

MABTHERA® (rituximab)**(1185 cas en indications hors référentiels en 2014,****soit 26% de toutes les indications hors référentiels de toutes les spécialités confondues)**

MISE A JOUR 2017 : les modifications et/ou additifs à la version précédente de 2016 sont signalées en bleu dans le texte.

INDICATIONS HORS REFERENTIELS HORS CANCERO (hors AMM, RTU et PTT)

Toute prescription dans une indication hors référentiel doit être justifiée et documentée dans le dossier patient

= 591 cas au total, 13 indications (>10 cas) représentant 528 cas soit 89% (source données CBUS 2014)

Les données 2015 ayant été transmises après l'analyse 2014, le nombre de cas 2015 a été intégré dans le tableau après le chiffre 2014; **toutes les indications 2014 ont été retrouvées en 2015 ; 3 nouvelles indications sont apparues** : sclérodémie, neuropathie démyélinisante anti MAG, encéphalite auto-immune à Ac NMDA

Méthodologie utilisée :

A partir des données extraites des rapports CBUS renseignés par les différents établissements de l'AP-HP, les indications les plus fréquentes (plus de 10 cas sur l'ensemble de l'AP-HP) hors référentiels (hors AMM, PTT et RTU) ont été identifiées. Pour chaque indication, une recherche et une analyse bibliographique du niveau de preuve a été réalisée avec utilisation du grade HAS (de la publication) et d'autre part, l'émission d'un avis COMEDIMS après avis et consultations des référents Juste Prescription des PUI et d'experts médecins spécialistes des indications concernées. Un document de synthèse sous forme de tableau résume l'ensemble de ces données avec en fin de document, la bibliographie citée.

1

AGEPS-EPBU-UF ESBUI V : validé/ SAS : Sursis à statuer en attente avis experts ou nouvelles données /NRC : non recommandé / IdD : insuffisances de données

Cotation des indications selon la HAS 4 niveaux de preuve 1 2 3 et 4 pour 3 grades A B et C :

Grade A : preuve scientifiquement établie (**méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, études de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, analyse médico-économique de décision fondée sur des études bien menées**) NIVEAU DE PREUVE 1;

Grade B : présomption scientifique (**études de niveau de preuve intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte**) ; NIVEAU DE PREUVE 2

Grade C : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : **cas témoin** ; NIVEAU DE PREUVE 3, **séries de cas, consensus d'experts** NIVEAU DE PREUVE 4

Libellé des avis COMEDIMS

SIGLE	AVIS COMEDIMS	Définition
V	Indication validée	Niveau de preuve suffisant (indication II Juste Prescription) : démonstration acquise d'un rapport bénéfice-risque favorable
SAS	Sursis à statuer	Avis non encore émis en attente de la publication d'autres études, d'avis d'experts spécialistes et collégiales concernées ou de conclusions de groupes experts dédiés
NRC	Non recommandé	Ne pas prescrire (indications III Juste Prescription) pour inefficacité, bénéfice risque défavorable, non supériorité aux autres alternatives existantes, absence d'études publiées
IdD	Insuffisance de données	Niveau de preuve encore faible avec seulement présomption de bénéfice (indications IV Juste Prescription)

Indications rencontrées dans 10 cas au moins	Avis COMEDIMS	Gra de HAS	Références bibliographiques (Nom auteur principal/ année (type de document))	Commentaires et/ou informations complémentaires (indication présente ou proche justificatif JP IdF, ...)	Nb cas AP-HP 2014/2015	Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) posologie
HEMATO						
Anémie hémolytique autoimmune (AHA) en première ligne	V	A	Birgens 2013 (ERC) La seule étude randomisée en association à la prednisolone contrôlée sur 64 patients en première ligne vs prednisolone seule a montré sur 12 mois, 75% de réponse satisfaisante vs 36% et à 36 mois un taux de rémission de 70% vs 45%	<i>PTT pour les AHA corticorésistantes et en rechute après splénectomie en dernière ligne</i>	13/10	6860 € 375 mg/m ² une fois par semaine pendant 1 mois
		C	Reynaud 2015 (MA 21 études) Pour les AHA à agglutinines froides, le taux de réponse global est de 57%. Le taux de réponse complète est de 21%. Pour les AHA à agglutinines chaudes, le taux de réponse global est de 79%. Le taux de réponse complète est de 42%.			
		C	NICE 2014 (RS) Ne recommande pas pour l'instant cette indication			
		C	HAS 2017 PNDS dans le traitement de l'AHAI Pour les AHA à auto-anticorps « chauds » en cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance le rituximab peut être envisagé en deuxième ligne de traitement. Pour les AHA à auto-anticorps « froids » dans les formes les plus sévères, un traitement par rituximab en monothérapie ou associé peut être envisagé (avis spécialisé)			
NEPHRO						
Glomérulonéphrites diverses (néphropathies membrano-prolifératives)	IdD	B	Bomback 2009 (RS) Revue systématique sur 21 études non contrôlées (uniquement case reports ou série de cas) montrant une		63/72	

avec ou non syndrome néphrotique associé)			supériorité par rapport aux agents alkylants ou inhibiteurs calcineurine Dahan 2015 (ERC ouverte) Publication pour le moment uniquement d'un abstract congrès 2015 PHRC GEMRITUX sur 67 patients. Etude randomisée ouverte vs traitement seul néphroprotecteur : Induction rémission immunologique (56%) dès 3 mois confirmée à 6 mois et rémission clinique à 6 mois de 35% vs 21%, non significatif selon le critère KDIGO ; si critère composite 41% vs 13%.			Pas de posologie dans l'abstract
Syndrome néphrotique (SN) <u>enfant et adulte</u>		A	Zhao 2015 (MA) Méta-analyse des trois essais randomisés contrôlés existants et de deux études contrôlées comparatives , toutes sont des études de moyenne qualité. <u>Le rituximab semble prometteur, cependant les effets à long terme et le coût efficacité d'un tel traitement ne sont pas encore assez étayés.</u>		75/ 63	
corticodépendant	V	A	Ravani 2011 (ERC) SN dépendant des immunosuppresseurs classiques : Etude italienne monocentrique ouverte sur 54 patients sur 12 mois de non infériorité aux traitements standards (corticoïdes et immunosuppresseurs) en maintenant la rémission à court terme et permettant de diminuer leurs doses ; <u>Diminution de la protéinurie à 3 mois dans 70% des cas ; taux de rechutes 18,5% vs 48,1% ; indépendance par rapport aux immunosuppresseurs 62,9% vs 3,7%.</u> <u>50% des patients sous rituximab étaient en rémission stable après 9 mois.</u>			6860 € 375 mg/m ² une fois par semaine pendant 1 mois
		A	Ljima 2014 (ERC) Etude japonaise multicentrique double aveugle rtx associé			

<p>corticorésistant</p>	<p>NRC Etude négative</p>	<p>C</p> <p>aux corticoïdes vs corticoïdes seuls sur 48 patients sur 12 mois. <u>La période moyenne sans rechute était plus longue sous rtx 267 jours vs 101 jours ; 10 patients dans le groupe rituximab et 6 patients dans le groupe placebo ont eu au moins un effet indésirable grave.</u></p> <p>DaSilva 2017 Une étude multicentrique rétrospective espagnole a comparé 28 patients adultes traités à 22 patients non traités avec syndrome néphrotique idiopathique corticodépendant ou en rechute fréquente (groupe contrôle). <u>Parmi les sujets traités, 82% ont observé une rémission complète, 71% n'ont eu aucune rechute et 46% n'ont eu de traitement immunosuppresseur associé. Etait observée d'une manière significative une réduction du nombre total de rechute par an (p<0,001), de la protéinurie(p=0,03), des doses de corticostéroïdes (p=0,002) et de tacrolimus (p=0,001), avec un suivi de 31+/- 26 mois.</u></p> <p>B</p> <p>Magnasco (ERC) Etude ouverte multicentrique contrôlée randomisée chez l'enfant résistant aux immunosuppresseurs classiques, sur 31 patients sur 18 mois : n'a pas montré de bénéfice de l'ajout du rituximab sur la rémission. Pas de réduction de la protéinurie à 3 mois.</p>			<p><i>Idem ci-dessus</i></p> <p><i>Au moins 2690 € Au moins une dose de 1000mg</i></p> <p>3430 € <i>375mg /m² deux fois</i></p>
<p>GREFFES</p> <p>Greffe rénale (désensibilisation induction avant greffe)</p>	<p>IdD</p> <p><i>En attente du futur groupe greffe COMEDIMS</i></p>	<p>A</p> <p>Tyden 2009 et 2012 (ERC) Etude double aveugle contre placebo dose unique sur 140 patients. <u>Tendance à moins de rejet (et rejets moins graves) dans les premiers six mois et pas d'augmentation de l'incidence des complications infectieuses ou leucopénie pour le groupe rtx.</u> Après 3 ans de suivi sur les patients restants, <u>il n'y avait pas</u></p>	<p>Indications IV <i>Traitement préventif du rejet de greffe rénale</i></p>	<p>16/46</p>	<p>1714 € <i>375 mg/m² 1 fois</i></p>

			<u>de différences supplémentaires significatives.</u>		
		A	Kamburova 2014 et Van den Hoogen 2015 (ERC) <u>Etude sur l'effet biologique longitudinale double aveugle contre placebo sur 26 patients</u> recul 24 mois avec associé tacrolimus mycophenolate et corticoïde, avec ou sans dose unique rtx. Il y avait une <u>mémoire altérée des cellules T et B dans le compartiment post transplantation pour le groupe rtx</u> alors que le rtx conduisait à une <u>relative augmentation des cellules B mémoires sans affecter le phénotype des cellules T et leur fonction.</u>		1714 € 375 mg/m ² 1 fois
		A	Une étude de la même équipe sur 280 patients en dose unique contre placebo double aveugle n'a pas montré de réduction sur l' <u>incidence de rejet aigu</u> mais peut être bénéfique chez les patients à haut risque immunologique.		
		A	Vo 2014 (ERC) Etude contre placebo IgIV placebo vs IgIV rtx sur 13 patients Même efficacité pour obtenir les taux d'anticorps acceptables pour la greffe ; <u>meilleure efficacité du groupe rtx pour la prévention du rebond d'anticorps et pour la prévention du rejet aigu de greffe et le développement de glomérulopathie.</u>		<i>Pas de posologie mentionnée</i>
		B	Amrouche 2017 Une étude française monocentrique à long terme de désimmunisation après greffe sur 96 patients ayant bénéficié d'un protocole rituximab immunoglobulines et échanges plasmatiques les a comparé à 39 patients ayant un faible risque immunologique et ayant reçu le même traitement post greffe. <u>Un rejet aigu ou chronique médié par les anticorps est survenu pendant la première année post greffe chez 31 patients (32,6%) et à un an le taux de rejet chronique était de 39,5% dans la population à haut risque contre 10,3%</u>		<i>1 ou 2 perfusions après les échanges plasmatiques</i>

			<p>chez les contrôles. Avec un suivi médian de 7,2 ans, les taux de survie du greffon hors décès étaient 78% à 7 ans contre 95% pour le groupe contrôle avec un taux de survie des patients de 79% contre 76% dans le groupe contrôle. Par contre, est observée une plus forte incidence du rejet aigu et chronique média par les anticorps.</p>			
Greffe cardiaque (traitement curatif du rejet de greffe)	IdD En attente du futur groupe greffe COMEDIMS	B	<p>Ravichandran 2013 (abstract) Etude rétrospective rtx vs placebo sur 33 patients sur un suivi de 3 ans : survie améliorée dans le groupe rtx p=0,0089 ; pas de différences sur les critères secondaires (infection, changement dans la fraction d'éjection et réhospitalisation)</p> <p>Sinon niveau de preuve faible, uniquement cases reports et séries de cas</p>	Indication IV <i>Traitement curatif du rejet de greffe cardiaque</i>	13/15	<i>Pas de posologie mentionnée</i>
MEDECINE INTERNE						
Myopathies inflammatoires réfractaires avec présence d'autoanticorps en particulier anti MI-2 et antisynthétase (anti JO-1)	IdD	A	<p>Oddis 2013 (ERC) (enfant et adulte) Etude sur 200 patients à dermatomyosite ou polymyosites résistantes rituximab « early » vs rituximab « late » (8 semaines après ou avant placebo). Cette seule étude randomisée contrôlée double aveugle existante ne montre pas de différence entre les deux groupes. <u>83% des patients au global ont été améliorés après 44 semaines.</u></p>	Indication IV <i>Myosites à inclusions et</i> Indication IV <i>Myopathies inflammatoires à auto anticorps spécifiques anti SRP et anti JOI</i>	38/48	5260 à 6860 € <i>575 à 750 mg/m² deux fois</i>
		B	<p>Aggarwal 2014 Etude de cohorte sur 195 patients (48 DM juvéniles, 72 adultes ; 75 polymyosites) ayant analysé les facteurs prédictifs de bonne réponse de l'étude d'Oddis : <u>Les facteurs prédictifs de l'amélioration</u> (cad 20% de 3 au moins des 6 critères CSM) sont - <u>la présence d'autoanticorps antisynthétase (anti Jo-1) et d'anti Mi-2</u> - <u>la dermatomyosite juvénile</u> - <u>les maladies peu sévères.</u></p>			

		C	Fasano 2016 (RS) Revue systématique de 48 études compilant 458 cas : a montré un <u>taux de réponse de 78,3%</u> et <u>une bonne tolérance</u> en dehors d'infections respiratoires dont 5% sévères et de réactions d'hypersensibilité à la perfusion modérées facilement réversibles sous corticoïdes.			
Lupus érythémateux disséminé (LED) : formes rénales ou neurologiques réfractaires uniquement <i>R : pour les formes articulaires ou cutanées y compris réfractaires le bélimumab a l'AMM</i>	IdD	A	Merrill 2010 et Rovin 2012 (ERC) <u>Les deux seules études randomisées contrôlées dans le LED et la néphrite lupique contre placebo ainsi que leur méta-analyse (Borba 2014) n'ont pas montré de différences significatives dans le LED ou la néphrite lupique.</u>	Indication IV <i>Lupus érythémateux disséminé sévère réfractaire</i>	35/ 42	5380 à 6860 €
		B	Terrier 2010 (registre français) Analyse prospective française du registre AIR sur 36 patients avec LED. <u>Les données montrent une tolérance et une efficacité du rituximab satisfaisante (articulaire, cutanée, rénale et hématologique) dans 71% des cas</u> sans différence entre monothérapie et association avec immunosuppresseur. Les auteurs signalent le contraste avec les études contrôlées qui elles sont toutes négatives.			
		B	Moroni 2012 (étude observationnelle) Une étude observationnelle sur <u>24 patients en rechute de néphrite lupique proliférative n'a pas montré de différence significative vs cyclophosphamide</u>			
		B	Condon 2013 (étude observationnelle) Une étude prospective monocentrique de cohorte sur 50 patients ayant une néphrite lupique traités par rituximab avec prednisolone puis en maintenance mycophenolate a permis <u>d'obtenir une rémission complète à 52 semaines dans 52% des cas, et une rémission partielle de 34%. Sur les 45 répondeurs seuls deux ont nécessité la prise de corticoïde.</u>			2 X 2 doses de 1 g 1076 €

		C	Tanaka 2016 (étude phase II) Une étude ouverte multicentrique sur 34 patients réfractaires dont 17 avec manifestations rénales a montré avec un suivi de 53 semaines chez ceux-ci un <u>taux de réponse selon les critères LUNAR et ACR de 58,8% et 52,9%</u> .		4 doses de 1 g 1076 €
		C	Iaccarino 2015 (registre italien multicentrique) Sur 134 patients avec lupus réfractaire après un suivi de 12 mois <u>une rémission complète rénale était observée dans 30,9% des cas et une partielle dans 63,2%</u> .		2 à 6 x 375 mg/m² 3428 à 10284 €
		C	Duxbury 2013 (MA) Une méta analyse de 30 études observationnelles a montré <u>dans le cas du lupus rénal une rémission complète de 36,1% et partielle dans 37,4%</u> .		
Maladie de DEVIC (neuromyéélite optique ou NMO)	IdD	C	Kimbrough 2013 (CE) Recommandations consensus experts internationaux : traitement en première ligne (à égalité avec mycophénolate, azathioprine et prednisone)		18/ 24
		C	Kim 2015 Etude rétrospective sur 100 patients en rechute après induction et maintenance avec un recul de 7 ans maximum (67 mois moyenne) positive, le taux de rechute annualisé étant réduit de 96%. Une relation avec un polymorphisme FCGR3A a montré pour ce gène une moins bonne réponse au traitement <i>Induction : 375 mg/m² 1 fois par semaine 4 semaines et 1g deux fois à 2 semaines d'intervalle ; maintenance : 375mg/m² unique dès réapparition cellules B mémoires</i>		induction 11432 € maintenance 1511 € à chaque fois <i>Posologie détaillée cf colonne 4</i>
		B	Damato 2016 (MA) Une métaanalyse sur 46 publications représentant 438 patients a montré pour le rituximab une réduction de la fréquence des rechutes et une réduction des troubles		

			neurologiques (score expanded disability status scale) . Les effets indésirables observés chez 26% des patients suggèrent des précautions à instituer le traitement en première ligne.			
Pemphigoïde bulleuse (cicatricielle,...) en deuxième ligne	IdD	C	Cho 2015 (1^{ère} ligne) Etude de cas-témoin : 13 patients traités Woolina 2013 et Kasperkiewicz 2011 (2^{ème} ligne ou plus) Série de cas : 17 patients traités	<u>PTT</u> <i>uniquement dans le pemphigus corticodépendant ou résistant aux immunosuppresseurs</i>	25/34	
Myasthénies réfractaires autoimmunes à anticorps anti MuSk corticorésistantes (deuxième ligne et plus)	IdD	C	Iorio 2015 (ME) Méta analyse sur 15 études observationnelles non comparatives Le rtx serait plus efficace chez les patients mUsk-Ab MG que chez les patients AchR-Ab MG bien que la différence ne soit pas significative. La dose moyenne utilisée pour la majorité des patients était de 4 x 375 mg/m ²	<u>Indication IV</u> <i>Myasthénies auto-immunes : myasthénie sévère résistante au traitement conventionnel, deuxième intention, encadré par centre de référence</i>	32/46	
Syndrome de Gougerot Sjögren - en première ligne	NRC pas d'indication actuellement en 1^{ère} ligne	A	Devauchelle-Pensec 2014 (ERC) Etude contre placebo groupe parallèle double aveugle multicentrique française sur 120 patients n'ayant pas montré d'efficacité significative. Une efficacité transitoire est décrite à 4 semaines mais disparaît à la 24^{ème} semaine. Le critère qui répondait le mieux était la fatigue.	Indication IV : Syndrome de Gougerot-Sjögren avec manifestations systémiques (agit surtout sur la fatigue et plus tardivement sur la sécheresse buccale)	28/13	5380 € 1000 mg x 2
	A	Meijer 2010 (ERC) Etude double aveugle contre placebo sur 30 patients en première ligne pendant 48 semaines. <u>Le rtx a amélioré d'une manière significative différents paramètres (stimulation salivaire, échelle visuelle analogique, fatigue, fonction lacrymale, symptômes de sécheresse,...) (p = 0,004)</u>	Idem			
	A	Dass 2008 (ERC) Etude double aveugle contre placebo sur 17 patients sous corticoïdes. Il y a eu une amélioration sur le score VAS de	Idem			

<p>- Possible en deuxième ligne si manifestations systémiques</p>	<p>IdD</p>	<p>C</p>	<p><u>fatigue ainsi qu'à 6 mois dans le score de fonction sociale et une tendance à la significativité dans le score de santé mentale.</u></p> <p>Göttenberg 2013 Etude registre prospective sur 74 cas de Sjögren avec manifestations systémiques avec un suivi tous les 6 mois sur 5 ans 60% d'efficacité globale au 1er cycle ; 47 patients retraités avec un 2ème cycle</p>			<p>5380 € 2 x 1 g</p>
<p>Pneumopathies interstitielles (hors fibrose pulmonaire) associées à syndrome des antisythésases et connectivites</p> <p>- à Sjögren en deuxième ligne (cf indication plus haut)</p>	<p>IdD</p> <p>Un essai contrôlé à venir en cours</p> <p>IdD</p>	<p>C</p>	<p>Keir 2013 Etude rétrospective 50 patients Andersson 2015 Etude rétrospective 34 patients Sem 2009 Etude rétrospective 11 patients Marie 2012 Etude rétrospective 7 patients Keir 2012 Etude rétrospective 8 patients</p> <p>Göttenberg 2013 Cf plus haut indication Sjögren sur les 78 cas, <u>9 avaient une atteinte pulmonaire dont 7 ont été améliorés</u></p>		<p>35/ 14</p>	
<p>Vascularites à ANCA hors Wegener et polyangeite microscopique : « renal limited anca vascularite »</p>	<p>IdD</p> <p>Pas d'indication pour le moment en dehors des vascularites ANCA de l'AMM</p>	<p>B</p> <p>C</p>	<p>Jones 2015 Etude sur 44 patients en première ligne à « vascularite rénale associée » (pas de précision si Wegener ou polyangéite microscopique incluse) sur 2 ans rtx corticoïde cyclophosphamide pulse vs cyclophosphamide + azathioprine. A 24 mois, pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la mortalité, l'atteinte rénale et les rechutes.</p> <p>Mansfield 2011 33 patients traités pendant 28 mois en première ligne.</p>	<p><u>AMM 2013</u> traitement induction rémission maladie de Wegener et polyangéite microscopique</p>	<p>36/ 30</p>	<p>6860 € 375 mg/m2 X 4</p>

			<p>Rémission clinique pour tous les patients à 6 mois pour vascularites associées à atteinte rénale</p> <p>C</p> <p>Turner-Stokes 2014 19 patients (pas de précision sur les vascularites traitées) traités en première ligne, dose unique monothérapie, conclue à une efficacité identique que le protocole avec 4 doses et donc meilleur cout efficacité. Rémission complète probabilité à 3 mois de 80%.</p>			
--	--	--	---	--	--	--

Légende : ERC (étude randomisée contrôlée), MA (méta analyse), CE (consensus experts), RS (revue systématique), Grade (niveau de preuve le plus élevé rencontré), prix APHP : coût du traitement selon le schéma posologique de l'étude (sur la base du prix AP-HP à ce jour 1mg = 2,69 €)

LISTE REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Anémies hémolytiques autoimmunes (première ligne)

Birgens H et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. **Br J Haemato 2013** Nov;163(3):393-9

Reynaud Q et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. **Autoimmun Rev 2015** Apr;14(4):304-13.

NICE : Autoimmune haemolytic anaemia: rituximab NICE **advice February 2015** www.nice.org.uk

HAS. Protocole national de diagnostic et de soins dans le traitement de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) de l'enfant et de l'adulte **février 2017**
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-02/pnds_ahai_version_actualisee_2017.pdf

Vascularites à ANCA (hors Wegener et polyangéite microscopique)

Jones R B et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. **Ann Rheum Dis 2015** Jun;74(6):1178-82.

Mansfield N et al. Prolonged disease-free remission following rituximab and low-dose cyclophosphamide therapy for renal ANCA-associated vasculitis. **Nephrol Dial Transplant 2011** Oct;26(10):3280-6.

Turner-Stokes T et al. Induction treatment of ANCA-associated vasculitis with a single dose of rituximab. **Rheumatology (Oxford) 2014** Aug;53(8):1395-403

Maladie de Devic (neuromyérite optique)

Kimbrough DJ et al. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. **Mult Scler Relat Disord 2012** Oct;1(4):180-187. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations.

Kim S H et al. Treatment Outcomes With Rituximab in 100 Patients With Neuromyelitis Optica: Influence of FCGR3A Polymorphisms on the Therapeutic Response to Rituximab. **JAMA Neurol 2015** Sep;72(9):989-95.

Damato V et al. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Neurol 2016** Nov 1;73(11):1342-1348.

Pneumopathies interstitielles associées au syndrome des antisynthétases et connectivites

Keir G J et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. **Respirology 2014** Apr;19(3):353-9

Andersson H et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. **Rheumatology (Oxford) 2015** Aug;54(8):1420-8.

Sem M et al. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. **Rheumatology (Oxford) 2009** Aug;48(8):968-71. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series.

Marie I et al. Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome. **Respir Med 2012** Apr;106(4):581-7.

Keir G J et al. Severe interstitial lung disease in connective tissue disease: rituximab as rescue therapy. **Eur Respir J 2012** Sep;40(3):641-8.

Pemphigoïde bulleuse

Cho Y T et al. First-line combination therapy with rituximab and corticosteroids provides a high complete remission rate in moderate-to-severe bullous pemphigoid. **Br J Dermatol 2015** Jul;173(1):302-4.

Woolina U et al. Monoclonal anti-CD20 Antibody Therapy in Cicatricial Pemphigoid with Oral and Hypopharyngeal Involvement and Related Conditions. **J Clin Aesthet Dermatol 2013** May;6(5):45-8.

Kasperkiewicz M et al. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. **J Am Acad Dermatol.** 2011 Sep;65(3):552-8.

Syndrome de Gougerot-Sjögren

Devauchelle-Pensec V et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. **Ann Intern Med** 2014 Feb 18;160(4):233-42.

Meijer JM et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum** 2010 Apr;62(4):960-8

Dass S et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. **Ann Rheum Dis** 2008 Nov;67(11):1541-4.

Gottenberg JE et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. **Ann Rheum Dis** 2013 Jun;72(6):1026-31.

Greffe rénale (désensibilisation induction avant greffe)

Tyden G et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, study of single-dose rituximab as induction in renal transplantation. **Transplantation** 2009 May 15;87(9):1325-9.

Tyden G et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of single dose rituximab as induction in renal transplantation: a 3-year follow-up. **Transplantation** 2012 Aug 15;94(3)

Kamburova E G et al. Longitudinal analysis of T and B cell phenotype and function in renal transplant recipients with or without rituximab induction therapy. **PLoS One** 2014 Nov 13;9(11)

Van den Hoogen M W F et al. Rituximab as induction therapy after renal transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. **Am J Transplant** 2015 Feb;15(2):407-16

Vo A A et al. Benefits of rituximab combined with intravenous immunoglobulin for desensitization in kidney transplant recipients. **Transplantation** 2014 Aug 15;98(3):312-9.

Amrouche L et al. Long-term outcomes of kidney transplantation in patients with high levels of preformed DSA: the Necker high-risk transplant program. **Transplantation** 2017 Jan 21.

Greffes cardiaques (traitement curatif du rejet)

Ravichandran AK et al. Rituximab is associated with improved survival in cardiac allograft patients with antibody-mediated rejection: a single center review. **Clin Transplant** 2013 Nov-Dec;27(6):961-7

Myasthénies réfractaires autoimmunes

Iorio R et al. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. **J Neurol** 2015 May;262(5):1115-9.

LED et néphrite lupique

Terrier B et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab Registry. **Arthritis Rheum** 2010 Aug;62(8):2458-66.

Moroni G et al. Rituximab versus oral cyclophosphamide for treatment of relapses of proliferative lupus nephritis: a clinical observational study. **Ann Rheum Dis.** 2012 Oct;71(10):1751-2

Borba H H L et al. Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis. **BioDrugs.** 2014 Apr;28(2):211-28.

Merrill J T et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. **Arthritis Rheum.** 2010 Jan;62(1):222-33.

Rovin B H et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. **Arthritis Rheum.** 2012 Apr;64(4):1215-26

Condon M B et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. **Ann Rheum Dis** 2013 Aug;72(8):1280-6

Duxbury B et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. **Lupus** 2013 Dec;22(14):1489-503..

Iaccarino L et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. **Clin Exp Rheumatol** 2015 Jul-Aug;33(4):449-56.

Tanaka Y et al Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. **Mod Rheumatol** 2016;26(1):80-6.

Glomérulonéphrites extramembraneuses

Bomback A S et al. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. **Clin J Am Soc Nephrol** 2009 Apr;4(4):734-44.

Dahan K et al. Etude multicentrique randomisée évaluant l'intérêt du RITUXIMAB pour le traitement des glomérulonéphrites extra-membraneuses (GEM) idiopathiques: résultats du PHRC GEMRITUX. (abstract Réunion commune Octobre 2015 Lyon Société de Néphrologie et Société francophone de dialyse paru dans **Néphrologie et Thérapeutique** 2015 ; 11(5) : 271)

Syndrome néphrotique

Zhao Z et al. The efficacy and safety of rituximab in treating childhood refractory nephrotic syndrome: a meta-analysis. **Sci Rep** 2015 Feb 3;5:8219.

Ravani P et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. **Clin J Am Soc Nephrol** 2011 Jun;6(6):1308-15.

Ijima K et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **Lancet.** 2014 Oct 4;384(9950):1273-81..

DaSilva I et al. Rituximab for Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Idiopathic Nephrotic Syndrome in Adults: A Retrospective, Multicenter Study in Spain. **BioDrugs** 2017 Jun;31(3):239-249.

Myosites autoimmunes hors myosite à inclusion

Oddis C V et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. **Arthritis Rheum** 2013 Feb;65(2):314-24.

Aggarwal R et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. **Arthritis Rheumato** . 2014 Mar;66(3):740-9.

Fasano S et al. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. **Rheumatology (Oxford).** 2016 Apr 27. pii: kew146. [Epub ahead of print]