

Utilisation d'anticorps monoclonaux dans les cytopénies auto-immunes

Daan Dierickx¹, Soetkin Thijssen²

1. Service d'Hématologie, UZ Leuven

2. Etudiante en Médecine, KU Leuven

Les maladies hématologiques auto-immunes recouvrent un vaste ensemble d'affections caractérisées par la perte de tolérance des cellules à ses propres antigènes. Malgré une nette amélioration des thérapeutiques ces dernières années, un contrôle à long terme de la maladie reste souvent impossible. Dans cet article, nous nous penchons sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux, en particulier le rituximab (molécule anti-CD20), dans le traitement des cytopénies auto-immunes les plus fréquentes.

Introduction

Les cytopénies auto-immunes, autrement dit les cytopénies dues à une attaque des propres antigènes des cellules hématologiques par le système immunitaire, englobent diverses affections. Parmi les plus étudiées et les mieux décrites jusqu'à présent, citons la thrombocytopénie immune (TPI), l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) et les microangiopathies thrombotiques (MAT), même si d'autres formes (comme la PRCA – *Pure Red*

sont impliqués, les lymphocytes B s'avèrent également jouer un rôle clé, non seulement en tant que cellules productrices d'anticorps, mais aussi en tant que cellules productrices de cytokines et présentant l'antigène aux lymphocytes T autoréactifs. Cette contribution majeure des lymphocytes B a conduit à la mise en place de traitements à base d'anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes spécifiques dans les maladies auto-immunes. Dans cet article, nous allons dresser un bref aperçu de l'utilisation du rituximab et d'autres anticorps monoclonaux (AcM) dans le traitement des cytopénies auto-immunes (**Tableau I**).

Thrombocytopénie immune (TPI)

La thrombocytopénie immune (TPI) est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction des plaquettes. Elle est causée par la production d'auto-anticorps et une réduction de la thrombopoïèse, ce qui explique le taux de réponse élevé aux agonistes du

Tableau I : Données probantes disponibles concernant l'utilisation d'anticorps monoclonaux dans le traitement des cytopénies auto-immunes.

Molécule cible	Anticorps monoclonal	Type	Essai clinique randomisé	Etude prospective (non randomisée)	Série de cas rétrospective
CD20	Rituximab	Chimérique	ITP	ITP, AIHA, TMA	ITP, AIHA, TTP
CD20	Veltuzumab	Humanisé		ITP	
CD52	Alemtuzumab	Humanisé			ITP, AIHA
CD154	IDEC-131/E6040	Humanisé		ITP	
C5	Eculizumab	Humanisé			AIHA, TMA

Cell Aplasia –, la neutropénie auto-immune et la pancytopenie auto-immune) peuvent également causer des problèmes cliniques sévères. Malgré une amélioration des connaissances ces dernières années, la pathogénie de ces affections reste globalement floue. Si on sait depuis longtemps que différents sous-types de lymphocytes T y

récepteur de la thrombopoïétine. Ces auto-anticorps sont responsables de la thrombocytopénie et des symptômes hémorragiques qui en découlent (1). La TPI comprend les TPI primaire et secondaire. La TPI primaire peut être diagnostiquée par l'identification d'une thrombocytopénie isolée ($< 100.000/mm^3$) sans cause

déclenchante ou sous-jacente manifeste. Les causes secondaires englobent des maladies auto-immunes (notamment le syndrome des antiphospholipides et le lupus érythémateux systémique), des infections (notamment le virus de l'hépatite C, le VIH et *Helicobacter pylori*), des maladies lymphoprolifératives et certains traitements médicamenteux. L'évolution de la maladie se fait en 3 stades. Au cours des 3 premiers mois, on parle de TPI nouvellement diagnostiquée. En l'absence de rémission spontanée ou induite par le traitement, on parle alors de TPI persistante. Si la maladie dure plus de 12 mois, on utilise le terme de TPI chronique (2).

Les pierres angulaires du traitement sont, d'une part, l'évaluation du risque d'hémorragie sévère et, d'autre part, l'obtention d'un taux de plaquettes «sûr», même s'il n'existe aucun véritable consensus sur un taux limite exact à partir duquel un traitement doit être entamé (2, 3).

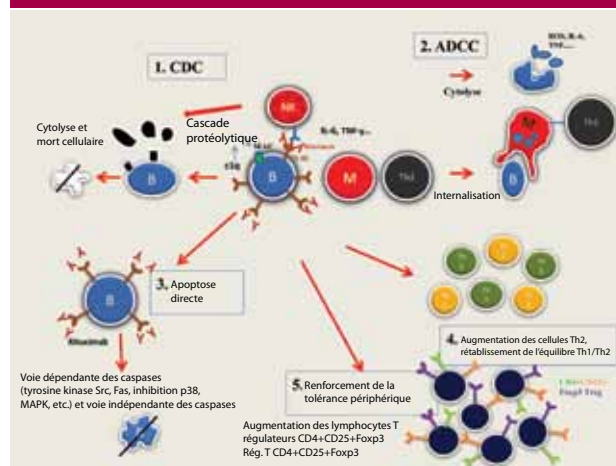
Le traitement de première intention de la TPI consiste en l'administration de corticostéroïdes, principalement de la méthylprednisone à une dose de 1-2mg/kg par jour. Plus de deux tiers des patients répondent à ce traitement; pourtant, seuls 10 à 15% d'entre eux sont toujours en rémission complète après 6 mois. On peut aussi opter pour l'administration d'une haute dose de dexaméthasone, avec une réponse durable chez 70% des patients (4). En l'absence de réponse au traitement par corticostéroïdes ou en cas de récurrence, d'autres possibilités thérapeutiques doivent être envisagées. Actuellement, la splénectomie (laparoscopique) constitue toujours le traitement de deuxième intention dans de nombreux pays (2, 3). L'effet de cette dernière a été étudié dans une revue systématique de Kojouri et al. (5). Après un suivi médian de 7,25 ans (plage de 5 à 12,75 ans), ceux-ci ont observé une réponse durable chez 64% des patients. Toutefois, malgré ces très bons résultats, de nombreux médecins et patients se montrent réticents à l'égard de cette procédure en raison des complications potentielles (thrombose peropératoire, hémorragie et infection) (6). Les nouveaux traitements médicaux comme les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (romiplostim, eltrombopag) et les AcM (rituximab) peuvent être utilisés tant chez les patients splénectomisés que chez les patients non splénectomisés. Les critères de remboursement de ces médicaments varient cependant d'un pays à l'autre.

L'utilisation d'AcM dans le traitement de la TPI se limite à quelques anticorps et en particulier le rituximab, un anticorps chimérique dirigé contre l'antigène CD20 situé sur les lymphocytes B.

La molécule CD20 humaine est une glycoprotéine transmembranaire exprimée à la fois par les lymphocytes B normaux et malins. Dans les cellules malignes, son expression se limite aux

lymphomes non hodgkiniens à cellules B les plus matures. En revanche, dans les cellules normales, elle s'exprime sur les lymphocytes pré-B et les lymphocytes B matures, mais pas sur les cellules pro-B ni les cellules plasmiques (7). Le rituximab est un AcM IgG1 chimérique humain/murin initialement destiné au traitement des lymphomes non hodgkiniens à cellules B. Dans la mesure où il ne se lie qu'aux cellules qui expriment la molécule CD20, les cellules souches hématopoïétiques, les cellules myéloïdes et les cellules plasmiques sont épargnées, ce qui explique le profil de faible toxicité de cet anticorps (7). En se liant à la molécule CD20, le rituximab provoque une cascade de réactions immunologiques qui entraînent l'apoptose des lymphocytes B prématures et matures. Différents mécanismes d'action ont été étudiés et décrits. Les mieux connus englobent la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC, pour *Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*), la cytotoxicité dépendante du complément (CDC), l'apoptose directe et la perturbation des réactions des lymphocytes T (8). Récemment, des chercheurs ont émis l'hypothèse que le rituximab pourrait aussi avoir des effets vaccinaux, dans la mesure où la destruction des lymphocytes B par le rituximab a induit une réponse lymphocytaire T spécifique chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire (9). Les principaux mécanismes d'action du rituximab sont repris dans la **figure**.

Figure: Mécanisme d'action du rituximab (avec l'aimable collaboration du Dr Emilie Beke).



Administré par voie intraveineuse, le rituximab fait rapidement baisser la quantité de lymphocytes B dans le sang périphérique. Généralement, cet effet persiste environ 6 mois, après quoi la lymphopénie réapparaît dans les 12 mois. Le schéma de dosage optimal du rituximab pour les maladies auto-immunes n'a pas encore été déterminé, mais on se base généralement sur les études relatives aux lymphomes. Dès lors, la plupart des médecins utilisent une dose de 375mg/m²/semaine pendant 4

semaines consécutives. Des études récentes ont toutefois démontré qu'une dose inférieure était tout aussi efficace (probablement parce que le nombre de lymphocytes B à éliminer est moins important), avec un profil de toxicité plus favorable (10). De nombreux travaux de recherche ont été réalisés sur l'utilisation du rituximab dans le traitement de la TPI. La plupart des données importantes proviennent cependant de séries de cas et d'études de cas rétrospectives, seules quelques études prospectives non contrôlées et 2 études prospectives randomisées ayant été réalisées à ce sujet (10). Dans la première étude, Zaja et al. ont inclus et randomisé 130 patients souffrant d'une TPI entre un traitement constitué de 40mg/j de dexaméthasone pendant 4 jours + 375mg/m²/semaine de rituximab pendant 4 semaines consécutives et un placebo. Les résultats ont montré que les patients qui avaient reçu le traitement combiné avaient présenté une réponse durable (définie comme un taux de plaquettes de 50 x 10⁹/l ou plus, 6 mois après le début du traitement) nettement plus souvent que les autres (63% contre 36%, p = 0,004). En revanche, les patients traités par rituximab ont développé davantage d'effets secondaires de grade 3/4. Cela dit, l'incidence des effets secondaires réellement sérieux (nécessitant une hospitalisation et/ou l'arrêt de l'étude) était la même dans les deux groupes (11). Des données récemment publiées par Arnold et al. viennent toutefois contredire ces résultats. Dans le cadre d'une étude prospective randomisée, ceux-ci ont effectué une comparaison entre des patients splénectomisés et des patients présentant une TPI nouvellement diagnostiquée ou récidivante. Les patients inclus ont été randomisés entre un traitement adjuvant à base de rituximab (1 injection hebdomadaire de 375mg/m² pendant 4 semaines) et un placebo. Après 6 mois, les auteurs n'ont constaté aucune différence entre les deux groupes en termes d'efficacité et de tendance hémorragique (12).

La très grande hétérogénéité des critères employés pour évaluer la réponse et les résultats cliniques constitue un autre inconvénient majeur de toutes ces publications sur l'utilisation du rituximab dans la TPI (13).

Pourtant, il semble malgré tout efficace dans le traitement de la TPI. Globalement, on peut affirmer que le taux de réponse globale (ORR, pour *overall response rate*) s'élève à environ 60%, avec une réponse complète (RC) observée chez 40% des patients. En moyenne, la réponse intervient 4 à 6 semaines après l'administration de la première dose et perdure environ 10,5 mois (10, 14). En outre, il importe de signaler que les patients ayant déjà répondu auparavant au rituximab peuvent de nouveau être traités avec ce médicament en cas de récurrence, avec des résultats comparables.

Initialement, le rituximab était considéré comme un traitement relativement sûr, mais aujourd'hui, il s'avère que son utilisation pourrait être associée à différents effets toxiques. Bien que la plupart des effets secondaires aient été observés chez des patients ayant déjà reçu un lourd traitement pour un lymphome, de sévères complications ont aussi été décrites chez un certain nombre de patients souffrant de troubles auto-immuns. La prudence est donc de mise en cas d'administration de rituximab chez les patients souffrant de maladies auto-immunes, en particulier ceux qui ont déjà reçu plusieurs cures de rituximab et ceux qui prennent en même temps d'autres immunosuppresseurs. Comme l'ont récemment décrit plusieurs rapports, les complications les plus fréquentes sont liées à la perfusion, d'ordre infectieux (essentiellement une leucoencéphalopathie multifocale progressive et une réactivation de l'hépatite B) et hématologique (apparition à long terme d'une neutropénie et, dans une moindre mesure, d'une thrombocytopenie) (14-16).

Bien que les AcM anti-CD20 de nouvelle génération soient de plus en plus employés dans le traitement des lymphomes à cellules B, leur utilisation dans le cadre de la TPI reste limitée. Dans une étude de phase I/II, Liebman et al. ont administré (par voie intraveineuse ou sous-cutanée) une faible dose de velutuzumab à 41 patients présentant une TPI. Les auteurs ont constaté un ORR de 17%, avec une RC chez 17% des patients et un profil de toxicité acceptable (17).

L'utilisation (en monothérapie ou en combinaison avec le rituximab) de l'alemtuzumab, un AcM anti-CD52, n'a été étudiée que dans quelques rapports de cas et de petites séries. Ainsi, Almaguer et al. ont évalué l'utilisation de la combinaison alemtuzumab + rituximab chez 11 patients souffrant de TPI. L'alemtuzumab a été administré par voie sous-cutanée les jours 1 à 3 à une dose de 10mg/jour; tandis que le rituximab a été injecté par voie intraveineuse les jours 4, 11, 18 et 25 à une dose de 100mg/semaine. Les auteurs ont observé un ORR de 100%, avec une RC chez 58% des patients. Après une semaine, tous les sujets présentaient une réponse, laquelle a persisté pendant en moyenne 46 semaines (18).

L'AcM anti-CD154 humanisé est une autre molécule potentiellement intéressante pour le traitement de la TPI. En bloquant l'interaction entre la molécule CD40 présente sur les APC et la molécule CD154 (= CD40L) exprimée par les lymphocytes T CD4+ activés, la réponse auto-immune est inhibée de manière sélective. Toutefois, malgré les résultats encourageants de la seule étude de phase I réalisée à ce sujet, aucune autre étude

n'a été mise sur pied en raison des effets secondaires thromboemboliques inacceptables (19).

Enfin, Najaoui et al. ont récemment constaté une activation du complément par auto-immunité chez de nombreux patients souffrant de TPI, même en l'absence d'auto-anticorps détectables (20). Des études plus approfondies sur le rôle de l'activation du complément dans la TPI pourraient dès lors conduire au développement de nouvelles possibilités thérapeutiques, par exemple l'utilisation de l'AcM anti-C5 éculizumab.

Anémie hémolytique auto-immune

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est causée par la formation d'auto-anticorps dirigés contre les globules rouges, qui peut être d'origine primaire ou secondaire. Elle est caractérisée par un taux d'hémoglobine inférieur à 11 mg/l, en combinaison avec des signes d'hémolyse (hausse de la bilirubine indirecte, faible taux d'haptoglobine et taux de LDH accru) et un test direct à l'antiglobuline (TDA ou Coombs direct) positif. On distingue 2 groupes d'AHAI, selon qu'elle est provoquée par des anticorps chauds ou froids (21). Dans 80% des cas, les AHAI sont causées par des anticorps chauds, généralement de type IgG. Les globules rouges opsonisés par des IgG sont identifiés et phagocytés par les macrophages dans la rate. Ce faisant, les anticorps chauds causent donc une hémolyse extravasculaire. Les causes secondaires de l'AHAI à anticorps chauds incluent des infections virales, des maladies systémiques, des hémopathies malignes, certains traitements médicamenteux et des déficits immunitaires. Le traitement de première intention consiste en des corticostéroïdes. Ceux-ci entraînent un taux de réponse initial élevé, mais une réponse durable n'est observée que dans 20% des cas. Le traitement de deuxième intention consiste, quant à lui, en une splénectomie, avec une réponse durable constatée dans 67% des cas. Les immunosuppresseurs, immunomodulateurs et AcM tels que le rituximab sont d'autres traitements pouvant être administrés en deuxième intention (22). Les anticorps froids, actifs à une température inférieure à 37°C, constituent le deuxième groupe (20%) d'anticorps pouvant causer une AHAI. Généralement du type IgM, ils sont aussi de très puissants activateurs du complément susceptibles d'entraîner une cytolysse et une hémolyse extravasculaire. Ce type d'AHAI peut aussi être primaire (MAF – maladie des agglutinines froides) ou secondaire à des infections (principalement au virus d'Epstein-Barr et à *Mycoplasma pneumoniae*), maladies systémiques et maladies lymphoprolifératives. Les résultats du traitement par stéroïdes et splénectomie sont généralement très décevants par rapport à ceux obtenus dans le cadre de l'AHAI à anticorps chauds; les immunosup-

presseurs et les AcM sont plus efficaces (23). Par rapport à la TPI, les études sur l'utilisation d'AcM, et du rituximab en particulier; dans le traitement de l'AHAI sont encore moins nombreuses.

L'utilisation du rituximab dans l'AHAI entraîne un ORR d'environ 60%, bien qu'une récurrence soit souvent observée (10). Compte tenu des taux et durées de réponse comparables, l'AHAI à anticorps chauds et la TPI présentent de fortes similitudes. Avec l'AHAI à anticorps froids, la situation est totalement différente. Comme déjà indiqué ci-dessus, les stéroïdes et la splénectomie n'ont qu'un effet minime sur ce type d'AHAI. En revanche, le rituximab donne des résultats très prometteurs, en particulier dans le cas de la MAF, même si le taux de RC est relativement faible. En plus d'une multitude de petites séries rétrospectives, les données relatives à l'utilisation du rituximab dans la MAF proviennent presque exclusivement de la littérature scandinave. Ainsi, Berentsen et al. ont étudié l'utilisation du rituximab dans la MAF dans une étude prospective incluant 27 patients. Les auteurs ont rapporté un ORR de 54%, mais un taux de RC de seulement 3% (24). Dans une autre étude de suivi rétrospective incluant 52 patients traités par rituximab, des résultats comparables ont été observés, avec un ORR et un taux de réponse complète de respectivement 50% et 8% (25). Dans une troisième étude, prospective cette fois, Schollkopf et al. sont également parvenus à des résultats similaires (26). Pour améliorer le taux et la durée de réponse, Berentsen et al. ont récemment réalisé un essai prospectif non contrôlé avec la combinaison rituximab + fludarabine (un analogue de la purine utilisé dans plusieurs maladies lymphoprolifératives) chez des patients souffrant d'une MAF primaire. Les auteurs ont observé un ORR de 76% et une RC chez 21% des patients. En outre, la durée de réponse estimée était supérieure à 66 mois et un effet a été constaté chez des patients qui n'avaient pas répondu au rituximab en monothérapie. Toutefois, contrairement au traitement par rituximab seul, dont le profil de toxicité est favorable, le traitement combiné a donné plus souvent (41%) lieu à des effets secondaires hématologiques de grade 3-4 (27).

Microangiopathies thrombotiques

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) recouvrent un ensemble d'affections potentiellement mortelles caractérisées par une destruction des microvaisseaux sanguins avec formation de caillots, une thrombocytopénie et une hémolyse mécanique (test de Coombs négatif) (28). Elles sont classées en 3 grandes catégories, à savoir le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) associé à un déficit en ADAMTS13, le

syndrome hémolytique et urémique (SHU) et les MAT secondaires (**Tableau 2**) (29).

Dans la mesure où seuls le PTT associé à un déficit en ADAMTS13 acquis et une minorité de cas de SHU atypique

Tableau 2: Classification des MAT.	
Sous-type de MAT	Cause
PTT associé à un déficit en ADAMTS13	- Congénital (mutations du gène ADAMTS13) - Acquis (anticorps anti-ADAMTS13)
SHU	- SHU typique (bactéries productrices de Shiga-toxines) - SHU atypique (mutations de facteurs de régulation du complément)
Secondaire TMA	- Médicaments (clopidogrel, ticlopidine, mitomycine C, gemcitabine, inhibiteurs de la calcineurine, etc.) - Maladies auto-immunes - Transplantation d'organe solide - Transplantation de cellules souches hématopoïétiques - Grossesse - Infections (VIH, etc.)

Comme son nom l'indique, le PTT associé à un déficit en ADAMTS13 est causé par une carence en ADAMTS13, une métalloprotéase de type disintégrine produite par le foie en cas d'effort vasculaire intense. En temps normal, ADAMTS13 clive les multimères du facteur de von Willebrand (vWF) (qui sont en partie produits dans les cellules endothéliales vasculaires) en produits de dégradation inactifs et empêche ainsi la formation de caillots. En l'absence d'ADAMTS13, des quantités anormalement élevées de multimères du vWF se retrouvent dans la circulation, entraînant la formation de caillots, des lésions de la paroi vasculaire, une thrombocytopénie et une anémie hémolytique avec TDA négatif. Un déficit en ADAMTS13 peut être congénital (à la suite de mutations génétiques) ou acquis (causé par la formation d'auto-anticorps dirigés contre ADAMTS13) (30). Le SHU est caractérisé par l'apparition d'une microangiopathie hémolytique mécanique, une thrombocytopénie et une insuffisance rénale. On distingue deux formes de SHU, à savoir les SHU typique et atypique. Dans la forme typique, qui touche principalement les enfants, la maladie est causée par des bactéries productrices de Shiga-toxines, essentiellement *E. coli* O157:H7. En revanche, la forme atypique est la conséquence d'anomalies au niveau de la voie alterne du complément, lesquelles sont généralement causées par des mutations de gènes qui codent pour des activateurs et des facteurs de régulation du complément (facteur H, facteur I, MCP (*Membrane Cofactor Proteine*), thrombomoduline, facteur B et C3) (31). Le SHU atypique peut également être induit par la formation d'auto-anticorps dirigés contre le facteur H (32). Enfin, les MAT peuvent aussi être secondaires à différentes maladies ou traitements sous-jacents, comme certains traitements médicamenteux. Dans la plupart des cas de MAT secondaire, les dosages d'ADAMTS13 révèlent des valeurs normales et aucun auto-anticorps ne peut être décelé.

peuvent être considérés comme des maladies auto-immunes, nous n'aborderons l'utilisation d'AcM que dans ces sous-catégories. Le traitement standard consiste à débiter immédiatement les échanges plasmatiques thérapeutiques (TPE), le plus souvent en association avec des corticostéroïdes (28, 29).

Une revue des publications récentes révèle que près de 200 cas de patients atteints d'un PTT ont reçu du rituximab dans le cadre du traitement de leur maladie (10, 33). Dans la majorité de ces cas, le rituximab a été administré, en combinaison avec une plasmathérapie, à la suite d'une maladie réfractaire ou d'une récurrence et a permis d'obtenir une rémission dans plus de 85% des cas. La plus grande série détaillée a été publiée par Scully et al., qui ont administré du rituximab à 25 patients souffrant d'un PTT associé à un déficit en ADAMTS13 acquis réfractaire/récurrent. Tous les patients sont parvenus à une RC dans les 11 jours suivant l'administration de rituximab. Cette étude a également montré l'existence d'un rapport inverse entre la réussite du traitement par rituximab et la baisse des titres d'anticorps/hausse de l'activité d'ADAMTS13 (34).

L'utilisation croissante du rituximab chez les patients souffrant de PTT a été mise en lumière récemment par un rapport du *United Kingdom TTP Registry*, qui révèle qu'en comparaison avec d'autres traitements adjuvants, l'utilisation du rituximab a connu une hausse significative au cours de la période 2004-2006 par rapport aux années précédentes (35). Même si aucune récurrence n'a été rapportée dans la plupart des cas décrits, il convient de noter que dans la majorité des séries, le suivi est limité. Chemnitz et al. ont publié les données relatives au suivi à long terme de 12 patients qui avaient tous présenté une rémission initiale après avoir reçu du rituximab. Après un suivi médian de

49,6 mois, 3 patients présentaient une récurrence. Les auteurs ont conclu qu'un suivi à long terme des patients ayant reçu du rituximab reste important (36). Outre son utilisation chez des patients souffrant d'un PTT réfractaire ou récidivant, le rituximab a également été appliqué à titre prophylactique et donné des résultats prometteurs chez des patients présentant des récurrences à répétition (37, 38).

ainsi qu'à un risque inférieur de récurrence après 1 an. Aucun effet secondaire sévère n'a été rapporté au cours de cette étude (39). Dans une autre étude de phase II multicentrique non randomisée réalisée au Royaume-Uni, l'effet du rituximab a été évalué chez 40 patients présentant un PTT nouvellement diagnostiqué ou récidivant. Tous les patients ont reçu 375mg/m² de rituximab par semaine pendant 4 semaines consécutives, la

Tableau 3: Place du rituximab dans le traitement des cytopénies auto-immunes.

	Belgique	Directives/recommandations internationales
TPI	Pas de remboursement, mais possibilité de recevoir du rituximab en troisième intention après splénectomie via le MMSP* (souvent, approuvé uniquement après l'échec des agonistes du récepteur de la TPO)	Traitement de deuxième intention, parallèlement à d'autres traitements (pas de préférence) tels que la splénectomie et les agonistes du récepteur de la TPO (2, 3)
AHAI à anticorps chauds	Pas de remboursement, mais possibilité de recevoir du rituximab en troisième intention après splénectomie via le MMSP*	Aucune directive précise
AHAI à anticorps froids	Pas de remboursement, mais possibilité de recevoir du rituximab en première intention via le MMSP*	Traitement de première intention (23)
PTT	Pas de remboursement, mais possibilité de recevoir du rituximab en cas d'échec du traitement par TPE via le MMSP*	Traitement de première intention en combinaison avec TPE et stéroïdes chez les patients présentant un risque de mortalité élevé (atteinte neurologique/cardiaque) (42) En cas de récurrence ou de maladie réfractaire (42)

*MMSP = Mabthera® Medical Supplies Program

A la suite de ces constatations, certains se sont demandé si le rituximab pouvait aussi être utilisé en première intention, en combinaison avec des échanges plasmatiques thérapeutiques, chez les patients présentant un PTT nouvellement diagnostiqué ou récidivant. Pour tenter de répondre à cette question, une étude de phase III américaine (essai STAR) a été mise sur pied en 2009. Les 220 patients inclus ont été randomisés entre 2 bras: TPE + corticostéroïdes et TPE + corticostéroïdes + rituximab. Cette étude a toutefois été arrêtée prématurément, en raison de la lenteur du processus de recrutement (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00799773>). Dans le cadre d'une étude prospective ouverte réalisée par le *French Thrombotic Microangiopathies Reference Center*, 22 patients adultes atteints d'un PTT présentant une réponse sous-optimale au traitement par TPE ont reçu 375mg/m² de rituximab les jours 0, +3, +7 et +14, le jour 0 correspondant au jour où la réponse sous-optimale a été diagnostiquée. Par rapport au traitement TPE avec ou sans vincristine administré aux sujets témoins historiques, le rituximab était associé à une durée de traitement plus courte

première dose étant administrée dans les 3 jours suivant le diagnostic. Ici aussi, le groupe expérimental a été comparé à un groupe témoin historique constitué de sujets qui n'avaient jamais reçu de rituximab. Les auteurs ont rapporté des résultats similaires à ceux de l'étude ci-dessus, soit une durée de traitement par TPE, une période d'hospitalisation et un risque de récurrence nettement inférieurs dans le groupe rituximab. Chez 92,5% des patients, une hausse de l'activité d'ADAMTS13 et une diminution des anticorps anti-ADAMTS13 ont été observées. Aucun effet secondaire infectieux ou autre effet indésirable sévère n'a été décrit (40). Ces données montrent donc que le rituximab a un effet positif sur les sous-types auto-immuns de MAT, même si cela n'a pas (encore) été confirmé dans une étude randomisée.

Sachant que l'activation du complément joue un rôle majeur dans la pathogenèse du SHU atypique, plusieurs cas soulignant l'utilisation prometteuse de l'éculizumab, un anticorps monoclonal anti-C5, dans le traitement du SHU atypique

récidivant ont été publiés dans la littérature (41). Il faudra toutefois attendre les résultats des différentes études en cours pour connaître le véritable profil d'efficacité et d'innocuité de l'éculizumab dans le SHU typique et atypique.

Conclusion

L'évolution des connaissances a permis de comprendre que les lymphocytes B et T jouent un rôle majeur dans la physiopathologie des maladies auto-immunes. Cette découverte s'est traduite au cours de la dernière décennie par une utilisation croissante d'anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B et T dans le traitement de ces maladies. Dans les cytopénies auto-immunes, cette utilisation se limite essentiellement au rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20. La plupart des données provenant de séries de cas, d'études rétrospectives et de quelques études prospectives (généralement non randomisées), il convient toutefois d'interpréter les résultats avec la prudence nécessaire. Le **tableau 3** donne un aperçu de la place du rituximab, à la fois à l'échelle nationale et internationale, dans l'arsenal thérapeutique utilisé pour les cytopénies auto-immunes. Même si l'utilisation d'anticorps monoclonaux plus puissants et plus spécifiques, dirigés essentiellement contre des lymphocytes T et des signaux de costimulation, peut potentiellement améliorer les taux de réponse et les résultats à long terme, il convient de tenir compte des effets secondaires sévères (principalement infectieux) qu'ils sont susceptibles de provoquer dans ce contexte.

Références

- Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:168-86.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207.
- Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007;109:1401-7.
- Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104:2623-34.
- Stasi R, Newland A, Thornton P, Pabinger I. Should medical treatment options be exhausted before splenectomy is performed in adult ITP patients? A debate. *Ann Hematol* 2010;89:1185-95.
- Maloney DG, Liles TM, Czervinski DK, et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994;84:2457-66.
- Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003;22:7359-68.
- Hilchey SP, Hyrien O, Mosmann TR, et al. Rituximab immunotherapy results in the induction of a lymphoma idiotype-specific T-cell response in patients with follicular lymphoma: support for a "vaccinal effect" of rituximab. *Blood* 2009;113:3809-12.
- Dierickx D, Beke E, Devos T, Delannoy A. The use of monoclonal antibodies in immune-mediated hematologic disorders. *Med Clin North Am* 2012;96:583-619.
- Zaja F, Bacarani M, Mazza P, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:2755-62.
- Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J, et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for non-splenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012;119:1356-62.
- Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from a systematic review of the literature. *Haematologica* 2008;93:98-103.
- Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146:25-33.

- Dierickx D, Delannoy A, Saja K, Verhoef G, Provan D. Anti-CD20 monoclonal antibodies and their use in adult autoimmune hematological disorders. *Am J Hematol* 2011;86:278-91.
- Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis* 2011;15:e2-16.
- Liebman HA, Saleh MN, Bussell JB, et al. Phase VIII Study of Subcutaneous Injections of Low-Dose Anti-CD20 Veltuzumab in Relapsed Immune Thrombocytopenia. *Blood* 2011;118:abstract 3302.
- Gomez-Almaguer D, Solano-Genesta M, Tarin-Arzaga L, et al. Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood* 2010;116:4783-5.
- Kuwana M, Nomura S, Fujimura K, et al. Effect of a single injection of humanized anti-CD154 monoclonal antibody on the platelet-specific autoimmune response in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103:1229-36.
- Najaoui A, Backchoul T, Stoy J, et al. Autoantibody-mediated complement activation on platelets is a common finding in patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Eur J Haematol* 2012;88:167-74.
- Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002;69:258-71.
- Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol* 2011;4:607-18.
- Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2011;153:309-17.
- Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004;103:2925-8.
- Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006;91:460-6.
- Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma* 2006;47:253-60.
- Berentsen S, Randen U, Vagan AM, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* 2010;116:3180-4.
- George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006;354:1927-35.
- Sadler JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a moving target. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;4:15-20.
- Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112:11-8.
- Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60-89.
- Moore I, Strain L, Pappworth I, et al. Associations of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CHF, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2010;115:379-87.
- Caramazza D, Quintini G, Abbene I, et al. Relapsing or refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: the role of rituximab. *Transfusion* 2010;50:2753-60.
- Scully M, Cohen M, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007;136:451-61.
- Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol* 2008;142:819-26.
- Chemnitz JM, Uener J, Hallek M, Scheid C. Long-term follow-up of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Ann Hematol* 2010;89:1029-33.
- Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, et al. Efficacy of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005;106:1932-7.
- Bresin E, Gastoldi S, Daina E, et al. Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. *Thromb Haemost* 2009;101:233-8.
- Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med* 2012;40:104-11.
- Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011;118:1746-53.
- Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis, and clinical manifestations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;15:20.
- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158:323-35.

Reçu: 06/12/2012 – Accepté: 10/12/2012