

# Le rituximab en néphrologie : expérience mono-centrique du service de néphrologie, dialyse et transplantation rénale du CHU de Rabat : à propos de 10 cas

## Rituximab in Nephrology: experience of the nephrology service of the university hospital of Rabat : about 10 cases

A. EL ABDI\*, S. BENBEKHA, T. BOUATTAR, L. BENAMAR, R. BAYAHIA, N. OUZEDDOUN

\* elabdiialaa@gmail.com

Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale, CHU Ibn Sina, Université Mohammed V, Rabat. Maroc

### Résumé

Le rituximab (RTX) est utilisé avec succès depuis 1997 pour traiter les lymphomes de type B. Sa prescription dans les maladies auto-immunes est de plus en plus fréquente. L'objectif de notre travail est de rapporter les données cliniques, biologiques et évolutives des patients traités par RTX, ainsi que l'efficacité et les effets secondaires de ce traitement. Il s'agit d'une étude descriptive observationnelle rétrospective, intéressant dix patients ayant reçu le RTX au service de néphrologie, dialyse et transplantation rénale du CHU Ibn Sina de Rabat du mois de janvier 2017 à mars 2019. Le sexe féminin était prédominant (72,7 %) et l'âge moyen au début du traitement par RTX était de  $44 \pm 23$  ans [21-65 ans]. Les indications étaient : un cas de syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, deux cas de hyalinose segmentaire et focale (HSF) cortico résistants, un cas de récurrence d'HSF sur greffon rénal, deux cas de glomérulonéphrites extra-membraneuses idiopathiques, deux cas de néphropathies lupiques classe IV et deux cas de vascularites pauci-immunes. Après trois mois d'évolution, une rémission complète a été notée chez trois patients parmi les dix. Les effets indésirables étaient dominés par les complications infectieuses. Le RTX est un nouvel outil dans l'arsenal thérapeutique du néphrologue. Dans de nombreuses néphropathies, les résultats sont encourageants avec possibilité d'une épargne cortisonique significative. Il reste néanmoins nécessaire d'attendre le résultat de protocoles bien menés pour déterminer avec précision sa place dans nos stratégies thérapeutiques futures.

Mots-clés : Rituximab ; glomérulopathies ; efficacité ; effets indésirables



## Abstract

Rituximab (RTX) has been used successfully since 1997 to treat type B lymphomas. Its prescription in autoimmune diseases is more and more frequent. The objective of our work is to determine the clinical, biological, evolutionary aspect of patients treated with RTX, its short and long-term effectiveness, as well as its side effects. This is a cross-sectional observational study, involving 10 patients who received RTX at the nephrology, dialysis and kidney transplant department of the Ibn Sina university hospital in Rabat from January 2017 to March 2019. In the 10 patients treated with RTX, there is a clear predominance of women (72.7%) and a mean age at the start of RTX treatment of  $44 \pm 23$  years [21 - 65 years]. The indications were: one case of nephrotic syndrome with minimal change disease, and two cases of steroid resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), one case of recurrent FSGS on renal graft, two cases of idiopathic membranous glomerulonephritis, two cases of class IV lupus nephropathy, two cases of paucimmune vasculitis. After three months of evolution, complete remission is noted in 3 of the 10 patients. Adverse effects are dominated by infectious complications. RTX is a new tool in the nephrologist's therapeutic arsenal. In many nephropathies, the results are encouraging with the possibility of significant cortisone sparing. However, it remains necessary to await the outcome of well-conducted protocols in order to determine precisely its place in our future therapeutic strategies.

**Keywords :** Rituximab; glomerulopathy; efficiency; side effects

## Introduction

Les glomérulonéphrites (GN) primitives ou secondaires à une maladie de système constituent une pathologie fréquente en néphrologie pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale chronique en l'absence d'un traitement adapté et précoce. Les traitements conventionnels à base de stéroïdes, antiprolifératifs et cytotoxiques sont efficaces mais au prix d'une toxicité élevée. Étant donné le rôle central de la cellule B dans la pathogenèse de l'auto-immunité, le rituximab (RTX), anticorps (Ac) monoclonal déplétant dirigé contre l'antigène de surface CD20 des cellules B, devient une alternative thérapeutique intéressante [1].

Malgré les résultats encourageants de l'utilisation du RTX lors des maladies systémiques sévères comme le lupus ou les vascularites, rares sont les études cliniques contrôlées, à long terme, qui ont analysé l'effet de cette thérapeutique sur les néphropathies. De plus, son utilisation à l'échelle nationale est encore

débutante et faite presque exclusivement au niveau des structures hospitalières universitaires.

L'objectif de notre travail est de déterminer le profil néphrologique des patients traités par RTX, ainsi que l'efficacité à court et à moyen terme et les effets secondaires de ce traitement.

## Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive observationnelle rétrospective, concernant des patients traités par RTX au service de néphrologie, dialyse et transplantation rénale du CHU Ibn Sina de Rabat sur une période s'étalant de janvier 2017 à mars 2019.

Ont été inclus dans notre étude tous les patients traités par RTX et ayant un recul d'au moins trois mois après la dernière cure du RTX.

La dose reçue par l'ensemble des patients était de 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant quatre semaines.

La tolérance du produit était optimisée par une prémédication associant paracétamol, anti-histaminique et hydrocortisone.

Comme couverture médicale, tous les patients bénéficiaient du Régime d'Assistance Médicale (RAMED).

La rémission complète (RC) a été définie par une protéinurie des 24h négative ou inférieure à 1 g avec normalisation ou amélioration de la fonction rénale. La rémission était dite partielle (RP) en présence d'une protéinurie comprise entre 1 et 3 g/24h. L'échec thérapeutique était retenu par l'absence d'une RC ou RP. Le dosage des anticorps anti-CD19 n'a pas été réalisé chez nos patients.

Une fiche d'exploitation établie comportait l'âge, le sexe, la néphropathie initiale, l'indication du traitement par RTX, ses effets secondaires et l'évolution de chaque patient à trois mois, six mois et 12 mois après la dernière perfusion du RTX.

## Résultats

L'âge moyen de nos patients est de 44±23 ans [21-65 ans], avec une nette prédominance féminine (sept femmes et trois hommes). Le RTX a été prescrit pour traiter :

- Un cas de syndrome néphrotique (SN) à lésions glomérulaires minimes (LGM) cortico-résistant
- Trois cas de hyalinose segmentaire et focale (HSF) cortico-résistantes dans deux cas et récidivante sur greffon rénal dans un cas malgré des séances d'échanges plasmatiques
- Absence de rémission dans les six mois sous traitement néphroprotecteur pour deux cas de glomérulonéphrites extra membraneuses (GEM) idiopathiques. En plus d'une absence de rémission sous traitement par cyclophosphamide (CYC) et d'un traitement par ciclosporine (Cis) dans un cas
- Deux cas de néphropathies lupiques (NL) : l'un suivi depuis 2005, à rechutes, avec des doses cumulées élevées de CYC atteignant 18 g et l'autre traité d'emblée par le RTX

- Deux cas de vascularites pauci-immunes avec c-ANCA positifs dans un cas, et ANCA négatifs dans l'autre cas. Ces deux cas, n'ont pas répondu au traitement par CYC.

Ces différentes données rapportées sont résumées dans le Tableau I.

Tableau I : Indications du rituximab chez les patients de l'étude

Cas	Sexe	Age (ans) au début du RTX	Néphropathie initiale	Indication du RTX
1	Masculin	34	LGM	LGM cortico résistante
2	Masculin	26	HSF	HSF cortico résistante
3	Féminin	38	HSF	HSF cortico résistante
4	Féminin	38	HSF	Récidive HSF sur greffon rénal après échanges plasmatiques
5	Féminin	57	GEM idiopathique Ac anti-PLA2R : 35 UI/ml	Echec protocole Ponticelli et Cis
6	Féminin	65	GEM idiopathique Ac anti-PLA2R : 70 UI/ml	Absence de rémission
7	Féminin	21	NL classe IV	NL classe IV
8	Féminin	33	NL classe IV	NL classe IV à rechutes
9	Féminin	49	Vascularite c ANCA(+)	Echec traitement par CYC
10	Masculin	61	Vascularite ANCA (-)	Echec traitement par CYC

RTX : rituximab ; LGM : lésions glomérulaires minimes ; HSF : hyalinose segmentaire et focale ; GEM : glomérulonéphrites extra membraneuses ; NL : néphropathies lupiques ; CYC : cyclophosphamide

Une RC a été obtenue chez trois patients (cas 2, 3 et 9), dès trois mois après l'injection de RTX. Il s'agit de deux cas d'HSF cortico-résistante (cas 2 et 3) et d'un cas de vascularite pauci immune à c ANCA positifs (cas 9). Le recul est de 3 mois pour deux d'entre eux et de 12 mois pour le troisième.

Une RP a été constatée chez trois autres patients : un cas de récurrence de HSF sur greffon rénal (cas 4), un cas de GEM idiopathique (cas 5) et un cas de néphropathie lupique classe IV (cas 7). Elle est survenue respectivement au 12<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> mois. Le recul est de 12 mois pour les deux premiers et de 3 mois pour le troisième.

L'évolution était défavorable chez quatre patients, un patient ayant une LGM cortico-résistante (cas 1), un cas de GEM (cas 6), une néphropathie lupique classe IV à rechutes (cas 8) et une vascularite ANCA négatifs avec échec au traitement par CYC (cas 10). Le recul chez ces quatre patients est de 12 mois. Deux d'entre eux ont évolué vers l'insuffisance rénale chronique terminale.



Le profil évolutif de nos patients est rapporté sur le Tableau II.

**Tableau II : Evolution des patients de l'étude sous rituximab à trois mois, six mois et 12 mois après la dernière cure du rituximab**

Cas	Indication du RTX	Avant Cr, PU	A trois mois Cr, PU	A six mois Cr, PU	A 12 mois Cr, PU
1	LGM cortico résistante	Cr : 8 PU : 12	Cr : 19 PU : 6	Cr : 13 PU : 6	Cr : 20 PU : 3
2	HSF cortico résistante	Cr : 55 PU : 11	Cr : 11 PU : 0,7	- -	- -
3	HSF cortico résistante	Cr : 14 PU : 10	Cr : 8 PU : 0,11	Cr : 8 PU : 0,27	Cr : 8 PU : 0,27
4	Récidive HSF sur greffon rénal	Cr : 7 PU : 5	Cr : 8 PU : 6	Cr : 7 PU : 5	Cr : 7 PU : 1,5
5	GEM : Echec protocole Ponticelli et Cis	Cr : 23 PU : 10	Cr : 10 PU : 5,1	Cr : 13 PU : 1,23	Cr : 11 PU : 1,32
6	GEM : Absence de rémission sous BSRA	Cr : 17 PU : 3	Cr : 18 PU : 3,2	Cr : 16 PU : 4,3	Cr : 19 PU : 3
7	NL classe IV	Cr : 87 PU : 2	Cr : 16,1 PU : 1	- -	- -
8	NL classe IV à rechutes	Cr : 40 PU : 7	Cr : 150 PU : anurie	Cr : HD PU : anurie	Cr : HD PU : anurie
9	Vascularite c ANCA (+) : Echec traitement par CYC	Cr : 53 PU : 2,5	Cr : 9 PU : 0,3	- -	- -
10	Vascularite ANCA (-) : Echec traitement par CYC	Cr : 36 PU : anurie	Cr : 46 PU : anurie	Cr : HD PU : anurie	Cr : HD PU : anurie

RTX : rituximab ; LGM : lésions glomérulaires minimes ; HSF : hyalinose segmentaire et focale ; GEM : glomérulonéphrites extra membraneuses ; NL : néphropathies lupiques ; CYC : cyclophosphamide ; Cr : créatininémie (mg/l) ; PU : protéinurie (g/24h) ; HD : hémodialyse

Les effets secondaires liés au traitement par RTX étaient dominés par des complications infectieuses survenues chez six patients. Les autres effets indésirables observés dans notre série étaient une cytolysé hépatique dans un cas et un état d'encéphalopathie postérieure réversible (EPR) dans un autre cas. Le délai de survenue de ces complications variait de trois jours à six mois après une cure de RTX. Le détail de ces complications figure sur le Tableau III.

**Tableau III : Effets secondaires du rituximab et leur délai d'apparition chez les patients de l'étude**

Cas	Effets secondaires	Délai d'apparition / cure du RTX
3	- Cytolyse hépatique	- J+3 du RTX 1
4	- Candidose vaginale à <i>Candida Albicans</i> - Bronchite surinfectée	- Deux mois après le RTX 4 - Six mois après le RTX 4
7	- EPR	- Après trois semaines du RTX 2
8	- Erysipèle du pied droit - Abscès de l'avant bras droit - Abscès de la fesse droite	- J+5 du RTX 4 - Un mois du RTX 4 - Deux mois du RTX 4
10	- Quatre épisodes d'infection du KT d'hémodialyse - Pneumopathie basale droite	- Dix jours après chaque perfusion du RTX - Un mois après le RTX 4

RTX : rituximab ; EPR : encéphalopathie postérieure réversible ; KT : cathéter central

## Discussion

Le RTX est un Ac monoclonal formé de régions variables d'un Ac murin anti-CD20 fusionnées avec des fragments constants d'une chaîne lourde humaine IgG-1, associés à une chaîne légère kappa. Le fragment constant (Fc) peut fixer le complément et entraîner une cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac.

Le RTX détruit les lymphocytes B par trois mécanismes principaux : apoptose, cytotoxicité dépendante du complément et cytotoxicité cellulaire médiée par les anticorps [2].

Ses indications sont nombreuses, incluant des maladies auto-immunes et différentes glomérulopathies, comme illustré dans le Tableau IV.

**Tableau IV : Indications du rituximab en néphrologie et au cours des maladies auto-immunes [3]**

Polyarthrite rhumatoïde
Lupus érythémateux systémique
Purpura thrombopénique immunologique
Anémie hémolytique auto-immune
Erythroblastopénie auto-immune
Polymyosites et dermatomyosites
Syndrome de Sjögren
Cryoglobulinémies
Vascularites
Auto anticorps anti facteur VIII
Micro-angiopathies thrombotiques
Glomérulonéphrite extra membraneuse
Pemphigus vulgaire
Myasthénies
Neuropathies avec anticorps anti-MAG
Sclérose en plaques

Dans notre étude, le RTX est utilisé pour traiter un cas de SN à LGM cortico-résistant, mais sans succès (cas 1). Par ailleurs les deux cas de HSF cortico-résistante (cas 2 et 3) ont évolué favorablement sous RTX (Tableau II). En 2013, Munyentwali et al, dans une série de 17 adultes atteints de SN à LGM ou HSF cortico-dépendants et traités par RTX, ont obtenu une RC chez 12 patients (70 %) [4]. L'étude italienne multicentrique de Ravani et al. en 2013 [5] et celle de Lijima en 2014 [6], ont noté une efficacité du RTX notamment en cas de HSF cortico-dépendante. L'obtention d'une

RC semble rare au cours des HSF cortico-résistantes comme dans l'étude de Fernandez-Fresnedo et al. [7], alors que nous avons obtenu la RC chez les deux cas d'HSF cortico-résistantes.

L'étude rétrospective multicentrique menée par Lanaret et al. en 2013 [8], où le RTX a été utilisé pour traiter la récurrence de la HSF primitive en transplantation rénale, a rapporté une RC dans 46,9 % des cas et une RP dans 33,3 % des cas. Dans notre série, le seul cas rapporté est en RP à 12 mois d'évolution après traitement par RTX et échanges plasmatiques (Tableau II).

En 2002, dans les GEM idiopathiques sans rémission spontanée sous traitement néphroprotecteur, le RTX utilisé par Remuzzi et al. chez huit patients, a permis une RC dans 2/3 des cas [9]. En 2007, des résultats similaires ont été obtenus par Cravedi et al. mais avec des doses plus réduites de RTX (375 mg/m<sup>2</sup> à j1 et j8) [10]. Ces mêmes auteurs ont obtenu une RC dans 65 % des cas d'une autre série de 100 patients [11]. Dans notre étude, les deux cas de GEM idiopathiques ont évolué différemment : le cas 5 est en RP à 12 mois d'évolution, mais le cas 6 a gardé un SN et une fonction rénale stable avec une créatininémie à 19 mg/l (Tableau II).

Le RTX est également utilisé comme traitement d'induction dans les NL classe III et IV. Ainsi, l'étude observationnelle menée chez 54 patients en 2014 comparant RTX, CYC et mycophénolate mofétil (MMF) a rapporté une RC dans 70,6 % des cas dans le groupe RTX vs 63,1 % des cas dans le groupe CYC et 52,9 % des cas dans le groupe MMF [12]. Les deux cas de NL de notre étude ont une évolution différente : RP pour le cas 7 traité d'emblée par RTX mais avec un recul d'à peine trois mois après la dernière cure, et échec du traitement par RTX avec mise en dialyse pour le cas 8. Cette mauvaise évolution pourrait être expliquée par l'ancienneté du lupus qui remonte à 2005 chez cette patiente (Tableau II).

Le traitement d'attaque des vascularites pauci immunes peut également être à base de RTX puisqu'il serait équivalent au traitement par CYC [13]. Celui-ci pourrait même être une alternative thérapeutique du fait de sa moindre toxicité comparativement au CYC

[14]. Nous avons eu à traiter deux cas de vascularite par RTX. La rémission est complète pour le cas 9 mais le recul n'est que de trois mois après la dernière cure. Par ailleurs, l'évolution était défavorable avec recours à la dialyse pour le cas 10 (Tableau II).

Ainsi le RTX reste une alternative thérapeutique pour certaines maladies de système ou glomérulopathies primitives résistantes ou ayant une contre-indication aux corticoïdes ou aux traitements IS.

Cependant ce traitement n'est pas dénué d'effets secondaires (fièvre, frissons, rash cutané prurigineux accompagnant la perfusion). Ainsi l'indication d'une prémédication s'impose associant paracétamol, anti-histaminique et hydrocortisone, dans le but d'optimiser la tolérance du produit.

D'autres complications peuvent se voir, mais à distance des perfusions, notamment des complications :

- Infectieuses bactériennes, virales ou fongiques [15]
- Hématologiques à type de neutropénie ou d'anémie hémolytiques [16]
- Cardiovasculaires, à type d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde [17]
- Neurologiques, à type d'encéphalite postérieure réversible (EPR) [18]
- Les complications rencontrées dans notre étude sont essentiellement d'ordre infectieux bactérien et fongique. Nous avons également relevé un cas de cytolysse hépatique et un cas d'EPR.

## Conclusion

Le RTX est un nouvel outil dans l'arsenal thérapeutique du néphrologue. Pour de nombreuses néphropathies les résultats sont encourageants avec les possibilités d'une épargne cortisonique significative et d'une éviction des effets secondaires induits par certains immunosuppresseurs. Le seul frein à l'utilisation de ce produit dans notre contexte reste son coût élevé par rapport aux autres thérapeutiques classiques. Les protocoles thérapeutiques optimaux des GN restent donc à établir, notamment la place du RTX dans l'induction ou le traitement d'entretien et les combinaisons possibles avec d'autres immunosuppresseurs.



## Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

17- Pham T, Hachulla E, Masson C et al. Rituximab (MabThera) therapy and safety management. *Clinical tool guide. Joint Bone Spine.* 2008;75(Suppl 1):S1-99.

18- Mohebbi A, Mégarbane B, Chabriat H. La leucoencéphalopathie postérieure réversible *Réanimation.* 2007;16:490-2.

## Références

- 1- Mease PJ. B cell-targeted therapy in autoimmune disease: rationale, mechanisms, and clinical application. *J Rheumatol.* 2008;35(7):1245-55.
- 2- Dalle S, Dumontet C. Rituximab: mechanism of action and resistance. *Bull Cancer.* 2007;94(2):198-202
- 3- Cohen SB, Emery P, Greenwald 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 and rheumatism.* 2006;54:2793-806.
- 4- Munyentwali H, Bouachi K, Audard V et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int.* 2013;83(3):511-6.
- 5- Ravani P, Rossi R, Bonanni A et al. Rituximab in children with steroid-dependent nephritic syndrome: a multicenter, open-label, non inferiority, randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(9):2259-66.
- 6- Iijima K, Sako M, Nozu K et al. Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group : Rituximab for childhood onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome : A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9950):1273-81.
- 7- Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, Gonzalez E et al. Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(8):1317-23.
- 8- Lanaretal C. Place du Rituximab dans le traitement de la récurrence de lésions glomérulaires segmentaires et focales primitives sur le transplant rénal : une étude multicentrique avec score de propension. *Néphrologie et thérapeutique.* 2013. Disponible sur [http://www.sft-congres.fr/images/public/SFT2019-Livre\\_des\\_communications.pdf](http://www.sft-congres.fr/images/public/SFT2019-Livre_des_communications.pdf).
- 9- Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet.* 2002;360(9337):923-4.
- 10- Cravedi P, Ruggenti P, Remuzzi G et al. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(5):932-7.
- 11- Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(8):1416-25.
- 12- Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B et al. Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis : a clinical observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1570-7.
- 13- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-32.
- 14- Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):2156-68.
- 15- Arlet JB, Dimitri D, Pagnoux C et al. Marked efficacy of a therapeutic strategy associating prednisone and plasma exchange followed by rituximab in two patients with refractory myopathy associated with antibodies to the signal recognition particle (SRP). *Neuromuscul Disord.* 2006;16:334-6.
- 16- Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *American journal of hematology* 2008;84(3):129-98.