibles permettent de garder un certain nombre de patients avec un faible niveau d'activité de la maladie (60 et 72% des patients en rémission ou avec un faible niveau d'activité de la maladie à 6 mois avec 500 mg/cure respectivement ; 67% et 81% des patients en rémission ou avec un faible niveau d'activité de la maladie à 6 mois avec 200 mg/cure respectivement), toujours avec une amélioration de la balance bénéfice-risque [37]. Il convient de noter qu'une étude d'extension du protocole REDO a montré qu'il n'y avait pas de différence à 2 ans en terme de maintien thérapeutique [38].

On sait donc qu'un certain nombre de patients sous Rituximab sont probablement « surtraités » et que la dose d'entretien minimale efficace n'a pas encore été déterminée pour un patient donné. Cependant, il n'existe pas de moyen fiable afin d'identifier ces patients.

Le Rituximab à dose standard est associé à une meilleure réponse chez les patients avec une PR et des anticorps anti-CCP ou FR [39], en cas de production de diverses cytokines associées à l'activité lymphocytaire B [40–42] et d'une faible signature interféron de type I [43,44] ou encore en présence de certains polymorphismes génétiques, notamment au sein du gène codant pour la protéine BAFF (facteur d'activation des lymphocytes B) [45]. Plusieurs facteurs ont donc été associés à la réponse au Rituximab à dose standard sans toutefois qu'un modèle prédictif de la réponse puisse être utilisé dans la pratique clinique.

Les services de rhumatologie, d'immunologie et de pharmacologie du CHU de Tours ont réalisé plusieurs études sur l'association entre la réponse au rituximab et les lymphocytes T CD4⁺ (LTCD4) [46,47]. En effet, il a été démontré que la numération de LTCD4 était supérieure à la norme au début de l'étude et avant chaque cycle de RTX. Le nombre de LTCD4 diminuait de manière significative à 3 mois, puis augmentait progressivement à partir de 6 mois après le cycle de traitement. Les LTCD4 diminuait même en dessous de 200/mm³ à 3 mois chez 3 patients. La diminution du nombre de LTCD4 pourrait s'expliquer par une diminution de la présentation d'antigène et de la co-stimulation associée à la coopération des Lymphocytes T avec les lymphocytes B. Il existait une association avec la réponse : à 24 semaines, la diminution de LTCD4 était significativement plus importante chez les répondeurs modérés (moyenne de 43%) et les bons répondeurs (moyenne de 47%) que chez les non-répondeurs (moyenne de 7%). Ces observations étaient répétées à chaque cycle pour les patients recevant du rituximab à long terme. Cette association entre la diminution des LTCD4 induite par le rituximab et l'amélioration clinique chez les patients atteints de PR a également été observée dans une étude monocentrique italienne [48]. Ainsi, les LTCD4 pourraient constituer un biomarqueur pertinent de la réponse au rituximab dans la PR. Un modèle PK-PD a également été développé, montrant une relation entre les concentrations de rituximab, le nombre de LTCD4 et la réponse clinique [49].

Concernant la réponse à des doses réduites, il existe assez peu d'études sur la recherche de facteur prédictif du maintien thérapeutique sous rituximab LD en traitement d'entretien. Le maintien d'une déplétion lymphocytaire ne semble pas améliorer la maintenance thérapeutique [38,50]. De même, la maintenance sous LD ne semble pas être liée aux concentrations résiduelles de rituximab [38].

C'est pourquoi nous avons recueilli les données cliniques et biologiques des patients ayant reçu du rituximab de mars 2013 à janvier 2022 sur le CHU de Tours dans le but :

- de décrire les pratiques de prescription de rituximab dans notre centre, et d'identifier les facteurs associés aux doses de rituximab utilisées.
- d'analyser la réponse au rituximab LD et d'identifier des facteurs prédictifs de la réponse au rituximab LD.

Nous avons par ailleurs soumis un projet de recherche intitulé "PROLOD-RA" à l'appel à projet Jeune Chercheur du GIRCI-GO afin d'explorer de manière prospective le lien entre les concentrations de rituximab, le nombre de LTCD4 et la réponse clinique au rituximab LD, dans le but d'évaluer la prédiction de la réponse clinique à l'aide d'un modèle de pharmacocinétique-pharmacodynamique et de proposer ultérieurement un modèle de sélection des patients éligibles à des très faibles doses de rituximab.

TRAVAUX PERSONNELS

PREMIERE PARTIE :

Obstacle and prognostic factors for Rituximab low dose in retreatment in rheumatoid arthritis: a retrospective monocentric study.

Obstacle et facteurs pronostiques pour le Rituximab à faible dose dans le retraitement de la polyarthrite rhumatoïde : une étude rétrospective monocentrique.

Obstacle and prognostic factors for Rituximab low dose in retreatment in rheumatoid arthritis: a retrospective monocentric study.

Authors:

1. Given name: Simon; family name: BRUNET^{ab},
2. Given name: Denis; family name: MULLEMAN^{abe},
3. Given name: David; family name: TERNANT^{acf},
4. Given name: Gilles; family name: THIBAUT^{ad}
5. Given name: Guillermo family name: CARVAJAL ALEGRIA^{abe}.

Affiliations:

- a) Université François-Rabelais de Tours, Tours, France
- b) Department of Rheumatology, CHRU de Tours, Tours, France
- c) Department of Medical Pharmacology, CHRU de Tours, Tours, France
- d) Laboratory of Immunology, CHRU de Tours, Tours, France
- e) EA6295 NanoMédicaments & NanoSondes
- f) EA 4245 - Transplantation, Immunologie et Inflammation - T2I

Corresponding authors: Guillermo Carvajal Alegria, Service de rhumatologie, CHRU de Tours, 2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex, France

Word count: 3584

Number of tables: 4

Number of figure: 2

Key words: rheumatoid arthritis, rituximab, retreatment, low dose.

Abstract:

Introduction: Despite its proven efficacy in retreatment, the low-dose rituximab regimen (LD-RTX) is not always applied in rheumatoid arthritis (RA). Our aim was to identify factors associated with the regimen of rituximab retreatment in RA and factors associated with non-response to low dose.

Methods: Patients treated with at least two cycles of rituximab for RA were included in this retrospective, monocentric cohort. We performed comparisons of patients switching or not to low dose, and of responders and non-responders to low dose. Alpha risk inflation was adjusted using the Bonferroni method. The threshold of statistical significance was 0.001.

Results: Among the 72 patients included, 48 switched to LD-RTX. The median time to the switch was 4 years, with a marked increase (from 11% in 2019 to 65% in 2020) in the use of LD-RTX from 2020 onwards. Unswitched patients had a higher DAS28 after the first standard dose cycle (4.1 vs 3.4; $p = 0.0001$). Non-responders to LD-RTX had a higher body mass index (BMI) (35 vs 26 kg/m²; $p = 0.0009$).

Conclusion: COVID-19 may have accelerated the use of LD-RTX. A higher DAS28VS after the first standard-dose cycle was associated with maintaining the standard dose. A BMI greater than 35 kg/m² was associated with an increased risk of non-response to LD-RTX, suggesting the need to adapt Rituximab maintenance doses to the patient's weight.

INTRODUCTION

Rituximab is a monoclonal antibody directed against the CD20 antigen approved in rheumatoid arthritis (RA) since 2006 [1,2]. In the REFLEX study [1] the protocol included 2 intravenous infusions of 1000 mg rituximab with a 15-day interval and was inspired from hematology [3]. Several studies compared the standard treatment regimen (SD-RTX) with "low-dose" regimen of rituximab (LD-RTX) (1000 mg once or 500 mg twice at 15-day interval). The SMART study [4] demonstrated the efficacy of LD-RTX in RA after a first course at standard dose. A meta-analysis confirmed these results [5]. LD-RTX regimen could be associated with fewer infectious adverse effects and cost benefits [6,7]. Indeed, owing to its mode of action, B cell depletion, rituximab increases the risk of infections. This risk was highlighted during the COVID-19 [8]. But, this risk appears to decrease with lower doses [6,9]. The identification of the lowest effective dose for a patient could prevent unnecessary infection while maintaining disease remission.

The presence of rheumatoid factors (RF) and anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA) [10], a low level of CD27⁺ memory B cells [11] and plasmablasts [12], a low interferon signature [13] and polymorphisms in genes involved in B cell proliferation and survival [14] were associated with a good response to SD-RTX. Conversely, few factors have been identified to predict the response to LD-RTX. Biological parameters, such as B cell depletion, the concentration of rituximab or the presence of anti-drug antibodies directed towards rituximab are not associated with the response to LD-RTX [15,16].

According to a study conducted on the AIR registry [6], the prescription of lower doses for maintenance treatment in RA seems to be more related to the habits of the referring physician than to the characteristics of the patient. In a recent prospective study, the presence of RF or ACPA, the previous use of more than 2 biological disease modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) and a Disease Activity Score on 28 joints (DAS28) lower than 4.88 at 6 months predicted the entry in the LD group [17]. But more data are needed to optimize the use of rituximab in RA patients.

Our aim was to describe the use of rituximab as a maintenance treatment for rheumatoid arthritis, and to identify factors associated with the regimen of rituximab retreatment in RA as well as the factors associated with non-response to LD-RTX.

METHODS

Design and study population

We conducted an observational, retrospective and monocentric cohort study. We included patients from the rheumatology department of the University Hospital of Tours, France, with a diagnosis of RA according to the treating physician and treated with at least 2 cycles of rituximab between March 2013 and January 2022. Patients without a response to the first SD-RTX according to the treating rheumatologist and patients starting rituximab at a dose other than 1000 mg twice were excluded.

Data collection

Data collection was based on patient's medical records. At the initiation of rituximab and at the time of first LD-RTX, we collected data about patient (age, sex, body mass index (BMI)), disease (duration, presence of ACPA and RF, presence of erosions according to the treating rheumatologist, previous conventional synthetic DMARDs (csDMARDs), bDMARDs and targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs), extra articular manifestations with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD), secondary Sjögren syndrome and associated vasculitis), and the place of work (hospital or private practice) of the treating physician. Data on disease activity and biological variables were collected at different times (see supplementary figure S1 in appendix): at the time of the first standard-dose cycle, the first low-dose cycle and when rituximab was restarted at standard dose in the case of failure to LD-RTX. Follow-up data were collected at the first visit, at least 6 months after the cycle. Follow-up data could be collected at the time of hospitalization for the next course of treatment or during a consultation with the treating rheumatologist. Disease activity was assessed using the DAS 28 using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) or C-reactive protein (DAS28-CRP). CD4⁺ cell count, CD19⁺ cell count and serum Immunoglobulin (Ig)G concentrations were measured in the Immunology Laboratory from the Tours University Hospital, prior to each rituximab infusion and during follow up. We collected residual Rituximab concentrations and peak concentrations, which are routinely performed at our center by a validated enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) [18]. Supplementary table S1 in the appendix summarises the data collection. We also collected severe infectious adverse events during intercourse by analyzing each out-patient clinic visits for Rituximab infusions. Infectious adverse events were classified as severe for opportunistic infections, infection requiring hospitalization, leading to treatment discontinuation and/or death.

Definitions for the regimens of rituximab and for the clinical response

SD-RTX was defined as a cycle of 2 infusions of 1000 mg, regardless of the interval between 2 cycles. The LD-RTX was defined as a cycle including either 1 infusion of 1000 mg or 2 infusions of 500 mg of rituximab. The decision to retreat was according to the physician's habits, every 6 months or on demand. On-demand Rituximab was defined by an average duration of intercourse greater than or equal to 8 months. For the different doses of rituximab, patients were classified as responders or non-responders according to the referring rheumatologist.

Statistical analysis

The results are expressed as numbers (%) for categorical variables and medians (interquartile ranges) for quantitative variable. First, we compared patient who maintained SD-RTX and patients switching to LD-RTX. Then, we compared responders and non-responders to LD-RTX according to the treating rheumatologist. We also compared the CD19+ cells and CD4+ cells count before and at 6 months for each dose regimen. We compared the evolution of CD4+ cells count under the first SD-RTX and the first LD-RTX between responders and non-responders to LD-RTX. Finally, we compared the evolution of CD4+ cells count under the first SD-RTX between patients with and without severe infection. Between-group comparisons were performed using Fisher test for categorical variables and Mann-Whitney test for quantitative variable. To analyze the evolution of the CD19+ cells and CD4+ cells count before and at 6 months for each regimen, we used a Wilcoxon paired rank test. In order to limit alpha risk inflation, we used the Bonferroni method and decided to use a significance level of 0.001. These analyses were performed using the software Graphpad Prism 9.5.1.

RESULTS

Patients and baseline characteristics

Figure 1 presents the flow chart. The characteristics of the 72 patients undergoing long-term Rituximab treatment are presented in Table 1. Forty-eight patients switched to LD-RTX during follow up and among them, 7 patients switch to a low dose cycle for retreatment after only one standard-dose cycle. All patients switching to LD-RTX received a single infusion of 1000 mg of rituximab.

Evolution of the regimens over time

From 2016, the median time before dose reduction was 4 years. The proportion of patients on LD-RTX has increased every year since 2017, with a marked increase from 2020 (from 11% in 2019 to 65% in 2020) (Fig. 2). We observe the same trend for the median time to dose reduction, which has gradually decreased (Fig.2).

Obstacles to the prescription of Rituximab Low Dose

We compared the 48 patients switching to LD-RTX with the 12 patients remaining on SD-RTX every 6 months (table 2). We considered on-demand treatment to be a form of therapeutic reduction, and these patients were similar to those switching to LD-RTX (see supplementary table S2 in appendix).

The median interval between the first standard-dose cycle and the reassessment was 7 (6-9) months in the switch group and 8 (6-9) months in the standard-dose group. There was a non-significant trend for more women (100 % vs 65 %; $p = 0,01$), more patients with RA-ILD and fewer patients with associated csDMARDs (50 % vs 77 %; $p = 0.08$) in the group of patients remaining on the SD-RTX. Patients remaining on a SD-RTX had a significantly higher DAS28 ESR (4,2 vs 3,4; $p = 0.0001$) and a trend to a higher DAS28 CRP (4,0 vs 3,1; $p = 0.06$) at the time of reevaluation after first SD-RTX than patients switching to LD-RTX. No differences were observed between the 2 groups for immunological parameters at time of reevaluation.

Response to Rituximab Low Dose

We compared responders and non-responders to LD-RTX with the aim to identify factors associated with response (Table 3). Numerically but not significantly more responder-patients had ACPA and RF compared to non-responder patients (92% vs 67%, $p=0.07$). Compared to responders, non-responders had a trend for a higher DAS28 CRP (2.3 vs 3.7; $p = 0,004$) and DAS28 ESR (2.7 vs 3.9; $p = 0,058$) prior to LD-RTX. Non-responders had a significantly higher BMI (35 vs 26 kg/m²; $p = 0.0009$). Having a BMI > 35 kg/m² was associated with a relative

risk of non-response of 2.12 (95 % CI: 1.32, 5.16). The residual dose under SD-RTX at 6 months may seem lower in non-responders (0.72 vs 0 mg/L; $p = 0.065$) but of the 4 non-responders with available data, 3 had undetectable residuals and one patient had a residual of 0.54 mg/l, which limits the usefulness of this analysis.

Of the 9 patients who did not respond to LD-RTX and resumed standard-dose cycles, follow-up data were available for 7 patients. The 7 patients recovered a clinical response (see supplementary table S2 in appendix).

Lymphocyte count analysis

For the analysis of the evolution of lymphocyte counts, data were available before and 6 months after the cycle for 37 patients for SD-RTX, 20 patients for LD-RTX and 5 patients for the reintroduction of SD-RTX. Between the day of infusion and the reassessment 6 months, CD19⁺ cells counts decreased from 181 (133-301) to 4 (0-17) cells/ul under SD-RTX ($p < 0.0001$), decreased from 15 (0-56) to 0 (0-25) cells/ul under LD-RTX ($p = 0.0008$) and decreased from 36 (0-64) to 0 (0-11) cells/ul when the SD-RTX was reintroduced ($p = 0.25$). CD4⁺ cells count, decreased by 14%, from 946 (640-1213) to 751 (202-1037) cells/ul ($p = 0.01$) under SD-RTX, decreased by 0 %, from 755 (469-1045) to 714 (481-1003) cells/ul under LD-RTX ($p = 0.68$) and decreased by 16%, from a of 736 (600-996) to 599 (569-873) cells/ul for patients who returned to SD-RTX ($p = 0.80$). CD19⁺ cells and CD4⁺ cells count changes during the first SD-RTX were not associated with the response to the first LD-RTX. The lymphocyte counts before LD-RTX were not associated with response (Table 3). There was no difference in CD19⁺ cells depletion under LD-RTX between responders and non-responders ($p = 0.85$). Responders showed a decrease of 79% (from a of 0 (0-25) to 0 (0-27) cells/ul, $n = 15$) while non-responders showed a decrease of 68% (from 86 (18-205) to 8 (0-30) cells/ul, $n = 5$). There was no difference in CD4⁺ cells depletion under LD-RTX between responders and non-responders ($p = 0.60$) with a decrease of 12% (CD4⁺ count of 696 (658-1017) to 698 (557-1004) cells/ul) in non-responders versus 0% (CD4⁺ count of 765 (413-1047) cells/ul to 731 (453-1008) cells/ul) in responders. These results are presented as a graph in supplementary figure S2 in appendix.

Infectious events

The characteristics of the patient with severe infections and type of infections are detailed in the Table 4. Twenty severe infections occurred in 18 patients within 4 (3-7) years after the introduction of rituximab. The median age before infection was 69 (60-78) years. Of the 13 severe infections occurred in patients under SD-RTX, one occurred after a return to the standard

dose (1 case of cholecystitis). The infections under LD-RTX occurred in patients who had received SD-RTX for 7 (3-8) years prior to the dose reduction. Four infections occurred after the first low-dose cycle. One patient had previously had an episode of severe infection on SD-RTX. 1 case of pneumocystis occurred after the first LD-RTX with CD4⁺ count of 198 cells/ul. To note, another case of pneumocystis also occurred in one patient after the first SD-RTX, with a CD4⁺ count of 379/mm³, leading to discontinuation of treatment.

We compared CD4⁺ counts and CD4⁺ counts changes at 6 months of the first SD-RTX in patients with (n= 18) and without severe infections (n = 54). Data were available for 9 patients with severe infection and 20 patients without severe infection. The CD4⁺ count at 6 months after the first cycle was lower in patients with severe infection (749 (344-1270) vs 877 (543-1030) cells/ul; p = 0,49), as was the variation in LTCD4 (decrease of 20 % (- 59 - + 8) vs 7 % (-24 - +7); p = 0,29), without reaching statistical significance.

DISCUSSION

This study provides data on the evolution of the rituximab doses used in daily practice for the retreatment of RA and on the response to LD-RTX. Of the 72 patients included, 67% of patients switched to LD-RTX with a marked increase from 2020 onwards. The median time to switch was 4 years. Unswitched patients had a higher DAS28 ESR after the first SD-RTX. Response to LD-RTX appeared to be negatively influenced by high BMI.

The proportion of patients receiving LD-RTX was higher than the 28% observed in a study on 1278 patients of the AIR registry published in 2018 [6]. In a Greek cohort with 361 patients between 2015 and 2020, 22% of patients switch to LD-RTX [17]. This difference may be explained by the more recent nature of our study. Indeed, in our study, there was a marked increase in the prescription of LD-RTX from 2020 onwards. The COVID-19 may have played an important role in accelerating this practice, rituximab being one of the DMARDs most at risk of complication [8]. In the AIR cohort [6], there was a center effect on the probability of receiving lower retreatment doses. In our study, there was no difference according to the place of work of the referring physician. The choice of retreatment dose seemed also to be partly related to patient characteristics. In the greek cohort [17], a DAS 28-ESR < 4.88 after first SD-RTX was associated with switching to LD-RTX, which is similar to our study. It seems logical that a patient with lower disease activity makes the physician more inclined to initiate a therapeutic reduction despite no cut off for disease activity has been defined to allow the dose to be reduced. The presence of RF and ACPA and a number of previous bDMARDs > 2 also predict enter to LD-RTX, wich was not found in our study. It should be noted that the population was quite different from our study with lower number of RF or ACPA positive patients and greater number of previous bDMARDs. The other factors that may be associated with the choice of dose in our study are questionable. For RA-ILD, rituximab is one of the bDMARDs proposed by the guidelines [19]. Only the SD-RTX had been evaluated for RA-ILD. However, we know that the presence of extra-articular involvement and chronic respiratory disease is a risk factor for severe infection under Rituximab [20]. In these fragile patients, when disease has been controlled, the low dose should be discussed. In most studies on LD-RTX efficacy, patients received methotrexate in combination [4,21,22]. However, in the CERRARA study [23], around 25% of patients received rituximab as monotherapy. Moreover, rituximab is associated with a low risk of immunization compared to TNF α inhibitors [24]. As regards gender, the 12 patients remaining on SD-RTX were all female, so the difference with patients switching to LD-RTX is

difficult to interpret. For SD-RTX, gender do not influence the response [25]. It therefore does not appear that the absence of associated csDMARDS and female gender should constitute a contraindication to dose tapering.

The trend for more ACPA and RF positive patients among responders is consistent with what has been described for response to SD-RTX [26]. This is also consistent with the results of the AIR registry [6], which found an association between absence of RF or ACPA and non-therapeutic maintenance at 2 years for all doses combined. In this same study, a high DAS 28 was associated with poorer therapeutic maintenance with LD-RTX, which seems also associated with non-response in our study despite non-significant. In our study, the 9 non-responders to LD-RTX appeared to represent a sub-group of patients with more severe disease, or at least less controlled by rituximab, as shown by the greater number of SD cycles before the switch, the lower number of patients treated on demand and the higher DAS28 before LD-RTX. Various hypotheses can be put forward. We can suppose an incorrect assessment of disease activity. We know that assess disease activity can be difficult in overweight patients with a risk of overestimation [27]. However, non-responders have a significantly higher BMI, a trend to lower residual concentration at 6 months of SD-RTX and all the patients who returned to a SD-RTX showed a response, which suggest that these patients were under-dosed with LD-RTX. A number of studies found no association between biometric data and response to SD-RTX [28], or between rituximab concentrations and response to LD-RTX [15] and SD-RTX [29]. However, one pharmacological study with SD [30] found an association between the rituximab concentrations, clinical response and body surface area. In contrast to other biotherapies, rituximab was not adapted to patient weight until now. These results suggest that the maintenance dose of rituximab could be adapted on weight, particularly for patients with a BMI > 35 kg/m².

In our study, no significant decrease in CD4⁺ cells count was observed under LD-RTX without association with the response. For SD-RTX, there is an association between clinical response and decrease in CD4⁺ counts [31,32]. A pharmacological study [30] found a relationship between Rituximab concentration, CD4⁺ count and DAS28. As CD4⁺ cells appear to be associated with disease activity, this may explain why CD4⁺ count was stable under LD-RTX, since these patients had low levels of disease activity. A more pronounced decrease was observed when the non-responders returned to the SD-RTX, which may suggest an association between rituximab concentration, CD4⁺ cells and clinical response in some patients. Once

again, these results should be interpreted with caution in view of the small number of data available. In addition, CD4⁺ cells count changes were highly variable (ranging from -37% to +62% in 5 patients).

The rates of severe infection with LD-RTX appears higher compared with previous studies showing a reduction of risk of infection with LD-RTX [6]. It's probably partly linked to the fact that patients were switching to LD-RTX from the first cycle of retreatment than the median time to switch to LD-RTX in our study was 4 years. It highlights the facts that the cumulative dose seems to be an important factor in the risk of infection, suggesting the benefits of reducing the dose as early as possible. In addition, studies have shown the impact of cumulative dose of Rituximab on IgG concentration [33] and CD4⁺ cell count [34]. In our study, severe infections occurred 3 months after the last cycle. It's had been reported for standard dose [20]. A study on low and very low dose of rituximab showed that the dose-dependent risk of infection did not appear to be mediated by IgG concentration, CD19 count or neutrophil count [9]. Rituximab is known to induce CD4⁺ T cell depletion at 3 and 6 months and it seems to decrease with the lowering of the dose, as observed in our study. CD4⁺ count at 3 months were not available, but at 6 months of the first SD-RTX, patient with severe infection tend to have lower CD4⁺ count. In addition, very low CD4⁺ counts in the cycle preceding infection were observed in 3 patients (223, 298 and 303 CD4⁺ cells/ul). This may suggest a role for CD4⁺ cells in the dose-dependent infectious risk observed with Rituximab but larger studies are needed to investigate this hypothesis.

Our study has several limits. This was a retrospective study with variability in the quality of the data collected. Treatment intervals were quite different, resulting in a large number of missing data, particularly blood analysis at 6 months. The on-demand characteristic was based on the duration of treatment divided by the number of cycles, which is only an indirect reflection of the actual duration of the time between two cycles. Response to LD-RTX was based on the clinician's judgement and not on more objective criteria such as EULAR response, but in daily practice these criteria are rarely used, and this is not necessarily appropriate for a maintenance treatment. We only performed univariate analyses because of limited data sample, which could lead to a confounding bias. The monocentric nature of the study and the low number of patients in different subgroups limit the external validity of our study and lead to a risk of lack of power.

Of note, none of the patients in our center received "Ultra Low Dose" (ULD) regimens (less than 1000 mg per cycle) but among LD-RTX patients, 50% were treated on demand. It suggests

that 1000 mg per cycle is not the minimum effective dose for some patients. This is consistent with the REDO study [35], which suggest that ULD could be sufficient to control a large number of patients with lower infectious events. There is a need for criteria to select eligible patients.

CONCLUSION

A marked increase in the prescription of LD-RTX for retreatment of rheumatoid arthritis has been observed from 2020 onwards. A higher DAS28-ESR after the first standard-dose cycle was associated with maintaining the standard dose. A BMI greater than 35 kg/m² was associated with an increased risk of non-response to LD-RTX suggesting the interest of a pharmacological model to determine the optimal maintenance dose of rituximab for a given patient.

Tables and figures

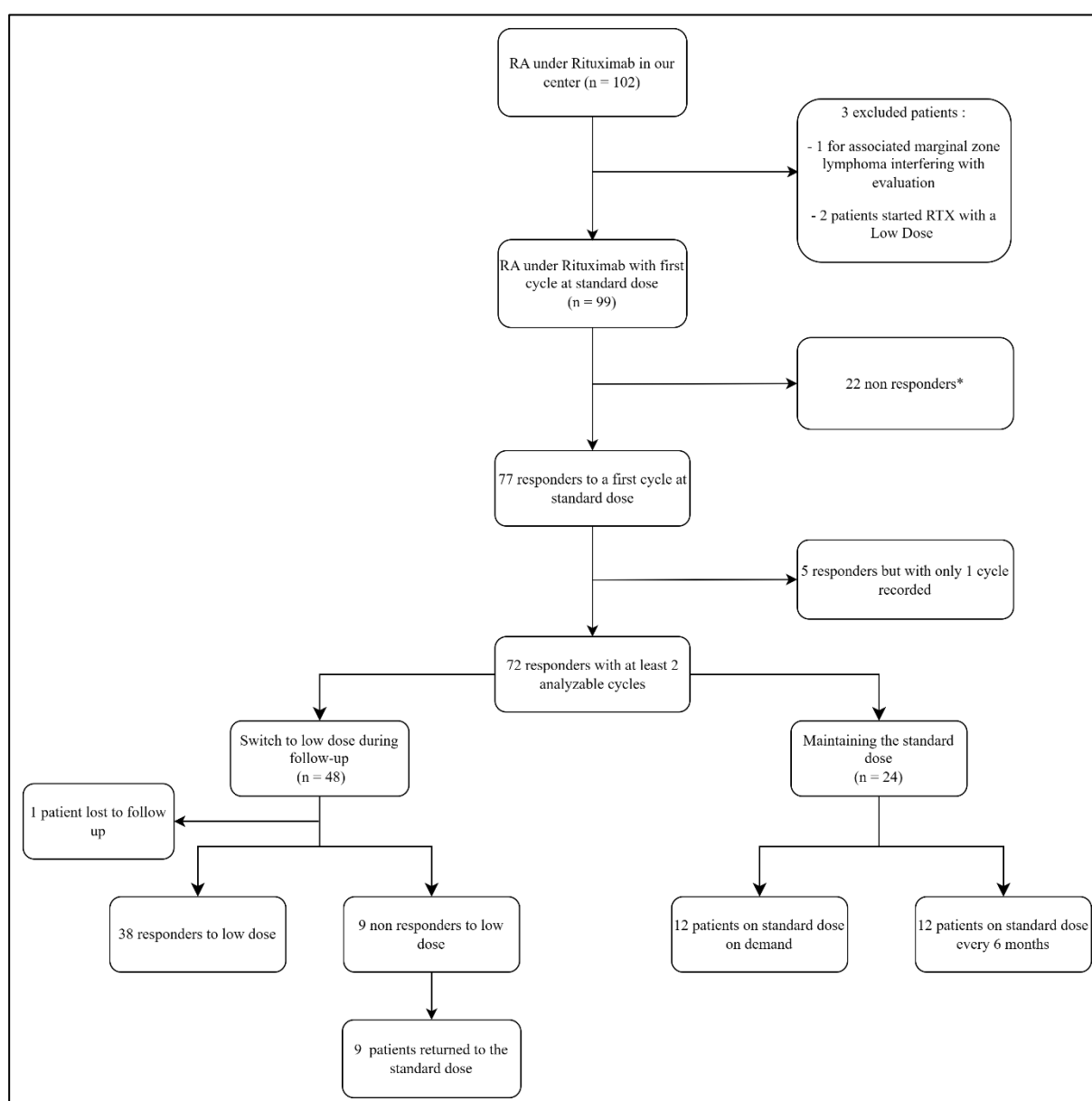


Figure 1. Study flow Chart.

RTX = rituximab. Standard dose = 2000 mg per cycle. Low dose = 1000 mg per cycle.

* Among the 22 non responders, it occurred a pneumocystis 1 month after the cycle in a patient, with a CD4+ cells counts at 379/mm³.

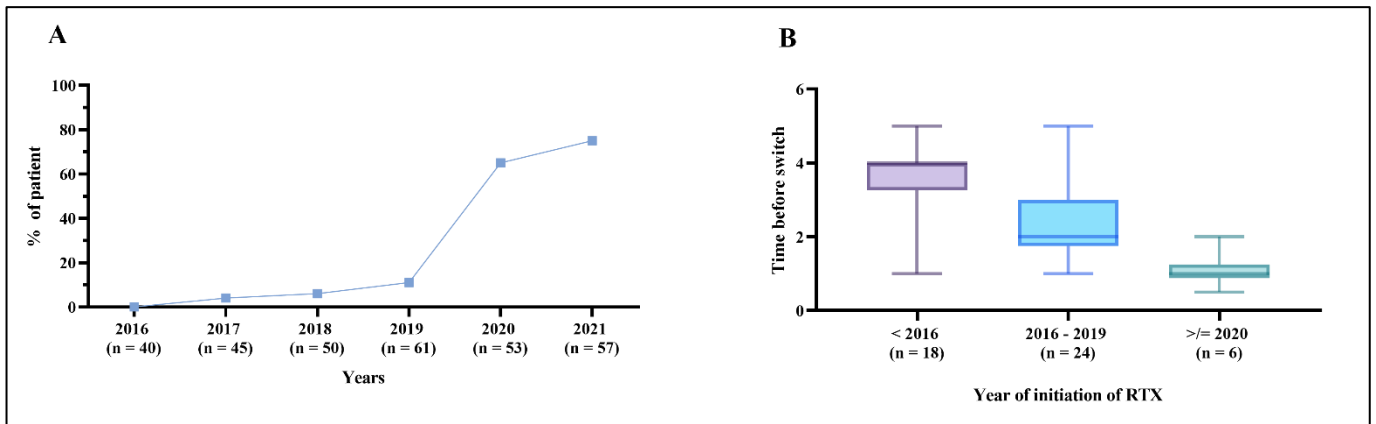


Figure 2. Evolution of rituximab low dose prescription with time.

A: proportion of patients treated by rituximab low dose (1000 mg by cycle) by year in patients treated by rituximab for rheumatoid arthritis in our center. n represent the total number of patients undergoing long term treatment with rituximab by year.

B: Time before the switch to Rituximab Low Dose (1000 mg by cycle) according to the year of Rituximab initiation. Data are shown as box plots. Each box represents the first and third quartile. Full lines inside the boxes represent the median. Whiskers represent the minimum and maximum.

Table 1. Baseline characteristics of RA patients responding to RTX and with at least 2 cycles (n= 72)

Sex, no. (%) female	51 (71)
Age at start of Rituximab therapy, years	60 (51-66)
Disease duration, years	9 (5-17)
BMI, kg/m ²	26 (22-30)
Hospital follow-up, no (%)	57 (79)
Anti citrullinated protein antibody positive, no. (%)	62 (86)
Rheumatoid factor positive, no. (%)	60 (83)
Radiologic evidence of erosions, no (%)	46 (64)
Extra-articular manifestations, no (%)	21 (29)
RA-ILD	8 (11)
Associated vasculitis	3 (4)
Secondary Sjogren's syndrome	10 (14)
Antecedent or associated hemopathy, no (%)**	7 (10)
Previous cDMARDs, no (%)	
Methotrexate	72 (100)
Leflunomide	38 (53)
Salazopyrine	21 (29)
Plaquenil	18 (25)
Number of previous targeted treatments	1 (0-2)
N patients with 0 previous ts and/or bDMARDs	21 (29)
N patients with 1 previous ts and/or bDMARDs	22 (31)
N patients with > 1 previous ts and/or bDMARDs	29 (40)
Patient having received at least one anti TFNa, no. (%)	51 (71)
Associated treatments, no (%)	
Associated cDMARDs	49 (68)
Methotrexate	39 (54)
Leflunomide	10 (14)
Prednisone	49 (68)
Prednisone dosage, mg/day	5 (0-10)
Tender joint count	5 (3-10)
Swollen joint count	5 (3-8)
C-reactive protein (CRP), mg/liter	13 (4-32) (n = 70)
Erythrocyte sedimentation rate (ESR), mm/hour	24 (12-48) (n = 65)
Disease activity score 28 - CRP	4,1 (3,4-4,7) (n = 70)
Disease activity score 28 - ESR	4,5 (3,6-5,2) (n = 65)
Rituximab on demand, no (%)	35 (49)
Switch to Rituximab low dose, no (%)	48 (67)
Time to switch to Low Dose, years	4 (2-9)
Duration of treatment with Rituximab	5,5 (3-9)

Except where indicated otherwise*, values are the median (interquartile range). The number of data corresponds to the number of patients indicated for the corresponding column. In case of difference, the number of data is indicated in brackets in the corresponding cell.

** = 3 MGUS, 2 history of non-Hodgkin's lymphoma in remission since less than 5 years, 2 history of multiple myeloma in remission for less than 5 years.

BMI = Body Mass Index. RA-ILD = Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease.

Table 2. Comparative analysis of patients switching to LD-RTX with patients maintaining SD-RTX at a regular interval every 6 months.

	SD/6 months (n = 12)	Switch to LD (n = 48)	p-value
Sex, no.(%) female	12 (100)	31 (65)	0,0133
Age at start of Rituximab therapy, years	59 (38-65)	61 (53-66)	0,27
Disease duration at start of Rituximab, years	9 (4-18)	10 (5-17)	0,82
BMI, kg/m2	25 (21-29)	26 (23-31)	0,28
Hospital follow-up, no (%)	9 (75)	39 (81)	0,69
Anti citrullinated protein antibody positive, no.(%)	9 (75)	41 (85)	0,40
Rheumatoid factor positive, no.(%)	8 (67)	41 (85)	0,21
Radiologic evidence of erosions, no (%)	5 (42)	31 (65)	0,19
Extra-articular manifestations, no (%)	5 (42)	12 (25)	0,23
RA-ILD	3 (25)	3 (6)	0,0879
Associated vasculitis	0 (0)	3 (6)	NA
Secondary Sjogren's syndrome	2 (17)	6 (13)	0,65
Number of previous targeted treatments	1 (0-2)	1 (0-2)	0,67
N patients with 0 previous ts and/or bDMARDs	4 (33)	14 (29)	0,74
N patients with 1 previous ts and/or bDMARDs	3 (25)	13 (27)	>0,99
N patients with > 1 previous ts and/or bDMARDs	5 (42)	21 (44)	>0,99
Associated treatments, no (%)			
Associated cDMARDs	6 (50)	37 (77)	0,08
Methotrexate	6 (50)	27 (56)	0,75
Leflunomide	0 (0)	10 (21)	NA
Prednisone	9 (75)	33 (69)	>0,99
Prednisone dosage before the first cycle, mg/day	7 (1,25-15)	5 (0-10)	0,24
Response after the first cycle at standard dose			
Disease activity score 28 - CRP after the first cycle	4,0 (2,6-4,2)	3,1 (2,1-3,7)	0,0610
Disease activity score 28 - ESR after the first cycle	4,2 (2,3-4,8)	3,4 (2,4-4,0)	0,0001
▲ DAS28-CRP after the first cycle	- 0,3 (-0,8-0,2)	- 1,1 (-1,6-0,45)	0,0573
▲ DAS28-VS after the first cycle	- 0,7 (-3,1-0,7)	- 0,9 (-1,8-0,5)	0,96
Low disease activity (DAS28VS < 3,2 and/or DAS28CRP <2,9)	3 (25)	24 (50)	0,19
Disease remission (DAS28-VS < 2,6 and/or DAS28-CRP < 2,4)	3 (25)	13 (27)	0,99
Prednisone dosage after the first cycle, mg/day	5 (0-9)	0 (0-5)	0,11
IgG after the first cycle, g/L	9,8 (7,7-15,9)	9,7 (8,1-12,2)	0,91
CD19+ after the first cycle, cells/ul	25 (1-162)	14 (0-35)	0,42
CD4+after the first cycle, cells/ul	893 (646-1125)	902 (585-1169)	0,67

Except where indicated otherwise*, values are the median (interquartile range). The number of data corresponds to the number of patients indicated for the corresponding column. In case of difference, the number of data is indicated in brackets in the corresponding cell.

▲ DAS28 = difference between DAS28 at reassessment and DAS28 before first cycle of Rituximab. RA-ILD = rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease.

Table 3. Comparative analysis of responders and non-responders to LD-RTX according to the referring physician.

	Responders (n = 38)	Non responders (n = 9)	p-value
Female, no (%)	26 (68)	4 (44)	0,25
Age at time of Low Dose, years	66 (61-72)	58 (56-68)	0,18
Disease duration at time of Low Dose, years	16 (11-21)	19 (11-20)	0,78
BMI at time of Low Dose, kg/m2	26 (23-30)	35 (29-40)	0,0009
< 30 kg/m ² , no. (%)	30 (79)	2 (22)	0,0025
30-35 kg/m ² , no. (%)	7 (18)	2 (22)	0,99
> 35 kg/m ² , no. (%)	1 (3)	4 (44)	0,0005
Anti citrullinated protein antibody positive, no. (%)	35 (92)	6 (67)	0,0747
Rheumatoid factor positive, no. (%)	35 (92)	6 (67)	0,0747
Radiologic evidence of erosions, no. (%)	24 (63)	6 (67)	>0,99
Number of previous targeted treatments, no. (%)	1 (0-2)	2 (1-4)	0,31
N patients with 0 previous ts and/or bDMARD	10 (26)	2 (22)	0,72
N patients with 1 previous ts and/or bDMARDs,	10 (26)	2 (22)	0,68
N patients with > 1 previous ts and/or bDMARDs	18 (47)	5 (56)	0,46
Time before the switch to Low Dose, years	4 (2-9)	6 (2-10)	0,57
Number of cycles at standard dose before the switch	6 (2-9)	11 (3-14)	0,19
Rituximab on demand, no (%)	20 (53)	3 (33)	0,46
Associated treatments at the time of low dose, no (%)			
Methotrexate	18 (47)	4 (44)	>0,99
Leflunomide	4 (11)	2 (22)	0,32
Prednisone	4 (11)	2 (22)	0,15
Prednisone dosage before the first Low Dose cycle, mg/day	0 (0-0)	0 (0-3)	0,38
Disease activity score 28 - CRP before the Low Dose	2,3 (1,8-3,6)	3,7 (3,3-4,6)	0,0047
Disease activity score 28 - ESR before the Low Dose	2,7 (2,0-3,8) n = 34	3,9 (2,7-4,5) n = 8	0,0587
IgG before the low Dose, g/L	9,8 (7,6-12,0)	9,4 (7,3-11,6)	0,59
CD19+ before the Low Dose, cells/ul	19 (0-125)	59 (9-109)	0,47
CD4+ before the Low Dose, cells/ul	829 (528-1040)	696 (614-87)	0,40
Residual RTX concentration at the time of the first LD, mg/L	0,03 (0,00-1,04)	0 (0-0,65)	0,41
Peak concentration of RTX at the time of the first LD, mg/L	318 (275-401)	300 (187-348)	0,21
Percentage of change of IgG at 6 months of first SD cycle	-6% (n = 20)	-8% (n = 4)	0,82
Percentage of change of CD19 at 6 months of first SD cycle	-99% (n = 18)	-90% (n = 4)	0,30
Percentage of change of CD4 at 6 months of first SD cycle	-11% (n = 18)	-14% (n = 4)	0,70
Peak concentration of Rituximab at the time of the first standard cycle, mg/L	348 (261-451) n = 37	330 (272-371) n = 8	0,67
Residual RTX concentration at M6 of the first SD, mg/L	0,72 (0,15-1,59)	0 (0-0,41)	0,065

Except where indicated otherwise values are the median (interquartile range). The number of data corresponds to the number of patients indicated for the corresponding column. In case of difference, the number of data is indicated in brackets in the corresponding cell.

Table 4. Characteristics of patients with severe infections and details of severe infections.

	Age at time of infection, years	Type of RTX regiments at time of infection	Time before infection occurs, years	Time before the switch, years	Number of LD cycles before infection	Cumulative dose of RTX, g	MTX associated	LEF associated	Prednisone dosage, mg/day	DAS-28 CRP	IgG, g/L	CD19, cells/ul	CD4, cells/ul	Time between last cycle and infection, months	
1*	87	LD	4	3	1	13	1	0	0	3,0	6,1	0	223	2	*Pneumocystis.with hospitalisation and discontinuation of treatment
2*	87	LD	4	3	1	13	1	0	0	3,0	6,1	0	223	8	Death following a endocarditis
3	45	LD	4	3	2	14	0	1	0	2,5	9,2	0	1291	3	Death following COVID-19
4	63	LD	9	9	1	25	0	0	0	4,3	10,3	0	739	1	Total knee prosthesis infection with discontinuation of treatment
5	58	LD	7	6	1	23	0	1	0	3,3	7,0	77	594	7	Total knee prosthesis infection
6	72	LD	9	7	2	20	0	0	0	3,0	7,1	110	684	8	Complicated diverticulitis
9**	79	LD	10	8	2	20	1	0	0	2,2	9,9	0	612	2	Hospitalisation for C.difficile colitis
7	81	SD on demand	5	X	X	10	0	0	0	2,3	6,2	135	713	2	Hospitalisation in intensive care for complicated diverticulitis
8	65	SD on demand	14	X	X	38	1	0	5	3,3	13,1	36	736	9	Hospitalisation for COVID-19
9	79	SD on demand	10	7	2	20	1	0	0	2,2	9,9	0	612	2	Hospitalisation for C.difficile colitis
10	68	SD on demand	5	X	X	12	0	0	0	1,7	2,0	0	525	3	HypoIgG 2.0 with recurrent pneumonia leading to discontinuation of treatment
11	77	SD on demand	4	X	X	8	1	0	3	3,4	6,5	11	727	5	Osteoarticular infection (post-operative S.aureus osteitis)
12**	81	SD on demand	8	X	X	18	1	0	0	4,8	16,1	0	559	4	Hospitalisation for bacterial pneumonia
13	71	SD/6 months	3	X	X	8	0	0	3	3,8	6,1	0	1207	8	Death following a bacterial pneumonia
14	79	SD/6 months	6	X	X	19	1	0	0	3,3	9,6	16	895	1	Angiocholitis requiring reanimation

15	69	SD/6 months	3	X	X	8	1	0	5	4,2	6,2	9	303	5	Hospitalisation in intensive care for influenza pneumonia with discontinuation of treatment
16	50	SD/6 months	6	X	X	22	0	0	0	3,1	7,0	0	867	3	Hospitalisation in intensive care for pyelonephritis
17	85	SD/6 months	0	X	X	2	0	1	0	2,9	7,8	43	298	1	Hospitalisation for C.difficile colitis
18	56	SD/6 months	4	X	X	14	1	0	0	3,3	10,4	66	643	1	Acute lithiasis cholecystitis
19	62	SD/6 months	0	X	X	2	1	0	10	3,3	10,4	45	956	7	Osteoarticular infection (S.aureus osteitis of the diabetic foot)
20	61	SD/6 months	1	X	X	4	1	0	0	4,3	17,2	0	626	4	Hospitalisation for bacterial pneumonia
Total	69 (60-78)	X	4 (3-7)	7 (3-8)	1 (1-2)	13 (8-21)	12 (67)	3 (17)	0 (0-3)	3,3 (3,0-3,9)	7,4 (6,2-10,4)	10 (0-69)	699 (551-874)	3 (2-7)	X

Each line corresponds to the occurrence of a severe infection with the characteristics during the last cycle preceding the infection.

There are classified according to the regimen of rituximab when infection occurs.

The last line corresponding to the median (interquartile range) and to the number (%) of the characteristics of this population.

*These 2 infections occurred in the same patient.

**These 2 infections occurred in the same patient. One under standard dose and one after the switch to LD.

MTX = methotrexate. LEF = leflunomide. 1 = treatment associated at time of infection, 0 = treatment not associated at time of infection. LD = low dose. SD = standard dose.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to express our appreciation to all the physicians and patients who have contributed to this study. In particular, we would like to thank Dr Griffoul Isabelle, Dr Chu Dr Miow Lin Delphine, Dr Mammou Saloua, Dr Atlan Lucie, Dr Rene Jessica, Pr Thibault Gilles and Pr Goupille Philippe.

We would also like to thank the immunology and pharmacology departments of our center for carrying out the biological tests.

DISCLOSURES

The authors have declared no conflicts of interest.

REFERENCES

- [1] 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. <https://doi.org/10.1002/art.22025>.
- [2] Edwards JCW, Szczepański L, Szechiński 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;350:2572–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032534>.
- [3] Edwards JCW, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology* 2001;40:205–11. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.2.205>.
- [4] Mariette X, Rouanet S, Sibilia J, Combe B, Le Loët X, Tebib J, et al. Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: a non-inferiority randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1508–14. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203480>.
- [5] Bredemeier M, Campos GG, de Oliveira FK. Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34:1801–5. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2977-z>.
- [6] Henry J, Gottenberg J-E, Rouanet S, Pavy S, Sellam J, Tubach F, et al. Doses of rituximab for retreatment in rheumatoid arthritis: influence on maintenance and risk of serious infection. *Rheumatol Oxf Engl* 2018;57:538–47. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex446>.
- [7] Chandramohan P, Jain A, Antony G, Krishnan N, Shenoy P. Low-dose rituximab protocol in rheumatoid arthritis-outcome and economic impact. *Rheumatol Adv Pract* 2021;5:rkaa077. <https://doi.org/10.1093/rap/rkaa077>.
- [8] Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-Lavialle S, El Mahou S, et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e419–26. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00059-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00059-X).
- [9] Opdam MAA, de Leijer JH, den Broeder N, Thurlings RM, van der Weele W, Nurmohamed MT, et al. Rituximab dose-dependent infection risk in rheumatoid arthritis is not mediated through circulating immunoglobulins, neutrophils or B cells. *Rheumatology* 2023;62:330–4. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac318>.
- [10] Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, 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. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.148759>.

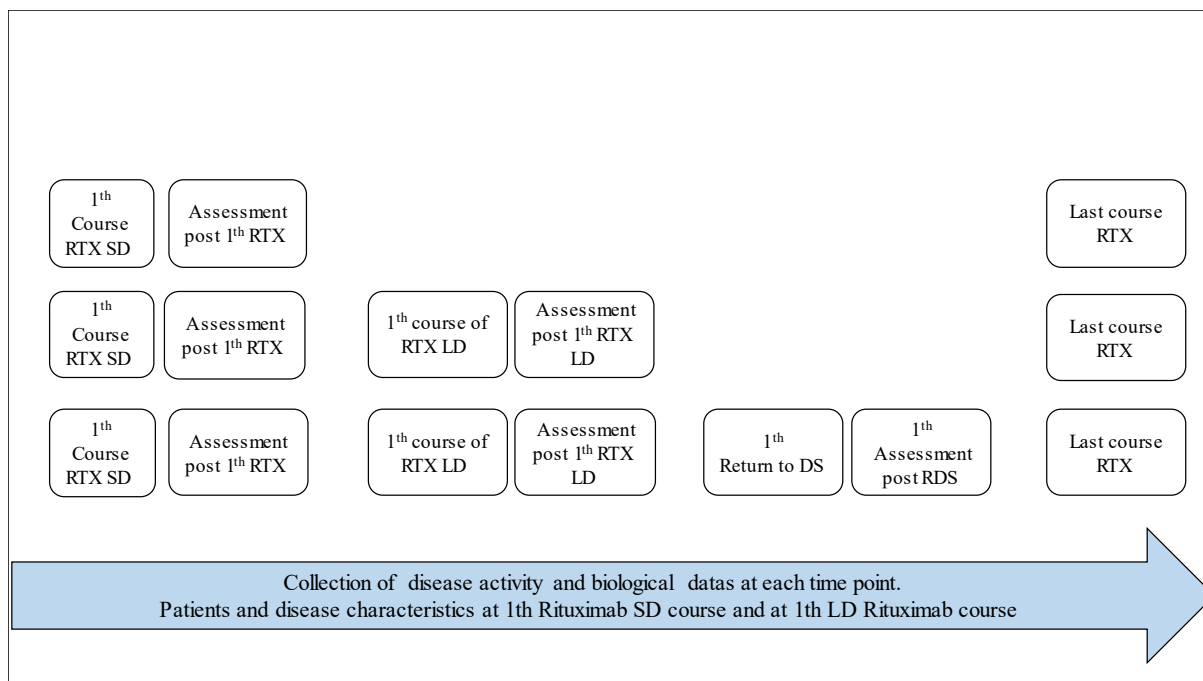
- [11] Sellam J, Rouanet S, Hendel-Chavez H, Abbed K, Sibilia J, Tebib J, et al. Blood memory B cells are disturbed and predict the response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:3692–701. <https://doi.org/10.1002/art.30599>.
- [12] Stradner MH, Dejaco C, Brickmann K, Graninger WB, Brezinschek HP. A combination of cellular biomarkers predicts failure to respond to rituximab in rheumatoid arthritis: a 24-week observational study. *Arthritis Res Ther* 2016;18:190. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1091-1>.
- [13] de Jong TD, Sellam J, Agca R, Vosslander S, Witte BI, Tsang-A-Sjoe M, et al. A multi-parameter response prediction model for rituximab in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2018;85:219–26. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.02.015>.
- [14] Juge P-A, Gazal S, Constantin A, Mariette X, Combe B, Tebib J, et al. Variants of genes implicated in type 1 interferon pathway and B-cell activation modulate the EULAR response to rituximab at 24 weeks in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2017;3:e000448. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000448>.
- [15] Wientjes MHM, Gijzen TMG, den Broeder N, Bloem K, de Vries A, van den Bemt BJJ, et al. Drug levels, anti-drug antibodies and B-cell counts were not predictive of response in rheumatoid arthritis patients on (ultra-)low-dose rituximab. *Rheumatol Oxf Engl* 2022;61:3974–80. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac024>.
- [16] Ghossan R, Tabaa OA, Combier A, Steelandt A, Thomas M, Richard CM, et al. Faut-il maintenir une déplétion lymphocytaire B complète chez des patients traités au long cours par rituximab pour une polyarthrite rhumatoïde ? *Rev Rhum* 2022;89:A73–4. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2022.10.100>.
- [17] Bertias A, Avgoustidis N, Papalopoulos I, Repa A, Kougkas N, Kalogiannaki E, et al. Rheumatoid arthritis patients initiating rituximab with low number of previous bDMARDs failures may effectively reduce rituximab dose and experience fewer serious adverse events than patients on full dose: a 5-year cohort study. *Arthritis Res Ther* 2022;24:132. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02826-6>.
- [18] Blasco H, Lalmanach G, Godat E, Maurel MC, Canepa S, Belghazi M, et al. Evaluation of a peptide ELISA for the detection of rituximab in serum. *J Immunol Methods* 2007;325:127–39. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2007.06.011>.
- [19] England BR, Hersberger D. Management Issues in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Curr Opin Rheumatol* 2020;32:255–63. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000703>.
- [20] Gottenberg J-E, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2625–32. <https://doi.org/10.1002/art.27555>.
- [21] Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis* 2012;71:351–7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200170>.

- [22] 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. <https://doi.org/10.1002/art.21778>.
- [24] Medina F, Plasencia C, Goupille P, Ternant D, Balsa A, Mulleman D. Current Practice for Therapeutic Drug Monitoring of Biopharmaceuticals in Rheumatoid Arthritis. *Ther Drug Monit* 2017;39:364–9. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000421>.
- [25] Couderc M, Gottenberg J-E, Mariette X, Pereira B, Bardin T, Cantagrel A, et al. Influence of gender on response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis: results from the Autoimmunity and Rituximab registry. *Rheumatol Oxf Engl* 2014;53:1788–93. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu176>.
- [26] Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, 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. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201117>.
- [27] Clavel G, Sigaux J, Semerano L. L'obésité, un facteur néfaste dans la polyarthrite rhumatoïde ? *Rev Rhum* 2019;86:219–21. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2019.02.009>.
- [28] Indice de masse corporelle et réponse au rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde | Elsevier Enhanced Reader n.d. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2016.11.004>.
- [29] Truffot A, Gautier-Veyret E, Baillet A, Jourdil J-F, Stanke-Labesque F, Gottenberg J-E. Variability of rituximab and tocilizumab trough concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Fundam Clin Pharmacol* 2021;35:1090–9. <https://doi.org/10.1111/fcp.12662>.
- [30] Bensalem A, Mulleman D, Thibault G, Azzopardi N, Goupille P, Paintaud G, et al. CD4+ count-dependent concentration-effect relationship of rituximab in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:2747–58. <https://doi.org/10.1111/bcp.14102>.
- [31] Mélet J, Mulleman D, Goupille P, Ribourtout B, Watier H, Thibault G. Rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis: association with clinical response. *Arthritis Rheum* 2013;65:2783–90. <https://doi.org/10.1002/art.38107>.
- [32] Piantoni S, Scarsi M, Tincani A, Airò P. Circulating CD4+ T-cell number decreases in rheumatoid patients with clinical response to rituximab. *Rheumatol Int* 2015;35:1571–3. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3295-0>.
- [33] Isvy A, Meunier M, Gobeaux-Chenevier C, Maury E, Wipff J, Job-Deslandre C, et al. Safety of rituximab in rheumatoid arthritis: a long-term prospective single-center study of gammaglobulin concentrations and infections. *Joint Bone Spine* 2012;79:365–9. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.12.004>.
- [34] Lavielle M, Mulleman D, Goupille P, Bahuaud C, Sung HC, Watier H, et al. Repeated decrease of CD4+ T-cell counts in patients with rheumatoid arthritis over multiple cycles of rituximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2016;18:253. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1152-5>.

[35] Verhoef LM, Broeder N den, Thurlings RM, Laan WH van der, Weele W van der, Kok MR, et al. Ultra-low doses of rituximab for continued treatment of rheumatoid arthritis (REDO study): a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol* 2019;1:e145–53. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30066-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30066-9).

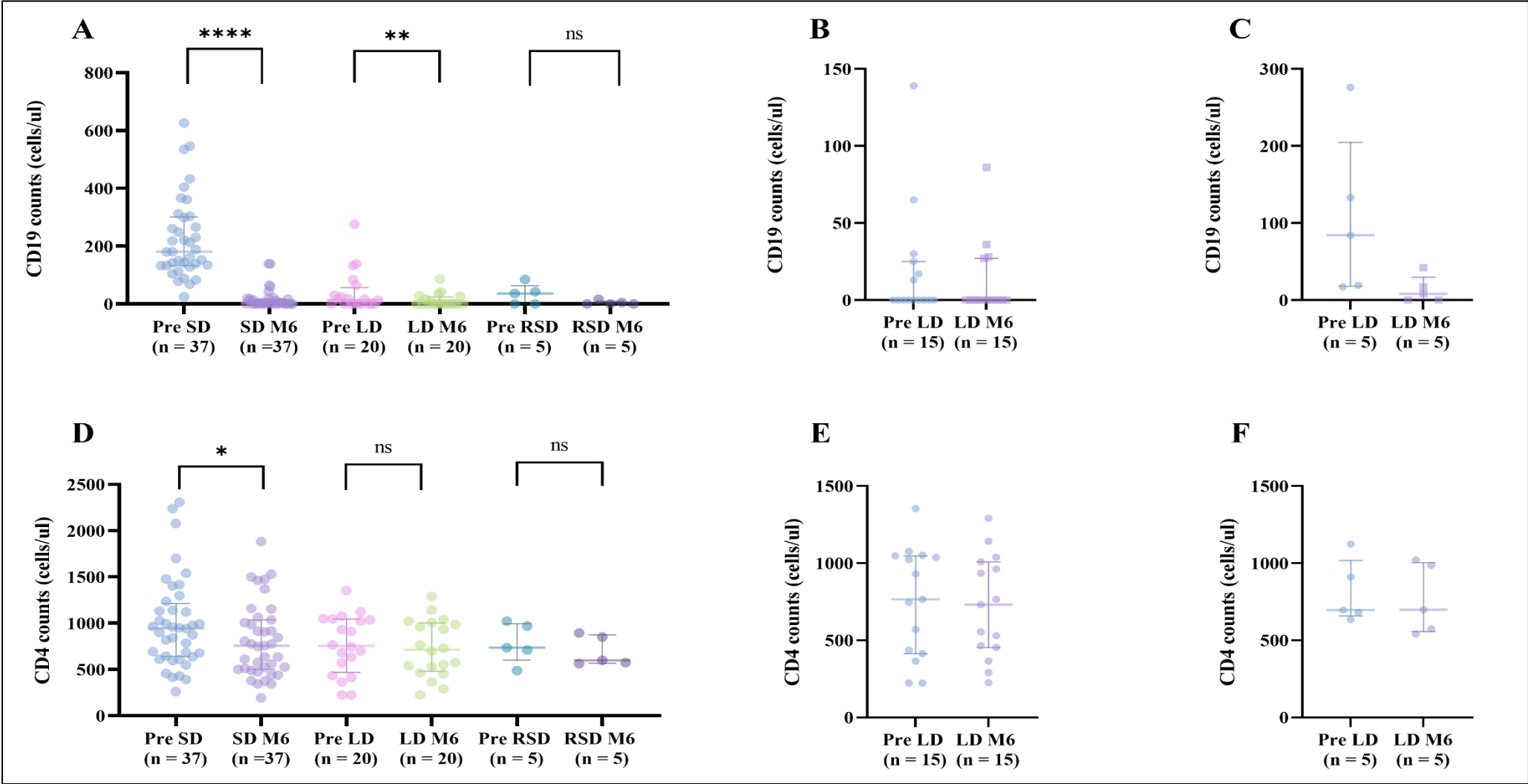
APPENDIX

Figure S1. Explanatory diagram of the data collection according to the different possible changes in treatment regimens.



RTX = Rituximab. SD = Standard Dose. LD = Low Dose. RDS = Return to standard dose.

Figure S2. Changes in lymphocyte count at 6 months as a function of dose and response to Rituximab Low Dose.



Each point corresponds to individual data. The broad line represents the median and the narrow lines the interquartile. A = CD19 count as a function of dose. B = CD19 count under Low Dose in responders. C = CD19 count in non-responders. D = CD4 count according to dose. E = Low Dose CD4 count in responders. F = CD4 count in non responder.

Table S1. Summary of data collection.

Time point	First SD-RTX	Reevaluation	First LD-RTX	Reevaluation and Return to SD-RTX	Reevaluation	Last cycle
Sex	x					
Age	x		x			
Disease duration	x		x			
BMI	x		x			
Hospital follow-up	x		x			
Anti citrullinated protein antibody positive	x					
Rheumatoid factor positive	x					
Radiologic evidence of erosions	x					
Extra-articular manifestations	x					
RA-ILD	x					
Associated vasculitis	x					
Secondary Sjogren's syndrome	x					
Antecedent or associated hemopathy	x					
Previous cDMARDs,	x					
Methotrexate	x					
Leflunomide	x					
Salazopyrine	x					
Plaquenil	x					
Number of previous targeted treatments	x					
Associated cDMARDs	x		x			
Associated prednisone	x		x			
Prednisone dosage	x	x	x	x	x	x
Duration of intercurse	x	x	x	x	x	x
Tender joint count	x	x	x	x	x	x
Swollen joint count	x	x	x	x	x	x
C-reactive protein (CRP), mg/liter	x	x	x	x	x	x
Erythrocyte sedimentation rate (ESR), mm/hour	x	x	x	x	x	x
Disease activity score 28 - CRP	x	x	x	x	x	x
Disease activity score 28 - ESR	x	x	x	x	x	x
Lymphocyte count	x	x	x	x	x	x
IgG concentration	x	x	x	x	x	x
Peak concentration of RTX	x	x	x	x	x	x
Residual concentration of RTX		x	x	x	x	x
Treatment duration						x
Total number of cycles						x
Cumulative dose of RTX						x

x corresponds to the collected data.

Table S2. Characteristics of patients remaining on standard dose but on demand.

	Standard dose on demand (n = 12)
Sex, no.(%) female	12 (100)
Age at start of Rituximab therapy, years	62 (47-68)
Disease duration, years*	8 (5-18)
BMI, kg/m2	25 (22-29)
Hospital follow-up, no (%)	9 (75)
Anti citrullinated protein antibody positive, no.(%)	12 (100)
Rheumatoid factor positive, no.(%)	11 (92)
Radiologic evidence of erosions, no (%)	10 (83)
Extra-articular manifestations, no (%)	4 (33)
RA-ILD	2 (17)
Associated vasculitis	0 (0)
Secondary Sjogren's syndrome	2 (17)
Number of previous targeted treatments	1 (0-2) / (0-4)
N patients with 0 previous ts and/or bDMARDs	3 (25)
N patients with 1 previous ts and/or bDMARDs	6 (50)
N patients with > 1 previous ts and/or bDMARDs	3 (25)
Associated treatments, no (%)	
Associated cDMARDs	6 (50)
Methotrexate	6 (50)
Leflunomide	0 (0)
Prednisone	7 (58)
Prednisone dosage before the first cycle, mg/day	5 (0-10) / (0-15)
Response after the first cycle at standard dose	
Disease activity score 28 - CRP after the first cycle	3,0 (1,8-4,2)
Disease activity score 28 - ESR after the first cycle	2,7 (1,3-4,6)
▲ DAS28-CRP after the first cycle	- 0,3 (-1,5 - 0)
▲ DAS28-VS after the first cycle	- 1,3 (-1,9 - 0,3)
Low disease activity (DAS28VS < 3,2 and/or DAS28CRP <2,9)	6 (50)
Disease remission (DAS28-VS < 2,6 and/or DAS28-CRP < 2,4)	4 (33)
Prednisone dosage after the first cycle, mg/day	1 (0-5) / (0-10)
IgG after the first cycle, g/L	11,3 (8,0-13,1) / (3,7-17,1)
CD19+ after the first cycle, cells/ul	19 (3-86) / (0-478)
CD4+after the first cycle, cells/ul	802 (609-1131) / (203-1464)

Except where indicated otherwise*, values are the median (interquartile range).

Table S3. Evolution of patients returning to Rituximab at standard dose

Patients returning to Rituximab at standard dose with follow up datas available (n = 7)	
DAS 28 - CRP before the return to standard dose	3,5 (2,8-5,5) n = 7
DAS 28 - ESR before the return to standard dose	3,7 (2,4-5,1) n = 5
DAS 28 - CRP after the return to standard dose	3,2 (2,3-3,8) n = 7
DAS 28 - ESR after the return to standard dose	3,7 (1,2-3,9) n = 6
▲ DAS28-CRP after the return to standard dose	- 0,7 (-1,8 - 0,3) n = 7
▲ DAS28-VS after the return to standard dose	- 1,2 (-1,9 - -0,2) n = 4
EULAR response	
Good responders, no (%)	1 (14)
Moderate responders, no (%)	4 (57)
Non responders, no (%)	2 (29)
Response according to the referring rheumatologist	7 (100)

Reassessment at a median of 7 months (interquartile range between 6 and 9 months).

Except where indicated otherwise*, values are the median (interquartile range).

The number of data corresponds to the number of patients indicated for the corresponding column. In case of difference, the number of data is indicated in brackets in the corresponding cell.

DEUXIEME PARTIE :
APPEL A PROJET JEUNE
CHERCHEUR GIRCI-GO 2023
« PROLOD-RA »

Contexte :

Le Rituximab constitue un sujet de recherche depuis plusieurs années pour les équipes de rhumatologie, de pharmacologie et d'immunologie du CHU de Tours.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, une première étude a étudié le comportement des LTCD4 lors de la première cure de rituximab à dose standard a permis de montrer le lien entre l'activité de la maladie et le compte de LTCD4 ; la baisse significative des LTCD4 à 3 et 6 mois après le cycle de Rituximab et l'association significative entre la réponse au Rituximab et la baisse des LTCD4 [46]. Une seconde étude a montré que cette association se répétait de manière cyclique à chaque cure de rituximab [47]. Une troisième étude de PK-PD a été conduite [49]. Les résultats suggèrent que les concentrations sériques de rituximab expliquent en partie la réponse clinique ; la déplétion en LTCD4 explique en partie la réponse clinique au rituximab : la diminution de l'activité de la maladie (DAS28) chez les patients avec déplétion en LTCD4 est deux fois plus importante que chez les patients sans déplétion en LTCD4. Des études ont également été menées sur le Rituximab dans d'autres pathologies notamment les vascularites à ANCA [51]. C'est donc un thème de recherche récurrent pour nos équipes.

On sait aujourd'hui que les protocoles « *Low Dose* » (1000 mg par cycle) sont non inférieurs aux doses inscrites dans la RCP du Rituximab dans cette indication qui est de deux perfusions intraveineuses de 1000 mg à 15 jours d'intervalle par cycle. D'après l'étude REDO [36], malgré l'absence de non-infériorité, il semble possible de continuer à baisser la posologie d'entretien et de maintenir une faible activité de la maladie avec une amélioration de la balance bénéfice risque. Il manque cependant de facteur permettant sélectionner ces patients éligibles à des protocoles dit « *Ultra-Low Dose* ». C'est l'objectif du projet PROLOD-RA : évaluer un modèle pharmacologique PK-PD prédictif de la réponse pour le Rituximab Low Dose afin de mener dans un second temps une étude interventionnelle où la dose des patients seraient stratifiés selon le modèle. Un modèle prédictif de la réponse étudiée pour la dose standard avait été élaborée avec des résultats encourageants (non publié). Le projet a été soumis à l'appel à projet étude jeune chercheur du GIRCI Grand Ouest qui soutient un projet soutenu par un jeune chercheur de la région grand ouest via une bourse unique de 25 000 euros. Le projet soutenu dans le cadre de cette thèse a été retenu par la commission du GIRCI-GO.

Le projet tel qu'il a été soumis est présenté à partir de la page suivante.

“ Prospective validation of a pharmacological biomarker for Low-Dose rituximab in Rheumatoid Arthritis”

“ Prospective validation of a pharmacological biomarker for Low-Dose rituximab in Rheumatoid Arthritis”

« Validation prospective d’un biomarqueur pharmacologique pour le Rituximab Low-Dose dans la polyarthrite rhumatoïde »

Acronyme : **PROLOD-RA**

PROMOTEUR :

CHU de TOURS
2, boulevard Tonnellé 37044 Tours Cedex

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR :

BRUNET Simon
Interne en Rhumatologie
CHRU de Tours 2, boulevard Tonnellé 37044 Tours
Cedex
02 47 47 59 17
simon.brunet@etu.univ-tours.fr

EQUIPE PROJET

<u>Promoteur</u> CHRU de Tours Innovation and Clinical Research Department Adresse : 2, boulevard Tonnellé 37044 Tours Cedex Responsable de la recherche : THAYALAN Aby Tel : E-Mail : a.thayalan@chu-tours.fr	<u>Investigateur-coordonnateur</u> BRUNET Simon Interne en rhumatologie Adresse : 2, boulevard Tonnellé 37044 Tours Cedex Tel : 02 47 47 59 17 E-Mail : simon.brunet@etu.univ-tours.fr
<u>Vigilance des essais cliniques</u> NA	<u>Gestion des données et des statistiques</u> Service de Pharmacologie CHRU de Tours Responsable : TERNANT David E-Mail : d.ternant@chu-tours.fr

TABLE DES MATIERES

TYPLOGIE REGLEMENTAIRE	55
Co-financement	55
Équipes participantes.....	56
RESUME DE L'ETUDE	57
DESCRIPTION DU PROJET.....	63
1. CONTEXTE ET JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE	63
2. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE ET CRITERES D'EVALUATION	69
3. POPULATION ETUDIEE.....	70
4. CONCEPTION ET DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	71
5. ANALYSES STATISTIQUES ET FAISABILITE DE LA RECHERCHE.....	76
6. PROTECTION DES PERSONNES	78
7. GESTION ET SUIVI DES DONNEES	79
8. JUSTIFICATION DES MOYENS DEMANDES	79
9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	80

TYPOLOGIE REGLEMENTAIRE

Recherches interventionnelles comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle au sens de l'article L.1121-1 du code de la santé publique (Jardé 1)	OUI ☐	NON ☒
Recherches interventionnelles ne portant pas sur des médicaments et ne comportant que des risques et des contraintes minimales au sens de l'article L.1121-1 du code de la santé publique (Jardé 2)	OUI ☐	NON ☒
Recherches non interventionnelles au sens de l'article L.1121-1 du code de la santé publique (Jardé 3)	OUI ☒	NON ☐
Hors Loi Jardé (préciser) :		

Co-financement

Le projet a-t-il été présenté à un autre financement	OUI ☐	NON ☒
Si oui préciser le montant de la demande		
Le projet a-t-il obtenu un autre financement	OUI ☒	NON ☐
Identité du ou des co-financeurs s'il y a lieu Nom : Pr GOUPILLE Philippe Adresse : Avenue de la République - 37170 Chambray-lès-Tours	Service de Rhumatologie du CHU de Tours	
Montant du co-financement	20 121,2 euros	

Équipes participantes

A adapter selon le nombre d'équipes participantes

Équipe	Nom	Spécialité	Etablissement de santé	Téléphone / e-mail	Affiliation éventuelle à un organisme de recherche (INSERM CNRS ...)
Équipe 1 (équipe de coordination)	BRUNET Simon	Rhumatologie	CHRU de Tours	simon.brunet@etu.univ-tours.fr	
Equipe 2 (équipe de pharmacologie et de méthodologie)	Dr TERNANT David	Pharmacologie	Service de Pharmacologie CHRU de Tours	d.ternant@chu-tours.fr	
Co-investigateur	CARVAJAL ALEGRIA Guillermo	Rhumatologie	CHRU de Tours	guillermo.carvajal@univ-tours.fr	

RESUME DE L'ETUDE

ACRONYME ET TITRE	PROLOD-RA : “ Prospective validation of a pharmacological biomarker for Low-Dose rituximab in Rheumatoid Arthritis”
N° D’ENREGISTREMENT	JCE23T014
PROMOTEUR	CHU de TOURS 2, boulevard Tonnellé 37044 Tours Cedex
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	BRUNET Simon Interne en Rhumatologie CHRU de Tours 2, boulevard Tonnellé 37044 Tours Cedex 02 47 47 59 17 simon.brunet@etu.univ-tours.fr
CONTEXTE / JUSTIFICATION	Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20, entraînant une déplétion des lymphocyte B, validé dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) depuis 2006. Cependant les doses utilisées initialement (1000 mg 2 fois à 15 jours d'intervalle tous les 6 mois) dérivent de son utilisation en oncohématologie. Le rituximab est associé à un cout et à des risques infectieux non négligeable (VHB, SARS-CoV2, infections opportunistes), c’est pourquoi il existe un intérêt de déterminer la dose minimale efficace pour un patient donné. L’étude SMART, a démontré que la dose de 1000 mg une fois/6mois (dite « Low Dose ») peut être utilisée en entretien chez les patients ayant bien répondu à une première cure à dose complète. Il a été démontré que la diminution à 1000 mg par cure permettait de limiter les couts et les risques infectieux. Plus récemment, des doses d’entretien plus faible de 500, 200 voire 100 mg (dite « ultra-low Dose » [ULD]) ont été évaluées, mais sans parvenir à démontrer leur non-infériorité. Toutefois, 60 à 70% des patients restaient en rémission avec un schéma ULD. La dose d’entretien du Rituximab dans la PR pourrait donc être diminuée chez une proportion non négligeable de patients, mais ces patients restent à identifier. Aucun facteur prédictif associé à la réponse au schéma ULD n’a été identifié à ce jour. Les équipes de rhumatologie et de pharmacologie du CHRU de Tours travaillent depuis plusieurs années sur le rituximab dans la PR et ont identifié des facteurs biologiques et pharmacologiques de réponse à ce traitement en particulier le compte de LTCD4 ainsi qu’un modèle PK-PD montrant un lien entre les concentrations de Rituximab, le

	chiffre de CD4 et la réponse clinique. Cela a permis le développement d'un modèle Bayésien prédictif du DAS 28 CRP à M6 pour un patient donné débutant le Rituximab. Notre hypothèse est que l'utilisation d'un modèle pharmacologique du rituximab dans la PR, développé au CHRU de Tours, pourrait permettre d'identifier les patients candidats à un schéma ULD parmi les patients sous Rituximab Low Dose.
BENEFICES / RISQUES	Nous sélectionnerons dans le cadre de l'étude des patients avec une bonne réponse au Rituximab à dose standard et les diminuerons à 1000 mg par cure tous les 6 mois comme cela est réalisé en soins courant. Les risques sont liés aux prélèvements qui seront uniquement effectués dans le cadre d'un acte diagnostique et/ou thérapeutique. Les patients ne seront pas exposés à un sur risque car les dosages supplémentaires seront réalisés sur des prélèvements sanguins déjà réalisés dans le cadre de soins courants. Les bénéfices à court terme sont de valider, chez les patients sous Rituximab Low Dose, un modèle pharmacologique PK-PD déjà étudié chez des patients sous dose standard. Cela permettrait de réaliser dans un second temps un essai prospectif interventionnel dans le cadre d'un PHRC (incluant une analyse médico-économique) avec allocation de différentes doses de Rituximab aux patients inclus, les doses seraient déterminées en fonction du modèle PK-PD Bayésien. Les objectifs à long terme seraient de pouvoir prescrire des schémas posologiques personnalisés de Rituximab afin d'avoir la meilleure balance bénéfice risque pour un patient donné. Les bénéfices escomptés pour le patient sont donc un moindre risque d'effet indésirable et des venues moins fréquentes en hôpital de jour. Les bénéfices collectifs à long terme seraient une diminution des couts associés au traitement par Rituximab (moins de venues en hôpital de jour, moins de flacons utilisés de Rituximab, moins d'hospitalisation pour des effets indésirables).
OBJECTIF PRINCIPAL	Evaluer la prédiction de la réponse au Rituximab Low Dose à l'aide d'un modèle pharmacologique PK-PD prenant en compte le sexe, la surface corporelle, la concentration d'IgG, les concentrations de Rituximab et la numération de CD4.
CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Performances discriminantes du modèle PK-PD pour prédire la réponse.
OBJECTIFS SECONDAIRES	• Identifier les patients ayant une prédiction de faible niveau d'activité de la polyarthrite rhumatoïde à 12 mois d'un premier cycle de rituximab low-dose

	• Identifier les patients ayant une prédiction de rémission de la polyarthrite rhumatoïde à 12 mois d'un premier cycle de rituximab low-dose. • Identifier des patients en « surtraitement », potentiels candidats à un schéma ULD et définir des groupes de patients stratifiés en fonction de la prédiction de la réponse à différentes doses de Rituximab. • Identifier parmi les répondeurs les patients à risque d'infection sévère. • Identifier les patients ayant une prédiction d'un taux de lymphocytes T CD4+ < 200/mm3 après 12 mois de traitement • Identifier les patients ayant une prédiction d'un taux de lymphocytes T CD4+ < 50/mm3 après 12 mois de traitement • Identifier les patients ayant une prédiction d'un taux de lymphocytes T CD4+ < 200/mm3 après 24 mois de traitement • Identifier les patients ayant une prédiction d'un taux de lymphocytes T CD4+ < 50/mm3 après 24 mois de traitement
CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES	• Pourcentage de patient ayant une prédiction de DAS 28 CRP < 2,9 à 12 mois de la première cure de Rituximab Low Dose • Pourcentage de patient ayant une prédiction de DAS 28 CRP < 2,4 à 12 mois de la première cure de Rituximab Low Dose • Pourcentage de patient ayant une bonne prédiction de réponse au Rituximab LD avec une prédiction de maintien de la réponse à 6 mois sous Rituximab ULD selon le modèle pharmacologique avec séparation en différents groupes : patients avec prédiction de réponse à 500 mg, à 200 mg et à 100 mg. • Pourcentage de patients, parmi ceux ayant une prédiction de bonne réponse, ayant des taux de lymphocytes T CD4 bas (< 500/mm³) et/ou d'immunoglobulines G bas (< 6 g/L) • Pourcentage de patients ayant une prédiction d'un taux de lymphocytes T CD4+ < 200/mm3 après 12 mois de traitement • Pourcentage de patients ayant une prédiction d'un taux de lymphocytes T CD4+ < 50/mm3 après 12 mois de traitement • Pourcentage de patients ayant une prédiction d'un taux de lymphocytes T CD4+ < 200/mm3 après 24 mois de traitement • Pourcentage de patients ayant une prédiction d'un taux de lymphocytes T CD4+ < 50/mm3 après 24 mois de traitement
MÉTHODOLOGIE / SCHEMA D'ÉTUDE	Méthodologie : Etude prospective monocentrique non interventionnelle non contrôlée et sans aveugle. Screening des patients sous Rituximab à dose standard dans notre centre. Réalisation de la perfusion de Rituximab selon les recommandations, avec une prémédication par, 1000 mg de paracétamol, 100 mg de méthylprednisolone et 10 mg de Cétirizine, sauf si contre-indication. L'activité de la maladie sera évaluée à chaque venue à l'aide du « Disease Activity Score in 28 joints » -CRP (DAS 28 CRP).

	Dans le cadre de cette étude nous réaliserons, sur les prélèvements sanguins réalisés de manière courante tous les 3 mois chez ces patients pour la surveillance de l'activité de la maladie et la surveillance de la tolérance du traitement, des dosages supplémentaires avec le phénotypage lymphocytaire et le dosage pondéral des immunoglobulines 3 mois après chaque cure soit à M3 et M9 ; ainsi que la mesure des concentrations résiduelles de Rituximab 3 mois après chaque cure soit à M3 et M9. Définition de la réponse : La réponse persistante au traitement a été définie comme : - Une faible activité de la maladie définie par un DAS28-CRP de 2.90 ou moins, et une rémission par un DAS28-CRP de moins de 2.40. - Et absence de survenue de poussée de la maladie définies par des critères validés : augmentation du DAS28-CRP >1,2, ou >0,6 si DAS28-CRP < 2,9 ; et nécessité de perfusion de rituximab supplémentaire ou d'une perfusion de glucocorticoïdes ou une reprise de corticothérapie quotidienne > 10 mg/jour au cours du suivi. En cas de réponse insuffisante au traitement, l'investigateur aura toute liberté pour la modification du traitement de fond. Déroulement : Visite 1 (M0) : Inclusion du patient dans l'étude Réalisation d'une perfusion de 1000 mg de Rituximab selon le protocole décrit ci-dessus. Recueil des données cliniques (DAS28-CRP, dose de corticoïdes, poussée, donnée de tolérance) Recueil des données biologiques et immunologiques Visite 2 (M3) : Recueil des données cliniques Recueil des données biologiques et immunologiques Recueil des données pharmacologiques Visite 3 (M6) : Réalisation d'une perfusion de 1000 mg de Rituximab selon le protocole du service Recueil des données cliniques Recueil des données biologiques et immunologiques Visite 4 (M9) : Recueil des données cliniques
--	--

	Recueil des données biologiques et immunologiques Recueil des données pharmacologiques Visite 5 (M12) : Recueil des données cliniques Recueil des données biologiques et immunologiques Fin d'étude En cas de réponse insuffisante au traitement, l'investigateur aura toute liberté pour la modification du traitement de fond. Développement du modèle pharmacologique : Adaptation de la modélisation PK-PD actuellement développée dans notre centre à l'aide des données recueillies au cours des 6 mois suivant le premier cycle Low Dose. Les concentrations de rituximab seront décrites à l'aide d'un modèle à 2 compartiments décrit dans une précédente étude [1]. La relation entre la concentration de rituximab, le nombre de CD4+ et le DAS28 sera décrite en trois étapes conformément à l'étude préalablement réalisée dans notre service [2] : description de la relation concentration-nombre de CD4+ ; description de la relation concentration-réponse clinique ; et description de la relation entre la concentration, le nombre de CD4+ et la réponse clinique. Le modèle PK-PD sera ensuite utilisé pour prédire la réponse au deuxième cycle de Rituximab Low Dose.
CRITERES D'INCLUSION	Principaux critères d'inclusion : • Age $\geq$ 18ans • Diagnostic de polyarthrite rhumatoïde respectant les critères ACR/EULAR 2010. • Candidats à un schéma Low-Dose : sous Rituximab à dose standard et ayant une bonne réponse clinique (réponse EULAR bonne ou modérée, ou considéré comme répondeur par le rhumatologue). Aucune durée maximale d'utilisation du rituximab à dose standard n'a été définie. • En cas de co-prescription de csDMARDs (Methotrexate, Leflunomide, Salazopyrine, Plaquenil), la dose devra être stable depuis 3 mois • En cas de co-prescription de corticoïdes, la dose devra être $\leq$ 10 mg/j et stable depuis 3 mois • Capacité de donner son consentement

	<i>Pas d'inclusion de personnes visées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8 et L. 1122-1-2 du code de la santé publique (ex : mineurs, majeurs protégés, etc...).</i>
CRITERES DE NON INCLUSION	Principaux critères de non-inclusion : • Autre traitement biologique ou synthétique ciblé associé • Syndrome de Sjögren ou autre rhumatisme inflammatoire associé • Fibromyalgie ou autre pathologie ayant un impact sur l'évaluation de l'activité de la maladie • Toute maladie hématologique affectant les lymphocytes (en particulier les lymphomes)
NOMBRE DE SUJETS	30
DURÉE DE LA RECHERCHE	30 mois avec 18 mois consacré aux inclusions et 12 mois pour le suivi des patients inclus. Début prévisionnel de l'étude : 01 janvier 2024 Fin des inclusions : 01 aout 2025 Dernière visite prévisionnelle : 01 aout 2026
RETOMBÉES ATTENDUES	L'intérêt principal de notre étude serait de pouvoir identifier des patients répondeurs à des doses plus faibles de Rituximab, et ce à l'aide d'un modèle pharmacologique prenant en compte plusieurs paramètres et notamment les concentrations de rituximab, les LTCD4 et le DAS 28. Cela permettrait de développer par la suite une étude concept prospective interventionnelle dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique. Sur la base du modèle PK-PD, nous stratifierons les patients en différents groupes de doses de Rituximab et évaluerons le maintien de la réponse, afin de confirmer l'intérêt de ce modèle dans la prise en charge des patients sous Rituximab au long cours. L'intérêt serait donc de déterminer un biomarqueur pharmacologique qui permettrait de sélectionner des patients en surtraitement et donc éligibles à une diminution vers un schéma ultra-low dose. Cette approche est innovante car elle propose d'aller plus loin dans la réduction de dose en l'adaptant à chaque patient et elle pourrait permettre une diminution des coûts et des effets indésirables du traitement.

DESCRIPTION DU PROJET

1. CONTEXTE ET JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

1.1. Historique du Rituximab dans la Polyarthrite Rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est maladie auto-immune chronique affectant principalement l'appareil locomoteur mais qui peut également s'accompagner d'atteinte extra-articulaire (atteinte pulmonaire, cutanée ou hématologique par exemple). Il s'agit du rhumatisme inflammatoire chronique d'origine auto-immune le plus fréquent (prévalence en France en 2019 de 0,47% : 0,66% pour les femmes et 0,28% pour les hommes) [3]. Elle est associée à une surmortalité, notamment cardiovasculaire, une **morbidité et une altération importante de la qualité de vie**. Autrefois considérée comme une maladie sévère avec un risque de destruction ostéoarticulaire et d'handicap fonctionnel majeur ainsi qu'associé à une augmentation de la mortalité, le pronostic de la pathologie a aujourd'hui été grandement amélioré grâce à l'avènement des traitements biologiques et autres traitements ciblés ainsi qu'aux stratégies de « treat to target » qui visent à mettre le patient en rémission le plus rapidement possible [4].

Les principaux défis de la prise en charge de la PR relèvent aujourd'hui de la **médecine personnalisée** [5]. En effet, il manque encore de critères fiables pour connaître le traitement ciblé le plus adéquat à prescrire pour un patient donné. De même, pour un patient répondeur à un traitement donné, il serait intéressant de pouvoir définir **un dosage et/ou un rythme d'administration personnalisé, c'est à dire permettant de maintenir la rémission tout en limitant le risque d'effets indésirables, en particulier infectieux**. L'utilisation du Rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde est en un parfait exemple.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie à la physiopathologie complexe faisant intervenir de nombreux éléments du système immunitaire. Différentes études ont montré que le lymphocyte B joue un rôle central entre autres via la production d'auto-anticorps anti-peptides citrullinés et des facteurs rhumatoïdes, mais également par la présentation d'antigène et la costimulation des lymphocytes T helper. Les lymphocytes B participent également à la production de cytokines et chimiokines au sein des synovites entretenant notamment la réaction inflammatoire. Le ciblage de voie de signalisation impliquant le lymphocyte B dans la PR repose donc sur de solides données physiopathologiques.

Le Rituximab est **un anticorps monoclonal chimérique qui cible l'antigène CD20**. Le CD20 est un marqueur de surface spécifique des lymphocytes B exprimé depuis les

précurseurs (pré-B) jusqu'au stade de cellule B mature. Il est absent de la surface des cellules souche hématopoïétiques, des cellules pro-B, et des plasmocytes producteur d'Immunoglobulines. Ainsi, le traitement par rituximab induit une déplétion lymphocytaire B profonde mais n'empêche pas la régénération des cellules B après traitement (la numération des CD19 redevient normale 9 à 12 mois après traitement par le rituximab). Utilisé pour la première fois dans les années 1990 dans la PR par analogie aux hémopathies lymphoïdes [6], le Rituximab a été validé dans cette indication à la dose de 1000 mg à 15 jours d'intervalle tous les 6 mois alors même que la charge lymphocytaire B à dépléter est bien moindre que dans le lymphome.

L'efficacité clinique et structural du Rituximab a été démontré chez des patients naïfs de biothérapie [7] et en échec d'anti TNFa [8]. Après une perfusion, il est nécessaire de répéter régulièrement les perfusions pour maintenir une faible activité de la maladie, les patients répondeurs sont donc amenés à recevoir du Rituximab pendant plusieurs années.

Le rituximab est donc un traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde efficace et utilisé depuis de nombreuses années, mais la posologie proposée par l'autorisation de mise sur le marché n'est probablement pas la plus adaptée pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

1.2. Optimisation des doses de Rituximab

La potentielle toxicité du Rituximab est également bien décrite. Même s'il s'agit d'une biothérapie relativement bien tolérée [9], des cas de réactions aux perfusions sont décrits et **surtout le Rituximab augmente le risque infectieux** [10]. Il est décrit des infections opportunistes avec des cas de pneumocystose [11],[12] ou encore de leuco-encéphalopathie à JC virus [13]. Ce risque infectieux a également été mis en lumière au cours de la pandémie de Covid-19. En effet, le Rituximab figurait parmi les immunosuppresseurs les plus à risques de forme grave et de décès [14]. Certaines études surlignent le fait que le risque infectieux est essentiellement majoré dans les trois premiers mois suivant chaque cure [15]. **Ce surrisque semble diminuer avec la dose [16] [17], cela montre l'intérêt de trouver la dose minimale efficace pour les patients amenés à répéter les cures de Rituximab au long cours.**

Parmi les facteurs de risque d'infection sévère chez les patients PR sous Rituximab on retrouve en particulier l'hypogammaglobulinémie avant et pendant le traitement [15], [18]. Cette hypogammaglobulinémie survient chez environ 43% des patients chez les patients traités par Rituximab au long cours. Le délai moyen de survenue de

l'hypogammaglobulinémie est d'environ 5 ans. Elle associée à un surrisque d'infection sévère. L'utilisation de plus faible dose de Rituximab a montré un moindre impact sur le dosage pondéral des immunoglobulines [19] ce qui renforce à nouveau l'intérêt de trouver la dose minimale efficace.

Outre le fait de limiter les effets indésirables, le développement de stratégie de réduction de dose aurait également un **intérêt médico-économique** [16]. Malgré le fait qu'il ne s'agisse pas d'un biomédicament figurant parmi les plus cher du marché, l'utilisation de d'une dose de 1000 mg par cure permet de diminuer le cout de la perfusion sans compter les économies réalisées sur les prescriptions d'antibiothérapie ainsi que les hospitalisations en soins conventionnels et soins intensifs dans le cadre de complications infectieuses.

Des études ont donc comparé le régime thérapeutique standard à des **schémas dit « Low Dose »** (1000 mg par cure : 1000 mg en une fois ou 500 mg 2 fois à 15 jours d'intervalle). Il a été démontré que pour la première cure, le schéma « dose standard » semblait légèrement supérieur pour atteindre la rémission et pour prévenir la progression structurale (différence statistiquement significative mais qui semble par ailleurs peu cliniquement pertinente) [20],[21]. **En revanche, pour les patients répondeurs à une première cure, plusieurs études ont démontré la non-infériorité du schéma « Low Dose » (LD) en traitement d'entretien, avec en revanche un moindre cout, moins d'effet indésirable secondaire à la perfusion et moins d'effet indésirable infectieux** [22]. C'est une attitude aujourd'hui adoptée dans la plupart des services de rhumatologie, diminuer les cures à 1000 mg par cycle après une bonne réponse à un premier cycle à dose standard.

Des cas cliniques ont rapporté une efficacité de doses de 500 voire 200 mg [23] [24]. Il semble donc que la dose de 1000 mg ne soit pas encore la dose minimale efficace dans la PR. En 2019 l'étude REDO a été publié [25]. Il s'agissait d'un essai randomisé de non-infériorité qui visait à comparer, chez des patients répondeurs aux Rituximab, trois régimes de dose : 1000 mg (n=28), 500 mg (n= 58) et 200 mg (n=54). L'étude n'a pas pu démontrer la non-infériorité, notamment en raison d'une puissance trop faible. **Il semblerait tout de même que des doses plus faibles permettent de maintenir un certain nombre de patients avec un faible niveau d'activité de la maladie** (60 et 72 % de patients en rémission ou avec un faible niveau d'activité de la maladie à 6 mois sous 500mg/cure respectivement; 67 % et 81 % de patients en rémission ou avec un faible niveau d'activité de la maladie à 6 mois sous 200 mg/cure respectivement) **avec encore une fois une amélioration de la balance bénéfice risque** [17]. Il reste à définir ces patients éligibles à des schémas de Rituximab dit « Ultra

Low Dose » (ULD). Il est à noter qu'une étude ancillaire du protocole REDO n'a pas permis de mettre en évidence de facteur prédictif de la réponse au Rituximab ULD parmi la numération lymphocytaire B, les concentrations de Rituximab ou encore la présence ou non d'anticorps anti Rituximab [26].

Les doses de rituximab utilisées en entretien ont donc été diminuées à 1000 mg tous les 6 mois, mais une diminution à des doses plus faibles semble possible chez certains patients. Toutefois, il n'y a pas de moyen fiable pour identifier ces patients.

1.3. Facteurs associés à la réponse au Rituximab

Plusieurs facteurs ont été associés à la réponse au Rituximab sans qu'un modèle prédictif de la réponse au Rituximab puisse être utilisé en pratique clinique. Il semblerait que le Rituximab soit plus efficace chez les patients présentant des auto-anticorps anti CCP et des facteurs rhumatoïdes [27], un faible nombre de biothérapie antérieur [28], du méthotrexate associé, un faible nombre de plasmablastes sanguins et synoviaux avant traitement [29] [30], une faible signature interféron [31] ou encore une polymorphisme du gène codant pour BAFF [32]. Il a été montré que la dose standard permet d'obtenir une déplétion lymphocytaire B périphérique profonde sur les techniques de cytométrie de flux conventionnelle chez la majorité des patients [33]. De manière similaire, les patients traités par Rituximab Low Dose tous les 6 mois maintiennent une déplétion lymphocytaire B marquée. Seulement, le maintien d'une déplétion lymphocytaire complète au long cours n'améliore pas le maintien thérapeutique quel que soit la dose [34] [26] [35].

L'équipe de Rhumatologie, d'Immunologie et de Pharmacologie du CHRU de Tours a réalisé plusieurs études sur l'association entre la réponse au rituximab et les Lymphocytes T CD4 (LTCD4) [36] [37]. En effet, il a été démontré que le nombre moyen de lymphocytes T CD4⁺ était supérieur à la limite supérieure de la plage de référence au début de l'étude et avant chaque cycle de RTX. Ce résultat indique que l'homéostasie des cellules T CD4⁺ était perturbée avant le traitement par RTX et lorsque les patients cessent de répondre. Ce chiffre de LTCD4 diminuaient significativement à 3 mois puis remontait progressivement à 6 mois, et ce à chaque cure. On observait même chez certains patients une diminution du nombre de CD4 en dessous du seuil de 200/mm³ à 3 mois. La diminution des LT CD4⁺ pourrait s'expliquer par une diminution de la présentation de l'antigène et de la co-stimulation associée à la coopération des LT avec les LB.

Il existait une association avec la réponse : à 24 semaines, la diminution du nombre LTCD4 était significativement plus importante chez les répondeurs modérés (43 % en moyenne) et les bons répondeurs (47 % en moyenne) que chez les non-répondeurs (7 % en moyenne).

Ces observations se répétaient à chaque cycle pour les patients sous Rituximab au long cours. Cette association entre la diminution des LT CD4+ induite par le rituximab et l'amélioration clinique des patients atteints de PR a également été observée par la dans une étude monocentrique italienne [38]. **Le nombre de lymphocytes T CD4+ pourrait donc être un biomarqueur pertinent de la réponse au rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde.**

De plus, comme nous l'avons dit précédemment, il existe un surrisque infectieux les premiers mois suivant les cures de Rituximab. Ce surrisque infectieux ne semble pas lié uniquement à la déplétion lymphocytaire B [17]. En outre, des cas de patients atteints de PR sous Rituximab développant des infections opportunistes en conjonction avec une déplétion des lymphocytes T CD4+ ont été publiés [12], [39]. On pourrait penser que ce surrisque infectieux serait en partie lié à la déplétion des LTCD4 survenant dans les 3 premiers mois. Ces LTCD4 pourrait donc constituer un marqueur de l'efficacité mais également du risque infectieux sous Rituximab.

La physiopathologie complexe de la PR ainsi que du mécanisme d'action du Rituximab dans cette indication, rendent illusoire l'espoir de trouver un unique marqueur fiable pour prédire la réponse au Rituximab en fonction de la dose. Nous proposons donc de créer un modèle prenant en compte plusieurs paramètres (tout en restant réalisable en pratique quotidienne) afin de réussir à prédire la réponse à une dose plus faible. C'est tout l'intérêt des modèles pharmacologiques de permettre de prendre en compte plusieurs marqueurs tout en leur donnant une pondération.

Nos équipes ont dans cette optique réalisé une étude **de Pharmacocinétique- Pharmacodynamique (PK-PD) utilisant un modèle pharmacologique à 2 compartiments par une approche de population montrant un lien, pour le Rituximab à dose standard, entre les concentrations de Rituximab, la numération de LTCD4 et la réponse clinique évalué par le DAS 28** [2]. Les données de 52 patients ayant débuté du Rituximab à dose standard ont été analysées rétrospectivement. Ce modèle a montré que la diminution du DAS28 était doublée en présence de déplétion des CD4+ comparé à son absence, et que les diminutions de CD4+ et de DAS28 n'étaient associées ni à la profondeur ni à la durée de la lymphopénie B. Enfin, malgré un mécanisme d'action complexe, des concentrations de rituximab plus élevées étaient associées à une meilleure réponse clinique.

A noter, la pharmacocinétique du Rituximab était modifiée par certains facteurs de variabilité dont la concentration d'IgG endogènes, la surface corporelle et le sexe à l'origine de modification de la réponse clinique.

Le modèle a montré une **bonne valeur prédictive de l'évolution de la relation concentration-effet** sur des données rétrospectives de patients sous Rituximab à dose standard et Low Dose (résultats non publiés pour le moment).

1.4. Hypothèse avancée et retombées attendues

Notre hypothèse est que l'utilisation de ce modèle pharmacologique du rituximab dans la PR, développé au CHRU de Tours, une fois optimisé, pourrait permettre d'identifier les patients ayant une prédiction de faible activité de la maladie ou de rémission à long terme ainsi que les patients qui risqueraient de développer une lymphopénie CD4 trop profonde ou une hypogammaglobulinémie.

Ces patients seraient donc de bons candidats à un schéma ULD. **Cette approche est innovante car le « therapeutic drug monitoring » n'a jamais été appliqué au Rituximab en rhumatologie et pourrait permettre une diminution des coûts et des effets indésirables du traitement.**

Les retombées attendues à moyen terme sont d'identifier les patients susceptibles de répondre à des schémas de Rituximab ULD **afin de développer une étude interventionnelle dans le cadre d'un PHRC en affectant les patients répondeurs au schéma LD à différents schémas ULD de Rituximab, et ce à l'aide de notre modèle pharmacologique (modèle PK-PD)** afin de confirmer l'intérêt de notre modèle dans la prise en charge des patients sous Rituximab au long cours.

Les retombées attendues à long terme seraient de pouvoir définir un **schéma posologique personnalisé de Rituximab** en entretien afin de limiter les effets secondaires et les coûts liés au traitement.

2. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE ET CRITERES D'EVALUATION

2.1. OBJECTIF ET CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

Objectif Principal : Evaluer la prédiction de la réponse au Rituximab Low Dose à l'aide d'un modèle pharmacologique PK-PD prenant en compte le sexe, la surface corporelle, la concentration d'IgG, les concentrations de Rituximab et la numération de CD4.

Critère d'évaluation principal : Performances discriminantes du modèle PK-PD pour prédire la réponse.

2.2. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

Objectif secondaire :

- 1) Identifier les patients ayant une prédiction de faible niveau d'activité de la polyarthrite rhumatoïde à 12 mois d'un premier cycle de rituximab low-dose
- 2) Identifier les patients ayant une prédiction de rémission de la polyarthrite rhumatoïde à 12 mois d'un premier cycle de rituximab low-dose
- 3) Identifier des patients en « surtraitement », potentiels candidats à un schéma ULD et définir des groupes de patients stratifiés en fonction de la prédiction de la réponse à différentes doses de Rituximab.
- 4) Identifier parmi les répondeurs les patients à risque d'infection sévère.
- 5) Identifier les patients ayant une prédiction d'un taux de lymphocytes T CD4+ < 200/mm³ après 12 mois de traitement
- 6) Identifier les patients ayant une prédiction d'un taux de lymphocytes T CD4+ < 50/mm³ après 12 mois de traitement
- 7) Identifier les patients ayant une prédiction d'un taux de lymphocytes T CD4+ < 200/mm³ après 24 mois de traitement
- 8) Identifier les patients ayant une prédiction d'un taux de lymphocytes T CD4+ < 50/mm³ après 24 mois de traitement

Critère d'évaluation secondaire :

- 1) Pourcentage de patient ayant une prédiction de DAS 28 CRP < 2,9 à 12 mois de la première cure de Rituximab Low Dose
- 2) Pourcentage de patient ayant une prédiction de DAS 28 CRP < 2,4 à 12 à 12 mois de la première cure de Rituximab Low Dose

- 3) Pourcentage de patient ayant une bonne prédiction de réponse au Rituximab LD avec une prédiction de maintien de la réponse à 6 mois sous Rituximab ULD selon le modèle pharmacologique avec séparation en différents groupes : patients avec prédiction de réponse à 500 mg, à 200 mg et à 100 mg.
- 4) Pourcentage de patients, parmi ceux ayant une prédiction de bonne réponse, ayant des taux de lymphocytes T CD4 bas ($< 500/\text{mm}^3$) et/ou d'immunoglobulines G bas ($< 6 \text{ g/L}$)
- 5) Pourcentage de patients ayant une prédiction d'un taux de lymphocytes T CD4+ $< 200/\text{mm}^3$ après 12 mois de traitement
- 6) Pourcentage de patients ayant une prédiction d'un taux de lymphocytes T CD4+ $< 50/\text{mm}^3$ après 12 mois de traitement
- 7) Pourcentage de patients ayant une prédiction d'un taux de lymphocytes T CD4+ $< 200/\text{mm}^3$ après 24 mois de traitement
- 8) Pourcentage de patients ayant une prédiction d'un taux de lymphocytes T CD4+ $< 50/\text{mm}^3$ après 24 mois de traitement

3. POPULATION ETUDIEE

3.1. CRITERES D'INCLUSION

- Age ≥ 18 ans
- Diagnostic de polyarthrite rhumatoïde respectant les critères ACR/EULAR 2010. (Annexe 1)
- Candidats à un schéma Low-Dose : sous Rituximab à dose standard et ayant une bonne réponse clinique (réponse EULAR bonne ou modérée ou considéré comme répondeur par le rhumatologue). Aucune durée maximale d'utilisation du rituximab à dose standard n'a été définie. Du fait de l'abandon progressif de la VS, nous utiliserons le DAS 28-CRP pour évaluer de l'activité de la maladie. Nous utiliserons les seuils proposés par l'EULAR pour le DAS 28 VS (Annexe 2). Cependant plusieurs études ont montré qu'il serait nécessaire de définir des seuils adaptés au DAS 28-CRP car il existe un risque de sous-estimation de l'activité de la PR. De ce fait c'est avant tout le clinicien qui définit si le patient est ou non répondeur.
- En cas de co-prescription de csDMARDs (Methotrexate, Leflunomide, Salazopyrine, Plaquenil), la dose devra être stable depuis 3 mois.
- En cas de co-prescription de corticoïdes, la dose devra être $\leq 10 \text{ mg/j}$ et stable depuis 3 mois

- Capacité de donner son consentement

Pas d'inclusion de personnes visées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8 et L. 1122-1-2 du code de la santé publique (ex : mineurs, majeurs protégés, etc...).

3.2. CRITERES DE NON-INCLUSION

- Autre traitement de fond ciblé associé
- Syndrome de Sjögren ou autre rhumatisme inflammatoire associé
- Fibromyalgie ou autre pathologie ayant un impact sur l'évaluation de l'activité de la maladie
- Toute maladie hématologique affectant les lymphocytes (leucémie lymphoïde chronique, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, lymphome lymphoplasmocytaire, lymphome T)

4. CONCEPTION ET DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

4.1. METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

Etude prospective, monocentrique, non interventionnelle RIPH3 à risque mineur pour le patient car elle nécessite principalement l'analyse de dosages biologiques réalisables sur un reliquat de ponction sanguine réalisée dans le cadre du soin courant.

4.2. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Méthodologie :

Réalisation des perfusions de Rituximab à la dose de 1000 mg selon un protocole communément admis, avec une prémédication par 1000 mg de paracétamol, 100 mg de méthylprednisolone et 10 mg de Cétirizine, sauf si contre-indication.

Les concentrations de rituximab seront mesurées à l'aide d'une technique ELISA validée dans le service de pharmacologie médicale du CHRU de Tours [40]. Dans le cadre de cette étude, nous recueillerons uniquement les dosages résiduels de Rituximab 3 mois après chaque perfusion soit à M3 et M9. En effet, le dosage à 6 mois de la cure ainsi que les mesures au pic ne sont pas associées à la réponse et à la déplétion lymphocytaire B et ne sont pas nécessaire au fonctionnement du modèle.

Le phénotypage des lymphocytes sera réalisé selon une procédure standard sans lavage du sang total en utilisant une station de travail PrepPlus et TQ-Prep ou une station de travail

FP1000 (Beckman Coulter) et un cytomètre en flux Epics XL-MCL ou un cytomètre en flux Navios (Beckman Coulter) [36].

L'activité de la maladie sera évaluée à chaque venue à l'aide du « Disease Activity Score in 28 joints » -CRP (DAS 28 CRP). Le DAS 28 tient compte du nombre d'articulations douloureuses (NAD) et d'articulations gonflées (NAG) sur les 28 sites articulaires proposés par l'EULAR, de la valeur de la protéine C réactive et de l'appréciation globale du patient sur une échelle visuelle analogique de 100 millimètres.

Définition de la réponse :

Afin de pouvoir être comparable aux résultats des études précédentes sur le Rituximab ULD, nous avons choisi de seuils de DAS 28 CRP proposé par de récentes études et repris par l'étude REDO [41] [42] [25].

La réponse persistante au traitement a été définie comme :

- Une faible activité de la maladie définie par un DAS28-CRP de 2.90 ou moins, et une rémission par un DAS28-CRP de moins de 2.40.
- Et absence de survenue de poussée de la maladie définies par des critères validés : augmentation du DAS28-CRP $>1,2$, ou $>0,6$ si DAS28-CRP $< 2,9$; et nécessité de perfusion de rituximab supplémentaire ou d'une perfusion de glucocorticoïdes ou une reprise de corticothérapie quotidienne > 10 mg/jour au cours du suivi.

En cas de réponse insuffisante au traitement, l'investigateur aura toute liberté pour la modification du traitement de fond.

Déroulement :

Les patients seront recrutés par les médecins du service de rhumatologie au CHU de Tours soit lors de consultation, soit au cours d'une hospitalisation de jour ou conventionnelle. Avant le début de l'essai, l'investigateur contactera les sujets potentiels et les invitera à participer à l'étude. L'investigateur expliquera la nature de l'étude de telle manière que le sujet connaîtra ses droits et responsabilités ainsi que les risques et bénéfices potentiels. L'investigateur s'assurera que les participants potentiels sont éligibles au regard des critères d'éligibilité.

Le consentement éclairé sera obtenu avant que toute procédure spécifique à l'étude soit réalisée. Conformément aux BPC, avant de recueillir le consentement éclairé, le sujet ou les parents/représentants légaux du sujet sera/seront informé(s) de tous les aspects de l'étude qui sont importants et pertinents afin de prendre sa/leur décision pour participer. Il/ils aura/auront

également un délai de réflexion suffisant et l'opportunité de poser les questions qu'il(s) souhaite(nt). Le processus de recueil sera documenté dans le dossier médical du participant.

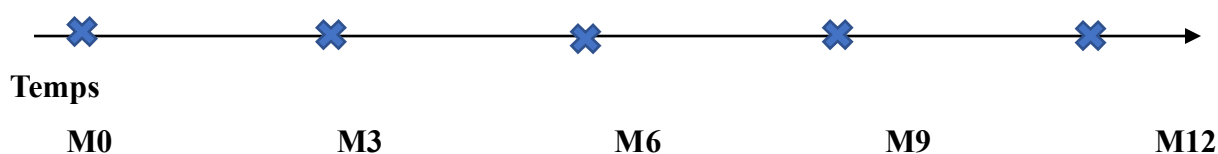
Recueil des caractéristiques patients et des caractéristiques de la maladie lors de l'inclusion à savoir : âge, sexe, date de début de la maladie, présence d'anticorps anti-CCP au diagnostic, présence de facteur rhumatoïde (FR) au diagnostic, caractère érosif ou non de la polyarthrite, nombre de cDMARDs, bDMARS et tsDMARDs avec détails concernant les molécules antérieures, traitement associé par csDMARDS (Méthotrexate, Leflunomide, Plaquenil, Salazopyrine), corticothérapie associée et à quel dose, date de début de rituximab, nombre de cure standard de Rituximab, date de la dernière cure de Rituximab.

Suivi standard des PR sous Rituximab avec le recueil du DAS-28 CRP à chaque visite, mesure du poids, de la taille et calcul de la surface corporelle, biologie standard avec dosage de la CRP à chaque visite, réalisation de l'immunophénotypage lymphocytaire et du dosage pondéral des immunoglobulines avant chaque cure de Rituximab.

Dans le cadre de cette étude nous réaliserons, sur les prélèvements sanguins réalisés de manière courante tous les 3 mois chez ces patients pour la surveillance de l'activité de la maladie et la surveillance de la tolérance du traitement, des dosages supplémentaires avec le phénotypage lymphocytaire et le dosage pondéral des immunoglobulines 3 mois après chaque cure soit à M3 et M9 ; ainsi que la mesure des concentration résiduelles de Rituximab 3 mois après chaque cure soit à M3 et M9.

Les analyses biologiques réalisées à M0, M6 et M12 seront réalisées dans le cadre de la routine hospitalière de même pour les biologies standard à M3 et M9 tandis que les résiduelles de Rituximab, le phénotypage lymphocytaire et le dosage pondéral des immunoglobulines à M3 et M9 ne relèvent pas du soin courant et seront pris en charge par le CRB-T et envoyés en fin d'étude à Tours.

Nombre et contenu des visites :



Visite 1 : J-15 à J0.

- Vérification des critères d'inclusion et non-inclusion par le médecin évaluateur de rhumatologie
- Explication de l'étude au patient par le médecin évaluateur de rhumatologie
- Signature du consentement par le patient et le médecin évaluateur de rhumatologie
- Recueil des caractéristiques patient et de la maladie, recueil de l'activité de la maladie et des données biologiques et immunologiques
- Réalisation de la première cure de Rituximab LD (1000 mg 1 fois).

Visite 2 : à 3 mois (M3).

- Recueil de l'activité de la maladie et des données biologiques pharmacologiques et immunologiques.

Visite 3 : à 6 mois (M6).

- Recueil de l'activité de la maladie et des données biologiques et immunologiques.
- Réalisation de la cure de Rituximab LD.

Visite 4 : à 9 mois (M9).

- Recueil de l'activité de la maladie et des données biologiques pharmacologiques et immunologiques.

Visite 5 : à 12 mois (M12).

- Recueil de l'activité de la maladie et des données biologiques et immunologiques.
- Fin de l'étude.

Tableau récapitulatif des visites :

Visites au cours de l'étude (Mois)	M0 : perfusion	M3	M6 : perfusion	M9	M12 : perfusion
Vérification des critères d'inclusion et d'exclusion	x				
Recueil du consentement	x				
Recueil des caractéristiques patients	x				

Poids	x	x	x	x	x
Taille	x	x	x	x	x
Surface corporelle	x	x	x	x	x
Dose de Prednisone	x	x	x	x	x
EVA maladie	x	x	x	x	x
NAD	x	x	x	x	x
NAG	x	x	x	x	x
CRP	x	x	x	x	x
DAS 28 CRP	x	x	x	x	x
Albumine	x	x	x	x	x
Phénotypage lymphocytaire	x	x	x	x	x
LBCD19	x	x	x	x	x
LTCD4	x	x	x	x	x
Electrophorèse des protéines sériques	x	x	x	x	x
IgM	x	x	x	x	x
IgG	x	x	x	x	x
IgA	x	x	x	x	x
Dosage résiduel RTX		x		x	

Les croix en gras indiquent les éléments ne rentrant pas dans le soin courant.

4.3. DUREE DE LA RECHERCHE

30 mois avec 18 mois consacré aux inclusions et 12 mois pour le suivi des patients inclus.

4.4. CALENDRIER DE LA RECHERCHE

Début prévisionnel de l'étude : 01 janvier 2024.

Fin des inclusions : 01 aout 2025

Dernière visite prévisionnelle : 01 aout 2026

Durée de traitement des données et rapport : 6 mois

Durée totale de l'étude : Environ 36 mois (fin prévisionnelle de l'étude : fin 2026)

CF annexe planning prévisionnel théorique de l'étude.

5. ANALYSES STATISTIQUES ET FAISABILITE DE LA RECHERCHE

5.1. ANALYSE STATISTIQUE

Population d'analyse :

Le diagramme de flux des patients sera réalisé et décrit dans le rapport d'étude. Les motifs de sorties d'étude seront rapportés.

Description de l'échantillon à l'inclusion : une première analyse sera effectuée dans le but de décrire les caractéristiques des patients à l'inclusion. Les variables quantitatives seront décrites par leur effectif, moyenne et écart type ou médiane, quartiles 1 et 3 et valeurs extrêmes (minimum et maximum) en fonction de leur répartition. Les données manquantes seront signalées. Il n'y a pas de stratégie de prise en charge des données manquantes prévues, mais le caractère monocentrique et le nombre raisonnable de patients devraient permettre de limiter le nombre de données manquantes. Les variables qualitatives seront décrites par leur effectif et pourcentage.

Une description des écarts au protocole qui pourrait être à l'origine de biais potentiels dans l'interprétation des résultats sera réalisée et leurs motifs seront analysés.

Plan statistique :

Adaptation de la modélisation PK-PD actuellement développée dans notre centre à l'aide des données recueillies au cours des 6 mois suivant le premier cycle Low Dose.

Les concentrations de rituximab seront décrites à l'aide d'un modèle à 2 compartiments décrit dans une précédente étude [1].

La relation entre la concentration de rituximab, le nombre de CD4+ et le DAS28 sera décrite en trois étapes conformément à l'étude préalablement réalisée dans notre service [2] : description de la relation concentration-nombre de CD4+ ; description de la relation concentration-réponse clinique ; et description de la relation entre la concentration, le nombre de CD4+ et la réponse clinique.

Analyse du critère de jugement principal :

Le modèle PK-PD sera ensuite utilisé pour prédire la réponse au deuxième cycle de Rituximab Low Dose.

Nous calculerons la différence absolue moyenne entre les DAS 28 mesuré et estimés.

Le DAS 28-CRP à M9 et M12 estimé à l'aide du modèle et le DAS 28-CRP mesuré à M9 et M12 seront comparés par étude de leur corrélation et calcul du coefficient de détermination (R^2) et de l'erreur quadratique moyenne (RMSE) et par un graphique de Bland-Altman.

Analyse des critères de jugement secondaire :

Il sera décrit les pourcentages de patient ayant une prédiction de DAS 28 CRP $< 2,9$ et $< 2,4$ à 12 mois de la première cure de Rituximab Low Dose.

Parmi les patients ayant une bonne prédiction de réponse au Rituximab LD, nous évaluerons le pourcentage de patient avec une prédiction de maintien de la réponse à 6 mois sous Rituximab ULD selon le modèle pharmacologique avec une démarche hiérarchisée en fonction de la dose : en cas de prédiction de bonne réponse à 500 mg, il sera possible de prédire la réponse à 200 mg. En cas de prédiction de bonne réponse à 200 mg, il sera alors possible de prédire la réponse à 100 mg. En cas de prédiction de non-réponse, la prédiction du DAS 28-CRP pour des doses plus faibles ne sera pas réalisée.

Les caractéristiques des patients répondeurs et non répondeurs au Rituximab Ultra Low Dose selon le modèle seront comparées. Les variables continues et qualitatives des deux groupes seront comparées à l'aide du test de Mann-Whitney et du test exact de Fisher, respectivement. Ces tests seront bilatéraux, avec $\alpha = 0,05$.

Enfin, il sera également décrit les pourcentages de patients répondeurs au Rituximab Low Dose avec des LTCD4 $< 500/\text{mm}^3$ et/ou des IgG $< 6\text{g/L}$ ainsi que les pourcentages de patients avec des prédiction de CD4 $< 200/\text{mm}^3$ et $< 50/\text{mm}^3$ à 12 et 24 mois.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.

Ces analyses seront réalisées à l'aide du logiciel R studio.

5.2. FAISABILITE DE LA RECHERCHE

Potentiel de recrutement :

Le service de rhumatologie du CHU de Tours, par ses activités d'hospitalisation complète et de jour draine un large territoire avec un nombre conséquent de patient suivi pour un rhumatisme inflammatoire chronique. Dans le cadre d'un travail de thèse avec recueil rétrospectif des données des patients sous Rituximab dans notre centre, 40 patients ont reçu du Rituximab à dose standard au cours de l'année 2021 dont 20 ont débuté un traitement par Rituximab. En considérant que ce nombre de nouveaux patients par an est constant, nous espérons, en 18 mois, inclure 15 patients sur 30 ayant récemment débuté le Rituximab à dose standard, et inclure 15 patients parmi les sous dose standard au long cours dans notre centre.

Expertise :

La faisabilité de cette étude repose également sur l'expertise des équipes d'Immunologie et de Pharmacologie de notre centre dans la réalisation des phénotypage lymphocytaire ainsi que pour le dosage sérique du Rituximab, ce qui permettra de faciliter le transport des prélèvements et la réalisation des différentes analyses. Enfin, nous avons la compétence pharmacologique du Dr David Ternant [43] [44] [2] [45] qui a déjà travaillé sur le modèle PK-PD précédent pour le Rituximab à dose standard et qui a développé un modèle bayésien prédictif de la réponse. Il s'agit donc d'un thème de recherche récurrent pour nos services.

6. PROTECTION DES PERSONNES

6.1. BENEFICES

Les bénéfices pour les personnes se prêtant à l'étude sont un maintien de la réponse avec un moindre risque d'effet secondaire, des moins venues fréquentes pour les perfusions.

6.2. RISQUES

Les risques sont liés aux prélèvements qui seront uniquement effectués dans le cadre d'un acte diagnostique et/ou thérapeutique. Les patients ne seront pas exposés à un sur risque car les prélèvements seront réalisés dans le cadre de soins courants. Les prélèvements veineux seront réalisés au cours d'une hospitalisation ou d'une consultation au moment où d'autres analyses sont nécessaires ou de la pose d'un cathéter. Ils exposent au risque de douleur et d'hématome au point de prélèvement, et malaise vagal dans de rare cas. Pour le préleveur, il existe un faible risque de piqûre avec risque de contamination par virus de l'Hépatite B, Hépatite C ou VIH (accident d'exposition à un risque viral - AEV).

Le risque auquel s'expose la personne est le moindre contrôle de la maladie, la survenue de poussée. Cependant, il est à noter qu'il s'agit de la conduite recommandée par les experts pour les patients répondeurs avec une efficacité similaire entre les 2 régimes de doses d'après les études. Le risque est donc considéré minime pour le patient.

6.3. GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES

La recherche sera conduite dans le respect de la réglementation française en vigueur, notamment les dispositions relatives aux recherches impliquant la personne humaine : loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine et ses

décrets d'application (Décret N°2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine, Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine). Concernant la vigilance du projet, les responsabilités de l'investigateur et du promoteur, la déclaration des événements indésirables graves, les rapports annuels de sécurité seront suivis et réalisés en accord avec la réglementation.

7. GESTION ET SUIVI DES DONNEES

7.1. IDENTIFICATION DU SUJET

Le participant ne sera identifié que par un numéro d'identification unique, la première lettre du nom, la première lettre du prénom et l'année de naissance. Une liste d'identification des sujets sera conservée dans le dossier de l'investigateur. L'investigateur s'assurera que l'anonymat de chaque personne participant à l'étude est garanti. Les informations seront recueillies pour chaque participant sur un cahier d'observation standardisé rempli par l'investigateur ou le co investigateur.

7.2. CAHIER D'OBSERVATION

Les données de l'étude sont saisies par l'intermédiaire d'un cahier d'observation électronique (e-CRF) ce qui permet un contrôle qualité des données en temps réel.

7.3. TRAITEMENT DES DONNEES

Les données individuelles nécessaires à l'analyse de l'étude doivent être :

- saisies dans les e-CRF au fur et à mesure qu'elles sont obtenues qu'ils s'agissent de données cliniques ou para cliniques
- anonymisées par l'investigateur (le participant ne sera identifié que par un numéro d'identification unique, la première lettre du nom, la première lettre du prénom et l'année de naissance ; une liste d'identification des sujets sera conservée dans le dossier de l'investigateur)
- toutes renseignées donc les données manquantes doivent être justifiées.

8. JUSTIFICATION DES MOYENS DEMANDES

CF annexe budgétaire.

9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Lioger B, Edupuganti SR, Mulleman D, Passot C, Desvignes C, Bejan-Angoulvant T, et al. Antigenic burden and serum IgG concentrations influence rituximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:1773–81. <https://doi.org/10.1111/bcp.13270>.
- [2] Bensalem A, Mulleman D, Thibault G, Azzopardi N, Goupille P, Paintaud G, et al. CD4+ count-dependent concentration-effect relationship of rituximab in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:2747–58. <https://doi.org/10.1111/bcp.14102>.
- [3] Pina Vegas L, Drouin J, Dray-Spira R, Weill A. Prevalence, mortality, and treatment of patients with rheumatoid arthritis: A cohort study of the French National Health Data System, 2010–2019. *Joint Bone Spine* 2023;90:105460. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2022.105460>.
- [4] Smolen JS. Insights into the treatment of rheumatoid arthritis: A paradigm in medicine. *J Autoimmun* 2020;110:102425. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102425>.
- [5] Aletaha D. Precision medicine and management of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2020;110:102405. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102405>.
- [6] Edwards JCW, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology* 2001;40:205–11. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.2.205>.
- [7] Edwards JCW, Szczepański L, Szechiński 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;350:2572–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032534>.
- [8] 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. <https://doi.org/10.1002/art.22025>.
- [9] van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, 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. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1496–502. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201956>.
- [10] Tudesq J-J, Cartron G, Rivière S, Morquin D, Iordache L, Mahr A, et al. Clinical and microbiological characteristics of the infections in patients treated with rituximab for autoimmune and/or malignant hematological disorders. *Autoimmun Rev* 2018;17:115–24. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.015>.
- [11] Alexandre K, Ingen-Housz-Oro S, Versini M, Sailer L, Benhamou Y. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients treated with rituximab for systemic diseases: Report of 11 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2018;50:e23–4. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.11.014>.

- [12] Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, Salzberger B, Schölmerich J, Fleck M. Fatal *Pneumocystis pneumonia* following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:1256–7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken234>.
- [13] Palazzo E, Yahia SA. Progressive multifocal leukoencephalopathy in autoimmune diseases. *Joint Bone Spine* 2012;79:351–5. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.11.002>.
- [14] Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-Lavialle S, El Mahou S, et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e419–26. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00059-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00059-X).
- [15] Gottenberg J-E, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2625–32. <https://doi.org/10.1002/art.27555>.
- [16] Henry J, Gottenberg J-E, Rouanet S, Pavy S, Sellam J, Tubach F, et al. Doses of rituximab for retreatment in rheumatoid arthritis: influence on maintenance and risk of serious infection. *Rheumatol Oxf Engl* 2018;57:538–47. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex446>.
- [17] Opdam MAA, de Leijer JH, den Broeder N, Thurlings RM, van der Weele W, Nurmohamed MT, et al. Rituximab dose-dependent infection risk in rheumatoid arthritis is not mediated through circulating immunoglobulins, neutrophils or B cells. *Rheumatology* 2023;62:330–4. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac318>.
- [18] Boleto G, Avouac J, Wipff J, Forien M, Dougados M, Roux C, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia during rituximab maintenance therapy in rheumatoid arthritis: A 12-year longitudinal multi-center study. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:149–54. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.02.010>.
- [19] Evangelatos G, Fragoulis GE, Klavdianou K, Moschopoulou M, Vassilopoulos D, Iliopoulos A. Hypogammaglobulinemia after rituximab for rheumatoid arthritis is not rare and is related with good response: 13 years real-life experience. *Rheumatology* 2021;60:2375–82. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa617>.
- [20] Bredemeier M, Campos GG, de Oliveira FK. Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34:1801–5. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2977-z>.
- [21] Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis* 2012;71:351–7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200170>.
- [22] Mariette X, Rouanet S, Sibilia J, Combe B, Le Loët X, Tebib J, et al. Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: a non-inferiority randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1508–14. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203480>.

- [23] Bruzzese V. Therapeutic effectiveness of minimal doses of rituximab in a patient with rheumatoid arthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24:265–7. <https://doi.org/10.1177/039463201102400135>.
- [24] Bruzzese V, Pepe J. Unexpected and persistent depletion of B lymphocytes CD20 following a minimum dose of anti-CD20 antibody (Rituximab). *Reumatismo* 2009;61:306–8. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2009.306>.
- [25] Verhoef LM, Broeder N den, Thurlings RM, Laan WH van der, Weele W van der, Kok MR, et al. Ultra-low doses of rituximab for continued treatment of rheumatoid arthritis (REDO study): a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol* 2019;1:e145–53. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30066-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30066-9).
- [26] Wientjes MHM, Gijzen TMG, den Broeder N, Bloem K, de Vries A, van den Bemt BJF, et al. Drug levels, anti-drug antibodies and B-cell counts were not predictive of response in rheumatoid arthritis patients on (ultra-)low-dose rituximab. *Rheumatol Oxf Engl* 2022;61:3974–80. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac024>.
- [27] Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, 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. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201117>.
- [28] Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, 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. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.148759>.
- [29] Brezinschek H-P, Rainer F, Brickmann K, Graninger WB. B lymphocyte-typing for prediction of clinical response to rituximab. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R161. <https://doi.org/10.1186/ar3901>.
- [30] Stradner MH, Dejaco C, Brickmann K, Graninger WB, Brezinschek HP. A combination of cellular biomarkers predicts failure to respond to rituximab in rheumatoid arthritis: a 24-week observational study. *Arthritis Res Ther* 2016;18:190. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1091-1>.
- [31] Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, van Roon JA, Vos K, van Westing DM, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2010;62:3607–14. <https://doi.org/10.1002/art.27702>.
- [32] Ruysen-Witrand A, Rouanet S, Combe B, Dougados M, Le Loët X, Sibilia J, et al. Association between -871C>T promoter polymorphism in the B-cell activating factor gene and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Oxf Engl* 2013;52:636–41. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes344>.
- [33] Breedveld F, Agarwal S, Yin M, Ren S, Li NF, Shaw TM, et al. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with

clinical response. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1119–28.
<https://doi.org/10.1177/0091270007305297>.

[34] 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.
<https://doi.org/10.1002/art.21778>.

[35] Ghossan R, Tabaa OA, Combiér A, Steelandt A, Thomas M, Richard CM, et al. Faut-il maintenir une déplétion lymphocytaire B complète chez des patients traités au long cours par rituximab pour une polyarthrite rhumatoïde ? *Rev Rhum* 2022;89:A73–4.
<https://doi.org/10.1016/j.rhum.2022.10.100>.

[36] Mélet J, Mulleman D, Goupille P, Ribourtout B, Watier H, Thibault G. Rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis: association with clinical response. *Arthritis Rheum* 2013;65:2783–90. <https://doi.org/10.1002/art.38107>.

[37] Lavielle M, Mulleman D, Goupille P, Bahuaud C, Sung HC, Watier H, et al. Repeated decrease of CD4+ T-cell counts in patients with rheumatoid arthritis over multiple cycles of rituximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2016;18:253. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1152-5>.

[38] Piantoni S, Scarsi M, Tincani A, Airò P. Circulating CD4+ T-cell number decreases in rheumatoid patients with clinical response to rituximab. *Rheumatol Int* 2015;35:1571–3.
<https://doi.org/10.1007/s00296-015-3295-0>.

[39] Clifford DB, Ances B, Costello C, Rosen-Schmidt S, Andersson M, Parks D, et al. Rituximab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Rheumatoid Arthritis. *Arch Neurol* 2011;68:1156–64. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.103>.

[40] Blasco H, Lalmanach G, Godat E, Maurel MC, Canepa S, Belghazi M, et al. Evaluation of a peptide ELISA for the detection of rituximab in serum. *J Immunol Methods* 2007;325:127–39. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2007.06.011>.

[41] Fleischmann R, van der Heijde D, Koenig AS, Pedersen R, Szumski A, Marshall L, et al. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? *Ann Rheum Dis* 2015;74:1132–7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204920>.

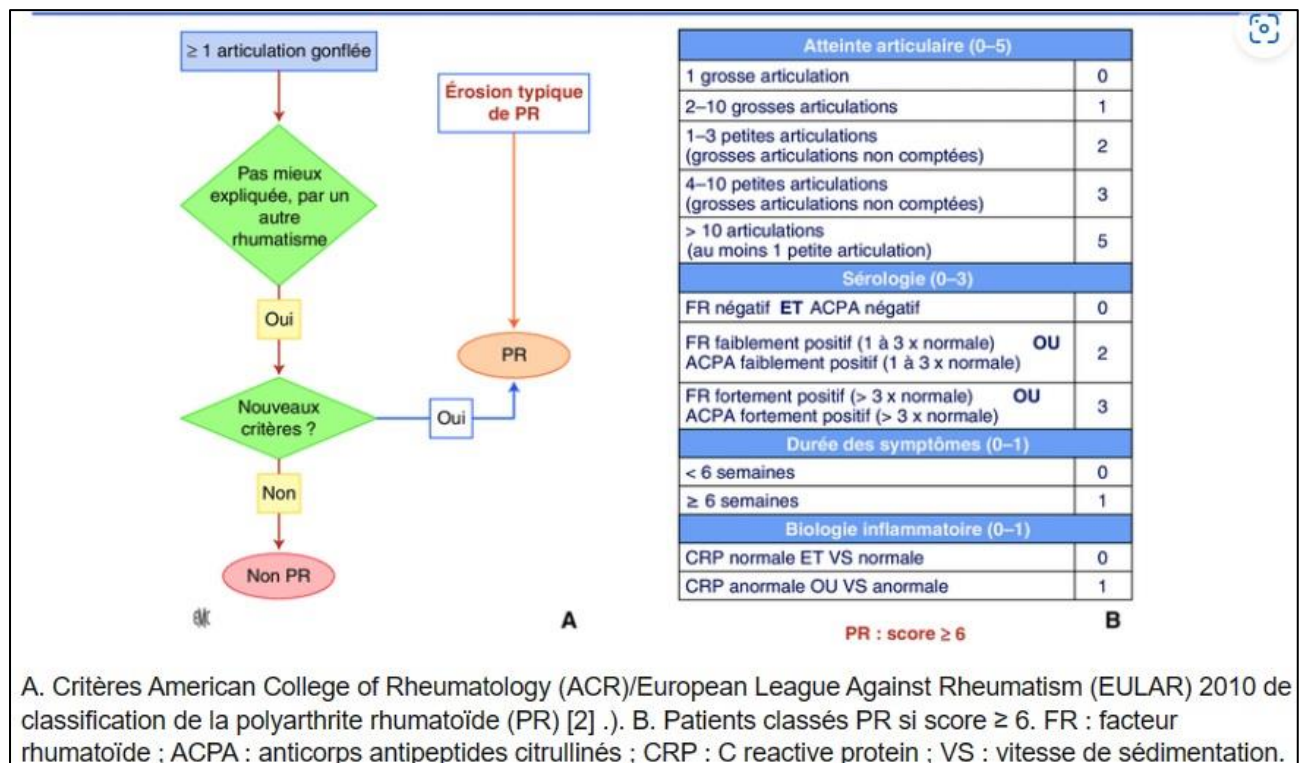
[42] Fleischmann RM, van der Heijde D, Gardiner PV, Szumski A, Marshall L, Bananis E. DAS28-CRP and DAS28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable. *RMD Open* 2017;3:e000382. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000382>.

[43] Ternant D, Bejan-Angoulvant T, Passot C, Mulleman D, Paintaud G. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Monoclonal Antibodies Approved to Treat Rheumatoid Arthritis. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:1107–23. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0296-9>.

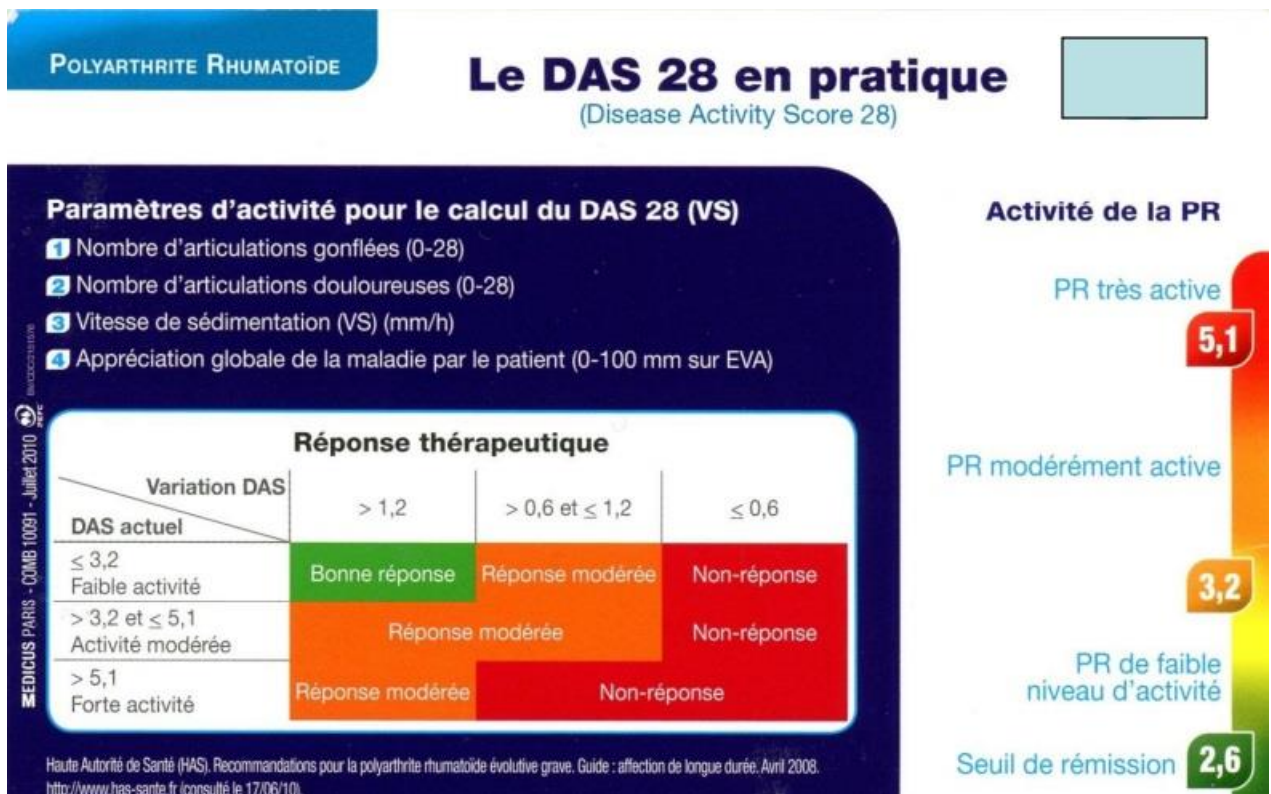
[44] Medina F, Plasencia C, Goupille P, Ternant D, Balsa A, Mulleman D. Current Practice for Therapeutic Drug Monitoring of Biopharmaceuticals in Rheumatoid Arthritis. *Ther Drug Monit* 2017;39:364–9. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000421>.

[45] Bensalem A, Mulleman D, Paintaud G, Azzopardi N, Gouilleux-Gruart V, Cornec D, et al. Non-Linear Rituximab Pharmacokinetics and Complex Relationship between Rituximab Concentrations and Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) in ANCA-Associated Vasculitis: The RAVE Trial Revisited. *Clin Pharmacokinet* 2020;59:519–30. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00826-5>.

10. ANNEXE



Annexe 1 : Critère ACR/EULAR 2010 pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.



Annexe 2 : DAS 28 et réponse EULAR.

Annexe 3. Budget du protocole PROLOD-RA.

DRCITOURS.....		
Titre abrégé du projet :	PROLOD-RA	
Nombre de centre :	1	
Effectif total de l'étude :	30 Patients	
NATURE DE LA DEPENSE	DETAIL	Total en €
DEPENSES DE PERSONNEL	(XX% pdt X mois) ou (XX% pdt X mois)x N centres	
Mission d'investigation :		
IRC		555
ARC Inv	3,9% pdt 30M	5 112
TECH Labo - Mesure RTX	1,7 % pdt 30M	2 265
Ingénieur Recherche	1h.m - 3,33% sur 30M	5 307
Ingénieur Recherche	2h.m - 6,66% sur 30M	10 614
Mission de coordination, organisation et de surveillance :		
ARC Coordination (CEC)	1h.m - 3,33% sur 30M	4 789
Mission de conception, gestion et analyse des données :		
Sous-total (1)		28 642
DEPENSES MEDICALES		
Pharmacie		
Actes médicaux et/ou para médicaux		
Petit matériel médical		
Fournitures de laboratoires		
Réactifs de laboratoire	Dosage RTX	1 418
Réactifs de laboratoire	CRB	2 500
Imagerie		
Biologie	Immunophénotypage lymphocitaire, Dosage pondéral Ig, (NABM78+4xBHN100) = 124,28 (2x30)	7 457
Sous-traitance à caractère médical		
Maintenance à caractère médical		
Sous-total (2)		11 375
DEPENSES HOTELIERES ET GENERALES		
Papeterie	Impressions CRF, NI&CE	240
Petit matériel		
Fournitures de bureau et informatique		
Crédit-bail (mat. Informatique)		
Location d'équipement		
Maintenance et réparation		
Assurances		
Documentation		
Services extérieurs, frais de missions		
Transport patients		
Transport prélèvements		
Personnel ext. à l'établissement		
Missions / congrès		
Publications / Medical writer	1 publication	2 000
Sous-total (3)		2 240
frais de gestion 10% (4)	10 % dépenses de personnels	2864,2
TOTAL (1)+(2)+(3)+(4)		45121,2

Annexe 4. Planning du projet PROLOD-RA.

PLANNING DE FINANCEMENT DU PROJET							
Etablissement promoteur :		DRCI TOURS	Nom de l'investigateur coordonnateur :		Simon Brunet	N° Lettre d'intention ..	JCE23T014
Schéma théorique de déroulement et de financement des projets							
Phase		Etape démarrage de phase	Date étape démarrage de phase	Durée de la phase	Etape Fin de phase	Date étape fin de phase	Pourcentage de financement
Phase 1	Instruction du projet de recherche	Succès à l'AAP et notification des crédits	01/07/2023	0	Dates avis éthique et / ou ANSM et / ou CNIL	01/01/2024	15%
Phase 2	Période d'inclusion et / ou de recueil des données	Dates avis éthique et / ou ANSM et / ou CNIL	00/01/1900	0	50 % des inclusions	01/10/2024	25%
Phase 3	Période d'inclusion et / ou de recueil des données	50 % des inclusions	00/01/1900	0	Gel de base	01/08/2026	35%
Phase 4	Analyse des données	Gel de base	00/01/1900	0	Envoi du résumé du rapport final de l'ANSM	01/11/2026	15%
Phase 5	Valorisation	Envoi du résumé du rapport final de l'ANSM	00/01/1900	0	Soumission de publication	01/02/2027	10%
		Soumission de publication	00/01/1900	0	Publication princeps	01/03/2027	

REFERENCES

- [1] Pina Vegas L, Drouin J, Dray-Spira R, Weill A. Prevalence, mortality, and treatment of patients with rheumatoid arthritis: A cohort study of the French National Health Data System, 2010–2019. *Joint Bone Spine* 2023;90:105460. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2022.105460>.
- [2] Smolen JS. Insights into the treatment of rheumatoid arthritis: A paradigm in medicine. *J Autoimmun* 2020;110:102425. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102425>.
- [3] Aletaha D. Precision medicine and management of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2020;110:102405. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102405>.
- [4] 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. <https://doi.org/10.1002/art.22025>.
- [5] Edwards JCW, Szczepański L, Szechiński 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;350:2572–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032534>.
- [6] Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JCW. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:613–20. <https://doi.org/10.1002/art.21617>.
- [7] Breedveld F, Agarwal S, Yin M, Ren S, Li NF, Shaw TM, et al. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1119–28. <https://doi.org/10.1177/0091270007305297>.
- [8] Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, 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. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201117>.
- [9] Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2146–54. <https://doi.org/10.1002/art.11181>.
- [10] Zhang Z, Bridges SL. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Role of B lymphocytes. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:335–53. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70205-2](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70205-2).
- [11] Singh A, Behl T, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Naved T, et al. Mechanistic insights into the role of B cells in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol* 2021;99:108078. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108078>.

- [12] 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. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.080960>.
- [13] Nakou M, Katsikas G, Sidiropoulos P, Bertias G, Papadimitraki E, Raptopoulou A, et al. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R131. <https://doi.org/10.1186/ar2798>.
- [14] Ramwadhoebe TH, van Baarsen LGM, Boumans MJH, Bruijnen STG, Safy M, Berger FH, et al. Effect of rituximab treatment on T and B cell subsets in lymph node biopsies of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2019;58:1075–85. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key428>.
- [15] Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis n.d. <https://doi.org/10.1002/art.23902>.
- [16] Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, van Roon JA, Vos K, van Westing DM, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2010;62:3607–14. <https://doi.org/10.1002/art.27702>.
- [17] Tan S-M, Xu D, Roschke V, Perry JW, Arkfeld DG, Ehresmann GR, et al. Local production of B lymphocyte stimulator protein and APRIL in arthritic joints of patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:982–92. <https://doi.org/10.1002/art.10860>.
- [18] Edwards JCW, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology* 2001;40:205–11. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.2.205>.
- [19] van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, 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. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1496–502. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201956>.
- [20] Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25–32. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.083188>.
- [21] Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, Salzberger B, Schölmerich J, Fleck M. Fatal *Pneumocystis pneumonia* following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:1256–7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken234>.
- [22] Alexandre K, Ingen-Housz-Oro S, Versini M, Sailler L, Benhamou Y. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in patients treated with rituximab for systemic diseases: Report of 11 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2018;50:e23–4. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.11.014>.

- [23] Palazzo E, Yahia SA. Progressive multifocal leukoencephalopathy in autoimmune diseases. *Joint Bone Spine* 2012;79:351–5. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.11.002>.
- [24] Clifford DB, Ances B, Costello C, Rosen-Schmidt S, Andersson M, Parks D, et al. Rituximab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Rheumatoid Arthritis. *Arch Neurol* 2011;68:1156–64. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.103>.
- [25] Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-Lavialle S, El Mahou S, et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e419–26. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00059-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00059-X).
- [26] Gottenberg J-E, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2625–32. <https://doi.org/10.1002/art.27555>.
- [27] Boleto G, Avouac J, Wipff J, Forien M, Dougados M, Roux C, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia during rituximab maintenance therapy in rheumatoid arthritis: A 12-year longitudinal multi-center study. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:149–54. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.02.010>.
- [28] Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis* 2012;71:351–7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200170>.
- [29] Bredemeier M, Campos GG, de Oliveira FK. Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34:1801–5. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2977-z>.
- [30] Mariette X, Rouanet S, Sibilia J, Combe B, Le Loët X, Tebib J, et al. Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: a non-inferiority randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1508–14. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203480>.
- [31] Henry J, Gottenberg J-E, Rouanet S, Pavy S, Sellam J, Tubach F, et al. Doses of rituximab for retreatment in rheumatoid arthritis: influence on maintenance and risk of serious infection. *Rheumatol Oxf Engl* 2018;57:538–47. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex446>.
- [32] Chandramohan P, Jain A, Antony G, Krishnan N, Shenoy P. Low-dose rituximab protocol in rheumatoid arthritis-outcome and economic impact. *Rheumatol Adv Pract* 2021;5:rkaa077. <https://doi.org/10.1093/rap/rkaa077>.
- [33] Bruzzese V, Pepe J. Unexpected and persistent depletion of B lymphocytes CD20 following a minimum dose of anti-CD20 antibody (Rituximab). *Reumatismo* 2009;61:306–8. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2009.306>.

- [34] Bruzzese V. Therapeutic effectiveness of minimal doses of rituximab in a patient with rheumatoid arthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24:265–7. <https://doi.org/10.1177/039463201102400135>.
- [35] Efficacy of Very Low Dose (100mg) Rituximab in Active Rheumatoid Arthritis Despite Combination DMARD-Single Center, Prospective, Observational Study. ACR Meet Abstr n.d. <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-of-very-low-dose-100mg-rituximab-in-active-rheumatoid-arthritis-despite-combination-dmard-single-center-prospective-observational-study/> (accessed February 19, 2023).
- [36] Verhoef LM, Broeder N den, Thurlings RM, Laan WH van der, Weele W van der, Kok MR, et al. Ultra-low doses of rituximab for continued treatment of rheumatoid arthritis (REDO study): a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol* 2019;1:e145–53. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30066-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30066-9).
- [37] Opdam MAA, de Leijer JH, den Broeder N, Thurlings RM, van der Weele W, Nurmohamed MT, et al. Rituximab dose-dependent infection risk in rheumatoid arthritis is not mediated through circulating immunoglobulins, neutrophils or B cells. *Rheumatology* 2023;62:330–4. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac318>.
- [38] Wientjes MHM, Gijzen TMG, den Broeder N, Bloem K, de Vries A, van den Bemt BJF, et al. Drug levels, anti-drug antibodies and B-cell counts were not predictive of response in rheumatoid arthritis patients on (ultra-)low-dose rituximab. *Rheumatol Oxf Engl* 2022;61:3974–80. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac024>.
- [39] Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, 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. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.148759>.
- [40] Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, Abbed K, Combe B, Le Loët X, 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. <https://doi.org/10.1002/art.30233>.
- [41] CCL19, a B Cell Chemokine, Is Related to the Decrease of Blood Memory B Cells and Predicts the Clinical Response to Rituximab in Patients With Rheumatoid Arthritis n.d. <https://doi.org/10.1002/art.38023>.
- [42] Sellam J, Rivière E, Courties A, Rouzaire P-O, Tolusso B, Vital EM, et al. Serum IL-33, a new marker predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:294. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1190-z>.
- [43] Raterman HG, Vosslander S, de Ridder S, Nurmohamed MT, Lems WF, Boers M, et al. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R95. <https://doi.org/10.1186/ar3819>.

- [44] de Jong TD, Sellam J, Agca R, Vosslander S, Witte BI, Tsang-A-Sjoe M, et al. A multi-parameter response prediction model for rituximab in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2018;85:219–26. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.02.015>.
- [45] Ruysen-Witrand A, Rouanet S, Combe B, Dougados M, Le Loët X, Sibilia J, et al. Association between -871C>T promoter polymorphism in the B-cell activating factor gene and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Oxf Engl* 2013;52:636–41. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes344>.
- [46] Mélet J, Mulleman D, Goupille P, Ribourtout B, Watier H, Thibault G. Rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis: association with clinical response. *Arthritis Rheum* 2013;65:2783–90. <https://doi.org/10.1002/art.38107>.
- [47] Lavielle M, Mulleman D, Goupille P, Bahaud C, Sung HC, Watier H, et al. Repeated decrease of CD4+ T-cell counts in patients with rheumatoid arthritis over multiple cycles of rituximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2016;18:253. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1152-5>.
- [48] Piantoni S, Scarsi M, Tincani A, Airò P. Circulating CD4+ T-cell number decreases in rheumatoid patients with clinical response to rituximab. *Rheumatol Int* 2015;35:1571–3. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3295-0>.
- [49] Bensalem A, Mulleman D, Thibault G, Azzopardi N, Goupille P, Paintaud G, et al. CD4+ count-dependent concentration-effect relationship of rituximab in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:2747–58. <https://doi.org/10.1111/bcp.14102>.
- [50] Ghossan R, Tabaa OA, Combier A, Steelandt A, Thomas M, Richard CM, et al. Faut-il maintenir une déplétion lymphocytaire B complète chez des patients traités au long cours par rituximab pour une polyarthrite rhumatoïde ? *Rev Rhum* 2022;89:A73–4. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2022.10.100>.
- [51] Bensalem A, Mulleman D, Paintaud G, Azzopardi N, Gouilleux-Gruart V, Cornec D, et al. Non-Linear Rituximab Pharmacokinetics and Complex Relationship between Rituximab Concentrations and Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) in ANCA-Associated Vasculitis: The RAVE Trial Revisited. *Clin Pharmacokinet* 2020;59:519–30. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00826-5>.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

BRUNET Simon

94 pages – 4 tableaux – 2 figures – 9 annexes

Introduction : Le rituximab est un anticorps monoclonal thérapeutique ciblant le CD20 utilisée dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Malgré son efficacité prouvée en retraitement avec une diminution des coûts et une diminution du risque infectieux, le régime de rituximab à dose réduite n'est pas toujours appliqué dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). Il existe peu de données sur les facteurs qui influencent le choix de la dose de retraitement par le prescripteur et sur les facteurs qui influencent la réponse à une dose réduite.

Étude rétrospective monocentrique : Dans cette étude monocentrique, observationnelle et rétrospective nous avons recueilli les données de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par Rituximab au CHRU de Tours de Mars 2013 à Janvier 2022.

Notre objectif était de décrire les pratiques de prescription du Rituximab et d'identifier les facteurs influençant le choix de la dose de retraitement de Rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde ainsi que d'identifier les facteurs associés à la réponse aux faibles doses de Rituximab en entretien.

Les résultats suggèrent qu'un DAS28-VS plus élevé après un premier cycle à dose standard était associé au maintien de la dose standard. Un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 35 kg/m² était associé à un surrisque de non-réponse à la dose réduite de Rituximab.

Mise en place d'une étude prospective : Dans un deuxième temps, nous avons monté un projet intitulé "PROLOD-RA". Il s'agit d'une étude prospective qui vise à prédire la réponse clinique grâce à un modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique chez des patients sous rituximab à faible dose en entretien. Ce modèle inclue plusieurs paramètres dont le DAS28-CRP, la numération de sous-populations lymphocytaires LTCD4 ainsi que les concentrations résiduelles de rituximab.

Notre objectif est d'évaluer les performances de prédiction de la réponse clinique chez des patients sous rituximab à faible dose en entretien pour identifier les patients candidats à une dose très faible de rituximab en entretien (500 mg par cycle ou moins). Ce projet a été soumis au l'appel à projet Jeune Chercheur du GIRCI-GO 2023 et a été retenu par le jury. A plus long terme, un tel modèle permettrait de mettre en place une étude de non-infériorité prospective de plus grande ampleur pour évaluer l'intérêt d'une dose très faible de rituximab en entretien au sein d'une population sélectionnée.

Mots-clés : Polyarthrite rhumatoïde, Rituximab, Retraitement, Low Dose.

Jury :

Président du Jury :	Professeur Philippe GOUPILLE
Directeur de thèse :	<u>Docteur Guillermo CARVAJAL ALEGRIA</u>
Membres du Jury :	Professeur Denis MULLEMAN
	Professeur Xavier MARIETTE
	Docteur David TERNANT

Date de soutenance : 16/10/2023