



HAL
open science

**Utilisation du RITUXIMAB par voie sous-cutanée dans
le traitement des syndromes néphrotiques idiopathiques
à lésions glomérulaires minimes et de la hyalinose
segmentaire et focale primitive chez l'adulte : étude
pilote**

Alba Atenza

► **To cite this version:**

Alba Atenza. Utilisation du RITUXIMAB par voie sous-cutanée dans le traitement des syndromes néphrotiques idiopathiques à lésions glomérulaires minimes et de la hyalinose segmentaire et focale primitive chez l'adulte : étude pilote. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03001560

HAL Id: dumas-03001560

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03001560v1>

Submitted on 12 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

ATENZA Alba

Présentée et soutenue publiquement le 28/02/2020

UTILISATION DU RITUXIMAB PAR VOIE SOUS-CUTANÉE DANS LE TRAITEMENT DES
SYNDROMES NEPHROTIQUES IDIOPATHIQUES A LÉSIONS GLOMERULAIRES
MINIMES ET DE LA HYALINOSE SEGMENTAIRE ET FOCALE PRIMITIVE CHEZ
L'ADULTE : ETUDE PILOTE

Directeur de thèse : Mme TAMAIN Mathilde, Docteur, CH Vichy, Service de Néphrologie.

Président du jury : Mme HENG Anne Elisabeth, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand.

Membres du jury :

Mr DETEIX Patrice, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Mr KEMENY Jean Louis, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Mme SAUTON Valérie, Professeur, UFR de Pharmacie

Mr PEIRERA Bruno, Biostatisticien, CHU Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

ATENZA Alba

Présentée et soutenue publiquement le 28/02/2020

UTILISATION DU RITUXIMAB PAR VOIE SOUS-CUTANÉE DANS LE TRAITEMENT DES
SYNDROMES NEPHROTIQUES IDIOPATHIQUES A LÉSIONS GLOMERULAIRES
MINIMES ET DE LA HYALINOSE SEGMENTAIRE ET FOCALE PRIMITIVE CHEZ
L'ADULTE : ETUDE PILOTE

Directeur de thèse : Mme TAMAIN Mathilde, Docteur, CH Vichy, Service de Néphrologie.

Président du jury : Mme HENG Anne Elisabeth, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand.

Membres du jury :

Mr DETEIX Patrice, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Mr KEMENY Jean Louis, Professeur, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Mme SAUTON Valérie, Professeur, UFR de Pharmacie

Mr PEIRERA Bruno, Biostatisticien, CHU Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LA VIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mme GLANDDIER Phyllis - M. JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOU Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DETEIX Patrice - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - IRTIUM Bernard - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique

M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie

PROFESSEURS DE
1ère CLASSE

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Federico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

***MAITRES DE CONFERENCES
HORS CLASSE***

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

***MAITRES DE CONFERENCES DE
1ère CLASSE***

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie

***MAITRES DE CONFERENCES DE
2ème CLASSE***

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M. PIZON Frank	Santé Publique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale

DESTINEES AUX MEMBRES DU JURY

Madame le Professeur Anne Elisabeth HENG,

Votre disponibilité, votre accessibilité et votre écoute ont été pour moi déterminantes dans mon évolution professionnelle, et je tiens à vous remercier vivement d'avoir accepté la présidence de cette thèse.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Mathilde TAMAIN,

Ce sujet de thèse te doit beaucoup, notre complicité professionnelle et personnelle m'a permis de travailler avec toi dans la bonne humeur et la rigueur nécessaire à tout travail de thèse.

Merci pour tes encouragements, merci pour ce compagnonnage qui m'a particulièrement marquée.

Monsieur le Professeur Patrice DETEIX,

Dans le monde scientifique nous reconnaissons les grands professeurs par leurs disponibilités, leurs capacités d'écoute, leurs lectures attentives et critiques. Je tiens à exprimer ici toute ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean Louis KEMENY,

Je vous remercie chaleureusement pour avoir accepté si promptement de faire parti de mon jury de thèse. Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance. La pédagogie dont vous faites preuve tous les vendredis matin est et restera appréciée de tous.

Madame le Professeur Valérie SAUTOU,

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Mon sujet de thèse méritait une collaboration entre pharmaciens et médecins, vous apportez ici j'en suis certaine ce regard interdisciplinaire.

Monsieur Bruno PEREIRA,

Votre connaissance aigüe de la biostatistique, votre maîtrise parfaite du numérique m'ont éclairé et permis de produire des résultats probants. Je vous remercie chaudement pour vos nombreuses explications et votre implication pour l'aboutissement de ce travail.

DEDICACES PERSONNELLES

Merci à ma famille et mes amis :

A mes parents qui m'ont transmis les valeurs cardinales comme l'engagement, la rigueur, le courage et la générosité. Merci de m'avoir soutenue et encouragée durant ces longues années d'études, toujours présents dans les moments les plus difficiles.

A ma sœur Lisa pour ses précieux conseils, son aide, sa compétence en anglais tout cela sans compter son temps.

A Cyril mon compagnon de vie, qui par son amour m'a toujours accompagné en ayant un regard décalé et relatif, il a toujours trouvé les mots justes pour maîtriser mon stress. A ma petite Julia qui est arrivée au moment idoine et qui m'apporte chaque jour beaucoup de bonheur.

A Marion, Clémence, Amélie et Morgane, des amies de toujours, de belles personnes qui savent pratiquer l'altérité avec beaucoup d'hédonisme.

Au cours de ces six années d'externat on se forge une amitié solide, une tranche de vie intense, Lucie et Manon sont les protagonistes toujours bienveillantes de cette belle aventure.

A Michel et Julien qui ont transformé la PACES en une réussite heureuse. Nous étions un « troupe » complice et fraternel.

A Camille Lanaret et Clémence Deville, plus que des co-internes, au cours de ces quatre dernières années, vous êtes devenues des amies et des collègues estimées.

Pour former un médecin, l'internat demeure un moment fort, tant professionnellement que personnellement, je tiens à saluer et remercier vivement tous mes co-internes de stages : Marion, Camille.D, Aurore/ Noémie/ Melissa, Lara, Emily/ Benjamin, Vianney, Raphael, Morgane, Rémi / JC/ Emily, Clara, Jordan/ Juliette, Valentin, Clément, Christina/ Cécile, Alexandre, Youcef, Mack/ et tous ceux que j'oublie : merci pour tous ces bons moments de solidarité et de partage.

Au Docteur Aurélien TIPLE, merci pour ta pédagogie active, bienveillante, tu trouves toujours le temps pour expliquer l'essentiel en toute exhaustivité.

Une mention toute particulière au Docteur Cyril GARROUSTE, merci pour ta disponibilité, ton soutien et ton implication dans ma formation de future néphrologue. Avec toute mon affection.

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	14
TABLEAUX	14
FIGURES	14
LISTE DES ABREVIATIONS.....	15
INTRODUCTION	16
MATERIELS ET METHODES	18
Méta-analyse.....	18
a) Critères d'inclusion des études.....	18
b) Critère d'inclusion des patients.....	18
c) Critères de jugement	18
d) Définitions ⁹	18
e) Stratégie de recherche des articles dans la littérature.....	19
f) Evaluation de la qualité des études :.....	20
Patients traités par RTX au sein du service de Néphrologie du CHU de Clermont-Ferrand	20
a) Critères d'inclusion	21
b) Critères de jugement.....	21
c) Modalités d'administration du traitement	21
d) Données recueillies	22
Analyse statistique.....	23
RESULTATS	24
Méta-analyse.....	24
a) Caractéristiques des études (Tableaux Ia, Ib et Ic).....	24
b) Caractéristiques des patients (Tableau III)	25
c) Rémission complète (Tableau II ; Figures 1a,1b,1c).....	25
d) Rechute (Tableau II ; Figures 2 et 3a).....	25
e) Traitement concomitant par corticoïdes	26
Etude rétrospective de l'utilisation du RTX par voie IV dans notre centre (Tableaux II et III)	26
a) Caractéristiques des patients (Tableau II et III)	26
b) Rémission complète (Tableau III)	27
c) Rechute (Tableau III, Figure 3c).....	27
d) Traitement concomitant	27
Etude rétrospective de l'utilisation du RTX par voie SC dans notre centre : (Tableaux II et IV).....	28
a) Caractéristiques des patients (Tableaux II et IV).....	28

b) Rémission complète (Tableau II).....	28
c) Rechute (Tableau II, Fig 3c)	29
d) Déplétion CD19/CD20	29
e) Traitement concomitant	30
DISCUSSION.....	30
CONCLUSION	34
Tableau I a : Caractéristiques, résultats et niveau de preuve des études prospectives de la méta-analyse.....	35
Tableau I b : Caractéristiques, résultats et niveau de preuve des études rétrospectives de la méta-analyse	36
Tableau I c : Caractéristiques, résultats et évaluation de la qualité des cases reports.....	37
Tableau II : Efficacité du traitement par rituximab dans le traitement des SNLGM et HSFP chez l'adulte.....	38
Tableau III : Etude des patients traités par rituximab par voie intraveineuse	39
Tableau IV : Etude des patients traités par rituximab par voie sous cutanée	40
Figure 1 Taux de rémission complète après traitement par RTX IV.....	42
1a. Etudes prospectives	42
1b : Etudes rétrospectives avec cases reports	43
1c : Etudes rétrospectives sans cases reports	43
Figure 2 : Taux de rechute après traitement par RTX IV	44
2a. Etudes prospectives	44
2b Etudes rétrospectives avec case report	45
2c Etudes rétrospectives hors case report	45
Figure 3 : Délai avant rechute.....	46
3a : Comparaison RTX IV dans études prospectives, rétrospectives et RTX SC	46
3b Comparaison RTX IV et RTX SC.....	46
3c Comparaison RTX IV patients clermontois et RTX SC	47
REFERENCES.....	48
SERMENT D'HIPPOCRATE	53

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

Tableau I a : Caractéristiques, résultats et niveau de preuve des études prospectives de la méta-analyse

Tableau I b : Caractéristiques, résultats et niveau de preuve des études rétrospectives de la méta-analyse

Tableau I c : Caractéristiques, résultats et évaluation de la qualité des cases reports

Tableau II : Efficacité du traitement par rituximab dans le traitement des SNLGM et HSFP chez l'adulte

Tableau III : Etude des patients traités par rituximab par voie intraveineuse

Tableau IV : Etude des patients traités par rituximab par voie sous cutanée

FIGURES

Figure 1 Taux de rémission complète après traitement par RTX IV 1a. Etudes prospectives 1b Etudes rétrospectives avec case report 1c Etudes rétrospectives hors case report

Figure 2 : Taux de rechute après traitement par RTX IV 2a. Etudes prospectives 2b Etudes rétrospectives avec case report 2c Etudes rétrospectives hors case report

Figure 3 : Délai avant rechute 3a : Comparaison RTX IV dans études prospectives, rétrospectives et RTX SC 3b Comparaison RTX IV et RTX SC.3c Comparaison RTX IV patients clermontois et RTX SC

LISTE DES ABREVIATIONS

ASM : sphingomyélinase acide

CKD EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration

Ciclo : ciclosporine

CYC : cyclophosphamide

DFG : débit de filtration glomérulaire

HSFP : hyalinose segmentaire et focale primitive

ICN : inhibiteurs de calcineurines

IV : intraveineux

MDRD: modification of diet in renal disease

MMF : mycophénolate mofetil

SC : sous cutané

SNI : syndrome néphrotique idiopathique

SNLGM : syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes

RC : rémission complète

RP : rémission partielle

RTX : rituximab

VIH : virus immunodéficience acquise

VHB : virus hépatite B

VHC : virus hépatite C

SMPDL3b : protéine sphingomyéline phosphodiesterase acide like 3b

TTT : traitement

INTRODUCTION

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) représente 25 à 30% des néphropathies glomérulaires de l'adulte et comprend principalement deux entités : le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (SNLGM) et la hyalinose segmentaire et focale primitive (HSFP).¹ Les mécanismes physiopathologiques du SNI sont incomplètement élucidés, mais il est admis qu'il existe une hyperperméabilité de la barrière de filtration glomérulaire avec une altération podocytaire qui peut être d'origine génétique ou dysimmunitaire.^{2 3} Les hypothèses pathogéniques explicatives de l'origine dysimmunitaire sont une dysfonction des lymphocytes T^{4,5} mais également des lymphocytes B^{6,7} et l'existence d'un facteur de perméabilité circulant.⁸

Le traitement de première intention du SNI chez l'adulte est la corticothérapie par voie orale.⁹ Environ 80 % des patients avec SNLGM et 50 % des patients avec HSFP sont corticosensibles.¹ Toutefois il existe un risque de rechute dans les deux tiers des cas lors de la décroissance ou de l'arrêt des corticoïdes.¹ Dans ces situations ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux corticoïdes, il est possible d'utiliser en seconde intention un traitement immunosuppresseur parmi les inhibiteurs de calcineurine (ICN), le cyclophosphamide (CYC), ou le mycophénolate mofetil (MMF).⁹ Environ 15 % des patients avec SNLGM et 50% des patients avec HSFP sont corticorésistants.¹ Dans cette situation, des traitements de fond immunosuppresseurs (ICN, CYP ou MMF) permettent parfois d'obtenir une rémission qu'elle soit complète (RC) ou partielle (RP). L'inefficacité des traitements immunosuppresseurs doit faire suspecter une étiologie génétique.⁹

Le rituximab (RTX) est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre les CD20 qui permet la déplétion des lymphocytes B.¹⁰ Son efficacité a été initialement montrée dans le traitement des hémopathies lymphoïdes puis dans le traitement de

certaines maladies de système avec une bonne tolérance et peu d'effets indésirables.^{11,12,13, 14.}

Des études prospectives contrôlées randomisées ont montré l'efficacité du RTX chez l'enfant dans le traitement des SNI corticodépendants ou avec rechute fréquente.^{15,16,17,18} Son utilisation a également été rapportée dans les SNI pédiatriques en cas de cortico-résistance et dans les SNI de l'adulte.^{19,20, 21, 22, 23, 24, 25, 26} Toutefois, il n'existe pas d'étude prospective contrôlée randomisée permettant de définir la place du RTX dans l'arsenal thérapeutique du SNI de l'adulte.

L'utilisation du rituximab par voie sous-cutanée (SC) a été étudiée en hématologie dans le traitement des lymphomes B folliculaires et des lymphomes diffus à grandes cellules B. Le RTX par voie SC semble aussi efficace avec un temps d'administration réduit et une meilleure satisfaction du patient.^{27,28,29} Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du RTX par voie SC dans le traitement des SNI.

L'objectif de notre étude pilote était d'évaluer l'efficacité du traitement par RTX par voie SC dans le traitement du SNI chez 15 patients adultes. Afin de comparer les données d'efficacité des patients traités par voie SC à ceux traités par voie IV, nous avons au préalable conduit une méta-analyse pour préciser l'efficacité du traitement par RTX par voie IV dans les SNI de l'adulte.

MATERIELS ET METHODES

Méta-analyse

Nous avons réalisé une méta-analyse afin de définir le taux de rémission complète, le taux de rechute et le délai avant rechute après un traitement par RTX par voie IV dans le traitement du SNLGM et de la HSFP de l'adulte.

a) Critères d'inclusion des études

Étaient éligibles les essais contrôlés randomisés, les études observationnelles et les case report évaluant l'efficacité du RTX par voie IV dans le traitement des SNLGM ou des HSFP chez l'adulte. Neuf études ont été publiées par l'équipe de Tokyo Women's Medical University. Il ne nous a pas été possible d'évaluer si des patients étaient inclus de manière redondante dans ces études. Nous avons donc réalisé une analyse de sensibilité en excluant ces 9 études afin de vérifier l'absence de biais sur les résultats.

b) Critère d'inclusion des patients

Nous avons inclus les patients de plus de 18 ans présentant un SNLGM ou une HSFP traités par RTX par voie IV dans les données de la littérature et au sein du service de Néphrologie de Clermont-Ferrand de juin 2011 à juillet 2019.

Ont été exclus les patients de moins de 18 ans et/ou présentant une cause secondaire au syndrome néphrotique.

c) Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux de rémission complète. Les critères de jugements secondaires étaient le taux de rechute, le délai avant rechute et la possibilité de sevrage des corticoïdes associés.

d) Définitions ⁹

La rémission complète était définie par une réduction de la protéinurie

<0,3g/jour associée à une créatinine plasmatique normale et une albumine >35g/l. ⁹

La rémission partielle était définie par la réduction de la protéinurie de 0,3 à 3,5g/jour ou une baisse de la protéinurie de plus de 50% associée à une créatinine plasmatique stable (changement de <25%). ⁹

La corticodépendance était définie par la présence de deux rechutes pendant la décroissance ou dans les 2 semaines après la fin de la corticothérapie. ⁹

La corticorésistance était définie par la persistance d'une protéinurie malgré une corticothérapie de 1mg/kg/jour pendant plus de 4 mois. ⁹

La rechute était définie par une réapparition ou par une augmentation de plus de 25% de la protéinurie après obtention d'une rémission.¹

e) Stratégie de recherche des articles dans la littérature

Nous avons réalisé une recherche exhaustive de l'ensemble des articles de la littérature publiés sur les bases de données PubMed, Cochrane, Central, Embase, Google Scholar et Science Direct de décembre 2006 à mars 2019 à partir des mots clés suivants : « Rituximab », « anti CD20 anticorps » associé à « syndrome néphrotique idiopathique », « hyalinose segmentaire et focale », « lésions glomérulaires minimes » et « adulte ».

Nous avons limité notre recherche aux articles rédigés en anglais et français. Le type d'étude n'était pas discriminant. Nous n'avons pas imposé de limite concernant l'origine ethnique. Une recherche manuelle complémentaire a été conduite afin d'identifier des articles qui auraient pu être omis par la recherche informatique.

Alba Atenza et Mathilde Tamain ont mené le processus de recherche, collecté les abstracts et évalué indépendamment l'éligibilité des articles à la méta-analyse selon les critères d'inclusion et ont extrait les données suivantes : caractéristiques de l'étude (nom de famille du premier auteur, année de publication), schéma de l'étude,

caractéristiques des participants (critères d'éligibilité, données cliniques et biologiques soit l'âge, le sexe, la maladie rénale initiale, les antécédents de prise d'immunosuppresseurs et de corticoïdes, le statut corticodépendant ou résistant, le schéma d'administration du RTX, la protéinurie initiale), indicateurs de résultat (rémission complète ou partielle, rechute, délai avant rechute, possibilité ou non d'arrêt des corticoïdes et des traitements immunosuppresseurs et si oui, délai avant leur arrêt) et de suivi (le nombre de perdu de vue, la durée de suivi) .

f) Evaluation de la qualité des études :

Il n'existe pas d'échelle appropriée pour évaluer la qualité des études observationnelles à un groupe.³⁰ Nous avons détaillé dans les tableaux Ia et Ib le niveau de preuve des études selon l'annexe B de SIGN 50 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) ³⁰

L'échelle de David J Pierson³¹ a été utilisée pour l'évaluation de la qualité des cases reports à partir de 5 items (documentation, unicité, valeur pédagogique, objectivité, interprétation) ; permettant de donner un score de 0 (qualité médiocre) à 10 (très bonne qualité). (Tableau II)

Patients traités par RTX au sein du service de Néphrologie du CHU de Clermont-Ferrand

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité du traitement par RTX par voie SC dans le traitement du SNLGM et de la HSFP chez l'adulte. Nous avons comparé les données d'efficacité du traitement par RTX par voie SC à celles du traitement par RTX par voie IV préalablement définies par notre méta-analyse.

a) Critères d'inclusion

Ont été inclus les patients de plus de 18 ans traités par du RTX pour une première poussée ou une rechute d'un SNLGM ou HSFP au sein du service de néphrologie du CHU de Clermont-Ferrand de juin 2011 à juillet 2019.

Ont été exclus les patients présentant des infections systémiques ou une cause secondaire au syndrome néphrotiques : sérologies VIH, VHB, VHC positives, maladies systémiques, néoplasies ou hémopathies associées. Les patients traités pour une récurrence du syndrome néphrotique après transplantation rénale ont été également exclus.

Cette étude a été approuvée par le comité de recherche éthique (« Comité de protection des Personnes Sud-Est VI »)

Deux groupes ont été réalisés : le groupe des patients traités par RTX par voie IV dont les données ont été intégrées à la méta-analyse et le groupe des patients traités par RTX par voie SC.

b) Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux de rémission complète.

Les critères de jugements secondaires étaient le taux de rechute, le délai avant rechute et la possibilité de sevrage des corticoïdes associés.

c) Modalités d'administration du traitement

Le choix de la voie d'administration IV ou SC était au libre choix du néphrologue en charge du patient.

- *RTX par voie IV*

Le schéma d'administration (posologie et fréquence) était au libre choix du néphrologue en charge du patient. Afin de minimiser les réactions liées à l'injection, la perfusion IV était précédée par : cetirizine 10mg, méthylprednisolone 60 mg et 1

gramme de paracétamol. En cas de première injection, le débit initial était de 50ml/heure puis augmenté de 50ml toutes les demi-heures jusqu'à 400ml/heure. Pour les perfusions suivantes, le débit initial était débuté à 100ml/h puis augmenté de 100ml toutes les demi-heures jusqu'à 400ml/heure. En cas de réaction allergique non grave, la perfusion était suspendue jusqu'à disparition des symptômes puis reprise à un débit plus faible. En cas de réaction allergique grave, la perfusion était interrompue.

- RTX par voie SC

Le choix de l'administration SC était laissé au choix du patient après information.

Les patients n'ayant jamais reçu de traitement par RTX auparavant recevaient initialement une injection de RTX par voie IB à la posologie de 375mg/m². Puis les injections suivantes se faisaient par voie SC au niveau de l'abdomen à la posologie de 1400 mg. Le nombre d'injections était guidé par l'efficacité du traitement et le taux de CD19/CD20 (réinjection si >10/ μ l avec un maximum de 3 injections). Chaque injection était espacée de 10 jours.

d) Données recueillies

- Données cliniques :

L'âge du patient au moment du diagnostic, l'âge au moment du traitement par rituximab, le sexe, le type de pathologie SNLGM ou HSFP, la surface corporelle, les résultats anatomopathologiques, le bilan étiologique initial, les traitements immunosuppresseurs antérieurs ou associés, l'utilisation antérieure du RTX par voie IV et son schéma d'administration, le nombre de rechutes antérieures, le délai depuis la dernière rechute, le statut cortico sensible ou cortico résistant, la nécessité d'une épuration extrarénale, la présence d'une insuffisance rénale aigue, la présence de corticoïde et/ou de traitement immunosuppresseurs associés et leur délai de sevrage,

ont été recueillis.

- Données biologiques :

La protéinurie (g/24h ou en g/g de créatininurie), la créatinine plasmatique ($\mu\text{mol/l}$) associée à une estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) par chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD EPI)³² ou Modification of Diet in Renal Disease 4 (MDRD4)³³ (ml/min/1,73m^2), l'albuminémie (g/l) ont été recueillies au moment du traitement par RTX (M0), puis à M1, M3, M9 et M12.

Les taux de CD19 et CD20 plasmatiques ($/\mu\text{l}$) étaient recueillis si 3 semaines après la première injection de RTX (M0) puis à M1, M3, M6, M9 et M12 pour les patients traités par voie SC.

La concentration plasmatique de RTX ($\mu\text{g/ml}$), la présence ou non d'anticorps anti-RTX (ng/ml) étaient également recueillis au moment du traitement par RTX (M0) puis à M1, M3, M6, M9 et M12.

Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel Stata (version 13, StataCorp, College Station, USA). Les caractéristiques de chacune des études considérées dans le cadre de cette méta-analyse ont été résumées et présentées sous la forme de moyennes \pm écart-type et nombre (%). Des modèles à effets aléatoires (approche de DerSimonian et Laird) ont été considérés afin d'estimer le taux de rémission et le taux de rechute, et les intervalles de confiance à 95%, dans un contexte de méta-analyse de données non individuelles. L'hétérogénéité statistique entre les essais a été évaluée par l'examen des *forest plot*, des intervalles de confiance et du test d'hétérogénéité reposant sur le critère le plus couramment utilisé pour mesurer l'importance de l'hétérogénéité entre les études à savoir la statistique I^2 . La valeur de

I^2 est comprise entre 0 % et 100 % et est généralement considérée comme suit : faible si $I^2 < 25$ %, modeste si $I^2 > 25$ % et $I^2 < 50$ % et élevée si $I^2 > 50$ %. Des analyses de sensibilité ont été proposées pour étudier les estimations des taux de rémission et de rechute, en retirant des études au regard de leur qualité méthodologique (notamment si un doute existait quant à l'utilisation des mêmes patients pour différents articles). Dans un second temps, une méta-analyse de données individuelles a été réalisée pour étudier la survenue de rechute, considérée comme une donnée censurée. Lorsque les données n'étaient pas disponibles, les auteurs ont été contactés ou une estimation a été proposée, au regard des informations renseignées dans les articles. L'estimation a été considérée l'approche de Kaplan-Meier, et le modèle marginal de Cox a été mis en œuvre pour effectuer les analyses comparatives (IV vs. SC, en considérant le type d'étude : prospective ou rétrospective) prenant en compte l'effet aléatoire étude. Quand approprié, la correction du risque d'erreur de 1^{ère} espèce de Sidak a été appliquée afin de prendre en compte les comparaisons multiples.

RESULTATS

Méta-analyse

a) Caractéristiques des études (Tableaux Ia, Ib et Ic)

Nous avons identifié 37 études : 11 études observationnelles prospectives, 12 études observationnelles rétrospectives et 14 cases reports. Neuf études avaient été publiées par la même équipe (Tokyo Women's Medical University) et des redondances de patient ne pouvaient être exclues. Nous avons donc réalisé une analyse de sensibilité en excluant ces 9 études afin de vérifier l'absence de biais sur les résultats.

Les caractéristiques, résultats et niveau de preuve des études prospectives sont présentés dans le Tableau Ia, des études rétrospectives dans le Tableau Ib et les

caractéristiques, résultats et l'évaluation de la qualité des case report sont présentés dans le tableau Ic.

b) Caractéristiques des patients (Tableau III)

Au total, 444 patients ont été inclus : 286 hommes (68%), 134 femmes (32%) et 24 dont le sexe n'était pas précisé. Trois cent soixante-quinze patients (84%) étaient atteints de SNLGM et 69 patients (16%) d'HSFP. Trois cent soixante-cinq patients (82%) étaient cortico sensibles, 43 patients (18%) était cortico résistants, et la réponse aux corticoïdes n'était pas connue chez 36 patients.

c) Rémission complète (Tableau II ; Figures 1a,1b,1c)

Quatre-vingt-quatre pour cent des patients ont obtenu une rémission complète après le traitement par RTX dans les études prospectives (95% CI [0,64-0,97] ; I²=0,88) (Fig. 1a), 88% dans les études rétrospectives comprenant les cases reports (95% CI [0,73-0,99] ; I²=0,72) (Fig. 1b), et 79% dans les études rétrospectives hors cases report (95% CI [0,71-0,86] ; I²=0,26) (Fig. 1c). L'analyse de sensibilité excluant les études de l'équipe Tokyo Women's Medical University, a retrouvé dans les études prospectives et rétrospectives incluant les cases reports une rémission complète respectivement chez 70% (95% CI [0,41-0,93]) et 85% (95% CI [0,69-0,96]) des patients.

Plus le nombre de patients atteints d'HSF était important dans les études moins le taux de rémission complète était haut, quel que soit le statut cortico-dépendant ou résistant. (p=0,035 dans les études prospectives, p=0,091 dans les études rétrospectives)

d) Rechute (Tableau II ; Figures 2 et 3a)

Vingt-cinq pour cent des patients ont rechuté dans les études prospectives (95% CI [0,17-0,33] ; I²=0,12) (Fig. 2a), 25% dans les études rétrospectives

comprenant les cases reports (95% CI [0,13-0,38] ; I²=0,31) (Fig. 2b), et 31% dans les études rétrospectives hors case report (95% CI [0,21-0,41] ; I²=0,5) (Fig. 2c).

L'analyse de sensibilité excluant les études de l'équipe Tokyo Women's Medical University, a retrouvé dans les études prospectives et rétrospectives incluant les cases reports une rechute respectivement chez 32 % (95% CI [0,20-0,45]) et 26% (95% CI [0,14-0,39]) des patients.

Concernant les patients ayant rechuté, le délai médian avant rechute était de 12 mois [7 ;19], dans les études prospectives et de 12.8 mois dans les études rétrospectives [8,5 ; 22]. (Fig. 3a)

e) Traitement concomitant par corticoïdes

Dans les études prospectives, 196 patients sur 207 (94,6%) avaient une corticothérapie concomitante initiale, stoppée lors du suivi chez 76,5% des patients.

Dans les études rétrospectives, 212 patients sur 262 (81%) avaient une corticothérapie concomitante initiale stoppée lors du suivi chez 65% des patients. Les données quant à l'arrêt ou non de la corticothérapie étant manquantes pour 8 patients.

Etude rétrospective de l'utilisation du RTX par voie IV dans notre centre (Tableaux II et III)

a) Caractéristiques des patients (Tableau II et III)

Vingt-six patients (8 femmes et 18 hommes) ont été traités par RTX par voie IV. L'âge médian lors de l'injection de RTX était de 49 ans [22 ;56].

Le suivi médian était de 29.5 mois [10 ;49]. Dix-sept patients (65%) étaient atteints de SNLGM et 9 (35%) d'HSFP. Dix-huit patients étaient corticosensibles (69%), 4 étaient cortico résistants (15,5%) et pour 4 patients la réponse à la corticothérapie n'était pas connue.

La créatinine plasmatique médiane initiale était 92.15 μ mol/l [68,3 ; 126] et le DFG estimé médian initial était 78.55 ml/min/1.73m² [52 ;90]. La protéinurie médiane initiale au moment de l'injection de était de 3,19 g/g [0,08 ; 5,18].

Les données individuelles (caractéristiques des patients, schéma d'administration du RTX, efficacité du traitement) sont présentées dans le tableau III.

b) Rémission complète (Tableau III)

Soixante-treize pour cent des patients ont obtenu une rémission complète après traitement par RTX IV (95% CI [0,54 0,86]).

c) Rechute (Tableau III, Figure 3c)

Trente pour cent des patients ont présenté une rechute (95% CI [0,16-0,51]), dans un délai médian de 16 mois [15 ; 21]. (Fig. 3c)

d) Traitement concomitant

Vingt patients (76,9%) avaient une corticothérapie concomitante initiale. Elle a pu être arrêtée chez 19 patients (95%) après une durée moyenne de 71,3 jours.

Onze patients (42%) avaient initialement un traitement immunosuppresseur associé autre que corticoïdes : ciclosporine (9 patients), tacrolimus (1 patient) et MMF (1 patient). Dix patients (90,9%) ont pu l'arrêter.

Etude rétrospective de l'utilisation du RTX par voie SC dans notre centre :

(Tableaux II et IV)

a) Caractéristiques des patients (Tableaux II et IV)

Quinze patients (5 femmes et 10 hommes) ont reçu un traitement par du RTX par voie SC. Le suivi médian était de 23 mois [18 ;33]. L'âge médian lors de l'injection de RTX était de 38 ans [23 ; 61]. Douze patients (80%) étaient atteints de SNLGM et 3 patients (20%) d'HSFP. Dix patients (66%) étaient corticosensibles, 4 patients (26%) étaient cortico résistants et la réponse à la corticothérapie n'était pas connue chez 1 patient.

La créatinine plasmatique médiane initiale était 79 μ mol/l [67 ; 96.1] et le DFG estimé médian initial était 101ml/min/m² [67,8 ; 125]. La protéinurie médiane initiale était de 2.81 g/g [2,03 ; 7.33].

Un seul patient a été traité pour une première poussée de la maladie. Les quatorze autres patients avaient déjà rechuté antérieurement, sept d'entre eux (46,6%) avaient été traités par du RTX par voie IV. Les patients avaient une moyenne de 7,21 rechutes antérieures (1 à 21 rechutes). Le délai médian depuis la dernière rechute était de 23 mois [13 ; 29].

En moyenne les patients ont reçu 2483 mg (1950 à 4200mg) de RTX cumulé (IV et SC). Deux patients ont développé des anticorps anti-RTX à M9 après l'injection de RTX par voie SC. Un de ces deux patients a rechuté précocement à M9 mais une nouvelle cure de RTX par voie SC a permis d'obtenir une rémission maintenue de plus de 12 mois.

b) Rémission complète (Tableau II)

Quatre-vingt-six pour cent des patients ont obtenu une rémission complète après le traitement par RTX par voie SC (95% CI [0,59-0,98]). Deux patients étaient

non répondeurs : un patient atteint d'HSFP corticorésistante et un autre de SNLGM corticorésistante.

c) Rechute (Tableau II, Fig 3c)

Cinq patients (38%) ont présenté une rechute (95% CI [0,13 ; 0,68]) dans un délai médian de 12 mois [9 ; 12]. (Fig.3c) Parmi ces 5 patients, 3 avaient été traités antérieurement par du RTX par voie IV. Le délai avant rechute après le traitement par RTX par voie SC était de 12 mois pour le premier patient contre 15 mois après un traitement par RTX par voie IV, 9 mois pour le second patient contre 24 mois après un traitement par RTX par voie IV, 21 mois pour le troisième patient contre 44 mois après un traitement par RTX par voie IV. Le second patient a rechuté à nouveau 6 mois après une nouvelle cure de RTX IV.

Un patient traité pour la première fois par RTX a rechuté 9 mois après l'injection de RTX par voie SC, mais a obtenu une rémission complète sans rechute à la fin du suivi de 24 mois après une nouvelle cure de RTX par voie SC.

d) Déplétion CD19/CD20 (tableau IV)

Les 15 patients ont eu une déplétion des CD19 et CD20 (<10/ μ l) après le traitement par RTX par voie SC. Chez 6 patients cette déplétion a été obtenue après une injection de RTX par voie IV suivie d'une injection de RTX par voie SC (patients 2,4,8,9,13 et 15). Chez 2 patients cette déplétion a été obtenue après une injection de RTX par voie IV suivie de deux injections de RTX par voie SC (patients 3 et 12). Chez 4 patients cette déplétion a été obtenue après deux injections de RTX par voie SC (patients 1,5,6 et 7). Chez 2 patients cette déplétion a été obtenue après une seule injection de RTX par voie SC (patients 10 et 14). Chez 1 patients, la déplétion en CD19 et CD20 a été obtenue après trois injections (patient 11). Chez les patients ayant rechuté lors du suivi, les CD19 et CD20 étaient à nouveau détectables (>10/ μ l) au

moment de la rechute.

e) Traitement concomitant

Huit patients (53%) avaient une corticothérapie concomitante initiale. Celle-ci a pu être stoppée chez tous les patients dans un délai moyen de 141 jours (14 à 365 jours).

Trois patients avaient un traitement immunosuppresseur par inhibiteur des anticalcineurines initialement, associé à une corticothérapie chez deux patients et seul chez 1 patient. Celui-ci a pu être stoppé chez tous les patients lors du suivi.

DISCUSSION

Notre méta-analyse a mis en évidence une bonne efficacité du traitement par RTX par voie IV dans le traitement des SNLGM et des HSFP de l'adulte. Le RTX permet une déplétion des lymphocytes B via trois mécanismes: cytotoxicité cellulaire médiée par les anticorps, cytotoxicité dépendante du complément et induction de l'apoptose.¹⁰ Il a été également démontré qu'il se lie à la protéine sphingomyéline phosphodiesterase acide like 3b (SMPDL3b) dans les podocytes glomérulaires et régule l'activité de la sphingomyélinase acide (ASM), stabilisant le cytosquelette d'actine et empêchant l'apoptose des podocytes.^{34,35} Ces mécanismes d'action justifient ainsi son utilisation dans le traitement des glomérulopathies avec une origine dysimmunitaire. Si aucun essai prospectif contrôlé randomisé n'a évalué l'efficacité du traitement par RTX dans le traitement du SNI chez l'adulte, plusieurs études non contrôlées rétrospectives, et prospectives ont montré son efficacité dans le traitement des SNLGM et dans une moindre mesure dans la HSFP de l'adulte.^{20,21,22,23,24,25,26} Dans les recommandations françaises de l'adulte de novembre 2014 et dans les

révisions des recommandations internationales (KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes), le RTX est recommandé dans les SNLGM corticodépendants de l'adulte au même titre que les ICN, le CYC, et le MMF; et son utilisation est citée dans le traitement de la HSFP.^{36,37}

L'utilisation du RTX dans les SNI a été étudiée de manière plus approfondie en pédiatrie, où son efficacité a été rapportée dans le traitement des SNI corticodépendants ou avec rechute fréquente en permettant une épargne des corticoïdes dans des essais contrôlés randomisés.^{15,16,17,18} Son utilisation a également été rapportée dans les cas de SNI avec cortico-résistance de l'enfant.^{19,38} Les recommandations françaises pédiatriques d'avril 2016 proposent l'utilisation précoce du RTX dans les SNI corticodépendant de l'enfant.³⁹ Le traitement par RTX peut favoriser le sevrage de la corticothérapie et/ou des traitements immunosuppresseurs associés, qui ont pu être stoppés dans la majorité des cas après l'injection de RTX. Ceci est intéressant car le taux élevé de rechute dans le SNI implique une prise prolongée et répétée de corticoïdes et de traitements immunosuppresseurs à l'origine de multiples effets secondaires (retard de croissance, diabète, développement de cancer, ostéoporose, gonadotoxicité, néphrotoxicité des ICN).^{40,41}

Le traitement par RTX semble toutefois moins efficace chez les patients atteints d'HSFP. Ceci est cohérent avec les données de la littérature et peut-être expliqué par l'existence de HSFP d'origine génétique ou secondaire inclus dans ces études et ne répondent pas aux traitements immunosuppresseurs.^{42,43}

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté suite à l'utilisation du RTX dans notre étude. Les effets indésirables du RTX rapportés sont des en rapport avec un relargage cytokinique (fièvre, asthénie, céphalée, nausées), une hypogammaglobulinémie et plus rarement des complications infectieuses (réactivation

du virus de l'hépatite B, pneumocystoses et LEMP à JC virus.).^{44,45,46,47,48}

Les limites de notre méta-analyse sont la qualité des études incluses qui étaient pour la plupart des études observationnelles, une hétérogénéité des indications et des modalités de traitement ainsi que la présence de données manquantes. En effet certains patients étaient inclus en rémission, d'autres en rechute. De plus la réponse à la corticothérapie n'était pas toujours précisée. Le taux de rechute a pu être sous-estimé par une durée de suivi insuffisante dans certaines études. Qui plus est, 9 études de la même équipe ont été inclus dans la méta-analyse avec potentiellement la présence de patient doublons. Cependant, une analyse de sensibilité a été réalisée et n'a pas trouvé de différence significative dans le taux de rémission, et de rechute et le délai avant rechute en excluant ces études de l'analyse.

Notre étude est la première à avoir étudié l'efficacité du RTX par voie SC dans le traitement des SNLGM et des HSFP chez l'adulte. Le RTX par voie SC semble aussi efficace que le RTX par voie IV avec un taux de rémission complète, un taux de rechute et un délai médian avant rechute équivalents. Seulement 2 patients n'ont pas répondu au traitement par RTX par voie SC. L'origine dysimmunitaire du SNI peut être discutée chez ces patients : le premier présentait une HSF cortico-résistante et le deuxième une SNLGM cortico-résistante mais avec une ponction biopsie rénale non contributive par manque de matériel. Cette efficacité équivalente du RTX par voie SC a été préalablement mise en évidence en hématologie dans le traitement des lymphomes B folliculaires et des lymphomes diffus à grand cellules.²⁸ La voie SC permettait d'obtenir des concentrations sériques du RTX équivalentes à la voie IV.²⁷

Le RTX par voie SC a permis d'obtenir une déplétion satisfaisante des CD19 et CD20 avec de 1 à 3 injections selon les patients. Le monitoring des CD19 et CD20

peut-être utile dans la décision de réinjection de RTX afin d'optimiser son efficacité.^{49,26,50}

Le traitement par RTX par voie SC a été très bien toléré dans notre étude. Ceci a également été constaté en hématologie avec un taux d'effets secondaires équivalent à la voie IV.²⁸ Deux patients ont développé des anticorps anti-rituximab mais n'ayant pas entravé l'efficacité du traitement par RTX.

La satisfaction du patient semble meilleure pour cette voie d'administration d'après une étude en cours de réalisation par les pharmaciens de notre centre, comme ceci a été également rapporté en hématologie.²⁹ Elle apporte un net gain de temps puisqu'il s'administre en 4 à 5 min seulement.

En outre, cette voie d'administration peut s'avérer intéressante lorsqu'il existe des problématiques d'accès vasculaires ce qui est fréquent en néphrologie.

Les limites de notre étude étaient l'effectif restreint avec des indications de traitement hétérogènes : SNLGM ou HSFP, corticosensible ou corticoresistant, première poussée ou rechute. De plus, certains patients n'ont pas été traités exclusivement par voie SC puisque nous avons suivi le protocole réalisé en hématologie qui préconise une première injection par voie IV afin de tester la tolérance. Néanmoins nous disposons de nombreuses données avec un suivi prolongé.

CONCLUSION

Le RTX est un traitement intéressant dans les SNI de l'adulte puisqu'il induit dans une grande majorité des cas une rémission complète prolongée, et peut ainsi favoriser une épargne des corticoïdes et des traitements immunosuppresseurs notamment des anti-calcineurines. Son utilisation est sûre avec peu d'effets secondaires rapportés. Son administration par voie SC semble être une alternative efficace et bien tolérée à la voie IV, avec l'avantage d'être plus simple de réalisation.

Pierre CLAVELOU
Doyen-Directeur



AE Henry

Tableau I a : Caractéristiques, résultats et niveau de preuve des études prospectives de la méta-analyse

Etudes prospectives	Nb de patients	Age médian (Mois)	Protéinurie initiale médiane (g/g)	Rémission complète n (%)	Rechute n (%)	Suivi médian (Mois)	Niveau de preuve
H.Sugiura et al, 2011 ²³	14	26,5 [24 ;38]	3, ± 3,4(0,1-10,3)	9 (64)	1 (7)	6 [6 ; 6]	3
E.Hoxha et al, 2011 ⁵⁰	6	22,5 [20 ;32]	2,83 [1,48 ; 7,29]	5 (83)	3 (50)	17.5 [12 ;21]	3
T.Takei et al, 2012 ⁵¹	25	26 [20 ;39]	2,5±3,5	25(100)	4 (16)	12 [12 ;12]	3
T.Kisner et al, 2012 ⁵²	5	47 [32 ;50]	3,25 [1,292 ; 4,297]	2 (40)	2 (40)	8 [3 ;22]	3
A.Bruchfeld et al, 2014 ²¹	16	36 [28 ; 49]	3.092 [1,0075 ;7.805]	13 (81)	7 (43)	43.5 [16,5 ;57.5]	3
Y.Iwabuchi et al, 2014 ²⁴	25	25[21 ;36]	0 [0.12 ;3.53]	25 (100)	8 (32)	41 [39 ;46]	3
Y.Miyabe et al, 2015 ⁵³	54	28,2+/-10,4	1, ±0,3	54 (100)	12 (22)	24	3
E.Papakrivopoulou et al, 2016 ²⁵	15	27 (18-46)	0,043 ± 0,0237	15 (100)	5 (33)	20 [17 ;31]	3
D.Roccatello et al, 2017 ⁴³	8	61.5 [51 ;70.5]	3,9 [3,7 ; 7]	0 (0)	0 (0)	29, ± 8,8(24-42)	3
H.Ren et al, 2017 ⁵⁴	15	25 (16-54)	1,567 (0,048-5,758)	13 (86)	2 (13)	8 (3-36)	3
R.Ramachandran et al, 2019 ⁵⁵	24	24,29+/-9,10(17-48)	0,23 [0,23 ;0,23]	18 (75)	8 (33)	30,58±9,24	3

Tableau I b : Caractéristiques, résultats et niveau de preuve des études rétrospectives de la méta analyse

Etudes rétrospectives	Nb de patients	Age médian (Mois)	Protéinurie initiale médiane (g/g)	Rémission complète n (%)	Rechute n (%)	Suivi médian (Mois)	Niveau de preuve
G.Fernandez-Fresnedo et al, 2009 ⁵⁶	8	26 [19,5 ; 42.5]	12,8 [10,9 ; 16,25]	0 (0)	0 (0)	14,5 [12 ; 21]	3
W.Y.Kong et al, 2011 ⁵⁷	11	36 [25 ;56]	nd	7 (63)	3 (27)	19 [13 ; 44]	3
H.Munyentwali et al, 2013 ²⁰	17	23 [19 ;33]	0,84 [0,10 ; 2,78]	17 (100)	6(35)	22,5 [19,1 ; 34.5]	3
J.Guitard et al, 2014 ⁵⁸	41	26 (15-83)	1,3(0-23)	32 (78)	18 (56)	44(6-82)	3
C.King et al, 2016 ⁵⁹	13	23 (19-83)	0,585 (0-3,81)	12 (92)	7 (53)	20 (6-85)	3
L.C.Brown et al, 2017 ²²	10	53.5 [25 ;63]	6,455 [3,67 ;8,28]	9 (90)	2 (20)	39,5 [32 ;46]	3
I.DaSilva et al, 2017 ⁶⁰	26	25±19 (1,3-67)	0,769 [0,037 ; 2,714]	21 (80)	4 (15)	14±9	3
R.Fenoglio et al, 2018 ⁶¹	6	63,5 [59 ; 72]	7,6 [5,5 ; 22]	5 (83)	0 (0)	21[9 ; 34]	3
T.Katsuno et al, 2018 ⁶²	8	43 [30 ; 49.5]	0,95 [0,15 ;0,415]	8 (100)	3 (37)	13,9 [11,65 ; 19,95]	3
I.R.Rao et al, 2017 ⁴⁹	5	34 [20 ; 35]	3,62 [3,6 ;4]	5 (100)	1(20)	18 [8 ; 18]	3
Y.Iwabuchi et al, 2018 ⁶³	51	30,6±9,9	0,09 (0-0,78)	51 (100)	nd	24	3
F.B.Cortazar et al, 2018 ²⁶	20	53.5[37 ;63]	8,7[5,3 ;15,65]	12 (60)	4(20)	35[26,5 ;57.5]	3

Tableau I c : Caractéristiques, résultats et évaluation de la qualité des cases reports

Etudes	Nb de patients	Age médian (Mois)	Protéinurie initiale (g/g)	Rémission complète (Oui, non)	Rechute (Oui, non)	Suivi médian (Mois)	Qualité des études
H.Francois et al, 2007 ⁶⁴	1	22		O	N	28	9
J.M.Hofstra et al, 2007 ⁶⁵	1	20	10	N	N	4	7
T.Yang et al, 2008 ⁶⁶	1	40	5,22	O	N	12	8
Y.Sawara et al, 2009 ⁶⁷	1	23	15	O	N	12	9
N.Kurosu et al, 2009 ⁶⁸	1	23	4	O	N	12	8
A.Beco et al, 2009 ⁶⁹	1	19	0,17	O	N	12	8
A.Ochi et al, 2011 ⁷⁰	4	25,5 [23 ; 26,5]	8,15 [5,05 ; 11,4]	O :2/4	O :2/4	21,5 [10,5 ;31,5]	6
N.Amemyiya et al, 2011 ⁷¹	1	27		O	O	30	9
A.Kronbichler et al, 2012 ⁷²	5	31 [26 ;32]	0,042 [0,027 ;6.135]	O :5/5	O : 1/5	20 [20 ;29]	9
M.Marasà et al, 2014 ⁷³	1	22	4,5	O	O	48	7
I.M.Rood et al, 2015 ⁷⁴	1	65	6	N	O	33	7
R.Ramachandran et al, 2013 ⁷⁵	1	19	4	N	N	18	8
G.W.Leng et al, 2018 ⁷⁶	1	21	1,5	O	O	24	7
M.Yamazaki et al, 2019 ⁷⁷	1	41	0	O	N	24	9

Abréviations : N : non, O : oui

Tableau II : Efficacité du traitement par rituximab dans le traitement des SNLGM et HSFP chez l'adulte

	RTX IV méta analyse	RTX IV étude	RTX SC étude
Nb de patient (n)	444	26	15
SNLGM / HSFP, n (%)	375 (84%) / 69(15%)	17(65%) / 9(34%)	12(80%) / 3(20%)
Corticodépendant / Corticorésistant, n (%)	365(82%) / 43(9%)	19(73%) / 4(15%)	10(66%) / 4(26%)
Age médian (années)	nd	49 [22 ;56]	38 [23 ; 61]
Protéinurie médiane initiale (g/g)	nd	3,19 [0,08 ; 5,18].	2.81 [2,03 ; 7.33]
Créatininémie médiane initiale (µmol/l)	nd	92.15 [68,3 ; 126]	79 [67 ; 96.1]
Taux de RC	Prospectives : 0,84 Rétrospectives : 0,88	0,73	0,86
Taux de rechute	Prospectives et rétrospectives : 0,25	0,30	0,38
Délai médian de rechute (mois)	Prospectives :12 [7 ;19] Rétrospectives : 12.8 [8,5 ; 22]	16 [15 ; 21]	12 [9 ; 12]
Patients avec CTC concomitante initiale n (%)	Prospectives :196 (94,68) Rétrospectives : 212 (81)	20 (77)	8 (53)
Patients avec poursuite CTC après RTX, n (%)	Prospectives : 46 (22) Rétrospectives : 79 (30)	1 (4)	0

Abréviations : CTC : corticothérapie, RC : rémission complète, RTX : rituximab, SNLGM : syndrome néphrotique à lésions glomérulaire minimes, HSFP : hyalinose segmentaire et focale primitive

Tableau III : Etude des patients traités par rituximab par voie intraveineuse

N° patient	Age / Sexe	Pathologie	Statut CTC	Ttt associés initiaux	Schéma RTX	Dose cumulée mg	Protéinurie initiale g/g	Réponse	Ttt associés en fin de suivi	Rechute	Délai de rechute` (mois)	Suivi (mois)
1	18 / H	LGM	CS	CT60mg	375mg/m2 x2	1200	0	RC	-	O	11	49
2	51 / F	LGM	CS	CT30mg	1gx2	2000	9,71	RC	-	N		1
3	91 / H	HSF	CS	CT15mg	1gr	1000	3,6	RC	-	N		47
4	19 / H	LGM	CS	CT80mg	375mg/m2 x2	1600	19,7	RC	-	N		35
5	36 / F	LGM	CS	CT5mg+ ciclo	1grx2	2000	0	RC	-	N		48
6	57 / H	LGM	CS	CT80mg + ciclo	1gr	1000	0,22	RC	-	N		6
7	48 / H	LGM	CS	CT20mg	1grx2	2000	4,82	NR	CT 5mg			10
8	53 / H	HSF		ciclo	1grx2	2000	4,89	RP	-	O	15	52
9	56 / F	HSF	CS	CT60mg	375mg/m2 x2	1300	3,42	RC	-	N		11
10	58 / F	HSF	CR		375mg/m2 x3	1800	11,88	NR	-			30
11	22 / H	LGM	CR	CT40mg + MMF	1gx2	2000	0,2	RC	-	O	18	88
12	66 / H	HSF	CR	CT20mg	1gx2	2000	5,18	RP	-	O	15	83
13	51 / F	LGM	CS		375mg/m2 x2	1200	12,5	RC	-	O	28	29
14	53 / H	HSF	CS	CT5mg	375mg/m2 x2	1350	4,14	RC	-	N		61
15	66 / H	HSF			500mgx2	1000	5,41	NR	-			14
16	20 / H	HSF		CT75mg +ciclo	1gr	1000	3,38	RC	-	N		2
17	47 / H	LGM	CS	CT80mg+ ciclo	1grx2	2000	1,9	RC	-	O	16	100
18	19 / H	LGM	CS	CT2,5mg +ciclo	375mg/m2 x2	1500	0,68	RP	-	N		24
19	50 / H	HSF	CR	CT60mg	375mg/m2x4	3000	3	RP	ciclo	O	21	63
20	19 / F	LGM	CS	CT5mg	375mg/m2 x2	1200	0,08	RC	-	N		36
21	62 / H	LGM	CS		375mg/m2 x2	1800	1,65	RC	-	N		7
22	17 / H	LGM	CS	CT60mg	1grx2	2000	8	RC	-	N		8
23	33 / H	LGM	CS	CT10mg+ciclo	375mg/m2 x2	1200	0,08	RC	-	N		10
24	53 / F	LGM	CS	CT50mg+ciclo	375mg/m2 x2	1200	0,08	RC	-	N		24
25	22 / F	LGM	CS	CT60mg	375mg/m2 x2	1200	0	RC	-	N		36
26	27 / H	LGM	CS	Tacrolimus	1gr	1000	0	RC	-	N		3

Abréviations ; F : féminin M : Masculin, SNLGM : syndrome néphrotique à lésions glomérulaire minimes, HSFP : hyalinose segmentaire et focale primitive. CS : corticosensible, CR : corticorésistant. RC : rémission complète. RP : rémission partielle. NR : non répondeur. O : oui, N : non. Ciclo : ciclosporine. RTX : rituximab, MMF : mycophenolate mofetil, Ttt : traitement

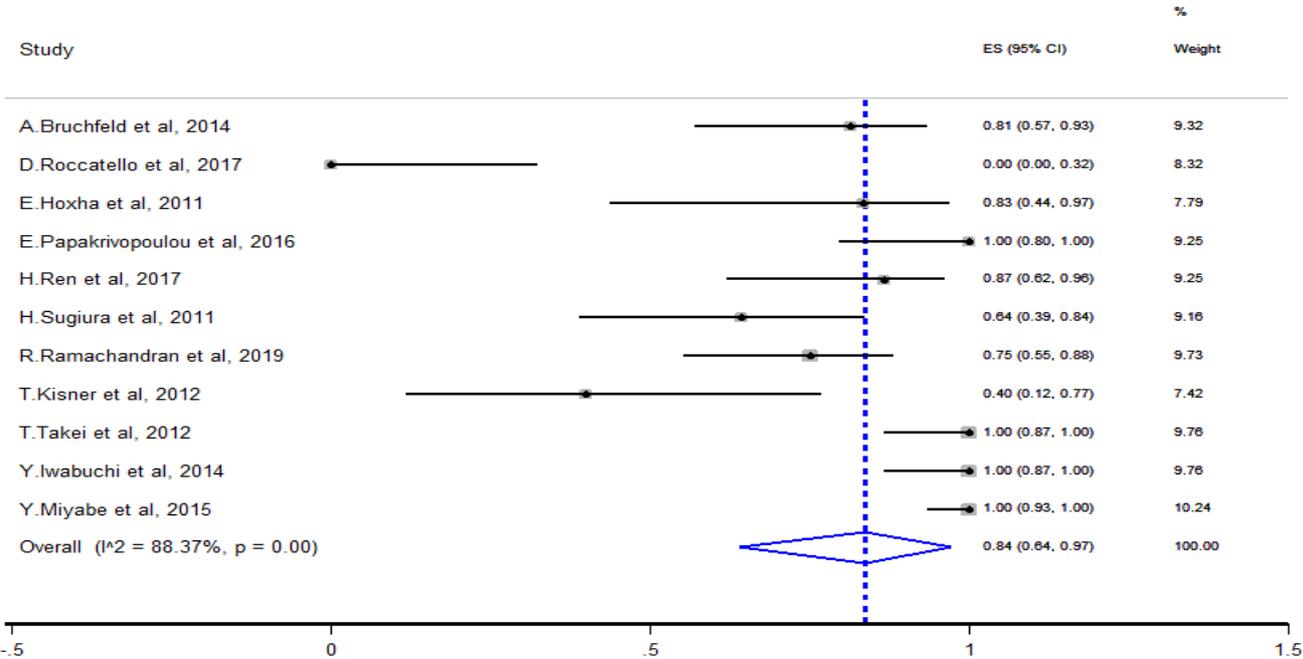
Tableau IV : Etude des patients traités par rituximab par voie sous cutanée

N° patient	Age/Sexe	Pathologie	Statut CTC	Ttt associés initiaux	Schéma RTX	Dose cumulée mg	Protéinurie initiale g/g	Réponse	Ttt associés fin de suivi	Rechute	Délai de rechute	Suivi (mois)
1	22 / H	LGM	CS	CT 60mg	1400mg SC x2	2800	14,76	RC	-	O	12	33
2	37 / H	LGM	CR	CT80mg + ciclo	700mg IV+1400mg SC	2100	2,34	RC	-	N		34
3	55 / F	LGM	CS	CT50mg	500mg IV+1400mg SC x2	3300	7,33	RC	-	O	12	28
4	23 / H	LGM	CS	CT80mg	600mg IV+1400mg SC	2000	17,52	RC	-	N		27
5	52 / H	LGM	CR		1400mg SC x2	2800	1,48	RC	-	O	21	23
6	30 / H	LGM	CS	CT20mg	1400mg SC x2	2800	6,63	RC	-	N		19
7	21 / F	LGM	CS		1400mg SC x2	2800	1,46	RC	-	O	9	19
8	38 / H	LGM	CR	CT5mg + ciclo	800mg IV+1400mg SC	2200	2,81	NR	-			21
9	94 / F	LGM	CS	CT30mg	550mg IV+1400mg SC	1950	6,37	RC	-	N		18
10	67 / F	HSF	CS		1400mg SC	1400	2,03	RC	-	N		33
11	33 / H	HSF	CR		1400mg SC x3	4200	2,58	NR	-			33
12	47 / F	HSF	-	ciclo	600mg IV+1400mg SC x 2	3400	8,33	RC	-	O	9	30
13	19 / H	LGM	CS		600mg IV+1400mg SC	2000	2,76	RC	-	N		12
14	73 / H	LGM	CS		1400mg SC	1400	0,89	RC	-	N		12
15	61 / H	LGM	CS	CT60mg	700mg IV+1400mg SC	2100	6,82	RC	-	N		15

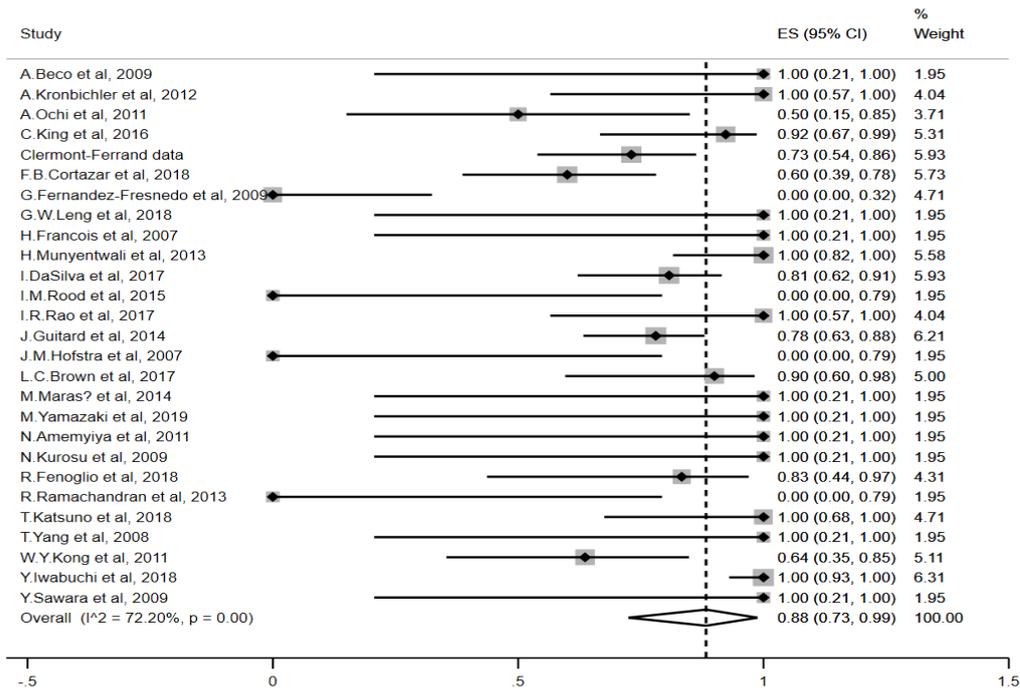
Abréviations : SNLGM : syndrome néphrotique à lésions glomérulaire minimes, HSFP : hyalinose segmentaire et focale primitive CS : corticosensible, CR : corticorésistant. RC : rémission complète. RP : rémission partielle. NR : non répondeur. O : oui, N : non. Ciclo : ciclosporine, tacro : tacrolimus

Figure 1 Taux de rémission complète après traitement par RTX IV

1a. Etudes prospectives



1b : Etudes rétrospectives avec cases reports



1c : Etudes rétrospectives sans cases reports

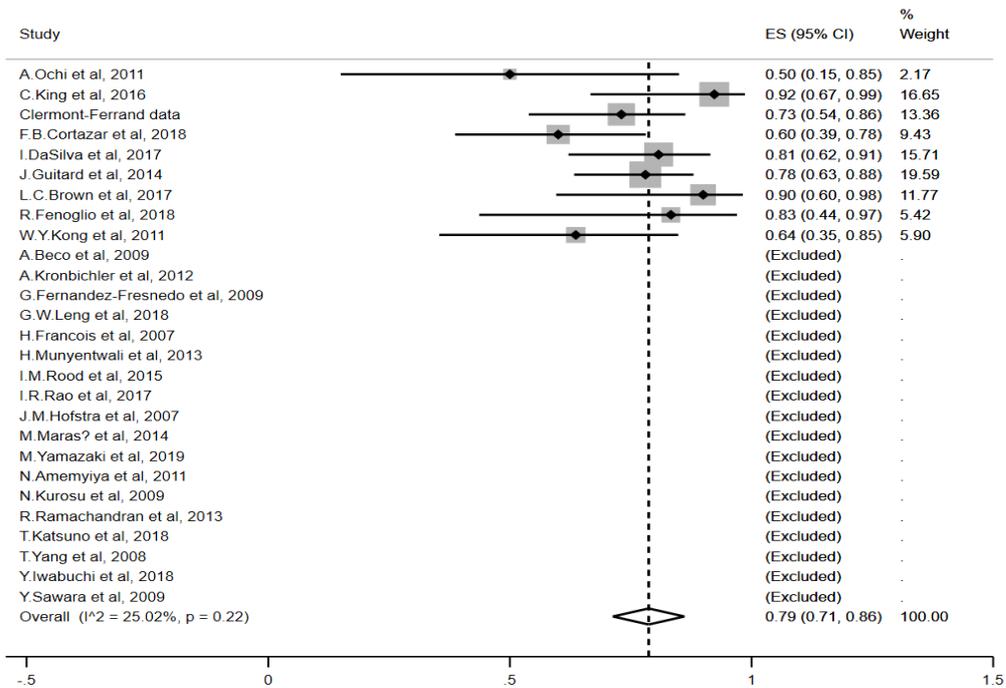
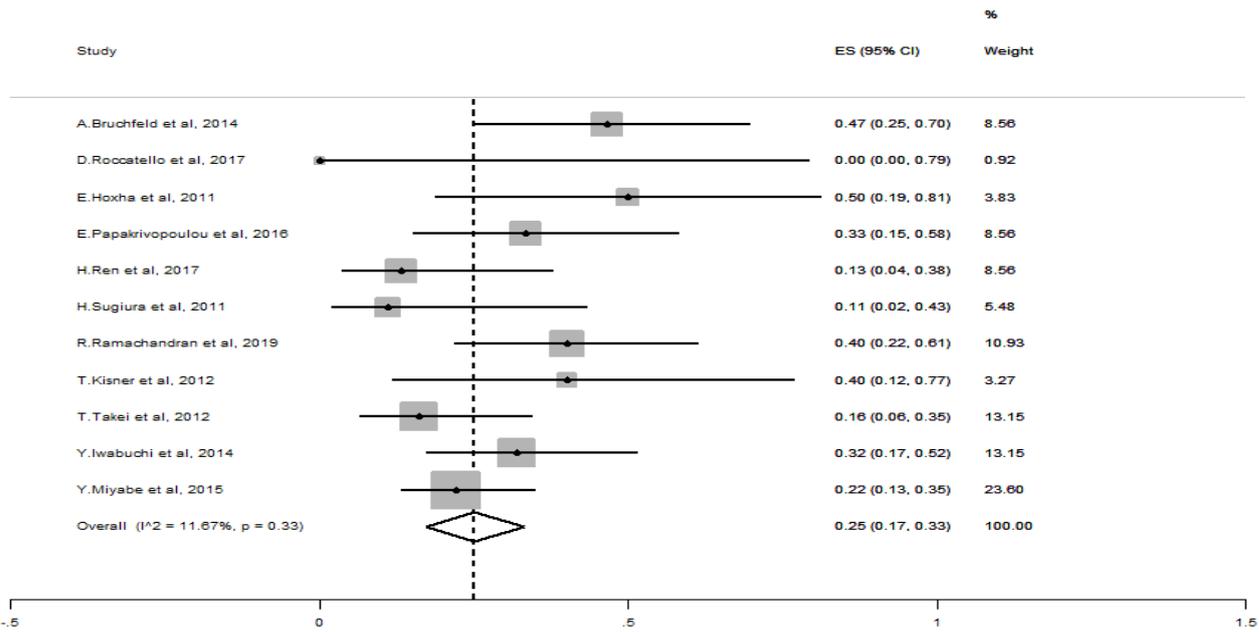
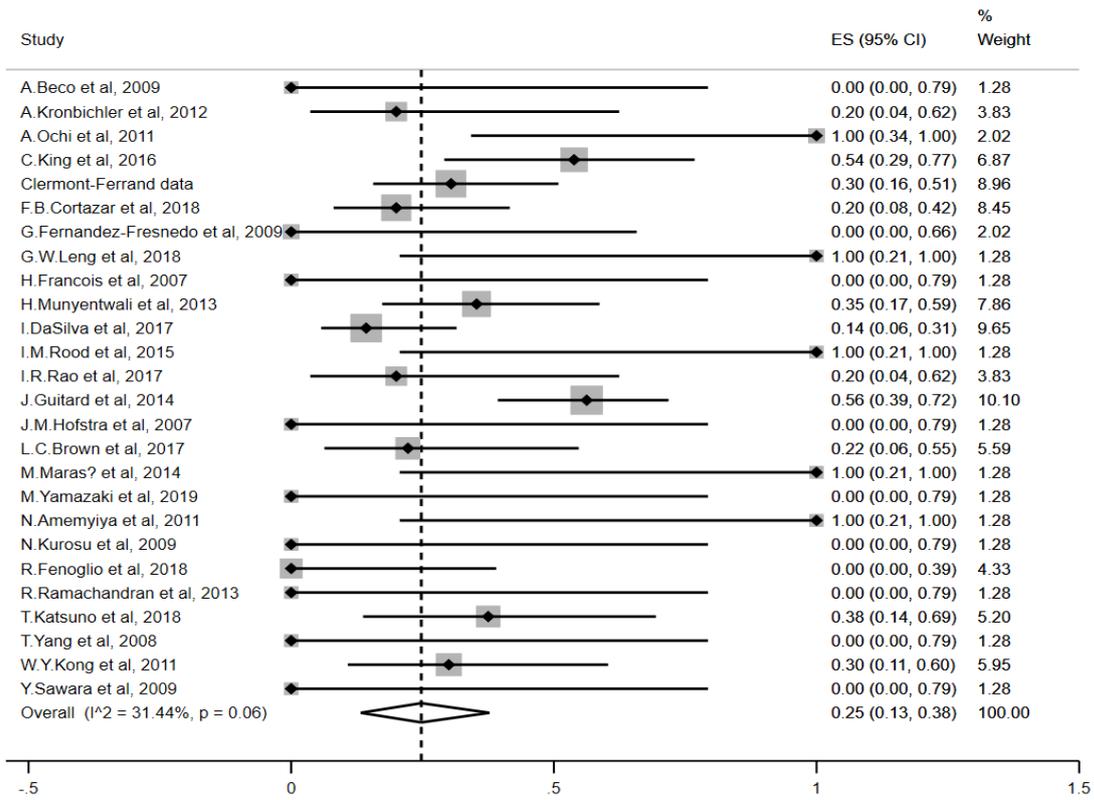


Figure 2 : Taux de rechute après traitement par RTX IV

2a. Etudes prospectives



2b Etudes rétrospectives avec case report



2c Etudes rétrospectives hors case report

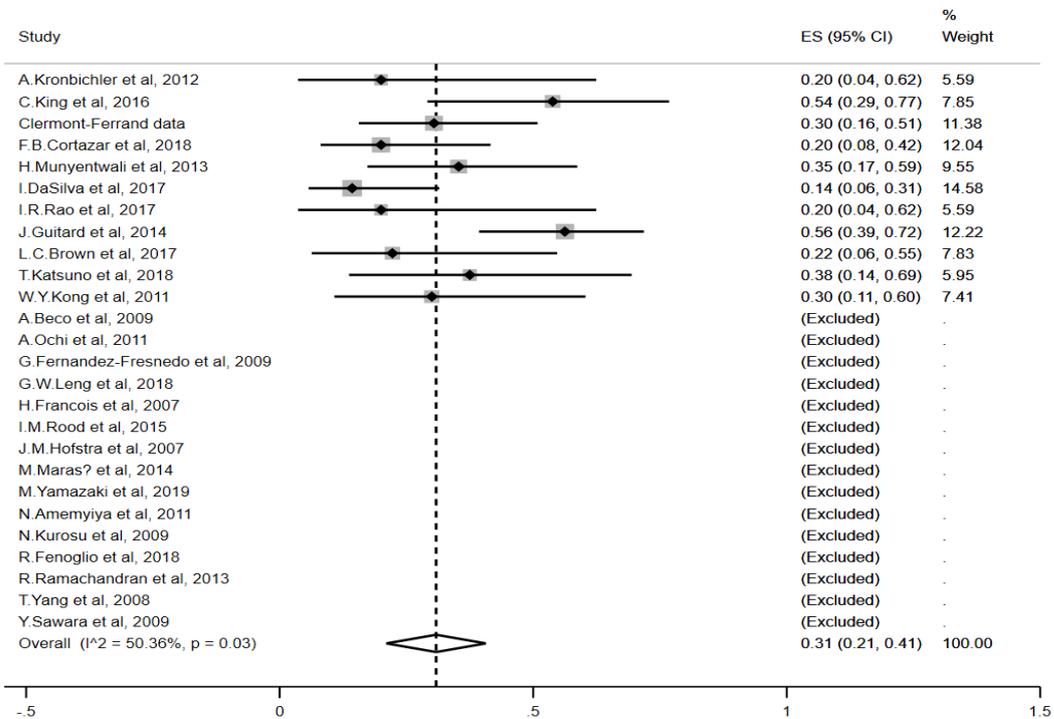
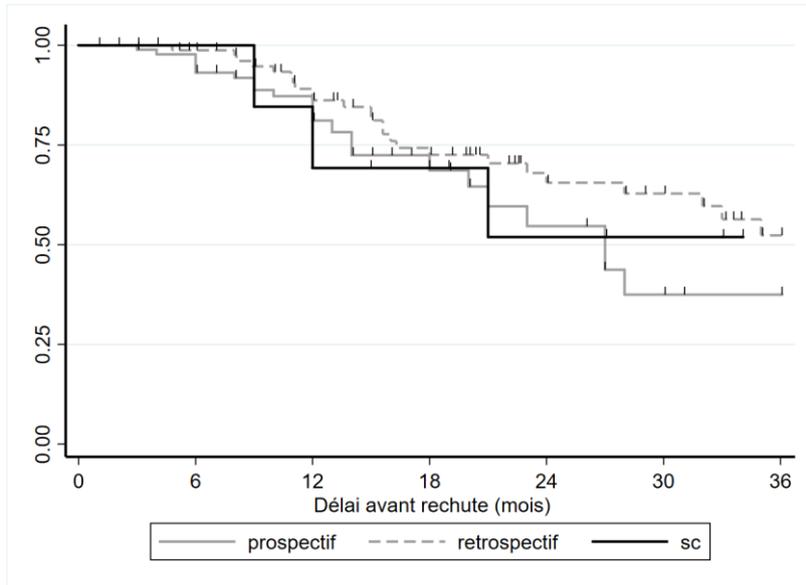
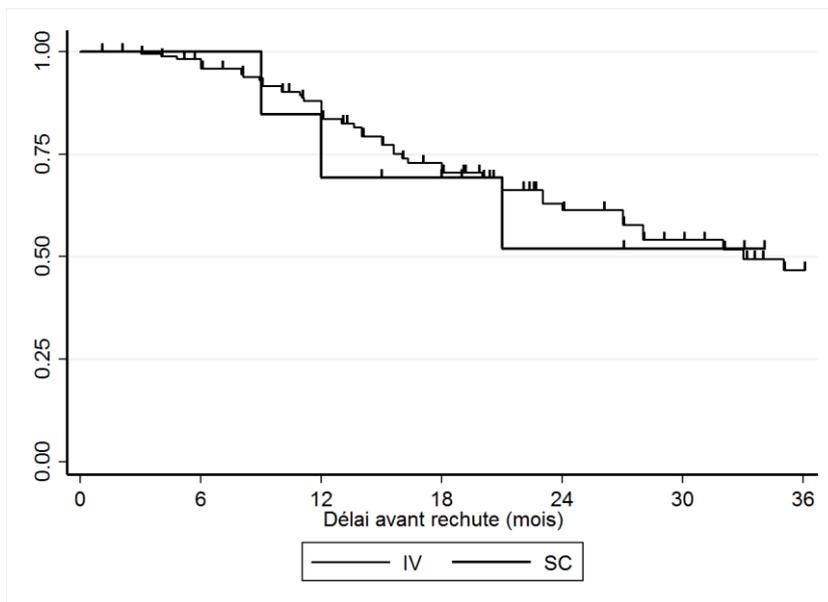


Figure 3 : Délai avant rechute

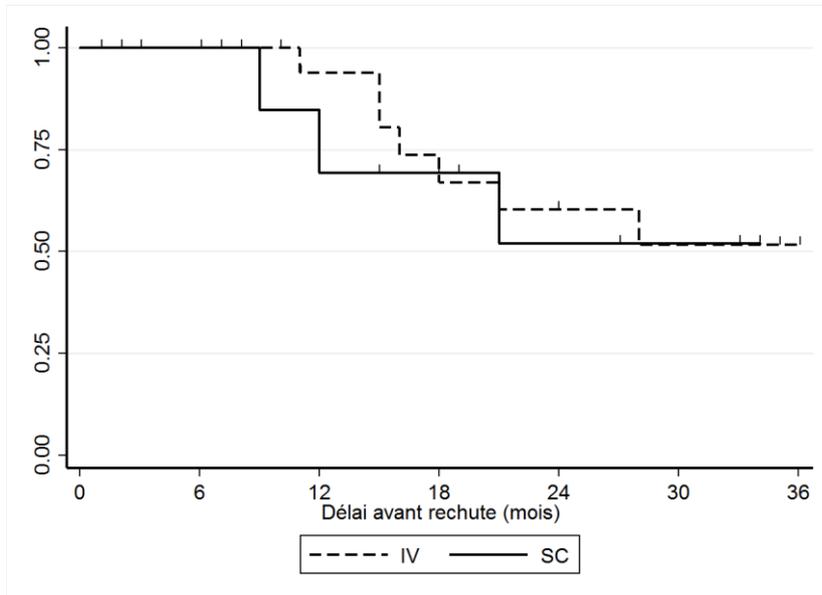
3a : Comparaison RTX IV dans études prospectives, rétrospectives et RTX SC



3b Comparaison RTX IV et RTX SC



3c Comparaison RTX IV patients clermontois et RTX SC



$p = 0,67$

REFERENCES

1. Sahali D, Audard V, Rémy P, Lang P. Syndromes néphrotiques idiopathiques : physiopathologie et prise en charge thérapeutique spécifique chez l'adulte. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2012;8(3):180-192.
2. Sahali D, Sendeyo K, Mangier M, et al. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome with relapse. *Semin Immunopathol*. 2014;36(4):421-429.
3. Saleem MA. Molecular stratification of idiopathic nephrotic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(12):750-765.
4. Zhang SY, Audard V, Fan Q, Pawlak A, Lang P, Sahali D. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Contrib Nephrol*. 2011;169:94-106.
5. Boumediene A, Vachin P, Sendeyo K, et al. NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *Journal of Autoimmunity*. 2018;88:91-102.
6. Audard V, Zhang S-Y, Copie-Bergman C, et al. Occurrence of minimal change nephrotic syndrome in classical Hodgkin lymphoma is closely related to the induction of c-mip in Hodgkin-Reed Sternberg cells and podocytes. *Blood*. 2010;115(18):3756-3762.
7. Li T, Shi Y, Sun W, Wang H, Wang Q, Jiang Y. Increased PD-1+CD154+ Tfh cells are possibly the most important functional subset of PD-1+ T follicular helper cells in adult patients with minimal change disease. *Mol Immunol*. 2018;94:98-106.
8. Audard V, Lang P, Sahali D. Pathogénie du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. *Nephrol Ther*. 2008;24(10):853-8.
9. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. 2012-GN-Guideline-English.pdf.
10. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994;83(2):435-445.
11. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera®). *Cancer Treatment Reviews*. 2005;31(6):456-473.
12. Cohen MD, Keystone E. Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2015;2(2):99-111.
13. Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med*. 2009;266(5):484-491.
14. Kushner CJ, Wang S, Tovanabutra N, Tsai DE, Werth VP, Payne AS. Factors Associated With Complete Remission After Rituximab Therapy for Pemphigus. *JAMA Dermatol*. October 2019.
15. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *The Lancet*. 2018;392(10141):61-74.
16. Lijima K, Sako M, Nozu K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014.
17. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, 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;6(6):1308-1315.
18. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, et al. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome:

- A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(9):2259-2266.
19. Kamei K, Okada M, Sato M, et al. Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(7):1181-1187.
 20. 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):511-516.
 21. Bruchfeld A, Benedek S, Hilderman M, Medin C, Snaedal-Jonsdottir S, Korkeila M. Rituximab for minimal change disease in adults: long-term follow-up. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;29(4):851-856.
 22. Brown LC, Jobson MA, Payan Schober F, et al. The Evolving Role of Rituximab in Adult Minimal Change Glomerulopathy. *Am J Nephrol*. 2017;45(4):365-372.
 23. Sugiura H, Takei T, Itabashi M, et al. Effect of single-dose rituximab on primary glomerular diseases. *Nephron Clin Pract*. 2011;117(2):c98-105.
 24. Iwabuchi Y, Takei T, Moriyama T, Itabashi M, Nitta K. Long-term prognosis of adult patients with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome following rituximab treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(29):e300.
 25. Papakrivopoulou E, Shendi AM, Salama AD, Khosravi M, Connolly JO, Trompeter R. Effective treatment with rituximab for the maintenance of remission in frequently relapsing minimal change disease. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(10):893-900.
 26. Cortazar FB, Rosenthal J, Laliberte K, Niles JL. Continuous B-cell depletion in frequently relapsing, steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Kidney J*. 2019;12(2):224-231.
 27. Salar A, Avivi I, Bittner B, et al. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-stage, phase IB study. *J Clin Oncol*. 2014;32(17):1782-1791.
 28. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):343-352.
 29. Rummel M, Kim TM, Aversa F, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab). *Ann Oncol*. 2017;28(4):836-842.
 30. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Harbour RT, Forsyth L. *SIGN 50: A Guideline Developer's Handbook*. Edinburgh, Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2008.
 31. Pierson DJ. How to read a case report (or teaching case of the month). *Respir Care*. 2009;54(10):1372-1378.
 32. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
 33. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*. 2007;53(4):766-772.
 34. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med*. 2011;3(85):85ra46.
 35. Bezombes C, Grazide S, Garret C, et al. Rituximab antiproliferative effect in B-lymphoma cells is

- associated with acid-sphingomyelinase activation in raft microdomains. *Blood*. 2004;104(4):1166-1173.
36. PNDs - Syndrome nephrotique idiopathique de l'adulte. 2014:42.
 37. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95(2):281-295.
 38. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2207-2212.
 39. pnds_-_syndrome_nephrotique_idiopathique_de_l'enfant_2016-04-29_15-02-42_382.pdf.
 40. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(11):2433-2438.
 41. Kyrieleis HAC, Löwik MM, Pronk I, et al. Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(10):1593-1600.
 42. Fernandez-Fresnedo G. Rituximab Treatment of Adult Patients with Steroid-Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009.
 43. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, et al. High-Dose Rituximab Ineffective for Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Long-Term Observation Study. *Am J Nephrol*. 2017;46(2):108-113.
 44. Sinha A, Bagga A. Rituximab therapy in nephrotic syndrome: implications for patients' management. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(3):154-169.
 45. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *Journal of Autoimmunity*. 2015;57:60-65.
 46. Mozessohn L, Chan KKW, Feld JJ, Hicks LK. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2015;22(10):842-849.
 47. Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, Limper AH. Pneumocystis Pneumonia in Patients Treated With Rituximab. *Chest*. 2013;144(1):258-265.
 48. Domínguez-Mozo MI, Toledano-Martínez E, Rodríguez-Rodríguez L, García-Montojo M, Alvarez-Lafuente R, Fernández-Gutiérrez B. JC virus reactivation in patients with autoimmune rheumatic diseases treated with rituximab. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(6):507-511.
 49. Rao IR, Pinnamaneni ST, Ranjana M, et al. Rituximab is effective as first line therapy in the management of steroid sensitive, but dependent/relapsing adult Nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22(9):731-732.
 50. Hoxha E, Stahl R a. K, Harendza S. Rituximab in adult patients with immunosuppressive-dependent minimal change disease. *Clin Nephrol*. 2011;76(2):151-158.
 51. Takei T, Itabashi M, Moriyama T, et al. Effect of single-dose rituximab on steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(5):1225-1232.
 52. Kisner T, Burst V, Teschner S, Benzing T, Kurschat CE. Rituximab treatment for adults with refractory nephrotic syndrome: a single-center experience and review of the literature. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(2):c79-85.
 53. Miyabe Y, Takei T, Iwabuchi Y, Moriyama T, Nitta K. Amelioration of the adverse effects of prednisolone by rituximab treatment in adults with steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome. *Clin Exp*

Nephrol. 2016;20(1):103-110.

54. Ren H, Lin L, Shen P, et al. Rituximab treatment in adults with refractory minimal change disease or focal segmental glomerulosclerosis. *Oncotarget.* 2017;8(55):93438-93443.
55. Ramachandran R, Bharati J, Rao I, et al. Persistent CD-19 depletion by rituximab is cost-effective in maintaining remission in calcineurin-inhibitor dependent podocytopathy. *Nephrology (Carlton).* 2019;24(12):1241-1247.
56. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, González E, et al. Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(8):1317-1323.
57. Kong WY, Swaminathan R, Irish A. Our experience with rituximab therapy for adult-onset primary glomerulonephritis and review of literature. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(3):795-802.
58. Guitard J, Hebral A-L, Fakhouri F, et al. Rituximab for minimal-change nephrotic syndrome in adulthood: predictive factors for response, long-term outcomes and tolerance. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(11):2084-2091.
59. King C, Logan S, Smith SW, Hewins P. The efficacy of rituximab in adult frequently relapsing minimal change disease. *Clin Kidney J.* 2017;10(1):16-19.
60. DaSilva I, Huerta A, Quintana L, et al. Rituximab for Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Idiopathic Nephrotic Syndrome in Adults: A Retrospective, Multicenter Study in Spain. *BioDrugs.* 2017;31(3):239-249.
61. Fenoglio R, Sciascia S, Beltrame G, et al. Rituximab as a front-line therapy for adult-onset minimal change disease with nephrotic syndrome. *Oncotarget.* 2018;9(48):28799-28804.
62. Katsuno T, Masuda T, Saito S, et al. Therapeutic efficacy of rituximab for the management of adult-onset steroid-dependent nephrotic syndrome: a retrospective study. *Clin Exp Nephrol.* August 2018.
63. Iwabuchi Y, Miyabe Y, Makabe S, et al. Comparison of the response of frequently relapsing steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome to rituximab therapy between childhood-onset and adult-onset disease. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(42):e12704.
64. François H, Daugas E, Bensman A, Ronco P. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult: first case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(1):158-161.
65. Hofstra JM, Deegens JKJ, Wetzels JFM. Rituximab: effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(7):2100-2102.
66. Yang T, Nast CC, Vo A, Jordan SC. Rapid remission of steroid and mycophenolate mofetil (mmf)-resistant minimal change nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(1):377-380.
67. Sawara Y, Itabashi M, Kojima C, et al. Successful therapeutic use of a single-dose of rituximab on relapse in adults with minimal change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 2009;72(1):69-72.
68. Kurosu N, Sugiura H, Iwasaki C, et al. Successful use of single-dose rituximab for the maintenance of remission in a patient with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Intern Med.* 2009;48(21):1901-1904.
69. Beco A, Castro-Ferreira I, Coentrao L, Neto R, Sampaio S, Pestana M. Rituximab for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 2010;74(4):308-310.
70. Ochi A, Takei T, Nakayama K, et al. Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Intern Med.* 2012;51(7):759-762.
71. Amemiya N, Takei T, Kojima C, Nokiba H, Itabashi M, Nitta K. Induction of remission following a single dose of rituximab alone in a patient with minimal change nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.*

2011;15(6):933-936.

72. Kronbichler A, König P, Busch M, Wolf G, Mayer G, Rudnicki M. Rituximab in adult patients with multi-relapsing/steroid-dependent minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: a report of 5 cases. *Wien Klin Wochenschr.* 2013;125(11-12):328-333.
73. Marasà M, Cravedi P, Ruggiero B, Ruggenti P. Refractory focal segmental glomerulosclerosis in the adult: complete and sustained remissions of two episodes of nephrotic syndrome after a single dose of rituximab. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.
74. Rood IM, Huussen J, Wetzels JF, Deegens JK. Rituximab can induce remission of nephrotic syndrome in the absence of peripheral B-cells. *Nephrology (Carlton).* 2015;20(9):667-668.
75. Ramachandran R, Rajakumar V, Duseja R, Sakhuja V, Jha V. Successful treatment of adult-onset collapsing focal segmental glomerulosclerosis with rituximab. *Clin Kidney J.* 2013;6(5):500-502.
76. Wee Leng G, Mustafar R, Kamaruzaman L, et al. Intravenous Rituximab in Severe Refractory Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Acta Med Indones.* 2018;50(3):237-243.
77. Yamazaki M, Sugiura H, Iwatani Y, et al. Late-Onset Neutropenia after Rituximab Treatment for Adult-Onset Nephrotic Syndrome. *Case Rep Nephrol.* 2019;2019:3580941.

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, 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 à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis 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 et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Utilisation Du Rituximab Par Voie Sous-Cutanee Dans Le Traitement Des Syndromes Nephrotiques Idiopathiques A Lesions Glomerulaires Minimales Et De La Hyalinose Segmentaire Et Focale Primitive Chez l'adulte : Etude Pilote

Résumé :

CONTEXTE Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) de l'adulte est traité en première intention par une corticothérapie parfois prolongée. Le rituximab (RXT) semble être une alternative intéressante. Son administration par voie sous-cutanée (SC) s'est développée en hématologie.

OBJECTIF Evaluer l'efficacité du RTX en IV dans le SNI de l'adulte à l'aide d'une méta-analyse. Puis comparer son efficacité par voie SC dans le traitement du SNI.

METHODE Nous avons réalisé une méta-analyse pour définir le taux de rémission complète (RC), de rechute et le délai avant rechute du RTX IV dans le SNI de l'adulte, dont 26 patients inclus du service de néphrologie de Clermont-Ferrand.

Nous avons ensuite évalué l'efficacité du RTX par voie SC dans le traitement du SNI sur ces mêmes critères chez 15 patients du service de néphrologie de Clermont-Ferrand.

RESULTATS Le taux de RC était 0,84 dans les études prospectives (95% CI [0,64-0,97] ; I²=0,88), 0,88 dans les rétrospectives (95% CI [0,73-0,99] ; I²=0,72), 0,73 (95% CI [0,54 0,86]) chez les patients clermontois traités par voie IV et 0,86 (95% CI [0,59-0,98]) chez ceux traités par voie SC. Le taux de rechute était 0,25 (95% CI [0,13-0,38] ; I²=0,31) dans les études prospectives et rétrospectives, 0,30 (95% CI [0,16-0,51]) chez les patients clermontois traités par voie IV et 0,38 (95% CI [0,13 ; 0,68]) chez ceux traités par voie SC. Le délai médian avant rechute était 12 mois [7 ; 19] dans les études prospectives, 12,8 mois [8,5 ; 22] dans les rétrospectives, 16 mois [15 ; 21] chez les patients clermontois traités par voie IV et 12 mois [9 ; 12] chez ceux traités par voie SC.

CONCLUSION Le RTX est un traitement efficace du SNI de l'adulte. La voie SC est une alternative efficace et bien tolérée à la voie IV, avec une réalisation plus simple.

Mots-clés :

- Rituximab sous cutané
- Syndromes néphrotiques idiopathiques
- Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales
- Méta-analyse
- Hyalinose segmentaire et focale primitive