

## An international, multi-center study evaluated rituximab therapy in childhood steroid-resistant nephrotic syndrome

*Eugene Yu-hin Chan, Aditi Sinha, Ellen L.M. Yu, Naureen Akhtar, Andrea Angeletti, Arvind Bagga, Sushmita Banerjee, Olivia Boyer, Chang-Yien Chan, Anna Francis, Gian Marco Ghiggeri, Riku Hamada, Pankaj Hari, Nakysa Hooman, Luke Sydney Hopf, Mohamad Ikram I, Iftikhar Ijaz, Dmytro D. Ivanov, Suprita Kalra, Hee Gyung Kang, Laura Lucchetti, Francesca Lugani, Alison Lap-tak Ma, William Morello, Maria Dolores Camargo Muniz, Subal Kumar Pradhan, Larisa Prikhodina, Reem H. Raafat, Rajiv Sinha, Sharon Teo, Kouki Tomari, Marina Vivarelli, Hazel Webb, Hui Kim Yap<sup>9,10</sup>, Desmond Yat-hin Yap and Kjell Tullus.*

**Publication :** Kidney International (2024) 106, 1146–1157;  
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.09.011>

**Mots-clés :** Syndrome néphrotique idiopathique cortico-résistant - Rituximab – Enfant

### Introduction

Le syndrome néphrotique idiopathique est une maladie glomérulaire rare chez l'enfant. Le traitement de référence est la corticothérapie mais 10 à 20% sont cortico-résistants après 4 semaines de prednisone à haute dose, soit 2 mg/kg/j. L'ajout d'un anticalcineurine peut permettre d'atteindre une réponse partielle ou complète dans 41 à 86% des cas. En l'absence de réponse aux anticalcineurines, l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale terminale après une dizaine d'années, responsable de morbi-mortalité.

Le Rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 chimérique, est devenu un traitement de référence dans la prise en charge du syndrome néphrotique cortico-dépendant ou en cas de rechutes fréquentes. Son rôle pour la prise en charge du SNI cortico-résistant est en revanche controversé, avec des taux de réponse de 30 à 80% dans des études rétrospectives, de faible effectif, hétérogènes. Le Rituximab peut être responsable d'effets indésirables tels que des infections, une hypogammaglobulinémie, ou une neutropénie.

Dans ce contexte de manque de preuves d'efficacité, une étude internationale a été menée pour évaluer l'efficacité du Rituximab pour obtenir une rémission clinique et déterminer les facteurs prédictifs d'une réponse au traitement.

## Méthodes

Cette étude internationale rétrospective a été conduite dans 19 pays d'Asie, Europe, Amérique du Nord et Océanie, entre juin 2021 et juin 2022. Étaient inclus des enfants âgés de moins de 21 ans ayant été traités par Rituximab en raison d'un SNI résistant à l'association de cortisone et anti-calcineurine, entre janvier 2005 et décembre 2021. Étaient exclus les SNI congénitaux, d'origine génétique, ou secondaires.

Les patients recevaient Rituximab à la dose de 375 à 1500 mg/m<sup>2</sup>.

Le critère d'évaluation primaire était la rémission partielle ou complète à M3, M6, M12, M24. Les effets indésirables étaient rapportés.

## Résultats

L'analyse finale a inclus 246 enfants, dont 112 et 134 avec un SNI cortico-résistant primaire (premier épisode) ou secondaire (épisode de rechute), respectivement. La biopsie rénale montrait 57,4% d'HSF et 33,3% de LGM. Les patients avaient au moment de l'injection de Rituximab une protéinurie à 3,2 g/g, une albuminémie à 21 g/l, un DFG à 93 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Le suivi médian après Rituximab était de 32,4 mois.

Cent patients ont reçu le Rituximab avant 6 mois de traitement par anticalcineurine, délai usuellement utilisé pour définir la résistance au traitement. La déplétion lymphocytaire était obtenue dans les 14 jours post-injection chez 99,2% des patients. La dose de Rituximab ne semblait pas avoir d'impact sur le niveau de déplétion B. Les patients pouvaient recevoir un traitement concomitant : corticostéroïde 81,7%, Tacrolimus 47,2%, Mycophenolate mofetil 30,9%, Ciclosporine 25,2%.

Une baisse de plus de 50% de la protéinurie était observée chez près de 90% des patients. Chez les patients ayant reçu du Rituximab après plus de 6 mois d'anticalcineurine, les taux de rémission partielle et complète s'élevaient à 26% à 3 mois, 35,6% à 6 mois, 35,1% à 12 mois, 39,1% à 24 mois. Les taux de rémission étaient supérieurs chez les patients ayant reçu moins de 6 mois d'anticalcineurine, s'élevant à 42% à 3 mois, 52% à 6 mois, 54% à 12 mois, 60% à 24 mois. En l'absence de réponse initiale, le taux de rémission était amélioré par une nouvelle perfusion de Rituximab.

Le délai de repopulation lymphocytaire B était de 7,2 mois. Les patients atteignant la rémission présentaient une rechute dans 53,1% des cas, avec un délai de 9,2 mois. Un nouveau traitement par Rituximab était utilisé chez 18,3% des patients, 15,8 mois après le premier, pour rechute ou échec après l'injection. Après une rechute, une nouvelle perfusion de Rituximab permettait d'obtenir une rémission dans 70% des cas. Les autres patients recevaient une corticothérapie ou un autre immunosuppresseur pour entrer en rémission.

L'insuffisance rénale terminale survenait chez 19,5% des patients, et était associée à l'absence de réponse au Rituximab. En l'absence de rémission, l'insuffisance rénale terminale s'élevait à 50%.

Aucun décès lié au Rituximab n'a été rapporté. Un effet indésirable était rapporté chez 30,5% des patients, le plus fréquent étant l'hypogammaglobulinémie, suivie par la réaction à l'infusion et les infections.

## Discussion

### Points forts

- Etude internationale incluant un grand nombre de patients atteints d'une maladie rare, le syndrome néphrotique idiopathique.
- Cohorte pédiatrique multi-ethnique (pas de patients d'origine africaine pouvant être porteurs de variants haut risque pour APOL1).
- Près de la moitié des patients avaient une cortico-résistance secondaire, évocatrice d'une dysrégulation immune plutôt que d'une podocytopathie d'origine génétique.
- Le Rituximab permettait une déplétion lymphocytaire chez quasiment tous les patients inclus, malgré un débit de protéinurie très élevé. Néanmoins, il n'est pas démontré que la déplétion lymphocytaire B soit associée à l'activité de la maladie. L'étude des LB mémoires semble mieux corrélée.

### Points faibles

- Caractère rétrospectif de l'étude pouvant induire des biais de sélection.
- Pas d'inclusion de patients adultes donc résultats difficilement transposables.
- Tous les patients n'avaient pas un test génétique pour exclure les formes liées à un variant génétique.
- Pas de groupe contrôle.
- Les définitions de la cortico-résistance et de la résistance aux anticalcineurines (durée, dose du traitement) n'étaient pas homogènes entre les différents centres.
- La plupart des patients recevaient des traitements immunosuppresseurs concomitants.
- Le protocole d'administration du Rituximab n'était pas homogène entre les différents centres (indication, dose, monitoring).
- 20% des patients avaient une MRC stade 3 avant Rituximab, pouvant être le reflet de lésions chroniques responsables de la persistance d'une protéinurie après traitement, et sous-estimant le taux de réponse au traitement.

## Conclusion

Le Rituximab permet l'obtention d'une rémission partielle ou complète à 12 mois chez 35% des patients atteints d'un SNI résistant à une corticothérapie et un anticalcineurine. Le taux de rémission s'élève à 55% chez les patients ayant reçu moins de 6 mois d'anticalcineurine. Le protocole d'administration devra être défini dans un essai prospectif. La population cible, ayant la meilleure réponse au Rituximab, devra être précisée.

**Claire Cartery pour la *commission de Néphrologie Clinique de la SFNDT***