

Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 2 mars 2018

Par Fanny Laliève

Née le 1er février 1987 à Bordeaux

**TOLERANCE DU TRAITEMENT PAR RITUXIMAB DANS LE
SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT**

Thèse dirigée par le Pr. Vincent Guigonis

Examineurs :

Pr. Anne Lienhardt-Roussie, Hôpital Mère Enfant, Limoges

Pr. Vincent Guigonis, Hôpital Mère Enfant, Limoges

Pr. Kim Ly, CHRU Dupuytren, Limoges

Dr. Aymeric Dallochio, Hôpital Mère Enfant Limoges

Dr. Julien Allard, CHRU Dupuytren, Limoges



Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 2 mars 2018

Par Fanny Laliève

Née le 1er février 1987 à Bordeaux

**TOLERANCE DU TRAITEMENT PAR RITUXIMAB DANS LE
SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT**

Thèse dirigée par le Pr. Vincent Guignonis

Examineurs :

Pr. Anne Lienhardt-Roussie, Hôpital Mère Enfant, Limoges

Pr. Vincent Guignonis, Hôpital Mère Enfant, Limoges

Pr. Kim Ly, CHRU Dupuytren, Limoges

Dr. Aymeric Dallochio, Hôpital Mère Enfant Limoges

Dr. Julien Allard, CHRU Dupuytren, Limoges

Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique (du 1^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)

PREVOST Martine (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2017

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE (Démission à compter du 23 décembre 2017)
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEFS DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIENS HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

Remerciements

Au Pr Lienhardt-Roussie, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci aussi pour le temps passé à m'expliquer votre spécialité qui me sera indispensable pendant toute ma carrière. Je vais chérir le souvenir de ces quelques années passées dans notre bel Hôpital Mère Enfant.

Au Pr Guignonis, merci Vincent d'avoir rendu mon internat aussi passionnant, mais aussi pour toutes tes idées géniales, ton soutien et ton inépuisable patience. Merci de m'avoir amené dans tes valises à tous ces congrès, m'avoir fait réussir des communications orales est une véritable prouesse. C'était un plaisir d'écrire cette thèse sous ta direction, d'autant que ta passion pour la recherche est très communicative et je sais qu'il y aura encore de nombreuses occasions d'écrire ensemble. Je te promets d'emporter avec moi un peu de ta grande sagesse.

Au Dr Dalocchio, merci Aymeric pour ta simplicité, ton humour décapant et ta générosité, J'ai grandement apprécié de débiter mon internat avec toi, et moi qui suis si réservée tu as su me donner confiance et me motiver pour être à la hauteur. T'avoir dans mon jury de thèse était une évidence et je te remercie d'avoir accepté d'en faire partie.

Au Dr Allard, merci Julien d'avoir accepté de juger cette thèse. C'était un plaisir d'apprendre et de travailler à tes côtés. Mon semestre en néphrologie a été extrêmement enrichissant et formateur, et malgré les difficultés n'a fait que renforcer mon intérêt pour cette discipline.

Je remercie également le Pr Ly pour l'honneur qu'il me fait d'être dans mon jury de thèse.

Merci à Gary, mon amour, de partager ma vie et d'y apporter son inimitable grain de folie qui fera toujours mon bonheur.

Merci à Tristan, mon bébé adoré, d'avoir rempli ma vie d'un immense bonheur, et pour son inestimable aide à la rédaction de ma thèse.

Merci à mes parents de croire en moi depuis toujours et pour leur indéfectible soutien qui m'a mené là où je suis.

Merci à Marie-Céline, Sarah, Vincent, Sabrina, David, Mohamed, Mélanie, Nabil, Naomie, Ismail, Malik, Hicham, Norah, Eden, Louis, ma tribu que j'adore.

Merci à Odile, Alice et Laure mes formidables amies de toujours.

Merci à Audrey d'avoir été mon adorable complice pendant ces quatre années mais aussi à Audrey et Rachel pour leur belle amitié, et pour tout le chemin parcouru ensemble.

Merci à tous les admirables internes qui ont croisé mon chemin.

Merci enfin à tous les chefs de l'HME, à toutes les équipes, à Alexandre, Josselin, Elie, Megan, Marianne, Pauline, Laure, Olivier et bien d'autres encore, mais aussi à Carlos, Véronique, Maeva, Sébastien, Manon et bienvenue au petit Tiago.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	20
I. Le syndrome néphrotique idiopathique	21
I.1. Généralités	21
I.1.1. Définitions	21
I.1.2. Etiologie du SN de l'enfant	21
I.1.3. Démarche clinique devant une première poussée de SN pur	22
I.1.4. Aspect histologique	23
I.1.5. Complications associées aux poussées	24
I.2. Le SNI corticosensible	26
I.2.1. Traitement de première ligne	26
I.2.2. Evolution	27
I.2.3. Traitements de seconde ligne	28
I.2.3.1. Anticalcineurines	28
I.2.3.2. Inhibiteur de la synthèse des purines	28
I.2.3.3. Immunomodulateur	28
I.2.3.4. Agents alkylants	28
I.2.3.5. Anticorps anti-CD20	28
I.3. Le SNI corticorésistant	29
I.3.1. Définition et généralités	29
I.3.2. Démarche diagnostique	29
I.3.3. Stratégie thérapeutique	30
II. Le Rituximab	31
II.1. Anticorps anti-CD20	31
II.2. Indications et utilisations hors AMM	33
II.3. Efficacité dans le SNI de l'enfant	34
II.3.1. Etudes observationnelles	34
II.3.2. Essais randomisés	35
II.3.3. Place du RTX dans l'arsenal thérapeutique	38
II.4. Les effets indésirables du RTX	39
II.4.1. Données concernant les adultes	39
II.4.2. Données concernant les enfants, hors SNI	46
II.4.3. Données concernant le SNI de l'enfant	50
III. La physiopathologie du SNI	54
III.1. Le dogme du lymphocyte T	54
III.2. Un facteur circulant de perméabilité glomérulaire	55
III.3. Une maladie du lymphocyte B	55
III.4. Une infection EBV latente	56
III.5. Une podocytopathie	58
IV. Safety of rituximab in children treated for Idiopathic Nephrotic Syndrome. A multicentric retrospective study	61
IV.1. Introduction	63
IV.2. Method	64
IV.3. Results	65
IV.3.1. Patient characteristics	66
IV.3.2. Treatment characteristics	67

IV.3.3. Severe immediate adverse events (IAE)	69
IV.3.4. Comparison of the main characteristics between patients according to severe IAE occurrence.	71
IV.3.5. Severe Late adverse events.....	72
IV.3.6. Comparison of the main characteristics between patients according to severe LAE occurrence.....	75
IV.3.7. Comparison of the main characteristics between patients according to the occurrence of infections or neutropenia.....	78
Discussion.....	79
Références bibliographiques	82
Serment d’Hippocrate.....	96

Table des illustrations

Figure 1 : Démarche clinique devant une première poussée de SN pur	22
Figure 2 : Effacement des pédicelles en microscopie électronique	23
Figure 3 : Physiopathologie des complications aiguës du SN	24
Figure 4 : Physiopathologie des complications chroniques	25
Figure 5 : Traitement de première ligne selon le protocole français	26
Figure 6 : Classement des SNI à l'issue de la corticothérapie initiale	27
Figure 7 : Démarche diagnostique devant un SNCR	30
Figure 8 : Structure d'un anticorps chimérique	31
Figure 9 : Expression du CD20 dans la différenciation des lymphocytes B.....	31
Figure 10 : Mécanismes d'action du RTX	32
Figure 11 : Nombre de rechutes par patient	35
Figure 12 : Courbe de survie sans rechute	36
Figure 13 : Courbe de survie sans rechute fréquente ou sans corticodépendance	37
Figure 14 : Plan d'approche des effets indésirables du RTX.....	39
Figure 15 : IRM d'un patient de 38 ans présentant une LEMP	42
Figure 16 : Hypersensibilité de type III ou maladie sérique	43
Figure 17 : Complications infectieuses en fonction du type de maladie initiale	46
Figure 18 : TDM d'un patient de 10 ans présentant un RALI	47
Figure 19 : Modèle d'infection à EBV.....	56
Figure 20 : Modèle de relation entre l'infection latente à EBV et la poussée de SNI	57
Figure 21 : Les différents médicaments ayant une action directe sur le podocyte.....	58
Figure 22 : Proposition du mécanisme d'action du RTX dans le SNI	59
Figure 23 : Flow chart.....	65
Figure 24 : Kaplan-Meier survival analysis without LAE.....	73

Table des tableaux

Tableau 1 : Effets secondaires du RTX chez l'adulte.....	44
Tableau 2 : Effets secondaires du RTX chez l'enfant, hors SNI.....	47
Tableau 3 : Effets secondaires à distance du RTX dans le SNI de l'enfant.....	51
Tableau 4 : Effets secondaires immédiats du RTX dans le SNI de l'enfant.....	52
Tableau 5 : Main patient characteristics	66
Tableau 6 : Treatment characteristics.....	67
Tableau 7 : RTX administration characteristics.....	68
Tableau 8 : Description of the IAE according to the MedDRA classification (soc).....	69
Tableau 9 : Severity and evolution of the IAE	70
Tableau 10 : Comparison of the main characteristics between with and without IAE	71
Tableau 11 : Description of the LAE according to the MedDRA classification (soc)	72
Tableau 12 : Severity and evolution of the LAE	74
Tableau 13 : Comparison of the main characteristics between patients for the occurrence of LAE	75

Introduction

S'il existe de nombreuses causes de syndrome néphrotique, dans ce manuscrit nous parlerons plus spécifiquement du syndrome néphrotique idiopathique (SNI) de l'enfant.

En effet, chez l'adulte, le syndrome néphrotique est le plus souvent secondaire à une maladie générale, (parmi les plus fréquentes : le diabète, le lupus érythémateux systémique, l'amylose), ou encore à une cause toxique, tumorale ou infectieuse¹. Il est plus rarement primitif, avec notamment le SNI médié par les anticorps dirigés contre le récepteur de la phospholipase A₂².

En pédiatrie en revanche, le SNI est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente toutes causes confondues avec une incidence de 1 à 3 enfants / 100000 par an³. Il est pourvoyeur d'une morbidité importante et de traitements souvent longs et lourds. La première partie de cette thèse portera sur le syndrome néphrotique idiopathique en lui-même et sera présentée selon un plan logique de démarche clinique.

La deuxième partie portera sur le rituximab (RTX), un anticorps anti CD20 qui a fait la preuve de son efficacité dans les SNI réfractaires depuis une dizaine d'années. Nous ferons plus spécifiquement le point sur l'état actuel des connaissances de ses effets secondaires.

Dans une troisième partie, nous évoquerons la physiopathologie complexe du syndrome néphrotique idiopathique. En effet, l'utilisation des différents traitements utilisés dans les SNI a permis de multiplier les hypothèses concernant les mécanismes physiopathologiques qui conduisent au SNI. Parmi eux, le rituximab a eu un rôle clé.

Ces trois premières parties constituent une introduction à une étude rétrospective nationale qui s'est appliquée à recenser et décrire les effets secondaires potentiels du RTX dans la cohorte de patients ayant un SNI au sein de la Société de Néphrologie Pédiatrique. Cette quatrième partie est présentée sous forme d'un article en anglais.

- I. Le syndrome néphrotique idiopathique
- II. Le rituximab
- III. La physiopathologie du syndrome néphrotique idiopathique
- IV. Safety of rituximab in children treated for Idiopathic Nephrotic Syndrome. A multicentric retrospective study

I. Le syndrome néphrotique idiopathique

I.1. Généralités

I.1.1. Définitions

En pédiatrie, la présentation typique du SNI est un **syndrome néphrotique (SN) pur**⁴, c'est-à-dire :

- une **protéinurie > 2 g/g** de créatininurie ou > 50 mg/kg/24h, associée à une **hypoalbuminémie < 30 g/l** et se révèle le plus souvent par un syndrome œdémateux brutal
- sans hypertension artérielle associée
- sans hématurie
- et sans insuffisance rénale organique

Cependant, l'association avec les signes précédents n'est pas exceptionnelle à la phase initiale⁵ :

- une hypertension artérielle est constatée dans 10 à 20% des cas en phase œdémateuse
- une insuffisance rénale aiguë dans 20 à 30% des cas
- une hématurie microscopique dans 20 à 50% des cas

Les définitions utilisées dans ce manuscrit correspondent aux définitions françaises proposées par la Société de Néphrologie Pédiatrique⁴.

I.1.2. Etiologie du SN de l'enfant

Le SNI est la principale cause de SN de l'enfant et représente plus de 90% des cas. Il fait partie du groupe des **SN immunologiques**, ou encore des **SN primitifs acquis**, c'est-à-dire non associés à une maladie systémique. Cependant, il existe d'autres causes SN de l'enfant résumées ici⁶ :

- Les autres SN primitifs (glomérulonéphrite membranoproliférative, néphropathie à IgA)
- Les SN secondaires à une maladie systémique (lupus érythémateux systémique par exemple) ou à une cause infectieuse ou médicamenteuse
- Les SN génétiquement déterminés, qui concernent plus spécifiquement les nourrissons et certains SN d'allure idiopathique réfractaires

I.1.3. Démarche clinique devant une première poussée de SN pur

Devant une première poussée de SN pur chez un enfant de 2 à 10 ans, la probabilité d'être face à un SNI est suffisamment importante pour pouvoir se passer du diagnostic histologique et génétique⁷. En effet, le SNI de l'enfant répond habituellement bien à la corticothérapie initiale avec une disparition de la protéinurie dans 90% des cas. La réponse à ce traitement d'épreuve permet de guider la suite de la prise en charge mais est aussi un bon moyen pronostic au long cours.

En cas de bonne réponse au traitement d'épreuve, le SNI sera dit corticosensible (SNCS), et aura un bon pronostic au long cours. Le SNCS sera détaillé dans le chapitre **I.2**.

En cas de mauvaise réponse au traitement d'épreuve, le SNI sera dit corticorésistant (SNCR), et aura un pronostic rénal défavorable. Le SNCR sera brièvement abordé dans le chapitre **I.3**.

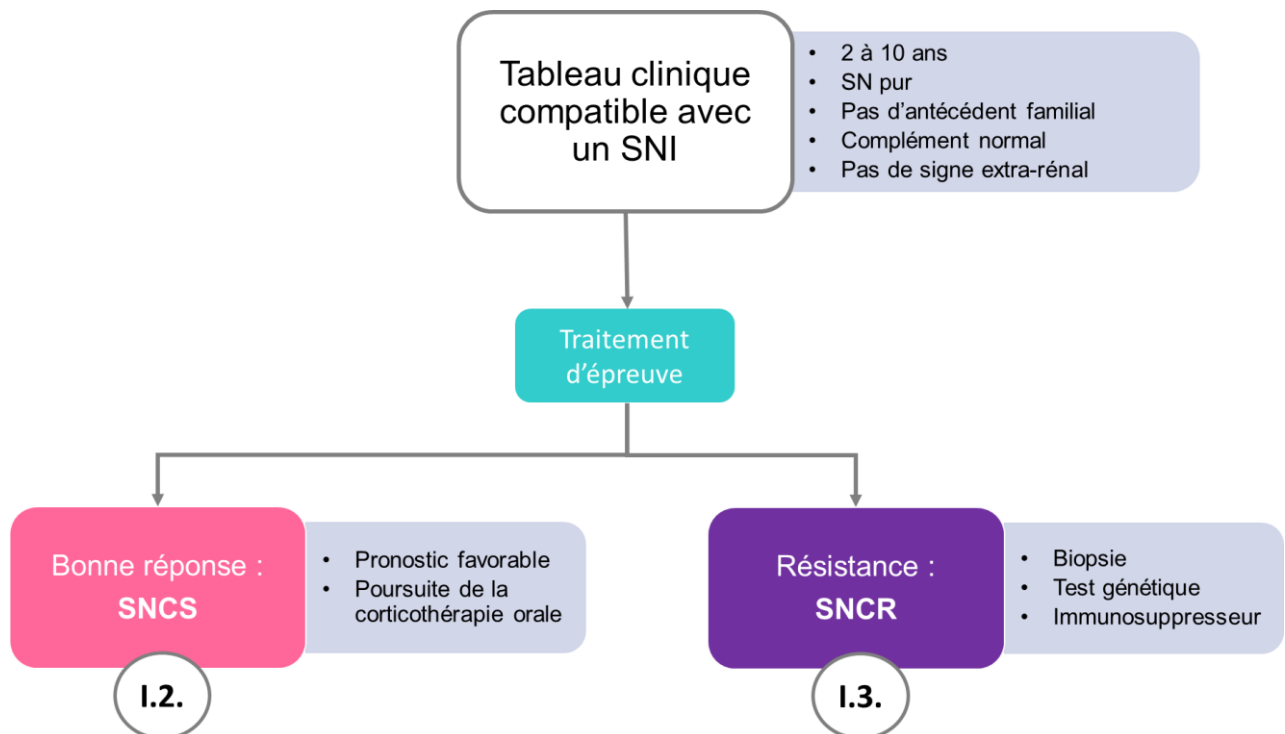


Figure 1 : Démarche clinique devant une première poussée de SN pur

I.1.4. Aspect histologique

Si la biopsie n'est pas utile dans les cas typiques, c'est-à-dire pour un SN pur, chez des enfants de 2 à 10 ans, en revanche, elle reste nécessaire dans un certain nombre de situations ⁸ :

- si le syndrome néphrotique est impur
- si le premier épisode a lieu chez un nourrisson ou au contraire chez un enfant pubère
- s'il n'est pas corticosensible (cf. I.3.)
- si la fraction C3 du complément est abaissée
- en cas de signes extra-rénaux (évocateurs de maladie de système)

L'aspect histologique typique d'un SNI correspond à des **lésions glomérulaires minimes** (i.e. des glomérules optiquement normaux, avec un effacement des pédicelles à la microscopie électronique), et dans environ 20 % des cas à une hyalinose segmentaire et focale, d'emblée ou secondaire⁹.

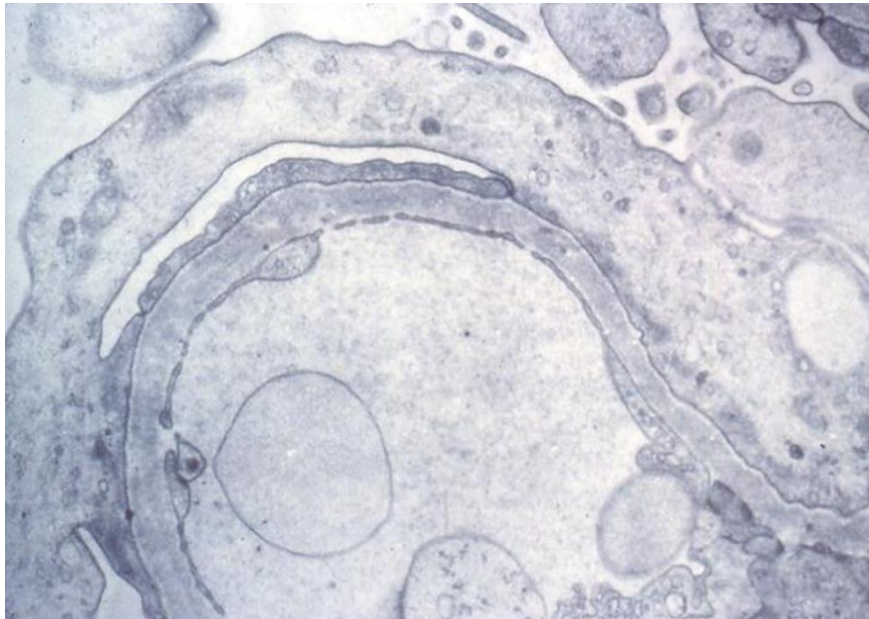


Figure 2 : Effacement des pédicelles en microscopie électronique
Reproduit à partir du site internet DIAGNOS

I.1.5. Complications associées aux poussées

Depuis que la corticothérapie est proposée dans le traitement du SNI, le risque de mortalité est devenu extrêmement faible, et reste principalement dû aux infections¹⁰. Cependant, le SNI est une maladie potentiellement grave dont les poussées s'accompagnent d'une morbidité importante. Les complications les plus fréquemment retrouvées sont les suivantes^{1,4,6} :

- Une **rétention hydrosodée** qui peut aller jusqu'à l'anasarque, avec un risque d'œdème aigu du poumon. Elle peut s'accompagner d'une hyponatrémie
- Une **insuffisance rénale aiguë** fonctionnelle par hypovolémie^{11,12}
- Des **thromboses veineuses ou artérielles**¹³. Elles résultent d'un déséquilibre entre les protéines anticoagulantes de petite taille qui sont perdues dans les urines (Antithrombine III, protéine S, plasminogène), et les protéines procoagulantes de grande taille qui sont produites par le foie en grande quantité pour compenser l'hypoalbuminémie (fraction α_2)
- Des **infections bactériennes** à germes encapsulés par la perte urinaire des IgG et des facteurs du complément. La péritonite à pneumocoque est particulièrement redoutée chez ces enfants¹⁴

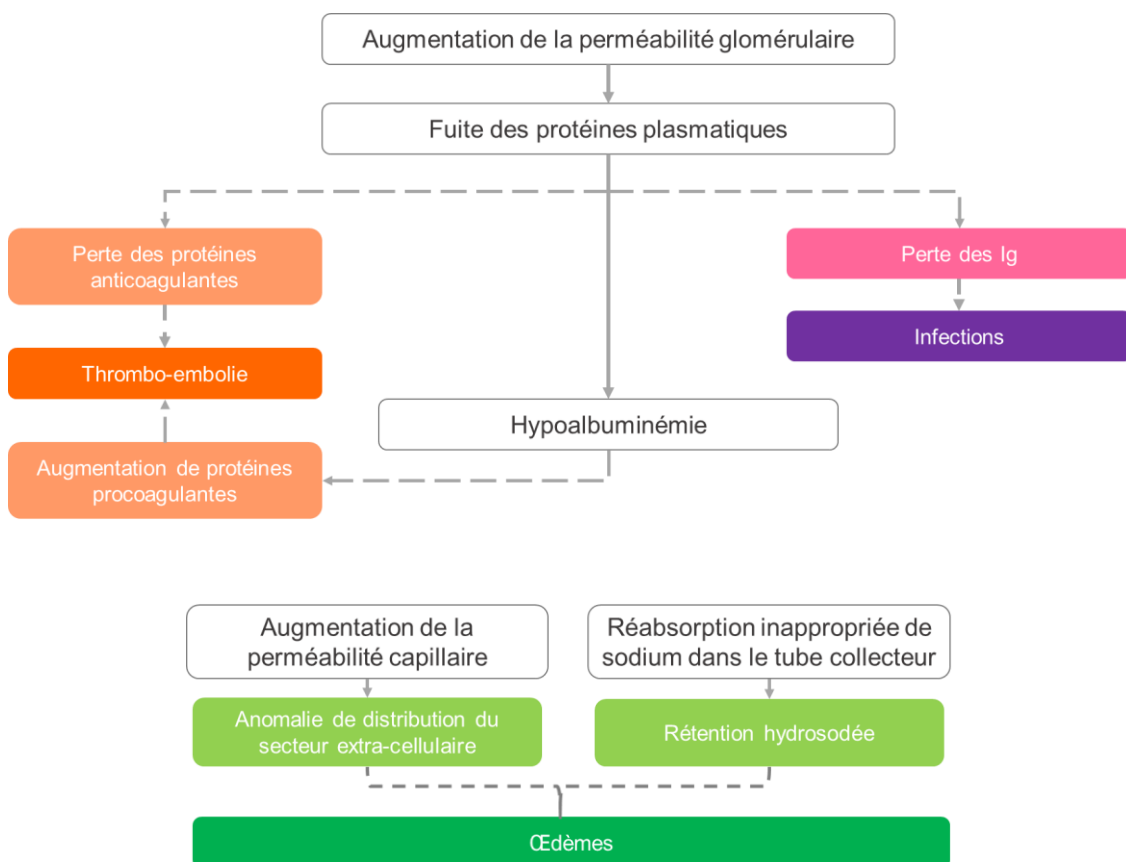


Figure 3 : Physiopathologie des complications aiguës du SN

Dans les cas de protéinurie massive et prolongée, chez des enfants qui ont un SNI difficilement contrôlé, les complications suivantes peuvent être observées :

- Une **insuffisance rénale chronique**¹⁵. Du fait de l'albuminurie massive, une réabsorption tubulaire intense se met en place, enclenchant des processus inflammatoires et d'apoptose des cellules tubulaires proximales. A terme on observe des lésions de fibrose tubulo-interstitielle illustrées par la baisse de la fonction rénale¹⁶. L'utilisation de médicaments néphrotoxiques participe aux lésions de fibrose rénale
- Un **retard de croissance** principalement secondaire à la corticothérapie au long cours mais aussi par la perte des IGFBP
- Une **dyslipidémie** athérogène par augmentation de la synthèse hépatique d'apolipoprotéines
- Une **hypertension artérielle** plurifactorielle (progression de la maladie rénale chronique, corticothérapie notamment)
- Une **dénutrition** par hypoalbuminémie
- Des **anomalies métaboliques** par perte des protéines porteuses
 - carence en vitamine D et B12 (perte de la vitamine D binding protein et de la transcobalamine)
 - carence en fer, cuivre (perte de la transferrine, la céruléoplasmine)
 - hypothyroïdie (perte de la thyroxin binding protein)

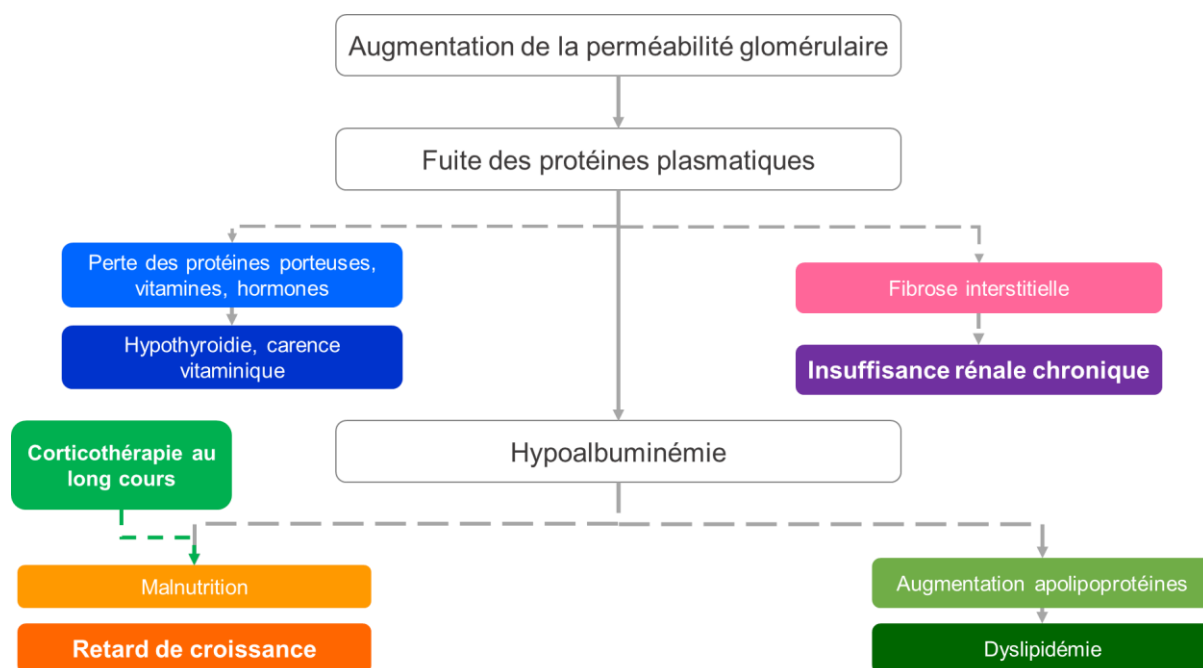


Figure 4 : Physiopathologie des complications chroniques

I.2. Le SNI corticosensible

I.2.1. Traitement de première ligne

Le protocole français actuel (proposé par la Société de Néphrologie Pédiatrique) repose sur l'administration d'une corticothérapie orale étalée sur 18 semaines⁴. La période initiale de 4 semaines, à la dose de 60 mg/m² par jour peut être complétée, en l'absence de rémission, par 3 boli de Méthylprednisolone à la dose de 1 g par 1,73 m² par 48 heures. Elle est suivie par une décroissance progressive pendant 14 semaines, avec une alternance 1 jour sur 2 pour une dose cumulée de 3990 mg/m².

La **rémission** est définie par une protéinurie inférieure à 0,2 g/g de créatininurie et une albuminémie supérieure à 30 g/l. Les patients en rémission à l'issue de ce traitement d'épreuve sont dits corticosensibles.

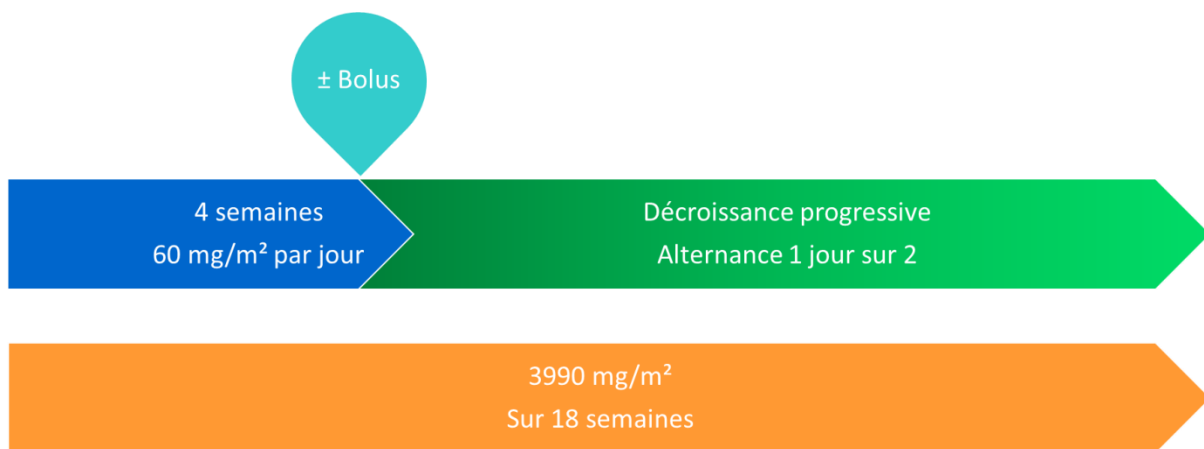


Figure 5 : Traitement de première ligne selon le protocole français

Lors de rechutes fréquentes ou de corticodépendance, la corticothérapie peut être prolongée plusieurs années, s'accompagnant de nombreux effets secondaires (retard de croissance¹⁷, susceptibilité aux infections, hypertension artérielle, troubles du comportement, diabète, troubles ioniques, cataracte¹⁸ parmi les plus fréquents¹⁹). A ce moment-là, les traitements de seconde ligne, à visée d'épargne cortisonique sont proposés. A l'heure actuelle, le RTX n'est proposé le plus souvent qu'après échec des immunosuppresseurs habituels, ou si leur utilisation est jugée délétère pour le patient. Cependant, dans l'avenir l'utilisation plus précoce du RTX pourrait avoir un intérêt en cas de balance bénéfice risque favorable.

I.2.2. Evolution

En se basant sur les résultats récents de l'étude NEPHROVIR, le suivi d'une cohorte de 188 enfants après leur 1^{ère} poussée de SNI, il apparaît qu'à l'issue de ce traitement, **93%** des enfants seront **corticosensibles**⁴. Parmi eux :

- 19% des enfants ne rechuteront pas
- 20% rechuteront à distance (plus de 3 mois après le diagnostic)
- 50%
 - seront **corticodépendants** : rechuteront avant l'arrêt des corticoïdes ou dans les 3 mois qui suivent leur arrêt
 - ou feront des **rechutes fréquentes** (RF) : rechuteront au moins 2 fois dans les 6 mois suivant le diagnostic

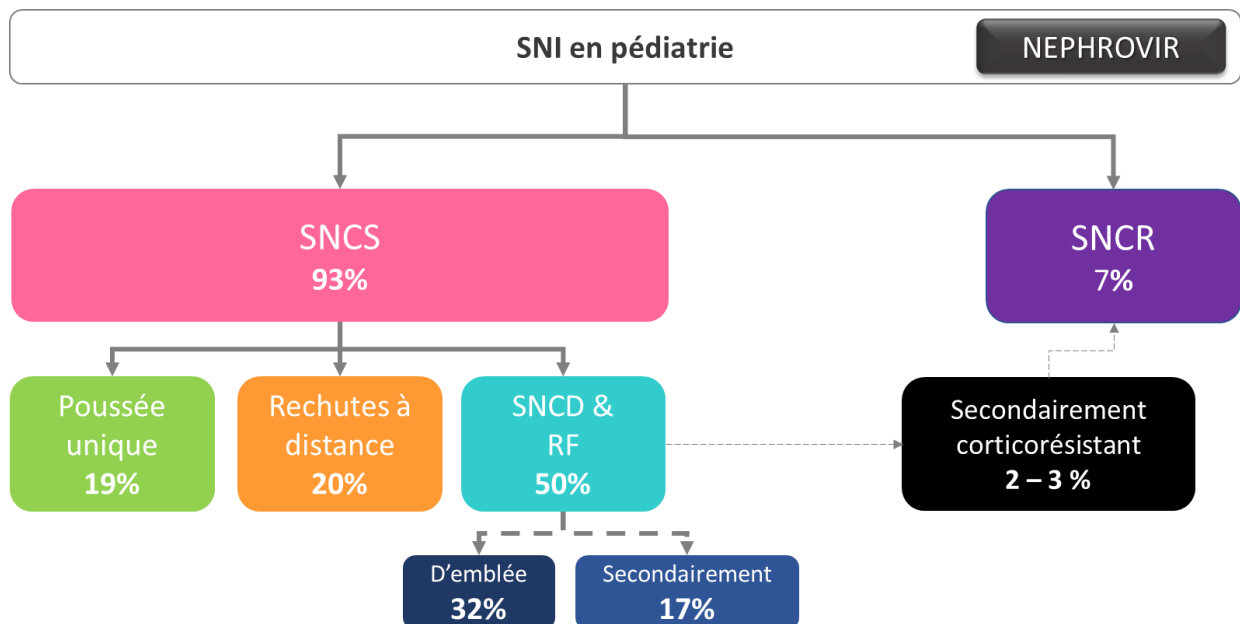


Figure 6 : Classement des SNI à l'issue de la corticothérapie initiale

I.2.3. Traitements de seconde ligne

Ainsi, dans plus de la moitié des cas, le traitement de première ligne ne sera pas suffisant pour contrôler la maladie (SNCD et rechuteurs fréquents). De plus, une corticothérapie au long cours expose à des effets secondaires non négligeables. Un des enjeux de ces traitements de seconde ligne est l'épargne cortisonique.

I.2.3.1. Anticalcineurines

La **ciclosporine** est le premier anticalcineurine à avoir été utilisé et à avoir prouvé son efficacité pour maintenir une rémission prolongée dans les SNCD et chez les rechuteurs fréquents²⁰. En revanche les rechutes sont fréquentes à l'arrêt de la ciclosporine²¹, ce qui implique une utilisation prolongée et expose à des effets secondaires notables, tels qu'une néphrotoxicité, une hypercholestérolémie, une HTA, et des stigmates esthétiques (hypertrichose, hypertrophie gingivale) .

Un autre anticalcineurine plus récent, le **tacrolimus**, est utilisé dans les mêmes indications en utilisation prolongée. Il est mieux toléré sur le plan esthétique car n'entraîne pas d'hypertrichose mais il n'est pas dénué pour autant d'effets indésirables. On peut citer la néphrotoxicité, qui est identique à la ciclosporine, mais également le diabète, et les désordres neurologiques.

I.2.3.2. Inhibiteur de la synthèse des purines

Le **Mycophénolate Mophétil** (MMF), fait également partie de l'arsenal thérapeutique de seconde ligne. Bien qu'il soit moins efficace que les inhibiteurs des calcineurines, il reste une bonne alternative car son utilisation expose principalement à des neutropénies réversibles et des troubles digestifs.

I.2.3.3. Immunomodulateur

Le **Lévamisole**, aurait un intérêt chez les rechuteurs fréquents et les SNCD pour maintenir une rémission²², avec un traitement prolongé dans le temps. Il induit peu d'effets indésirables.

I.2.3.4. Agents alkylants

Parmi les agents alkylants, la **cyclophosphamide** a prouvé son efficacité pour maintenir une rémission prolongée même après arrêt, chez les rechuteurs fréquents et les SNCD²³. Les effets indésirables sont potentiellement sévères (gonadotoxicité et infections) et son utilisation nécessite une surveillance rapprochée. Elle est plutôt utilisée pour interrompre le cours de la maladie qu'en utilisation prolongée du fait de sa toxicité cumulée.

Le **Chlorambucil**, autre agent alkylant, n'est plus utilisé à l'heure actuelle, mais son efficacité est comparable à celle de la cyclophosphamide pour les SNCD²⁰.

I.2.3.5. Anticorps anti-CD20

Depuis 2006, le RTX s'est progressivement imposé comme une alternative intéressante dans le traitement du SNI. Il fera l'objet d'un chapitre dédié. Il existe d'autres anti-CD20 de seconde génération, tels que l'ofatumumab (OFA) dorénavant proposés dans le traitement du SNI.

I.3. Le SNI corticorésistant

I.3.1. Définition et généralités

Dans le cadre de la SNP, un SNI corticorésistant est défini par la persistance d'une protéinurie de rang néphrotique associée à une hypoalbuminémie au-delà de 4 semaines de corticothérapie orale, et après échec des bolus de Méthylprednisolone.

A l'issue de la corticothérapie initiale, jusqu'à 10% des patients présenteront un SNCR d'emblée. Dans 2 à 3% des cas, ils seront secondairement corticorésistants après une période de corticosensibilité.

L'évolution de ce groupe de patients est moins favorable que les corticosensibles avec une évolution dans 50% des cas vers l'insuffisance rénale terminale (IRT)^{24,25}. Le SNCR représente 15% des IRT de l'enfant, toutes causes confondues.

I.3.2. Démarche diagnostique

Devant un SNCR, il convient d'effectuer une **biopsie rénale** qui permet d'éliminer les diagnostics différentiels tels que : la néphropathie à IgA, la néphropathie lupique, ou encore la glomérulonéphrite membranoproliférative.

Les **test génétiques** ont également leur place car 30% des SNCR sont associés à des anomalies génétiques affectant l'architecture et la fonction du podocyte (NPHS1, NPHS2, WT1 parmi les gènes les plus fréquemment impliqués)²⁶.

Cette démarche permet de distinguer 2 types de SNCR, et ainsi adapter la suite de la prise en charge :

- Les **SN génétiques** pour lesquels les traitements immunosuppresseurs de seconde ligne n'auront pas d'impact²⁷ et qui risquent d'évoluer vers l'insuffisance rénale terminale mais sans risque de récurrence après transplantation.
- Les **SN dysimmunitaires** pour lesquels un traitement immunosuppresseur est indiqué, mais qui pourraient récidiver en cas de transplantation rénale (dans 30% des cas²⁸).

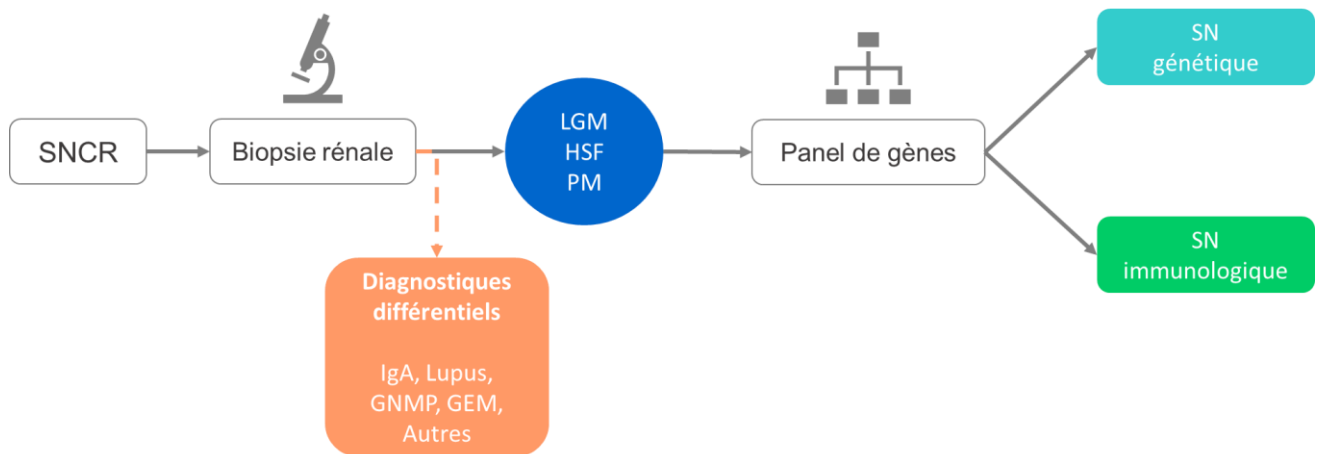


Figure 7 : Démarche diagnostique devant un SNCR

Légende : LGM pour Lésions glomérulaires minimes, HSF pour Hyalinose Segmentaire et Focale, PM pour prolifération mésangiales, IgA pour Néphropathie à IgA, GNMP pour Glomérulonéphrite Membranoproliférative, GEM pour glomérulonéphrite extra-membraneuse.

I.3.3. Stratégie thérapeutique

La **ciclosporine** permet d'obtenir une rémission complète dans plus de la moitié des cas dans les SNCR en association avec les corticoïdes^{27,29}. Le **tacrolimus** peut être utilisé avec la même efficacité³⁰.

Chez les patients sensibles aux anticalcineurines, en cas de toxicité liée à leur utilisation au long cours, les autres immunosuppresseurs précédemment cités pour le SNCS, et notamment le RTX peuvent être proposés.

Dans les cas où les patients sont résistants à la fois aux corticoïdes et aux anticalcineurines, les possibilités thérapeutiques sont plus limitées, mais la plasmaphérèse peut être proposée.

II. Le Rituximab

II.1. Anticorps anti-CD20

Le RTX (Mabthera®, Rituxan®) est un **anticorps monoclonal chimérique** dirigé contre le CD20. Il comporte les régions constantes (Fc) d'une IgG1 κ humaine et des régions variables (Fab) des chaînes lourdes et légères d'origine murine.

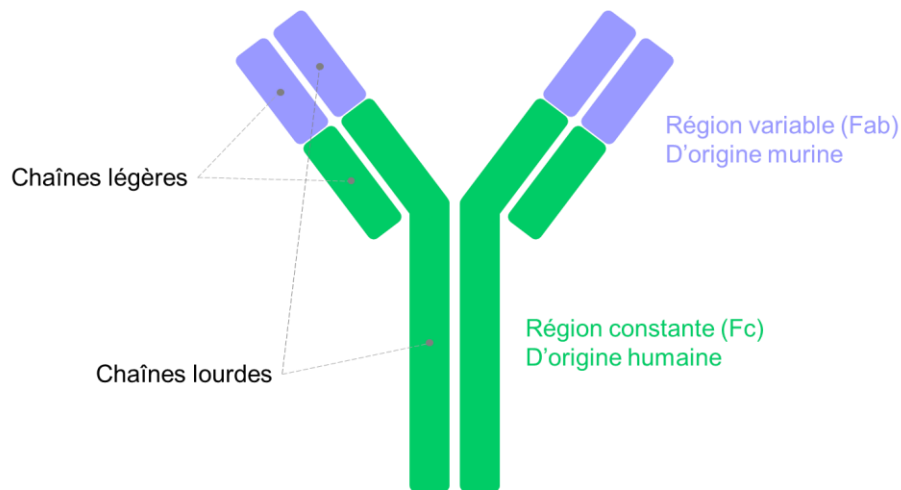


Figure 8 : Structure d'un anticorps chimérique

Le **CD20** est une protéine de type cluster de différenciation spécifiquement présent à la surface des lymphocytes B. Il est présent depuis le stade de lymphocyte pré-B jusqu'au stade mature, mais absent des cellules souches et disparaît avant la différenciation en plasmocyte. Le CD20 joue un rôle dans la maturation du lymphocyte B.

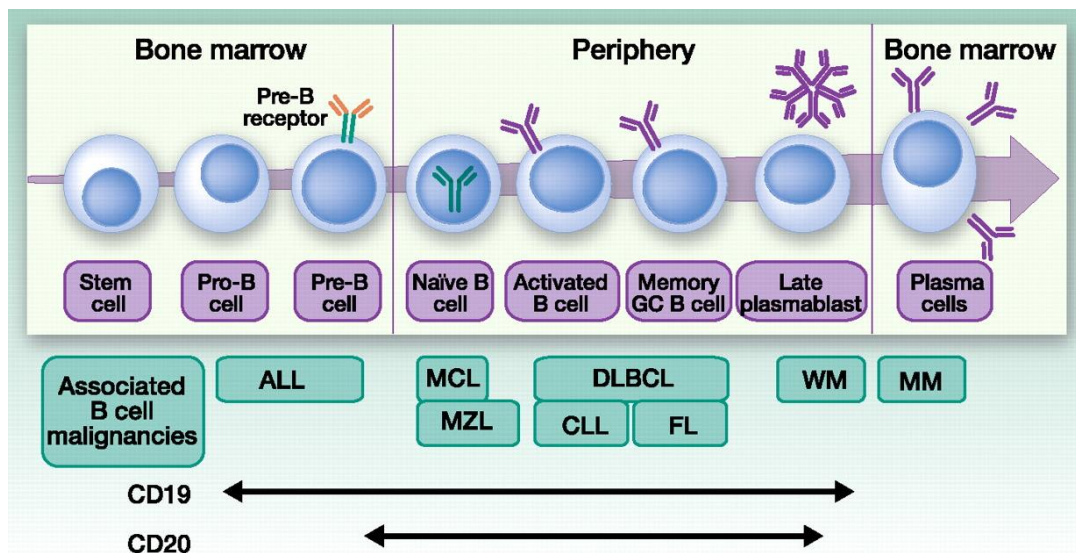


Figure 9 : Expression du CD20 dans la différenciation des lymphocytes B
Blanc et al. Clinical Cancer Research (2011)³¹

Le RTX permet de dépléter les lymphocytes B périphériques par un effet toxique direct sur ces cellules. Il agit par 3 mécanismes^{32,33} :

- La **cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante** (ADCC) : la destruction cellulaire implique la liaison du fragment Fc du RTX au fragment Fcγ des cellules cytotoxiques (granulocytes, macrophages, et cellules Natural Killer).
- La **cytotoxicité médiée par le complément** (CMC) déclenchée par l'activation des fractions du complément en présence du fragment Fc du RTX.
- L'induction de l'**apoptose** par la voie mitochondriale

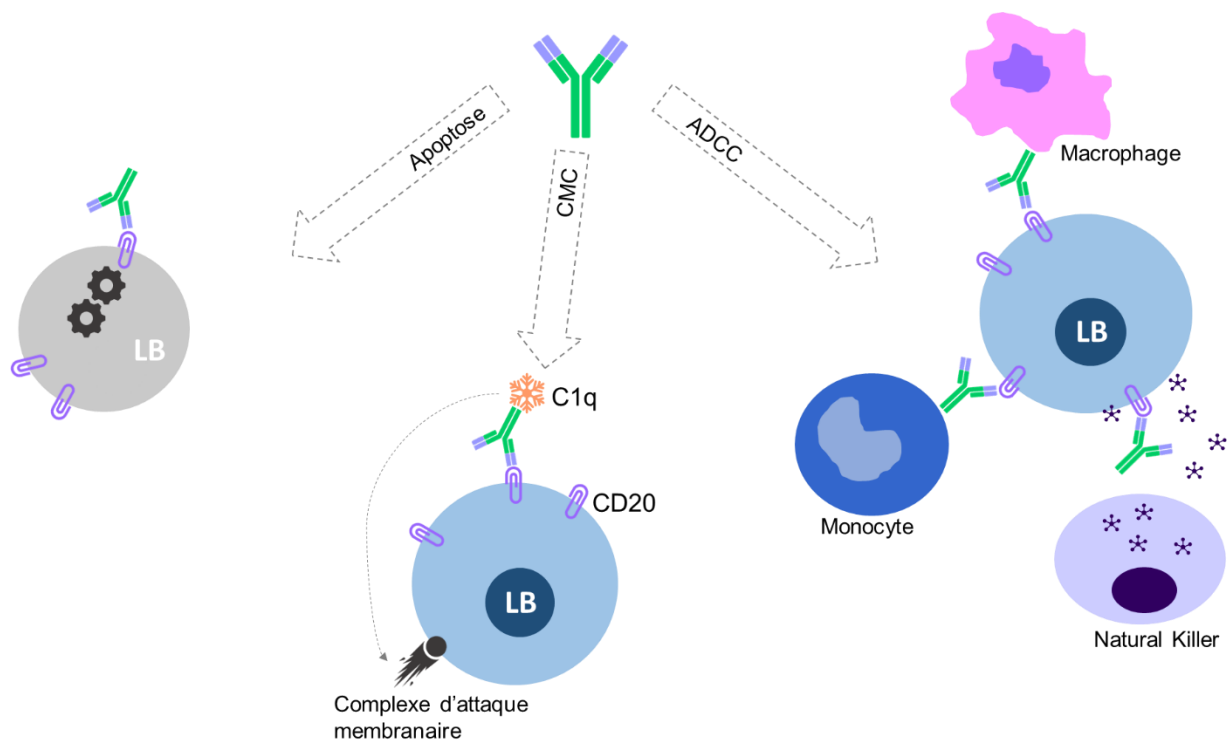


Figure 10 : Mécanismes d'action du RTX

II.2. Indications et utilisations hors AMM

Initialement, le RTX a été développé pour traiter les lymphomes non Hodgkiniens de stade avancé ou récidivants alors qu'une escalade thérapeutique agressive était souvent nécessaire. Le RTX a été une des premières thérapeutiques spécifiquement ciblées contre la tumeur ayant eu des effets prometteurs³⁴. Il fait maintenant partie de l'arsenal thérapeutique de première intention dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte³⁵.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue pour les lymphomes non hodgkiniens, la leucémie lymphoïde chronique, mais aussi dans les maladies anticorps médiés tels que la polyarthrite rhumatoïde³⁶ et plus récemment les vascularites à ANCA. Elle ne concerne que des pathologies de l'adulte.

Il est largement utilisé hors AMM dans de nombreuses maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique³⁷, purpura thrombopénique idiopathique), mais aussi dans certaines maladies rénales immunologiques (glomérulonéphrite extra-membraneuse, LGM, HSF), dans la greffe rénale ou encore de le SNI.

II.3. Efficacité dans le SNI de l'enfant

Le RTX s'est progressivement imposé comme une alternative intéressante dans le traitement du SNI réfractaire. Les premiers résultats probants datent de 2004 et 2005 avec les mises en rémission durable de leur SNI de 2 patients traités par RTX pour une affection auto-immune³⁸ et une affection maligne³⁹. Depuis, plusieurs études observationnelles, puis des essais randomisés ont permis de préciser l'efficacité du RTX dans le SNI de l'enfant.

II.3.1. Etudes observationnelles

Suite à la découverte de l'efficacité possible du RTX dans le SNI réfractaire, plusieurs études observationnelles ont permis de conforter cette hypothèse, mais surtout ont apporté les pistes nécessaires à son utilisation. Nous pouvons citer les apports suivants :

- Le RTX permettrait de diminuer voire arrêter au moins un immunosuppresseur sans induire de rechute⁴⁰⁻⁴³
- Les patients néphrotiques au moment de l'administration de RTX seraient moins bons répondeurs que les patients en rémission⁴⁰
- La durée de déplétion en lymphocyte B serait d'au moins 6 mois, et ce indépendamment de la dose initiale^{40,42}
- Une injection unique de RTX permettrait d'arrêter la corticothérapie dans les 3 mois⁴⁴
- La fréquence des rechutes diminuerait significativement après RTX^{41,44}
- Les SNCD répondraient mieux que les SNCR^{41,45}
- 2 doses de RTX pourraient permettre une rémission de 1 an en cas de SNCD^{41,46}
- L'efficacité du RTX serait transitoire : la majorité des patients rechuteraient à la réapparition des lymphocytes B⁴⁴
- Certains patients restent en rémission sans aucun traitement malgré la réplétion B^{42,46}
- L'évolution à long terme ne serait pas influencée par la dose cumulée de RTX, si la durée de déplétion est plus longue avec un dose plus élevée, le taux de rémission à distance ne serait pas différent⁴⁶

II.3.2. Essais randomisés

Dans un essai multicentrique, non randomisé, contrôlé sans placebo paru en 2014, Ruggenenti *et al*⁴⁷ a analysé un groupe comprenant 20 adultes et 10 enfants, corticodépendants ou rechuteurs fréquents, qui recevait 1 cure de RTX (1 à 2, à une semaine d'intervalle). Pour chaque patient, un recueil rétrospectif sur l'année qui a précédé le RTX était comparé au recueil prospectif sur l'année qui a suivi le traitement, chaque patient étant son propre témoin. Après 1 mois du RTX, les traitements immunosuppresseurs concomitants étaient progressivement diminués jusqu'à l'arrêt ou la survenue d'une rechute.

Les résultats principaux étaient les suivants :

- Le nombre de rechutes était divisé par 5 l'année qui a suivi le traitement par RTX
- 100% des patients étaient en rémission à 1 an du traitement
- 18 patients sur 30 étaient en rémission sans autre immunosuppresseur à la fin du suivi
- Les mêmes résultats étaient retrouvés indépendamment du type histologique, ou du fait que ce soit un enfant ou un adulte

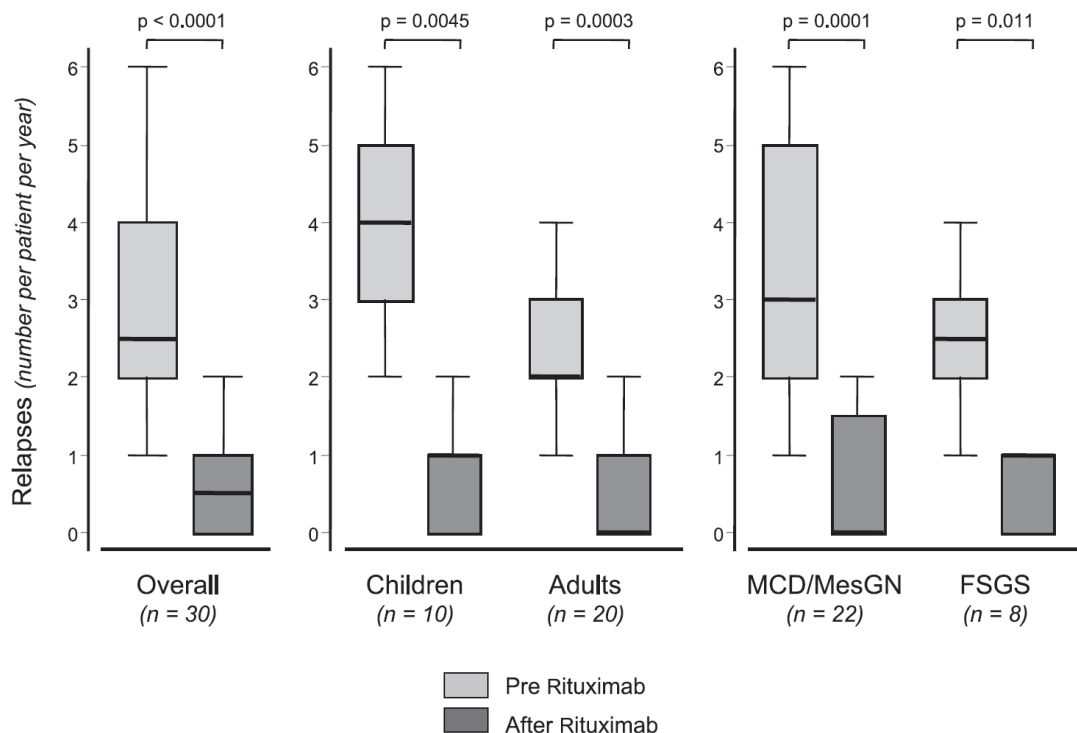


Figure 11 : Nombre de rechutes par patient

Reproduit à partir de Ruggenenti *et al.* Journal of the American Society of Nephrology (2014)⁴⁷
 Légendes : MCD pour Lésions Glomérulaire Minimales, MesGN pour Prolifération Mésangiale et FSGS pour Hyalinose Segmentaire et Focale

Dans une essai randomisé, contrôlé, sans aveugle, publié en 2015 par Ravani *et al*⁴⁸, il s'agissait de déterminer la non-infériorité du RTX sur la corticothérapie seule chez des enfants ayant un SNCD depuis moins d'un an (maintien d'une protéinurie normale à 3 mois du traitement). Dans le groupe traité, les patients recevaient 1 dose de RTX en plus de la corticothérapie déjà en place. Dans le groupe contrôle, les patients poursuivaient la corticothérapie à haute dose pendant 1 mois mais ne recevaient pas le RTX. A l'issue du 1^{er} mois de traitement débutait la décroissance de la corticothérapie pour les 2 groupes.

Leurs principaux résultats étaient les suivants :

- Une seule perfusion de RTX est non-inférieure aux corticoïdes seuls pour maintenir une rémission chez des patients ayant un SNCD non compliqué
- La survie moyenne sans rechute était de 18 mois pour les patients ayant reçu le RTX
- Le risque de rechute était diminué de 98% sur 1 an dans le groupe ayant reçu le RTX
- Dans le groupe contrôle, 14/15 patients ont rechuté à la baisse des corticoïdes
- Dans le groupe traité, 1/15 patient a rechuté à la baisse des corticoïdes
- 7 patients n'avaient pas rechuté à 2 ans du RTX

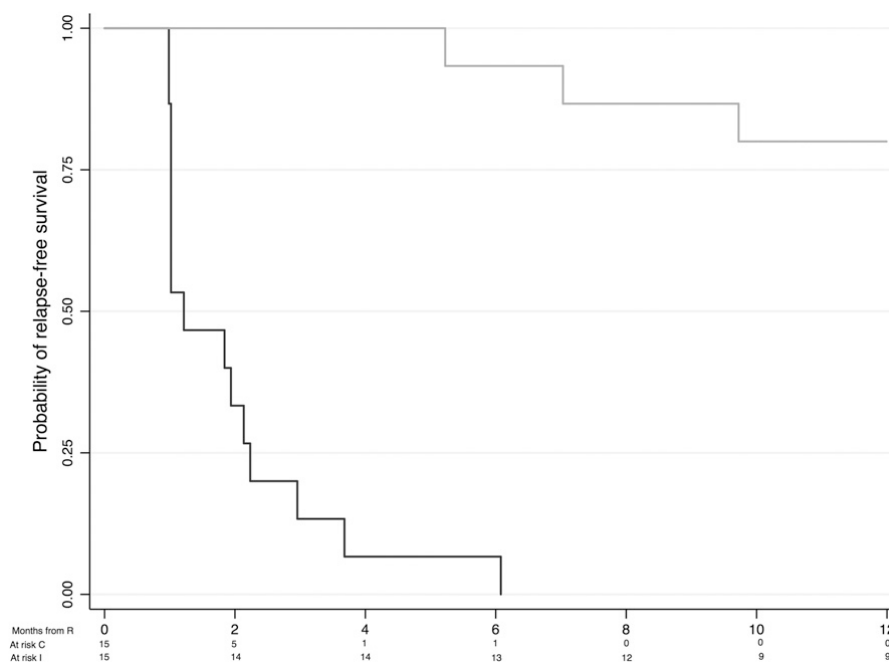


Figure 12 : Courbe de survie sans rechute
 Reproduit à partir de Ravani *et al.* Journal of the American Society of Nephrology (2015)⁴⁸
 Courbe noire : groupe contrôle, courbe grise : groupe traité par RTX.

Dans un essai japonais⁴⁹, randomisé, en double aveugle, et contrôlé contre placebo, le critère étudié était le délai sans rechute pour des patients ayant un SNCD ou rechuteurs fréquents, avec un suivi de 1 an. Après avoir obtenu la rémission par corticothérapie, les patients du groupe traité (n=24) recevaient 4 doses de 375 mg/m² de RTX à 1 semaine d'intervalle. Les patients du groupe contrôle (n=24) recevaient le placebo.

Les auteurs ont montré que le RTX permet de maintenir les patients en rémission significativement plus longtemps que le placebo avec 267 jours versus 101 jours sans rechute respectivement ($p < 0,0001$). De même, les doses quotidiennes moyennes de corticoïdes étaient plus faibles, et plus de la moitié des patients qui avaient reçu le RTX ont pu arrêter les corticoïdes pendant plus de 200 jours.

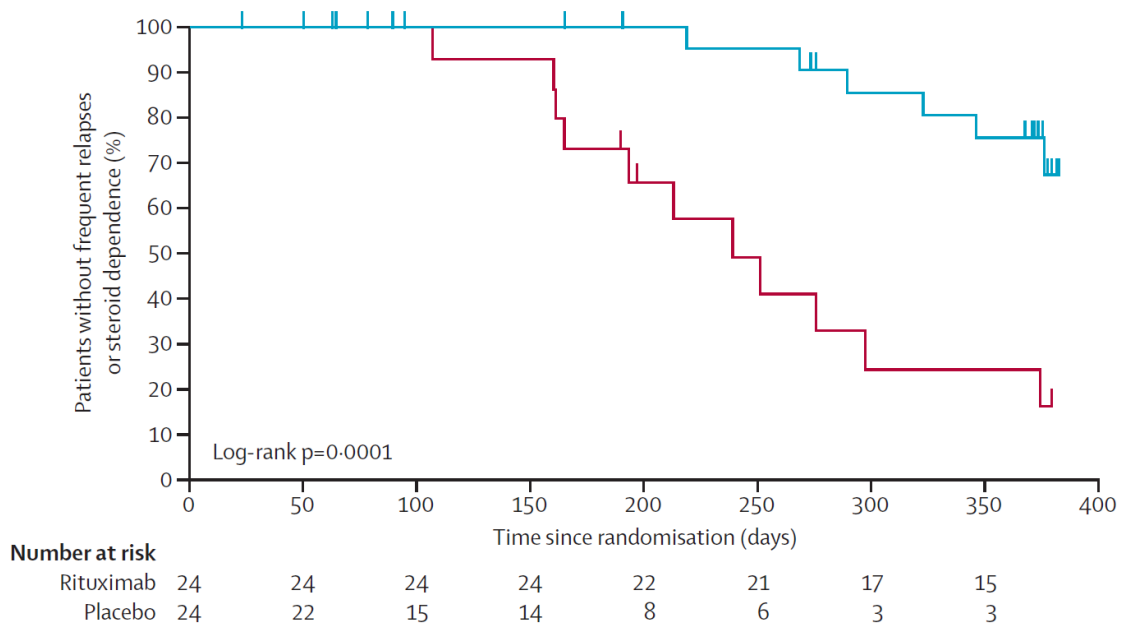


Figure 13 : Courbe de survie sans rechute fréquente ou sans corticodépendance
Reproduit à partir de Iijima *et al.* Lancet (2014)⁴⁹
Courbe bleue : groupe ayant reçu le RTX, courbe rouge : groupe contrôle contre placebo

Kamei *et al.* a publié le suivi de ces mêmes patients à 3 ans. 20 patients qui avaient reçu le placebo, ainsi que 7 autres non randomisés ont également reçu le même protocole de RTX et ont participé au suivi (n=51 au total)⁵⁰. Leur suivi à 3 ans confirme l'effet suspensif du RTX. En effet, bien que la période sans rechute soit significativement allongée dans l'essai randomisé, 94% des patients avaient rechuté après la réapparition des lymphocytes B.

Par ailleurs, la moitié des patients inclus pour un SNCD ou pour des rechutes fréquentes ne répondaient plus à ces critères après le RTX sous immunosuppresseurs même après réapparition des lymphocytes B (ils n'étaient plus corticodépendants ou ne faisaient plus de rechutes fréquentes). Ceci montre que le RTX change le cours évolutif de la maladie, même en cas de rechute.

II.3.3. Place du RTX dans l'arsenal thérapeutique

Au travers de ces études, nous pouvons considérer le RTX comme un nouvel outil déterminant dans le traitement du SNI. En effet, bien qu'il ne soit utilisé actuellement qu'en cas d'échec des autres traitements de seconde ligne, ou de dépendance, ou de mauvaise tolérance, ses résultats sont très encourageants chez les patients corticodépendants ou chez les rechuteurs fréquents. Il permet dans la moitié des cas d'interrompre la corticothérapie au long cours, un élément essentiel surtout chez des enfants en pleine croissance. Et dans la majorité des cas il permet d'interrompre certains immunosuppresseurs associés, voire la totalité. Compte tenu de la toxicité bien connue de ces médicaments, cela constitue un élément essentiel de la prise en charge de ces patients.

Si le RTX est un atout indéniable dans le traitement du SNI réfractaire, il n'est pas dénué d'effets secondaires. Une bonne connaissance de ces effets secondaires est indispensable pour évaluer la balance bénéfice risque et guider la stratégie thérapeutique.

II.4. Les effets indésirables du RTX

Ce chapitre sera divisé en 3 parties :

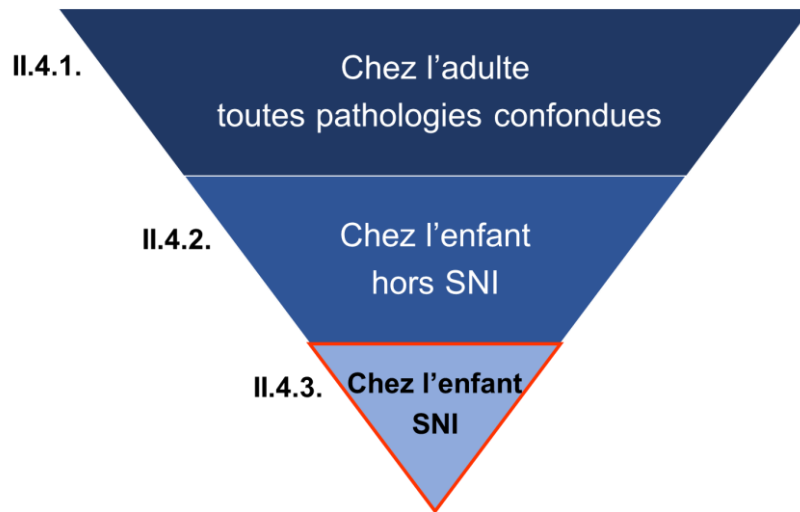


Figure 14 : Plan d'approche des effets indésirables du RTX

Chaque partie sera suivie d'un tableau récapitulatif des effets indésirables retrouvés dans la littérature.

II.4.1. Données concernant les adultes

Il existe de nombreuses données sur les effets secondaires du RTX chez les adultes grâce à des revues de la littérature, portant sur des patients traités pour des affections malignes (lymphome non hodgkiniens⁵¹, leucémie lymphoïde chronique) ou des maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde⁵², lupus érythémateux systémique⁵³, ou encore les vascularites à ANCA).

Pour donner un ordre d'idée des effectifs disponibles dans ces études (tableau 1):

- pour des pathologies fréquentes telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le lymphome, les effectifs sont de plusieurs milliers
- pour des pathologies telles que les cytopénies auto-immunes ou les vascularites à ANCA, les effectifs sont de plusieurs centaines
- pour certains effets secondaires très rares du RTX, il s'agit le plus souvent de cas rapportés ou séries de cas

Bien que très informatives, ces données concernent des adultes rarement traités en monothérapie et aux comorbidités nombreuses, ce qui les rend difficilement extrapolables à l'enfant. De plus, comme il s'agit principalement de revues de la littérature, les données concernant les schémas d'administration du RTX (dose, durée) ainsi que les traitements associés sont rarement extractibles car il s'agit de données poolées, et dont les auteurs précisent souvent que les schémas sont très variables.

Nous distinguerons les effets secondaires survenant au moment de l'administration du RTX, et ceux survenant à distance.

Les réactions à l'administration du RTX sont de l'ordre de 30%⁵⁴⁻⁵⁶, notamment lors de la première perfusion de RTX. Cependant, en fonction de la pathologie traitée, la fréquence de survenue des réactions immédiates est très variable. Pour des pathologies malignes, il a été observé jusqu'à 60% de réactions immédiates⁵⁷, expliqué par le nombre de cellules CD20+ lysées plus important. Par opposition, dans la polyarthrite rhumatoïde, la fréquence des réactions immédiates est de l'ordre de 25%⁵².

Elles sont principalement dues à 2 mécanismes :

Le **syndrome de relargage des cytokines** : il est caractérisé par la survenue de dyspnée, de signes généraux (fièvre, frissons), d'urticaire et d'angio-œdème après 1 à 2h du début de la perfusion. Sa survenue est secondaire à la lyse des lymphocytes B.

Les **réactions d'hypersensibilité immédiate** : elles sont caractérisées par l'apparition en quelques minutes de symptômes peu spécifiques tels que : fièvre, frissons, tremblements, fatigue, céphalées, érythème, rash urticarien, angio-œdème, nausées, vomissements, irritation laryngée, rhinite, toux, bronchospasme, hypo ou hypertension.

Ces réactions sont dans l'immense majorité des cas peu sévères et facilement résolutive en adaptant le débit de perfusion et la prémédication. Il a cependant été décrit des cas de réaction immédiate fatale avec une incidence de l'ordre de 0.07%⁵⁸, notamment chez des adultes présentant de facteurs de risque (personne âgée, cardiopathie, maladie pulmonaire).

Le **syndrome de lyse tumorale** qui est une complication connue des anticorps anti CD20 dans les affections tumorales ne sera pas traité ici.

Concernant les effets secondaires à distance, nous pouvons rapporter :

- **Les infections**

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés et redoutés dans l'utilisation du RTX sont les infections (bactériennes, virales ou fongiques). En effet, du fait de la déplétion en lymphocytes B qu'entraîne l'utilisation d'un anti-CD20, les patients traités se trouvent moins protégés contre les infections.

Les taux d'infection sévère retrouvés dans les grandes revues de la littérature sont de l'ordre de 5 à 15%^{51-54,59-61}. Il s'agit pour la majorité d'infections bronchopulmonaires⁵², mais l'on retrouve aussi des infections cutanées, urinaires, gastrointestinales ou ostéoarticulaires principalement^{61,62}. Les infections opportunistes sont également décrites, au premier plan desquelles la pneumocystose⁶³.

- **Les cytopénies**

Une entité particulière de neutropénie, connue sous le nom de **Late Onset Neutropenia** ou **LON** est définie par la survenue d'une neutropénie après plus de 4 semaines après la dernière dose de RTX. Contrairement aux autres neutropénies induites, la LON est de survenue imprévisible et plus tardive. Elle est retrouvée chez 2% des patients traités pour maladie auto-immune, et jusqu'à 27% des patients traités pour lymphome⁶⁴.

Des cas de **neutropénie précoce** sont également rapportés, bien que moins fréquents⁶⁵. Cependant, dans les études de grand effectif, le caractère précoce ou tardif de la neutropénie n'est pas précisé ce qui rend l'estimation de son incidence difficile.

La **thrombopénie** est un effet secondaire connu du RTX, bien que rarement mis en évidence car le plus souvent asymptomatique (de l'ordre de 1%^{51,66}). Dans une étude ayant mesuré les taux de plaquettes de 90 patients dans le mois suivant l'administration d'une dose de RTX (hors PTI ou transfusion de plaquettes), il a été retrouvé une thrombopénie chez 15% des patients⁶⁷.

- **L'hypogammaglobulinémie**

Pour la plupart des patients, les taux d'immunoglobulines restent dans les limites de la normale étant donné que les plasmocytes ne sont pas porteurs du CD20 et que leur nombre ne diminue pas. Mais l'**hypogammaglobulinémie** reste une complication fréquente du RTX⁶⁸, fragilisant les patients face aux infections.

Il a été relevé jusqu'à 20% d'hypogammaglobulinémie chez les patients du registre AIR-PR⁶⁹. Dans ce registre, 80% des patients avaient reçu au moins un immunosuppresseur (notamment le MTX) ou un anti-TNF. Les doses et durées de traitement par RTX sont variables et non rapportées pour cette étude.

- **Les manifestations pulmonaires**

Une complication particulière appelée **Rituximab Associated Lung Injury** ou **RALI** correspond à une pneumopathie interstitielle hypoxémiante survenant dans les 1 à 3 mois suivant l'administration de RTX. Elle a essentiellement été décrite chez des adultes traités par RTX pour des affections malignes^{72,73} avec une incidence de 3 à 10% selon les études.

- **Les manifestations neurologiques**

La **leucoencéphalopathie multifocale progressive** (LEMP) est une affection virale rare mais sévère, avec un taux de mortalité estimé à près de 90%⁷⁴. Elle est secondaire à une réactivation du JC virus dans un contexte d'immunodépression profonde. La réactivation du JC Virus conduit à la mort des oligodendrocytes et donc à une démyélinisation du système nerveux central. La LEMP se déclare par l'apparition de signes de focalisation subaigus. L'IRM retrouve des plages de démyélinisation asymétriques typiquement dans les régions occipitales et pariétales ce qui permet de les différencier des lésions de sclérose en plaque⁷⁵.

La LEMP était initialement connue chez les patients VIH + mais est retrouvée dorénavant chez les adultes VIH – traités par anti CD20 au long cours. Comme détaillé dans le tableau 1, plusieurs méta-analyses ont permis d'estimer le taux d'incidence de 0,1 à 4,8 pour 1000 patients traités par an. Il s'agit principalement de patients traités pour une affection maligne^{71,76,77}.

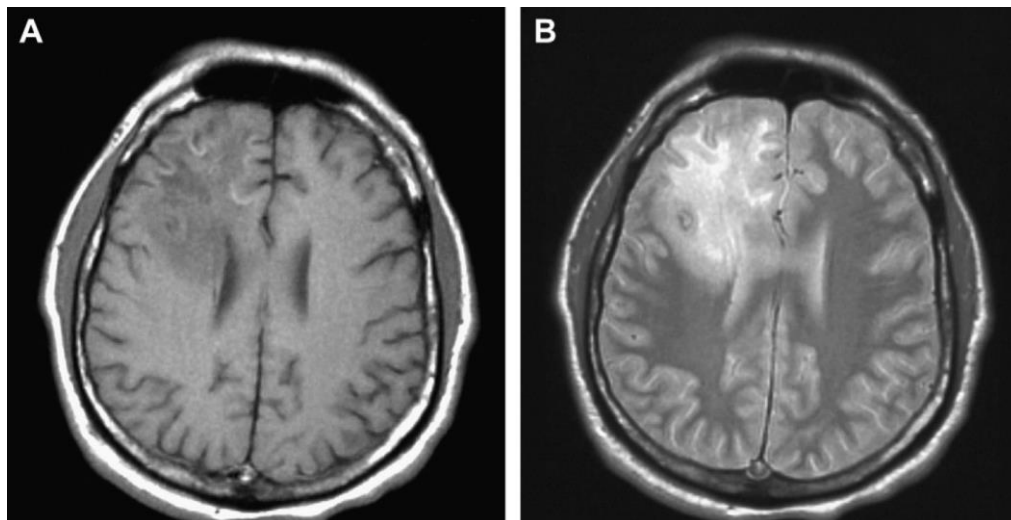


Figure 15 : IRM d'un patient de 38 ans présentant une LEMP
Reproduit à partie de Boren *et al.* J. Autoimmun (2008)⁷⁵
(A) en T1 et (B) en T2

- Des cas de **réactivation du virus de l'hépatite B** ont été décrits, dont certains ont conduit à une hépatite fulminante et au décès^{78,79}.
- De rares cas de syndrome coronarien ou d'arythmie ont été décrits^{55,80}.

▪ La maladie sérique

La maladie sérique (ou RISS pour Rituximab Induced Serum Sickness) au contraire des réactions à l'administration, survient plus tardivement entre 7 et 21 jours après, période où le titre de complexes immuns sériques est le plus élevé. Elle correspond à une réaction d'hypersensibilité de type III, préférentiellement chez les patients traités pour maladie auto-immune plutôt que pour une affection maligne. Les symptômes comportent fièvre, arthralgies, et manifestations cutanées. 33 cas de RISS ont été rapportés dans la littérature⁸¹.

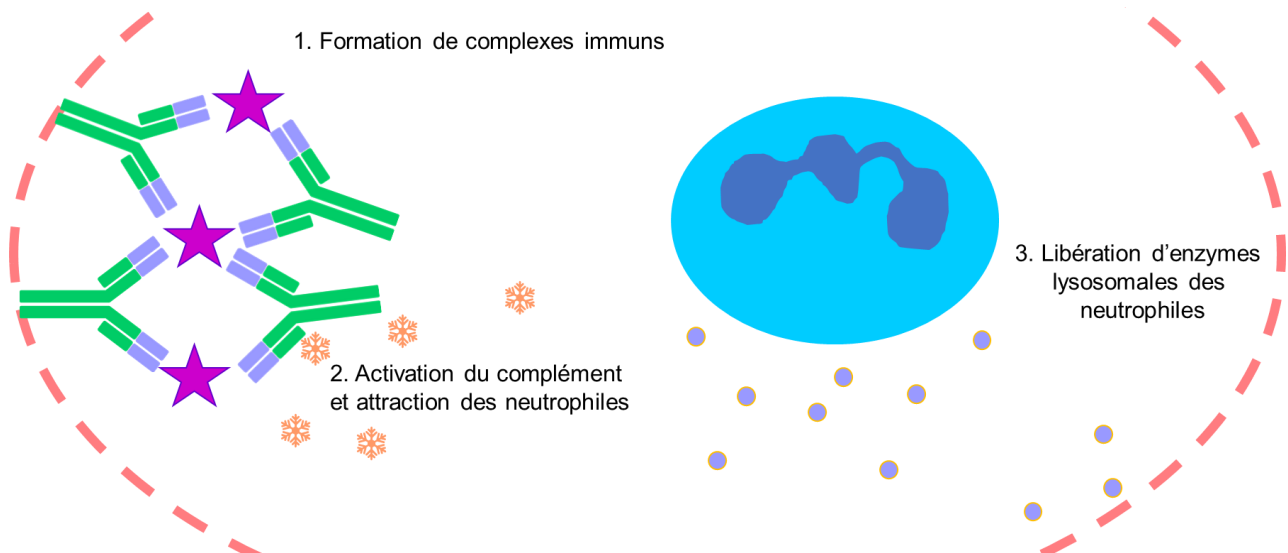


Figure 16 : Hypersensibilité de type III ou maladie sérique

▪ Les cancers

Bien que plusieurs cas de cancers secondaires au RTX aient été rapportés^{55,82}, une étude récente a montré que les patients ayant reçu du RTX pour une vascularite à ANCA n'avaient pas de risque augmenté de cancer par rapport à la population générale du même âge⁸³.

Tableau 1 : Effets secondaires du RTX chez l'adulte

Les schémas d'administration ne sont pas systématiquement spécifiés dans ce tableau car il s'agit la plupart du temps de données poolées. Dans la colonne « indications », est indiqué le nombre de patients ayant reçu du RTX (n), cet effectif pouvant ne pas correspondre à l'effectif total de l'étude. Dans la colonne « précisions » sont indiqués le type d'étude concerné et/ou le schéma d'administration si disponible en italique. Cette liste n'est pas exhaustive.

	Fréquence	Indication	Précisions
<u>Infections</u>	21,6% ⁸⁴	GN (n=98)	<i>Rétrospective/ 3 décès</i>
	7% ⁵¹ (Gr III-IV)	NHL (n=824)	<i>CHOP vs R-CHOP, EI = pas de différence</i>
	17% ⁶⁰ (Gr III-IV)	NHL (n=632)	<i>CHOP vs R-CHOP, EI = pas de différence</i>
	5,2% ⁵⁴ sévères	PR (n=1053)	<i>Revue de la littérature/ MTX+RTX vs MTX</i>
	3,94% ⁵² sévères	PR (n=3194)	<i>Revue de la littérature / +MTX</i>
	9% ⁵³ sévères	LED (n=136)	<i>Registre AIR / 3 décès (dont 1 endocardite)</i>
	5,5% ⁶¹	PR (n=1303)	<i>Registre AIR-PR / 4 décès</i>
	45.5% ⁸⁵	Greffe rénale (n=77)	<i>RTX vs noRTX (n=902), pas de ≠, 9% décès</i>
	11.5% ⁸²	ANCA V (n=172)	<i>Cohorte rétrospective /1 cure + 1dose / 4mois</i>
20% ⁸⁶ sévères	Greffe rénale (n=95)	<i>RTX 375 vs RTX 200 vs no RTX (n=213)</i>	
<u>Hypogammaglobulinémie</u>	10,9% ⁶⁸	AIT (n=192)	<i>Revue de la littérature / Dont 2% : infections</i>
	34% ⁷⁰	MS AI (n=177)	<i>Cohorte rétrospective / HypoGG > 3 mois</i>
<u>Cytopénies</u>			
▪ Neutropénie	9.8% ⁸² LON	ANCA V (n=172)	<i>1 cure + 1dose par 4mois / dont 4 infections</i>
	4/364 ⁵⁶	AIHA (n=364)	<i>Méta-analyse / dont 1 pneumocystose</i>
▪ Thrombopénie	53% ⁸⁷	LLC (n= 198)	<i>RTX vs observation (n= 405)</i>
	<1% ⁵¹	NHL (n=824)	<i>CHOP vs R-CHOP</i>
	18.8% ⁶⁷	Toutes (n=90)	<i>Cas/témoins</i>
▪ Anémie	1.8% ⁶⁶	NHL (n=166)	<i>Essai, 4x 375</i>
	<1% ⁵¹	NHL (n=824)	<i>CHOP vs R-CHOP</i>
<u>LEMP</u>	0,1-4,3 /1000/an ⁷¹	Lymphoprolifératif	<i>Revue de la littérature</i>
	2,2 /1000/an ⁷⁶	LNH (n=517)	<i>RTX vs no RTX</i>
	0,78 /1000/ans ⁷⁷	LNH (n=8895)	<i>Registre des Vétérans</i>
<u>RALI</u>	121 ⁷³	Toutes / 75% NHL	<i>Revue/ Cas rapportés et séries de cas 25% en monothérapie</i>
	8,4% ⁸⁸	NHL (n=107)	<i>Etude monocentrique</i>
<u>Cardiovasculaire</u>	8% ⁵⁵	GEM (n=100)	<i>Cohorte prospective/ 3 décès/ patients âgés</i>
<u>Cancer</u>	3% ⁵⁵	GEM (n=100)	<i>Cohorte prospective/ 1 décès</i>
	1% ⁸²	ANCA V (n=172)	<i>1 cure + 1dose / 4mois</i>
<u>Réactivation VHB</u>	183 ⁸⁹	Lymphoprolifératif	<i>Revue/ Cas rapportés et séries de cas</i>
	3% ⁸⁶	Greffe rénale (n=95)	<i>RTX 375 vs RTX 200 vs no RTX (n=213)</i>
<u>Maladie sérique</u>	33 ⁸¹	Toutes/ 85% AI	<i>Revue/ Cas rapportés et séries de cas</i>
	5/136 ⁵³	LED (n=136)	<i>Registre AIR</i>
<u>Réactions à l'administration</u>			
Anaphylaxie	29-38% ⁵⁴	PR (n=460)	<i>Méta-analyse / MTX+RTX vs MTX+placébo</i>
	5,9% ⁵⁶	AIHA (n=364)	<i>Méta-analyse</i>
	28% ⁵⁵	GEM (n=100)	<i>Cohorte prospective/ Transitoires</i>
	1/136 ⁵³	LED (n=136)	<i>Registre AIR / choc</i>

Légendes : GN pour glomérulonéphrite, NHL pour lymphome non hodgkinien, PR pour polyarthrite rhumatoïde, AIT pour thrombopénie auto-immune, Gr I-II-III-IV pour le grade de sévérité selon l'étude, MTX pour méthotrexate, registre AIR pour French Auto-immunity and Rituximab, MS AI pour maladie auto-immune multisystémique, HypoGG pour hypogammaglobulinémie, ANCA V pour vascularite à ANCA

II.4.2. Données concernant les enfants, hors SNI

L'expérience concernant le RTX dans les maladies auto-immunes pédiatriques et les traitements post-greffe permet d'avoir une base de données intéressante pour les effets secondaires du RTX chez l'enfant. Cependant, il faut noter que cette base est moins fournie que celle des adultes chez qui le RTX est utilisé depuis plus longtemps et plus largement. En dehors d'une étude multicentrique recensant les effets indésirables de 2875 enfants, la plupart des études disponibles en pédiatrie traitent de cas rapportés ou de faibles effectifs (50 à 200 participants).

Si l'on reprend les études qui ont analysé ou rapporté les effets secondaires du RTX dans les utilisations pédiatriques autres que le SNI (le lupus et les cytopénies auto-immunes entre autres), nous retrouvons au premier plan, comme chez l'adulte : les infections, les neutropénies et les hypogammaglobulinémies.

Parmi les **infections sévères** qui ont été décrites, on peut noter les cas suivants : une méningite bactérienne⁹⁰, une cryptococcose⁹¹. Un cas d'**endocardite** bactérienne ayant entraîné le décès a été rapporté chez une patiente lupique ayant reçu 3 doses de RTX au décours d'une cure de cyclophosphamide⁹².

Dans une étude multicentrique ayant recueilli les motifs d'hospitalisation non programmée de 2875 enfants ayant reçu du RTX, il était retrouvé les complications infectieuses suivantes pour les enfants traités pour un déficit immunitaire primaire, pour une affection maligne (lymphome de Burkitt notamment), en post-transplantation ou pour une maladie auto-immune (lupus notamment) dans l'ordre d'incidence⁹³ :

	Transplant (n = 886)	Malignancy (n = 434)	Primary immunodeficiency (n = 82)	Autoimmune (n = 573)	Other (n = 271)
Bacteremia	47 (5.3)	25 (5.8)	4 (4.9)	9 (1.6)	4 (1.5)
Sepsis	65 (7.3)	41 (9.5)	10 (12.2)	14 (2.4)	8 (3.0)
Septic shock	18 (2.0)	16 (3.7)	4 (4.9)	4 (0.7)	4 (1.5)
Cytomegalovirus infection	30 (3.4)	8 (1.8)	6 (7.3)	2 (0.4)	9 (3.3)
Adenovirus infection	23 (2.6)	8 (1.8)	12 (14.6)	0 (0)	6 (2.2)
Herpes simplex virus infection	8 (0.9)	8 (1.8)	6 (7.3)	6 (1.1)	2 (0.7)
Herpes zoster virus infection	2 (0.2)	4 (0.9)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
Candidiasis	16 (1.8)	7 (1.6)	2 (2.4)	6 (1.1)	2 (0.6)
Aspergilliosis	11 (1.2)	5 (1.2)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)
Unspecified mycoses	13 (1.5)	7 (1.6)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)
<i>Pneumocystis pneumonia</i>	3 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Figure 17 : Complications infectieuses en fonction du type de maladie initiale
Reproduit à partir de Kavcic *et al.* The Journal of Pediatrics (2013) ⁹³

Un cas de **LEMP** a été rapporté chez un patient ayant une pathologie maligne dans cette même étude. C'est à notre connaissance l'unique cas pédiatrique rapporté⁹³.

Il a été rapporté un cas de **vascularite cérébrale** chez une patiente lupique traitée par RTX pour une vascularite systémique et une néphropathie de grade IV⁹².

Plusieurs cas de **RISS** ont été rapportés chez des enfants traités pour un PTI⁹⁴.

Il a été décrit un cas de **RALI** chez un enfant traité pour récurrence de SN post-transplantation⁹⁵.

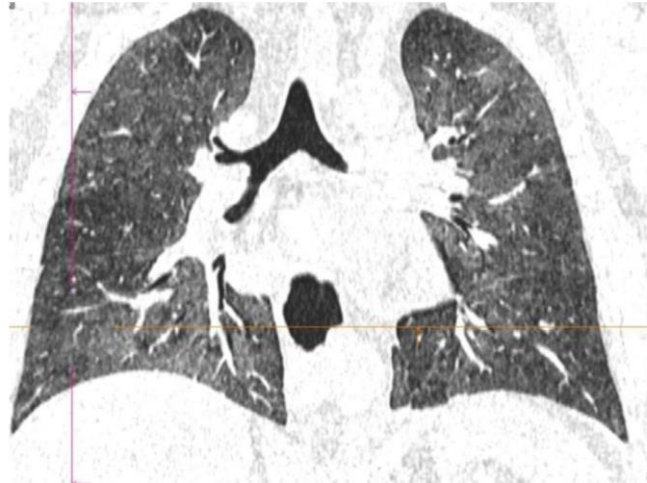


Figure 18 : TDM d'un patient de 10 ans présentant un RALI

Reproduit à partir de Grenda *et al.* Pediatric Transplantation (2015)⁹⁵

Tableau 2 : Effets secondaires du RTX chez l'enfant, hors SNI

Les résultats de fréquence sont exprimés en : nombre d'évènements indésirables / nombre de patients traités par RTX, sauf pour l'étude marquée d'une * pour laquelle les résultats sont exprimés en nombre d'évènements indésirables / nombre de patients hospitalisés pour un évènement indésirable au décours du RTX, toutes causes confondues.

Infections	Fréquence	Indication	Schéma	Précisions
▪ Bactériémie	89/2875 ^{93*}	Toutes		Cf supra
	1/11 ⁹⁶	LED	4 et 7 x 375 + 3-4 IS	Sévère
▪ Choc septique	46/2875 ^{93*}	Toutes		Cf supra
	1/144 ⁹⁷	AI / infl CNS	4 x 375	Décès
	1/144 ⁹⁷	AI / infl CNS	4 x 375	Séquelles cérébrales
▪ Sepsis non étiqueté	138/2875 ^{93*}	Toutes		Cf supra
	3/63 ⁹⁸	LED	2 x 375 + Cyc	Perfusion repoussée
	22/104 ⁷²	Rh / ½ LED	2 x 750	12 hospitalisations
▪ Entérite, colite	2/144 ⁹⁷	AI / infl CNS	4 x 375	Hospitalisation
	1/144 ⁹⁷	AI / infl CNS	4 x 375	Décès
	1/5 ⁹¹	LED	3 x 750	
▪ Pneumopathie, bronchopathie	1/63 ⁹⁸	LED	2 x 375 + Cyc	Perfusion repoussée
	1/208 ⁹⁹	ITP	1 à 6 x 375	Gr III-IV
	3/144 ⁹⁷	AI / infl CNS	4 x 375	Hospitalisation
	1/104 ⁷²	Rh / ½ LED	2 x 750	
▪ Appendicite	1/2875 ^{93*}	Aff. maligne		Cf supra
▪ Hépatite B	1/18 ⁹²	LED	3 x 375 + Cyc	Décès
▪ Endocardite	1/5 ⁹⁰	AIHI	4 cycles + AZA	Evolution favorable
▪ Méningite	1/208 ⁹⁹	ITP	1 à 6 x 375	A entérovirus, Gr III-IV
	3/2875 ^{93*}	Transplanté		
▪ Pneumocystose	17/2875 ^{93*}	Toutes		Cf supra
▪ Aspergillose	1/5 ⁹¹	AJI	2 x 750	
▪ Cryptococcose	54/2875 ^{93*}	Toutes		Cf supra
▪ Mycose, candidose	140/2875 ^{93*}	Toutes		Cf supra
▪ Virales	2/63 ⁹⁸	LED	2 x 375 + Cyc	
	3/208 ⁹⁹	ITP	1 à 6 x 375	
	1/24 ¹⁰⁰	AIHI/AIT (LED)	4 x 375 ou 2 x 500	Hospitalisation
	1/144 ⁹⁷	AI / infl CNS	4 x 375	Gr IV
	1/144 ⁹⁷	AI / infl CNS	4 x 375	
▪ Rétinite à CMV				

Hypogammaglobulinémie

1/63 ⁹⁸	LED	2 x 375 + Cyp	IV Ig
4/208 ⁹⁹	ITP	1 à 6 x 375	Persistante
13/104 ⁷²	Rh / ½ LED	2 x 750	IV Ig
27/144 ⁹⁷	AI / infl CNS	4 x 375	
1/24 ¹⁰⁰	AIHI/AIT (LED)	4 x 375 ou 2 x 500	IV Ig
1/5 ⁹¹	LED	3 x 750	
5/11 ⁹⁶	LED	4 et 7 x 375 + 3-4 IS	IV Ig pour 4
4/24 ⁹⁴	ITP	4 x 375	Pas d'infection

Cytopénies

▪ Neutropénie	2/11 ⁹⁶	LED	4 et 7 x 375 + 3-4 IS	Résolution 5 – 10 jours
	1/63 ⁹⁸	LED	2 x 375 + Cyp	Perfusion repoussée
	1/208 ⁹⁹	ITP	1 à 6 x 375	Transitoire
▪ Thrombopénie	1/144 ⁹⁷	AI / infl CNS	4 x 375	
	2/11 ⁹⁶	LED	4 et 7 x 375 + 3-4 IS	Résolution 5 – 10 jours
▪ Anémie	2/144 ⁹⁷	AI / infl CNS	4 x 375	
	1/144 ⁹⁷	AI / infl CNS	4 x 375	

RALI

1 ⁹⁵	Greffe rénale	4 x 375 + Plasmaph	Récurrence SN/ Décès
1/104 ⁷²	Rh / ½ LED	2 x 750	Après passage adulte

RISS

4/208 ⁹⁹	ITP	1 à 6 x 375	2 grades III-IV
3/24 ⁹⁴	ITP	4 x 375	2 arrêt RTX

Cérébrales

Vascularite cérébrale	1/18 ⁹²	LED	4 x 375 + MMF/Cyp	Evolution favorable
LEMP	1/2875 ^{93*}	Aff. maligne		Cf supra

Troubles psychiatriques

2/104 ⁷²	Rh / ½ LED	2 x 750	
---------------------	------------	---------	--

Réactions à l'administration

▪ Réaction anaphylactique	1/63 ⁹⁸	LED	2 x 375 + Cyp	
	1/30 ¹⁰¹	Cytopénie AI	1 x 375	Arrêt définitif RTX
	2/208 ⁹⁹	ITP	1 à 6 x 375	Gr III-IV
	3/144 ⁹⁷	AI / infl CNS	4 x 375	Gr IV
▪ Angio-œdème	2/30 ¹⁰¹	Cytopénie AI	≥ 4 x 375	Mineure, transitoire
▪ Hypotension	1/208 ⁹⁹	ITP	1 à 6 x 375	Gr III-IV
	1/24 ¹⁰⁰	AIHI/AIT (LED)	4 x 375 ou 2 x 500	Pas de modification
▪ Tachycardie	2/144 ⁹⁷	AI / infl CNS	4 x 375	
▪ Dyspnée	2/208 ⁹⁹	ITP	1 à 6 x 375	Gr I-II
	4/30 ¹⁰¹	Cytopénie AI	≥ 4 x 375	Mineure, transitoire
▪ Fièvre	1/208 ⁹⁹	ITP	1 à 6 x 375	Gr I-II
	4/144 ⁹⁷	AI / infl CNS	4 x 375	
▪ Rash/ urticaire/ prurit	1/24 ¹⁰⁰	AIHI/AIT (LED)	4 x 375 ou 2 x 500	Pas de modification
	9/208 ⁹⁹	ITP	1 à 6 x 375	Gr I-II
	6/144 ⁹⁷	AI / infl CNS	4 x 375	
	2/24 ¹⁰⁰	AIHI/AIT (LED)	4 x 375 ou 2 x 500	Pas de modification
	4/17 ¹⁰²	Néphrite LED	2x 375 ± 1- 2	
	3/30 ¹⁰¹	Cytopénie AI	≥ 4 x 375	Mineure, transitoire
▪ Myalgie/ Crampe	2/11 ⁹⁶	LED	4 et 7 x 375 + 3-4 IS	Mineure
	4/24 ⁹⁴	ITP	4 x 375	
▪ Céphalée	3/30 ¹⁰¹	Cytopénie AI	≥ 4 x 375	Mineure, transitoire
	3/208 ⁹⁹	ITP	1 à 6 x 375	Gr I-II
▪ Signe digestif	2/30 ¹⁰¹	Cytopénie AI	≥ 4 x 375	Mineure, transitoire
	2/208 ⁹⁹	ITP	1 à 6 x 375	Gr I-II
▪ Confondues	3/63 ⁹⁸	LED	2 x 375 + Cyp	
	26/104 ⁷²	Rh / ½ LED	2 x 750	Peu sévères

Légende : AIHA pour anémie hémolytique auto-immune, AIT pour thrombopénie auto-immune, LED pour lupus érythémateux disséminé, Rh pour maladies rhumatologiques (plusieurs confondues), AI / infl CNS pour maladie auto-immune ou inflammatoire du système nerveux central, ITP pour thrombocytopénie immune, aff. Maligne pour affection maligne, Gr I-II-III-IV pour le grade de sévérité de l'effet secondaire tel qu'il est rapporté dans l'étude, IV Ig pour Immunoglobulines intra-veineuse, Plasmaph pour plasmaphérèse.

II.4.3. Données concernant le SNI de l'enfant

Peu d'études ont décrit les effets secondaires du RTX dans le SNI pédiatrique. Pour la plupart il s'agit de cas rapportés ou d'études dont l'évaluation des effets secondaires n'était pas l'objectif principal (tableau 3).

Seules, deux études publiées récemment ont analysé spécifiquement les effets secondaires à distance du RTX dans le SNI^{103,104} :

En 2016, Fujinaga *et al.* a rapporté les effets secondaires de 60 enfants traités par une dose de RTX pour un SNCD¹⁰³. Outre son caractère rétrospectif et monocentrique, cette étude a plusieurs limites : l'effectif est de petite taille, la durée de suivi est limitée (pendant la durée de déplétion en lymphocyte B ou pendant 6 mois après l'administration de RTX), et ne sont rapportés que les effets indésirables de type infection, LON et hypogammaglobulinémie.

En 2018, Bonanni *et al.* a rapporté les effets secondaires de 130 et 37 enfants et jeunes adultes traités par RTX (1 à 6 doses) et par OFA respectivement pour un SNCD¹⁰⁴. Cette étude présente plusieurs limites : son caractère monocentrique et rétrospectif, la durée de suivi moyenne relativement courte de 2 ans et demi, et le mode de recueil des données qui n'est pas clairement explicité mais qui semble en partie reposer sur les déclarations des patients.

Concernant les effets indésirables à distance du RTX, ces articles ont permis d'identifier :

- Des cas d'**infection**, on peut citer des cas : de pneumocystose⁴⁰, de myocardite fulminante virale¹⁰⁵, de péritonite¹⁰⁶, d'infection opportuniste⁹³, et plus souvent des infections virales peu sévères ou des sepsis non étiquetés^{45,107-109}.
- Des cas de **cytopénie** : principalement des **neutropénies**^{40,103,107,108}, et des **thrombopénies**¹⁰⁷.

Notamment, Kamei *et al.* a rapporté 11 cas d'agranulocytose sur 114 patients ayant reçu du RTX pour un SNI réfractaire¹¹⁰. Tous les patients ayant présenté une agranulocytose avaient reçu une dose unique de RTX sauf 1 qui en avait reçu 4. Ces patients n'avaient pas reçu significativement plus de traitements immunosuppresseurs. Les neutropénies étaient spontanément résolutive en 3 à 7 jours sauf une qui a nécessité l'administration de facteur de croissance granulocytaire. 9 patients avaient fait une infection sévère ayant nécessité une hospitalisation de façon concomitante.

- Des cas d'**hypogammaglobulinémie**^{40,103,111}

Bien que le SNI soit fréquemment responsable d'une hypogammaglobulinémie, même en dehors de tout traitement¹¹², il semblerait que le RTX prolonge une hypogammaglobulinémie préexistante, parfois plusieurs années après, et dans une moindre mesure, induise une hypogammaglobulinémie non connue.

Dans le cas précis du SNI de l'enfant, dans deux études ont été mesurés en systématique des taux d'Ig avant et pendant la thérapie par RTX. Dans l'étude de Fujinaga *et al.*, une hypogammaglobulinémie à 6 mois était retrouvée chez 16,7% des patients, dont les 2/3 avaient une hypogammaglobulinémie préexistante à la mise en place du RTX¹⁰³. De la même façon, pour 7/8 patients sur les 12 rapportés par Delbertin *et al.*, l'hypogammaglobulinémie préexistait à l'administration du RTX et il n'y avait pas eu de baisse des IgG chez les autres patients¹¹¹.

- Quatre cas de **RALI** ont été rapportés, dont une forme fatale¹¹³⁻¹¹⁵
- Deux cas de **colite** ont été rapportés^{45,116}
- D'autres manifestations isolées : une cytolysé hépatique¹⁰⁷, une complication thromboembolique¹⁰⁷, une tachycardie atriale⁴⁰, une insuffisance rénale aigue, une cardiomyopathie.
- Un cas de **RISS** a été rapporté chez une patiente de 17 ans¹¹⁷

Tableau 3 : Effets secondaires à distance du RTX dans le SNI de l'enfant

<u>Infections</u>	Fréquence	Schéma	Précisions	Type de SNI
▪ Sepsis non étiqueté	1/12 ⁴⁴	1 x 375	Résolution spontanée	SNCD
	2/30 ¹⁰⁷	1 à 4 x 375		SNCD
▪ Pulmonaire	2/70 ⁴⁵	4 x 375	Sévère	SNCD/SNCR/Post-T
	1/60 ^{103*}	1 x 375 ± 1	Hospitalisation	SNCD
▪ GEA	1/22 ⁴⁰	2 à 4 x 375		SNCD/SNCR
	1/30 ¹⁰⁷	1 à 4 x 375		SNCD
	1/60 ^{103*}	1 x 375 ± 1	Hospitalisation	SNCD
	3/24 ¹⁰⁸	4 x 375		SNCD/FR
▪ Péritonite	1/4 ¹⁰⁶	1 x 375		SNCR
▪ Myocardite fulminante	1 ¹⁰⁵	2 x 375 +2	ECMO/Transplantation ♥	SNCD
▪ Pneumocystose	1/22 ⁴⁰	2 à 4 x 375		SNCD/SNCR
▪ Virales	1/30 ¹⁰⁷	1 à 4 x 375		SNCD
	3/130 ¹⁰⁴	1-6 x 375	Herpes	SNCD/MDR
▪ Cellulite	1/24 ¹⁰⁸	4 x 375		SNCD/FR
▪ Cutanée	2/130 ^{104*}	1-6 x 375	Folliculite / Inf fongique	SNCD/MDR
▪ Voies urinaires	2/130 ^{104*}	1-6 x 375		SNCD/MDR
Hypogammaglobulinémie				
	4/22 ⁴⁰	2 à 4 x 375	Pas d'infection sauf 1	SNCD/SNCR
	9/60 ^{103*}	1 x 375 ± 1	3 persistantes à distance	SNCD
	7/12 ¹¹¹	1-4 x 375 ± 1	Prolonge une hypoGG	SNCD
Cytopénies				
▪ Neutropénie	11/114¹¹⁸	1 x 375	9 infections	SNCD
	1/22 ⁴⁰	2 à 4 x 375		SNCD/SNCR
	2/30 ¹⁰⁷	1 à 4 x 375	Sévère	SNCD
	1/70 ⁴⁵	4 x 375	Sévère	SNCD/SNCR/Post-T
	3/60 ^{103*}	1 x 375 ± 1	LON, asymptomatiques	SNCD
	2/24 ¹⁰⁸	4 x 375		SNCD/FR
▪ Thrombopénie	1/30 ¹⁰⁷	1 à 4 x 375	Transitoire	SNCD
▪ Anémie	3/30 ¹⁰⁷	1 à 4 x 375		SNCD
RALI				
	1 ¹¹³	6 x 375	Evolution favorable	SNCD
	1 ¹¹⁴	1 x 375	Décès	SNCD
	2 ¹¹⁵	3 et 4 x 375	Evolution favorable	SNCD
	3/130 ¹⁰⁴	1-6 x 375		SNCD/MDR
Colite				
	1/70 ⁴⁵	4 x 375		SNCD/SNCR/Post-T
	1 ¹¹⁶		Evolution favorable	SNCD
Cytolysé hépatique				
	2/30 ¹⁰⁷	1 à 4 x 375	Transitoire	SNCD
	1/24 ¹⁰⁸	4 x 375		SNCD/FR

<u>Thromboemboliques</u>	1/30 ¹⁰⁷	1 à 4 x 375	Veine périphérique	SNCD
<u>Cardiomyopathie</u>	1/70 ⁴⁵	4 x 375		SNCD/SNCR/Post-T
<u>Maladie sérique</u>	1 ¹¹⁷	5 x 375	Evolution favorable	SNCD
	6/130 ^{104*}	1-6 x 375		SNCD/MDR
<u>Lymphadénopathie</u>	2/70 ¹⁰⁷	1 à 4 x 375	Bénigne	SNCD
<u>Réno-urinaires</u>				
▪ Cystite hémorragique	1/24 ¹⁰⁸	4 x 375		SNCD/FR
▪ IR	1/70 ⁴⁵	4 x 375		SNCD/SNCR/Post-T
	1/24 ¹⁰⁸	4 x 375		SNCD/FR
<u>Elévation CPK</u>	1/24 ¹⁰⁸	4 x 375		SNCD/FR

Les effets indésirables immédiats qui ont été rapportés étaient peu sévères et rapidement résolutifs, dominés par les signes respiratoires, cutanés et la tachycardie, comme décrit dans le tableau 4. Il a cependant été rapporté de rares cas de réaction anaphylactique sévère.

Tableau 4 : Effets secondaires immédiats du RTX dans le SNI de l'enfant

	Fréquence	Schéma	Précisions	Type de SNI
▪ Sans précision	13/70 ⁴⁵	4 x 375		SNCD/SNCR/Post-T
▪ Hypotension	1/22 ⁴⁰	2 à 4 x 375	Résolution spontanée	SNCD/SNCR
	1/12 ⁴⁴	1 x 375		SNCD
	2/130 ¹⁰⁴	1-6 x 375		SNCD/MDR
▪ Tachycardie	1/12 ⁴⁴	1 x 375		SNCD
	5/30 ¹⁰⁷	1 à 4 x 375	Résolution spontanée	SNCD
▪ Arythmie	1/22 ⁴⁰	2 à 4 x 375	Résolution spontanée	SNCD/SNCR
▪ Hypertension	1/12 ⁴⁴	1 x 375		SNCD
	1/24 ¹⁰⁸	4 x 375		SNCD/FR
▪ Fièvre	1/12 ⁴⁴	1 x 375		SNCD
	2/130 ¹⁰⁴	1-6 x 375		SNCD/MDR
▪ Frissons	3/57 ⁴¹	4 x 410		SNCD/SNCR
▪ Rash	1/22 ⁴⁰	2 à 4 x 375	Résolution spontanée	SNCD/SNCD
	1/70 ⁴⁵	4 x 375	Extrémités	SNCD/SNCR/Post-T
	1/37 ⁴⁶	1 à 4 x 375		SNCD
	1/24 ¹⁰⁸	4 x 375		SNCD/FR
	7/130 ¹⁰⁴	1-6 x 375		SNCD/MDR
▪ Flush	1/12 ⁴⁴	1 x 375		SNCD
	1/22 ⁴⁰	2 à 4 x 375	Résolution spontanée	SNCD/SNCR
	1/5 ⁴³	4x 375/3 mois		SNCD
	1/12 ⁴⁴	1 x 375		SNCD
	5/70 ¹⁰⁷	1 à 4 x 375	Résolution spontanée	SNCD
	1/24 ¹⁰⁸	4 x 375		SNCD/FR
	4/130 ¹⁰⁴	1-6 x 375		SNCD/MDR
▪ Choc anaphylactique	1/70 ⁴⁵	4 x 375	Sévère	SNCD/SNCR/Post-T
▪ Myalgie	1/57 ⁴¹	4 x 410		SNCD/SNCR
▪ Céphalées	1/22 ⁴⁰	2 à 4 x 375	Résolution spontanée	SNCD/SNCR
▪ Douleur abdominale	1/22 ⁴⁰	2 à 4 x 375	Résolution spontanée	SNCD/SNCR

Ainsi, nous avons pu voir que les données de tolérance disponibles pour les adultes apportent un vision indispensable du panel d'effets indésirables possibles avec le RTX. Cependant, elles concernent des patients aux lourdes comorbidités, avec de nombreux traitements associés, ce qui rend cette population très différente de celle des enfants, et *a fortiori* celle des SNI.

La plupart des données de tolérance disponibles en pédiatrie concernent des patients traités pour maladie auto-immune. Compte tenu de la différence de fréquence des effets indésirables selon qu'il s'agisse d'une maladie auto-immune ou d'une pathologie maligne chez l'adulte, il est difficile d'utiliser ces données pédiatriques pour estimer la tolérance du RTX dans le SNI qui n'est pas une maladie auto-immune.

Les données pédiatriques pour le SNI sont peu nombreuses et principalement apportées par des études de faible effectif. Ainsi, malgré les très bons résultats obtenus avec le RTX dans le SNI de l'enfant, le manque de données valables concernant sa tolérance, et l'empreinte qu'ont laissé les rares complications extrêmement sévères publiées, limitent l'extension de son utilisation.

Dans ce contexte, nous avons mené une étude rétrospective multicentrique, avec le plus large effectif disponible à ce jour, pour décrire les effets indésirables des patients traités par RTX pour un SNI au sein de la SNP (Partie IV). Cette étude a pour but d'apporter les données de tolérance manquantes qui pourraient peser dans la stratégie thérapeutique du SNI.

III. La physiopathologie du SNI

En complément de la seconde partie de cette thèse, qui reprenait notamment les données générales sur le RTX, j'ai repris ici les principales hypothèses sur la physiopathologie du SNI. En effet, l'utilisation des différents traitements du SNI, et plus particulièrement le RTX, ont permis des avancées considérables dans la compréhension du SNI. Développer ces hypothèses met en avant l'histoire et l'intrication du RTX avec le SNI.

La physiopathologie du SNI est encore largement incomprise à ce jour. En effet, s'il est depuis longtemps considéré comme une maladie immunitaire, les théories portant sur les différentes cellules de l'immunité se sont succédées sans pouvoir expliquer complètement les mécanismes de cette maladie.

III.1. Le dogme du lymphocyte T

Historiquement, le SNI était considéré comme une maladie du lymphocyte T. Cette hypothèse repose sur des arguments indirects tels que :

- l'absence d'anticorps dans le rein
- la sensibilité aux corticostéroïdes, aux anticalcineurines, à la cyclophosphamide
- les rémissions observées en association avec la rougeole
- l'association particulière avec les lymphomes hodgkiniens¹¹⁹

En effet, le fait que les immunosuppresseurs efficaces dans le SNI impactent les lymphocytes T en fait une cellule de choix pour expliquer les mécanismes conduisant aux SNI :

- Les **glucocorticoïdes** permettent une rémission dans la grande majorité des SNI avec une restauration rapide de l'architecture du diaphragme de fente. Les corticoïdes inhibent les différentes étapes de la réponse immune impliquant le lymphocyte T (IL1 et IL2) alors que les lymphocytes B sont moins concernés par son action.
- Les **anticalcineurines**, tels que la Ciclosporine ou le Tacrolimus, ont un mécanisme de diminution de l'activité des lymphocytes T en inhibant l'IL2
- La **cyclophosphamide** exerce son action antimitotique sur un grand nombre de cellules, y compris le lymphocyte T

III.2. Un facteur circulant de perméabilité glomérulaire

L'existence d'un facteur circulant ciblant le rein a été proposée la première fois par Shalhoub *et al* en 1974¹¹⁹. Depuis, de nombreuses études ont tenté sans succès de mettre en évidence ce facteur circulant et les cellules le sécrétant.

Cette hypothèse est soutenue par plusieurs observations, dont les suivantes :

- Le fait que les SNCR non génétiques rechutent très rapidement après transplantation dans environ 30% des cas
- Un cas rapporté de résolution de protéinurie après transplantation d'un rein néphrotique chez un receveur non néphrotique¹²⁰

Le **lymphocyte T** a été envisagé comme étant la cellule sécrétant ce facteur circulant. En effet, la diminution de l'activité ou du nombre des lymphocytes T par les glucocorticoïdes, la cyclophosphamide, les anticalcineurines pourrait entraîner une disparition du facteur circulant.

Mais plusieurs observations cliniques particulières font penser que le facteur circulant serait une **immunoglobuline**, et que la cellule en cause serait le **lymphocyte B** :

- Un cas rapporté d'un nouveau-né de mère en poussée de SNI, lui-même néphrotique à la naissance et dont la protéinurie s'est totalement résolue spontanément dans les 3 premières semaines de vie, faisant suspecter un passage transplacentaire du facteur circulant¹²¹
- L'efficacité de l'immunoabsorption des immunoglobulines à contrôler la protéinurie des patients rechutant après transplantation¹²²

III.3. Une maladie du lymphocyte B

L'implication des lymphocytes B a été suggérée après la découverte quasi fortuite de l'efficacité du Rituximab dans le SNI. Les deux premiers patients ayant vu une rémission complète et durable de leur SNI après RTX, l'avaient reçu pour un purpura thrombocytopénique³⁸ et une lymphoprolifération post-transplantation³⁹ et non pas dans le but de traiter leur SNI.

La compréhension que l'on avait jusque-là du SNI de l'enfant a été remise en cause par l'efficacité d'un immunosuppresseur agissant spécifiquement sur le lymphocyte B.

Les précédentes observations ne sont pas incompatibles avec l'implication du lymphocyte B, en effet :

- Les lymphocytes B sont également affectés par les corticoïdes, la cyclophosphamide, les anticalcineurines, et le MMF
- La maladie de Hodgkin a longtemps été considérée comme une maladie du lymphocyte T alors que de nombreux marqueurs sont également présents sur les lymphocytes B
- Les marqueurs de l'activation des lymphocytes B sont augmentés chez les patients en rechute⁴⁶

III.4. Une infection EBV latente

La dernière théorie proposée repose sur le rôle du virus d'Epstein Barr (EBV) qui a été identifié comme ayant une relation particulière avec le SNI. En effet, dans l'étude NEPHROVIR, qui comparait 124 patients incidents avec 196 témoins, la présence d'ADN EBV était significativement plus importante dans le groupe de cas avec 50% contre 29%¹²³.

Lors d'une infection classique par l'EBV, après la prolifération des blastes de lymphocytes B, se succèdent plusieurs phases de latence pour aboutir à la phase de latence I. Dans cette phase, le lymphocyte B mémoire est porteur de l'ADN du virus mais ne l'excrète pas. Il exprime cependant un certain nombre de gènes, dont l'EBNA1, qui sont nécessaires à l'état d'immortalisation caractéristique de l'EBV. Il contient toute la machinerie nécessaire à une réplication éventuelle et à l'entrée dans un cycle lytique.

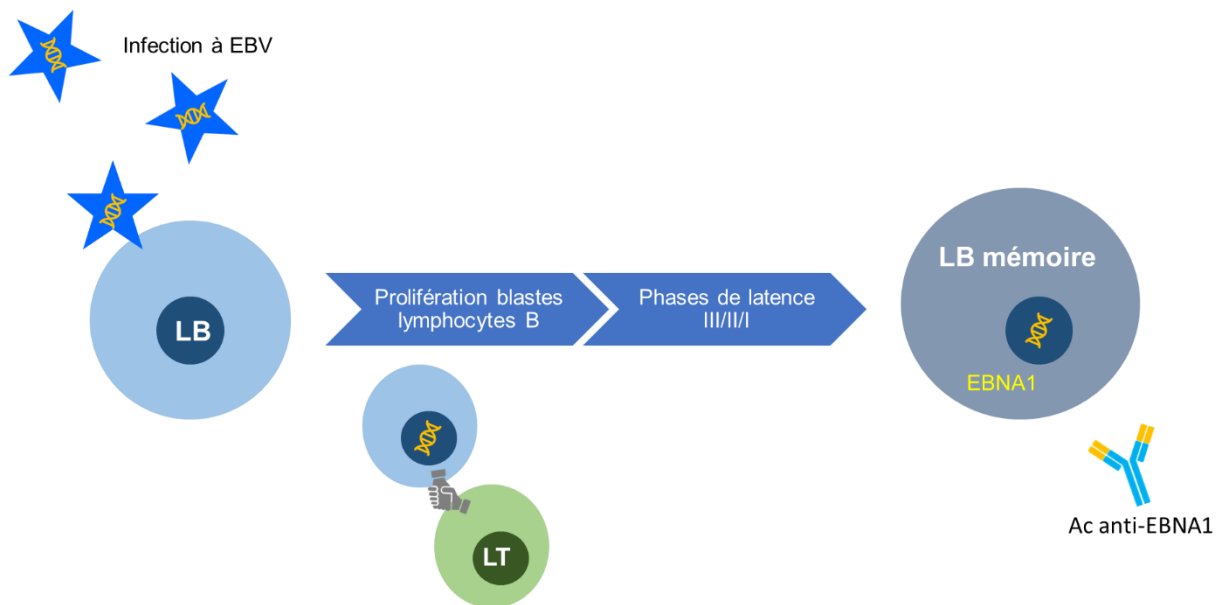


Figure 19 : Modèle d'infection à EBV

Dans la théorie proposée ici, des anticorps anti-EBNA1 feraient une réaction croisée avec une des protéines du podocyte entraînant la désorganisation de la structure des podocytes, et donc le SNI.

Pour soutenir cela, il faut souligner que des polymorphismes dans les loci HLA DQB1 et DQA1 sont surreprésentés chez les patients ayant un SNCS¹²⁴. Le même locus HLA DQB1 a été identifié comme influençant le taux d'anticorps anti EBNA1 dans une population d'américains mexicains¹²⁵.

Lors de la neutralisation des lymphocytes B par les différents traitements de première et seconde lignes précédemment énumérés, le titre d'anticorps anti EBNA1 serait suffisamment bas pour permettre à la protéine podocytaire atteinte de se restaurer et ainsi reformer un diaphragme de fente fonctionnel. Cette hypothèse expliquerait également que la période de réplétion B suivant le traitement par RTX soit prédictif de rechute¹²⁶.

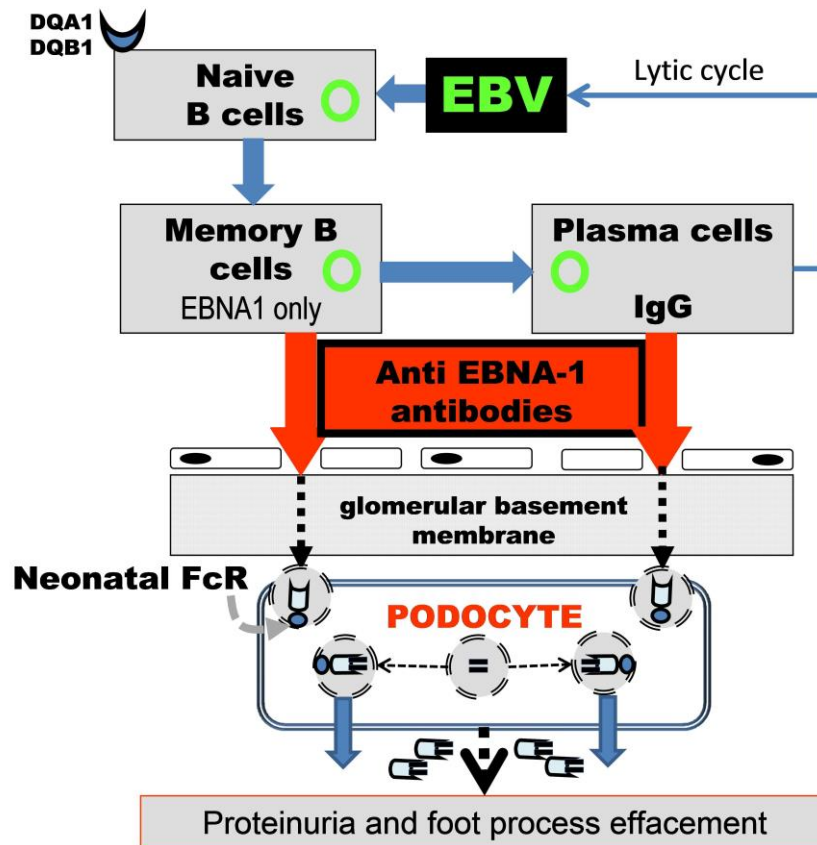


Figure 20 : Modèle de relation entre l'infection latente à EBV et la poussée de SNI
 Reproduit à partir de Dossier et al. Pediatric Research (2016)¹²⁶

III.5. Une podocytopathie

Plusieurs auteurs ont présenté le podocyte comme cible directe des immunosuppresseurs utilisés tels que la ciclosporine, les glucocorticoïdes, ou le RTX. Ainsi, l'effet de ces médicaments ne serait pas dû à l'immunosuppression qu'ils génèrent mais plutôt à la stabilisation de l'architecture complexe du podocyte et du diaphragme de fente.

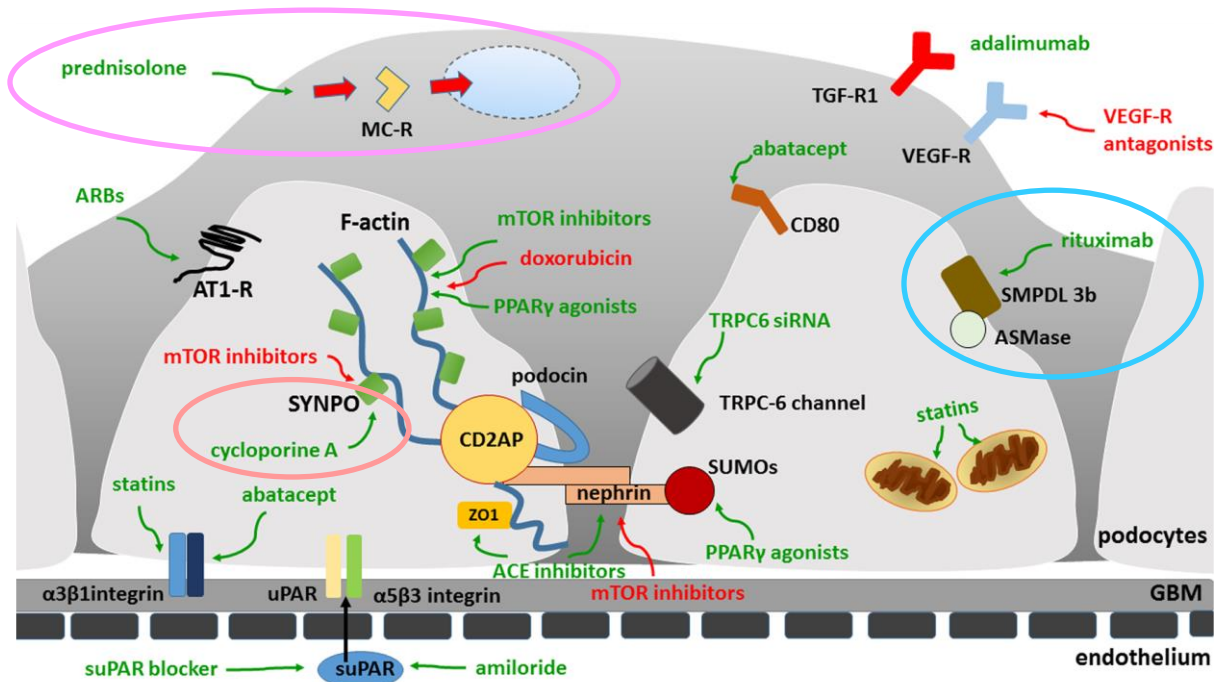


Figure 21 : Les différents médicaments ayant une action directe sur le podocyte
Reproduit à partir de Müller-Deile *et al.* Pediatric Nephrology (2016)¹²⁷

▪ Le Rituximab

Dans son mode d'action, après s'être fixé sur le CD20, le RTX interagit avec la sphigomyelin phosphodiesterase acid-like 3b protein (SMPDL-3b). Cette interaction déclenche les 3 voies impliquées dans la disparition du lymphocyte B, à savoir l'ADCC, la CMC et l'apoptose comme précédemment détaillé. Mais cette cible du RTX, la SMPDL3b, est également exprimée par le podocyte et le lymphocyte Th17¹²⁸.

La liaison du complexe RTX-CD20 avec la SMPDL3b empêcherait le remodelage du cytosquelette d'actine dans le podocyte. Ce phénomène a pu être observé lorsque l'on met des podocytes normaux en présence du sérum de patient ayant un SNI¹²⁹. Si le patient avait reçu du RTX, l'architecture des podocytes était préservée.

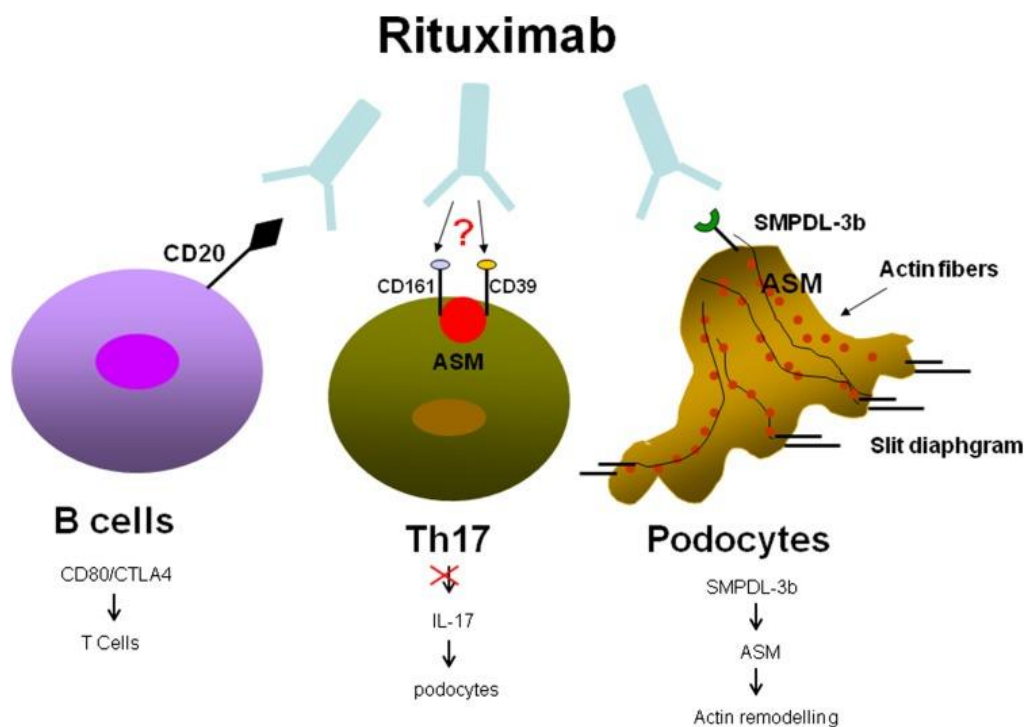


Figure 22 : Proposition du mécanisme d'action du RTX dans le SNI
Reproduit à partir de Ravani *et al.* Clinical Journal of the American Society of Nephrology (2016) ³²

- **La ciclosporine A**

Ce même type d'effet avait déjà été suggéré dans le mécanisme d'action de la ciclosporine qui stabilise le cytosquelette d'actine du podocyte via la synaptopodin¹³⁰. En effet, la ciclosporine, outre son effet immunosuppresseur sur les lymphocytes T, stabilise la synaptopodin, une protéine ayant un rôle dans l'organisation du réseau d'actine du podocyte.

- **Les glucocorticoïdes**

Le récepteur aux glucocorticoïdes a été retrouvé sur les podocytes, au même titre que les cellules de l'immunité. Leur activation par les glucocorticoïdes résulte en un rôle protecteur sur les podocytes via la stabilisation du réseau d'actine¹³¹

Dans les trois premières parties de cette thèse, nous avons mis en évidence le rôle essentiel du RTX dans le traitement du SNI de l'enfant. De par son efficacité, les perspectives sur sa position dans la stratégie thérapeutique du SNI réfractaire pourraient changer prochainement. En effet, s'il est dans la grande majorité des cas bien toléré, il existe des complications sévères, en tête desquelles les infections, favorisées par les neutropénies et hypogammaglobulinémies induites. Si chez l'adulte, la littérature scientifique est suffisamment développée pour permettre une connaissance précise de ces effets secondaires, chez l'enfant le nombre de publications et les faibles effectifs ne fournissent pas à ce jour les données suffisantes, *a fortiori* dans le SNI.

L'objet de cette thèse est de décrire les effets secondaires du RTX dans le SNI de l'enfant et d'en identifier les facteurs de risque. Pour cela, nous avons eu accès à la plus grande cohorte à ce jour, celle de la Société de Néphrologie Pédiatrique avec près de 450 patients. Ce travail sera soumis à publication dans le journal *Kidney International*. Aussi, cette quatrième et dernière partie sera présentée sous forme d'article, et répondra aux recommandations aux auteurs du *Kidney International*.

IV. Safety of rituximab in children treated for Idiopathic Nephrotic Syndrome. A multicentric retrospective study.

Authors

Laliève Fanny¹, Deschenes Georges², Boyer Olivia³, Tellier Stéphanie⁴, Dunand Olivier⁵, Llanas Brigitte⁶, Samaille Charlotte⁷, Novo Robert⁷, Roussey Gwenaelle⁸, Morin Denis⁹, Ichay Lydia⁹, Delbet Jean-Daniel¹⁰, Ulinski Tim¹⁰, Merieau Elodie¹¹, Cloarec Sylvie¹¹, Taque Sophie¹², Cailliez Mathilde¹³, Rousset-Rouvière Caroline¹³, Champion G.¹⁴, Bacchetta Justine¹⁵, Nathanson Sylvie¹⁶, Vrillon Isabelle¹⁷, Terzic Joëlle¹⁸, Zaloszcyc Arianne¹⁸, Bérard Etienne¹⁵, Nobili François¹⁹, Ruin Mahé²⁰, Flodrops H²⁰, Pietrement Christine²¹, Bessenay Lucie²², Bourdat-Michel Guylhène²³, De Parscau Loïc²⁴, Jay Nadine²⁴, Parvex Paloma²⁵, Baudet-Bonneville Valérie²⁶, Djeddi Djamel-Dine²⁷, Brouet Delphine²⁸, Lavocat Marie-Pierre²⁹, Lefranc Violaine³⁰, Louillet Ferialle³¹, Klifa Roman³, Cousin Elie¹², Solntsev Alexandre³², Postil Déborah³², Crépin Sabrina³³, Bahans C.¹, Guigonis, V.¹

Affiliations

- 1 Service de Pédiatrie. Hôpital Mère Enfant, Limoges, France .
- 2 Service de Néphrologie Pédiatrique. Hôpital Robert Debré, APHP, Paris, France.
- 3 Service de Néphrologie Pédiatrique. Hôpital Necker, APHP, Paris, France.
- 4 Service de Néphrologie Pédiatrique. Hôpital Purpan, Toulouse, France.
- 5 Service de Néphrologie pédiatrique. CHU La Réunion, France
- 6 Service de Néphrologie Pédiatrique. CHU de Bordeaux, Bordeaux, France.
- 7 Service de Néphrologie Pédiatrique. CHU Jeanne de Flandres, Lille, France.
- 8 Service de Néphrologie Pédiatrique. CHU de Nantes, Nantes, France.
- 9 Service de Néphrologie Pédiatrique. CHU de Montpellier, Montpellier, France.
- 10 Service de Néphrologie Pédiatrique. Hôpital Armand Trousseau, APHP, Paris, France.
- 11 Service de Néphrologie Pédiatrique. CHRU Bretonneau, Tours, France.
- 12 Service de Néphrologie Pédiatrique. CHRU de Rennes, Rennes, France.
- 13 Service de Néphrologie Pédiatrique. CHU de la Timone, Marseille, France.
- 14 Service de Pédiatrie, CHU d'Angers, Angers, France.
- 15 Service de Néphrologie Pédiatrique. Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon, France.
- 16 Service de Pédiatrie. CH de Versailles, Versailles, France.
- 17 Service de Néphrologie Pédiatrique. CHRU de Nancy Brabois, Nancy, France.
- 18 Service de Néphrologie Pédiatrique. Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France.
- 19 Service de Néphrologie Pédiatrique. CHRU de Besançon, Besançon, France.
- 20 Service de Néphrologie Pédiatrique. CHU de Saint-Pierre, La Réunion, France.
- 21 Service de Néphrologie Pédiatrique. CHU de Reims, Reims, France.
- 22 Service de Néphrologie Pédiatrique. Hôpital d'Estaing, Clermont-Ferrand, France.
- 23 Service de Néphrologie Pédiatrique. CHU Grenoble, Grenoble, France.
- 24 Service de Néphrologie Pédiatrique. Hôpital Morvan, Brest, France.
- 25 Service de Néphrologie Pédiatrique. Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse.
- 26 Service de Pédiatrie. CH de Cholet, Cholet, France.
- 27 Service de Pédiatrie. CHU Amiens-Picardie, Amiens, France.
- 28 Service de Néphrologie Pédiatrique. CH Bretagne-Sud, Lorient, France.
- 29 Service de Néphrologie Pédiatrique. CHU Saint-Etienne, Saint-Etienne, France.
- 30 Service de Pédiatrie. CHU de Poitier, Poitier, France.
- 31 Service de Pédiatrie. Hôpital Charles-Nicole, Rouen, France.

32 CIC 1435, CHU de Limoges, Limoges, France.

33 Centre régional de Pharmacovigilance, CHU Limoges, Limoges, France.

Correspondance : lalieve.fanny@gmail.com, vincent.guigonis@unilim.fr

Abstract

Introduction. Rituximab (RTX) is an effective treatment of the severe idiopathic nephrotic syndrome (INS) in children. Nevertheless, its position in the therapeutic strategy remains discussed considering the few safety data available in this use. Methods. Adverse events (AE) of RTX were collected from medical records of patients treated for INS among the Société de Néphrologie Pédiatrique. Severe AE were defined as any life-threatening event, hospitalization, sequel or interruption of RTX therapy. Results. 445 cases were collected within 32 centers, treated from May 2005 to December 2016. The mean age at diagnosis was 4.7 years. The mean length of the disease at the initiation of RTX was 7.1 years. The mean duration of follow-up from the first infusion of RTX was 3.2 years. 25 immediate AE were reported in 23 patients (5.1%). 77 late AE were reported in 61 patients (13.7%) (neutropenias and infections = 48). Late AE occurrence was associated with an age under 5 years, more numerous infusions, a longer length of B cell depletion, and a concomitant use of Cyclosporin. Conclusion. RTX keeps a safe profile, with at most 18.4% among the 445 patients experiencing severe AE (only 7 had serious consequences at last follow-up). Nevertheless, particular attention should be taken when exceeding 3 infusions of RTX, all-the-more for children under 5 years old.

Keywords : Idiopathic nephrotic syndrome, Rituximab, Adverse events

IV.1. Introduction

Rituximab (RTX) has recently been recognized as a therapeutic option for children suffering from idiopathic nephrotic syndrome (INS). Historically, this anti-CD20 agent was developed as a treatment for lymphomas. More recently, its use has been extended to the dysimmune diseases in general (such as rheumatoid arthritis), and more particularly INS. Indeed, during the past decade, it has been increasingly used for steroid-dependent INS (essentially in order to maintain remission in multidrug dependent cases), and its efficacy has been recently validated in controlled trials^{47,48,108}. RTX is now commonly used as a steroid or anticalcineurin-sparing agent in this indication²³.

Obviously, RTX has modified the therapeutic strategy for INS. However, one must keep in mind that, considering its powerful immunosuppressive action, the use of RTX is not without risk. Therefore, any decision to treat a patient, for INS, with RTX should be based on a reliable benefit-risk equation, which is not available so far.

Indeed, when considering RTX adverse effects, most of the available data concern adults treated for other diseases such as lymphomas and rheumatoid arthritis^{51,52}. The most frequent adverse effects reported in these conditions are infections, leucopenia, pulmonary or gastrointestinal complications. Yet, these data can hardly be extrapolated to children treated for INS. Concerning the pediatric population with INS, several authors have reported adverse events, from inoffensive rash during administration⁴⁰ to lethal pulmonary fibrosis¹³². Nevertheless, to date, most of these adverse effects have been published as case reports^{105,113,115–117,132} or as secondary objectives of retrospective studies^{40–42,45,46,48,50,55,106–109}. Only two pediatric monocentric cohort-based studies have been published so far. These studies reported that leucopenia and infections were the most frequent adverse effects encountered but with a low incidence (8 and 7%)^{103,104}. Nevertheless, conclusions from Fujinaga *et al.* study remain limited considering the short follow-up (during the B cell depletion or 6 months after RTX) and limited number of patients included (n=60). The recent study by Bonanni *et al.* provides more consistent data about 130 patients with a median follow-up of 2.6 years.

In order to provide comprehensive data about the safety of RTX in INS in children, and help therapeutic decision, we performed a retrospective multicenter large scale study. The main objective was to collect the severe and significant adverse events occurring in all patients treated with RTX for INS within the Société de Néphrologie Pédiatrique (SNP) network. The secondary objectives were to identify the risk factors associated with these adverse effects.

IV.2. Method

Participating centers

All centers from the SNP network were invited to participate to this retrospective study. Twenty three centers (out of 24) finally participated, corresponding to all centers in France except one, with one additional center (Geneva).

Population

To be included, patients had to be (i) treated in the participating centers with at least one infusion of RTX for INS on native kidney, from May 2005 (first use of RTX for this condition in the participating centers) to December 2016 and (ii) aged less than 18 years at diagnosis. Eligible patients were identified from either electronic database or personal custom lists depending on the center.

Study design – Data collection

An online form was filled for each patient. Based on medical records, data were collected about severe and significant adverse events that had occurred in included patients, independently of attributability. To be eligible, events had to happen between the first infusion of RTX and the last follow up. Severe or significant adverse events were defined as follow: any event that led to (i) death or a vital risk, (ii) an hospitalization or a prolongation of hospitalization, (iii) the occurrence of sequelae or (iiii) the interruption of RTX therapy. Adverse events that had occurred during and after infusions (< 24h) were recorded separately as “immediate adverse events” (IAE), other were considered as “late adverse events” (LAE).

In order to evaluate factors associated with these adverse events, the following data were collected as well: age at diagnosis and at first infusion, disease duration, type of INS, associated immunosuppressive treatments (before, at first RTX infusion and at last follow-up), use of premedication, prophylactic antibiotic treatment, intravenous immunoglobulins, doses and dates of RTX infusion, length of B cell depletion. Date of adverse effects were also recorded as well as INS status (relapse or remission), and serum immunoglobulins levels (IgG and M, if available) at the time of adverse effects.

After data extraction, clinicians were contacted in case of missing or incoherent data. If the precisions needed for the primary end point were unavailable, the patient was secondarily excluded.

Statistical analysis

Clinical or laboratory data are expressed as means \pm standard deviation (SD), or medians \pm interquartile range (IQR) and frequencies or percentages as appropriate. The Shapiro-Wilk method was used to check the normal distribution of quantitative variables. Categorical variables comparisons were achieved by Chi-square test or Fisher's exact test according to theoretical effectiveness and the tests' condition of use. Quantitative variables' distributions were compared by Man et Whitney's non parametric tests for unpaired series if variables did not follow a normal distribution. We conducted an univariate analysis followed by a multivariate analysis to draw the profile of patient presenting with a late adverse event. To get into the multivariate analysis, variables had to present with a significative degree ≤ 0.2 . Multivariate model was simplified following the step down method. Relevant interactions between variables of the final model were searched and an adjusted model on the "treatment by Cyclosporin A" variable was achieved. A Kaplan-Meier analysis was performed for the end point of LAE. Significative threshold for the whole statistical analysis was 0.05. Statistical analysis were performed using SAS 9.1.3 software (SAS Institute, Cary, USA).

IV.3. Results

A total number of 473 forms were filled online. Twenty-eight were excluded due to incorrect or incomplete data for evaluation criteria as described in the flow-chart (figure 23).

This study included 445 INS patients treated by RTX, between May 2005 and December 2016.

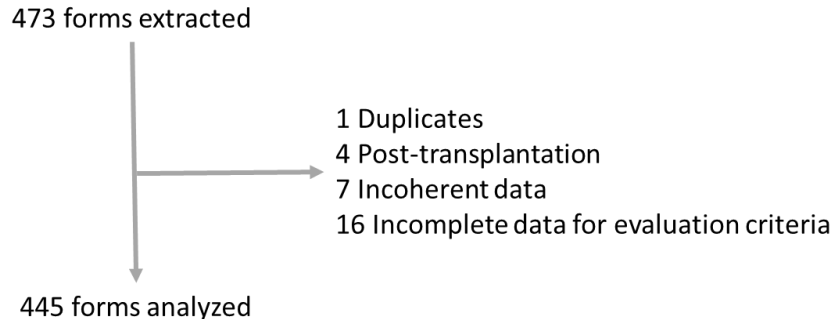


Figure 23 : Flow chart

IV.3.1. Patient characteristics

Patients were treated for a Steroid Dependent Nephrotic Syndrome (SDNS) or Steroid Resistant Nephrotic Syndrome (SRNS) in 81.8% and 17.6% of cases, respectively. Among SRNS patients, 11 cases were both resistant to steroids and anticalcineurin. The mean age at diagnosis of INS was 4.7 years. The mean duration of the disease before initiating RTX was 7.1 years. The mean age at the first infusion of RTX was 11.8 years. The mean duration of follow-up was 3.2 and 1.7 years from the time of the first and the last infusion, respectively (table 5).

Thirty-five percent of patients had an ongoing B cell depletion at the time of the last follow-up. Concerning patients with normal B cell count at the end of the study, the mean follow-up between B cell recovery and last follow-up was 1.9 years.

Tableau 5 : Main patient characteristics

	Missing data	(n=445)
General		
Sex F/M	0	158/287
Age at diagnostic of INS (years)	0	4.7 ± 3.4 [0.8-16.3]
Age at initiation of RTX	0	11.8 ± 4.0 [2.5-21.8]
Duration of disease before RTX	0	7.1 ± 4.5 [0-18.6]
Mean duration of follow-up after first RTX infusion	0	3.2 ± 2.3 [0-11.2]
Mean duration of follow-up after last RTX infusion	1	1.7 ± 1.8 [0-8.7]
Type of INS		
SDNS		364 (81.8)
SRNS, Cyclosporin A sensitive		67 (15.1)
SRNS, Cyclosporin A resistant		11 (2.5)
B cell count		
Ongoing B cell depletion at last follow-up		155 (34.8)
Mean duration of follow-up after B cell recovery (n=284)		1.9 ± 1.7 [0-8.1]

Data are presented as mean ± SD [min-max] or number (%)

IV.3.2. Treatment characteristics

Before introduction of RTX, 100% of patients had received corticosteroids. Ninety-eight percent had received at least one second line treatment and 81% more than one second line treatment. Calcineurin inhibitors were used in 71% of patients. The use of other immunosuppressive agents is detailed in table 6.

At time of the first RTX infusion, 88.7% of patients were still receiving corticosteroids, and 402 patients (89%) were also receiving another immunosuppressive agent.

At last follow-up, 52% patients were free of any immunosuppressive treatments, among them 71% had a normal B cell count.

Tableau 6 : Treatment characteristics

	Missing data	Previous to RTX	Concomitant with RTX	At the last follow-up
	0			
Corticosteroid		100 (445)	88.9 (400)	30 (137)
Mycophenolate Mofetil		74.5 (332)	45.2 (201)	18.8 (85)
Cyclosporin A		71.7 (319)	46.1 (205)	7 (33)
Tacrolimus		33 (147)	27.2 (121)	13 (58)
Levamisole		28 (129)	3.6 (16)	1 (5)
Cyclophosphamide		28.5 (127)	0,7 (3)	0.4 (2)
Immunoabsorption		0,9 (4)	1.3 (6)	
Chloraminophene		1,6 (7)		
Caryolysine		0,7 (3)		
Anti IL6 humanized antibody		0,2 (1)		
Azathioprine		0,2 (1)		

Data are presented as % (n)

The mean number of infusion per patient was 4.1, corresponding to a mean cumulated dose of 1481 mg/m² per patient. Most patient received 375 mg/m² per infusion. The mean length of B cell depletion per patient was 1.3 year (table 7).

Tableau 7 : RTX administration characteristics

Administration of RTX	Missing data	
Number of infusion per patient	3	4.1 ± 2.8 [1-18]
Cumulative dose per patient (mg/m ²)	27	1481 ± 1030 [100-8175]
B cell depletion		
Length per patient (years)	2	1,34 ±1.3 [0-8.7]

Data are presented as mean ± SD [min-max] or number (%)

IV.3.3. Severe immediate adverse events (IAE)

Twenty-five severe IAE were reported in 23 patients (5.2%). The spectrum of these events is detailed in table 8. Two unexpected infections occurred during the infusion, one patient carrying a central catheter had a septic shock, and one had a multiresistant *Enterobacter Cloacae* bacteremia without reported risk factor. One patient experienced a neurologic somatic symptom disorder which was considered as a psychiatric disorder.

Fifty-two percent of the IAE occurred during the first infusion of RTX. No patient experienced an IAE after the 6th infusion of RTX, knowing that only 59 patients had seven infusions or more.

Tableau 8 : Description of the IAE according to the MedDRA classification (soc)

(n=25)	IAE
Immune system disorders	9 (36)
▪ Cytokine release syndrome (n=5)	
▪ Immediate hypersensitivity (n=4)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (16)
▪ Bronchospasm (n=4)	
Vascular disorders	3 (12)
▪ Hypotensive episode (n=2)	
▪ Hypertensive episode (n=1)	
Cardiac disorders	2 (8)
▪ Atrial fibrillation	
▪ Tachycardia paroxysmal	
Infections and infestations	2 (8)
▪ Bacteremia	
▪ Septic shock	
Nervous system disorders	2 (8)
▪ Dizziness	
▪ Cephalalgia	
General disorders and administration site condition	1 (4)
▪ Malaise	
Psychiatric disorders	1 (4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (4)
▪ Urticaria	

Data are expressed as n(%)

Among the 25 IAE, one led to a life-threatening event (septic shock), one led to persistent invalidity (high blood pressure). Ninety-two percent of the IAE were solved without consequences whereas 2 remained unsolved at the date of the last follow-up as detailed in table 9.

Tableau 9 : Severity and evolution of the IAE

Severity	IAE
Hospitalization	17 (68)
Stop or modification of RTX therapy	10 (40)
Disability	1 (4)
- High blood pressure	
Life-threatening event	1 (4)
- Septic shock	
Evolution	
Solved without consequences	23 (92)
Unsolved or solved with consequences	2 (8)
- Cephalalgia	
- High blood pressure	

Data are expressed as n(%)

IV.3.4. Comparison of the main characteristics between patients according to severe IAE occurrence.

There were no significant differences between groups (with or without IAE) according to demographic characteristics, type of INS or immunosuppressive treatment used (table 10) .

Tableau 10 : Comparison of the main characteristics between with and without IAE

	Missing data	IAE (n=23)	No IAE (n=422)	<i>p</i>
General				
Sex F/M	0	11/12	147/275	0.2048
Age at the diagnostic of INS (years)		5.2 ± 3.3 [1.8-14.8]	4.7 ± 3.5 [0.8-16.3]	0.2911
Age at the initiation of RTX		11.2 ± 3.8 [5-17.9]	11.8 ± 4.1 [2.5-21.8]	0.4542
Length of the disease before RTX		6 ± 4.3 [0.3-15.9]	7.1 ± 4.5 [0-18,6]	0.2248
Type of INS				
	3			
Steroid dependent		16 (70)	348 (82.5)	
SRNS, Cyclosporin A sensitive		5 (22)	62 (14.7)	
SRNS, Cyclosporin A resistant		2 (8)	9 (2.1)	
Previous immunosuppressive agent				
	0			
Tacrolimus		9 (39)	138 (32.7)	0.5232
MMF		15 (65.2)	317 (75.1)	0.2881
Cyclosporin A		17 (73.9)	302 (71.6)	0.8076
Cyclophosphamide		7 (30.4)	120 (28.4)	0.8362
Levamisole		4 (17.4)	123 (29.2)	0.2241
Others		0	14 (3.3)	
Concomitant treatment				
	0			
Corticosteroid		19 (82.6)	381 (90.3)	0.2344
Tacrolimus		5 (21.7)	116 (27.5)	0.5462
MMF		10 (43.5)	191 (42.3)	0.8672
Cyclosporin A		13 (56.5)	192 (45.5)	0.3016
Cyclophosphamide		0	3 (0.7)	0.6849
Levamisole		2 (8.7)	14 (3.3)	0.1773
Immunoabsorption		0	6 (1.5)	
Premedication				
	1			
Steroid		17 (73.9)	350 (83.1)	0.2553
Anti-H1		19 (82.6)	347 (82.4)	0.9818

Data are presented as mean ± SD [min-max] or n (%)

IV.3.5. Severe Late adverse events

Seventy-seven LAE were reported in 61 patients (13.7%). In 17.8% of cases, LAE was associated with a relapse of INS. The spectrum of these LAE is detailed in table 11.

Tableau 11 : Description of the LAE according to the MedDRA classification (soc)

(n=77)	LAE
Infections and infestations	29 (37.7)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pulmonary <ul style="list-style-type: none"> Bacterial pneumonitis (n=8) Pneumocystis (n=2) Flu (n=1) ▪ Digestive <ul style="list-style-type: none"> Gastroenteritis (n=5) Ileitis (n=1) Cryptosporidiosis (n=1) ▪ Cutaneous <ul style="list-style-type: none"> Erysipelas (n=2) Dermo-hypodermatitis (n=1) Varicella (n=1) ▪ Meningitis (n=2) ▪ Viral myocarditis (n=1) ▪ Bacteremia (n=1) ▪ Ophthalmic Zona (n=1) ▪ Lymph node abscess (n=1) ▪ Mycobacteria colonization (n=1) 	
Neutropenia	19 (24.7)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agranulocytosis (n=9) ▪ Late Onset Neutropenia (n=10) 	
Gastrointestinal disorders	8 (10.4)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abdominal pain (n=4) ▪ Ileitis (n=1) ▪ Intestinal transit disorders (n=3) 	
Hepatobiliary disorders	4 (5.2)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatic cytolysis (n=2) ▪ Gallbladder stone (n=1) ▪ Auto-immune hepatitis (n=1) 	
Nervous system disorders	4 (5.2)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Headaches ▪ Intracranial hypertension ▪ Posterior reversible encephalopathy syndrome ▪ Vasomotor instability 	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (3.9)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arthritis ▪ Osteonecrosis ▪ Back pain 	

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (2.6)
▪ RALI	
▪ Pulmonary embolism	
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.3)
▪ Hypogammaglobulinemia	
Immune system disorders	1 (1.3)
▪ RISS	
Psychiatric disorders	1 (1.3)
▪ Somatic disorder	
Renal and urinary disorders	1 (1.3)
▪ Bactrim associated nephritis	
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.3)
▪ Toxiderma	
Vascular disorders	1 (1.3)
▪ High blood pressure	
General disorders and administration site conditions	2 (2.6)

Data are expressed as n(%)

56% of patients who experienced LAE presented with hypogammaglobulinemia in IgG, and 61% in IgM (data missing for 33 LAE).

The mean interval between the first infusion of RTX and the first adverse event was 1.4 ± 1.5 year, and the median was 1 ± 1.6 year. Nine LAE occurred more than one year after the last RTX infusion, among them 5 were infectious complications. A Kaplan-Meier analysis was performed for the end point of LAE (figure 24).

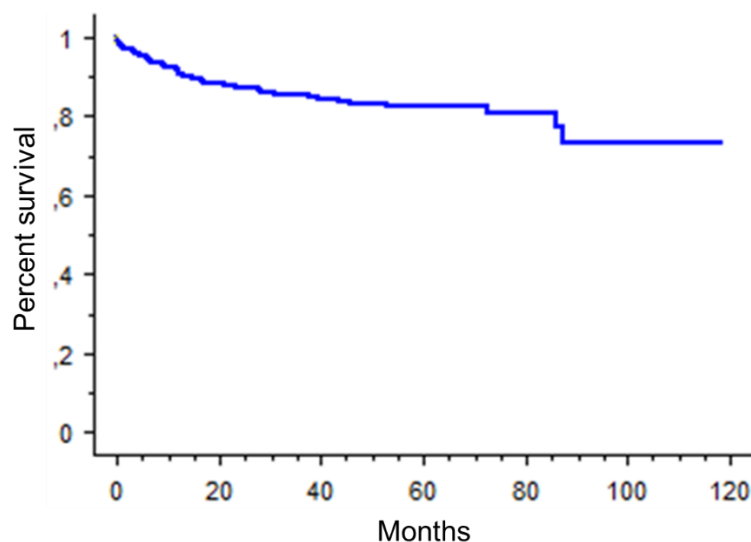


Figure 24 : Kaplan-Meier survival analysis without LAE

One adverse event was lethal (RALI), two were life-threatening (a viral myocarditis requiring a transplantation and a PRES syndrome).

Eleven (14.3%) remained unsolved at the date of the last-follow-up whereas 65 were solved without sequelae (84.4%), as described in table 12.

Tableau 12 : Severity and evolution of the LAE

Severity	LAE
Hospitalization	68 (88.3)
Stop or modification of RTX therapy	9 (11.7)
Disability	2 (2.6)
- Viral myocarditis requiring transplantation	
- Pneumocystis	
Life-threatening event	2 (2.6)
- Viral myocarditis requiring transplantation	
- PRES syndrome	
Death	1 (1.3)
- RALI	
Evolution	
Solved	65 (84.4)
Unsolved or solved with sequelae	11 (14.3)
- Hepatic cytolysis	
- Autoimmune hepatitis	
- Viral myocarditis	
- Pseudomonas bronchitis	
- Lymph node abscess	
- Hypertension arterial	
- Polyarthrititis	
- Migraine	
- Neisseria meningitidis	
- Infectious pneumonitis (n=2)	
Deceased	1 (1.3)
- RALI	

Data are expressed in n(%)

IV.3.6. Comparison of the main characteristics between patients according to severe LAE occurrence.

By univariate analysis, patients who experienced LAE were significantly younger at the initiation of RTX. Patients who had received tacrolimus previously than the initiation of RTX or concomitantly had significantly less LAE. Patients who had received Cyclosporin A concomitantly had significantly more LAE.

The occurrence of the LAE is associated with the following RTX administration characteristics : a higher cumulative dose, a higher number of infusion, a longer B cell depletion cumulative period. Patients who experienced LAE received more frequently IV immunoglobulins in association with RTX therapy.

There were no significant differences between patients for the other parameters analyzed (Table 13).

Tableau 13 : Comparison of the main characteristics between patients for the occurrence of LAE

	Missing data	LAE (n=61)	No LAE (n=384)	<i>p</i>
General				
Sex F/M	0	18/43	140/244	0.2920
Mean age at the diagnosis of INS (years)		3.9 ± 2.4 [0.9-12.3]	4.8 ± 3.6 [0.8-16.3]	0.1353
Mean length of the disease before RTX		6.5 ± 4.6 [0.3-18.2]	7.2 ± 4.5 [0-18,6]	0.2586
Mean age at the initiation of RTX		10.4 ± 4.4 [2,5-20,1]	12 ± 3.9 [3.2-21.8]	0.0051*
Type of INS				
	3			
Steroid dependent		47 (77)	317 (82.6)	
SRNS, Cyclosporin A sensitive		14 (23)	53 (13.8)	
SRNS, Cyclosporin A resistant		0	11 (2.9)	
Previous immunosuppressive agent				
	0			
Tacrolimus		11 (18)	136 (35.4)	0.0073*
MMF		45 (73.8)	287 (74.7)	0.8717
Cyclosporin A		50 (82)	269 (70)	0.0550
Cyclophosphamide		15 (24.6)	112 (29.2)	0.4622
Levamisole		16 (26.3)	111 (28.9)	0.6672
Others		0	16 (3.7)	
Concomitant treatment				
	0			
Corticosteroid		55 (90.2)	345 (89.8)	0.9386
Tacrolimus		9 (14.8)	112 (29.2)	0.0188*
MMF		26 (42.6)	175 (45.6)	0.6671
Cyclosporin A		37 (60.7)	168 (43.8)	0.0139*
Cyclophosphamide		0	3 (0.8)	0.4885
Levamisole		3 (4.9)	13 (3.4)	0.5503
Immunoabsorption		1 (2)	5 (1.3)	

Administration of RTX				
Number of infusion by patient	3			
Mean (SD)		5.3 ± 3.1 [1-16]	3,9 ± 2.7 [1-18]	0.0001*
Median (IQR)		6 ± 3	3 ± 4	0.0001*
Cumulative dose by patient (mg/m ²)	27			
Mean (SD)		1937 ± 1136	1410 ± 996	<0.0001*
Median (IQR)		1687 ± 1125	1125 ± 1125	< 0.0001*
B cell depletion				
Mean (years)	2	1,62 ± 1.39 [0- 8.1]	1.29 ± 1.31 [0 -8.7]	0.0162*
Median (years)		1.3 ± 1.46	0.81 ± 1.38	0.0162*
≤ 6 months		13 (21.3)	155 (40.6)	0.0040*
> 6 months		48 (78.7)	227 (59.4)	
Prophylaxis by Sulfamethoxazole	3	53 (86.9)	293 (76.3)	0.0693
Use of IV Ig	3	30 (49.2)	124 (32.3)	0.0114*

Data are presented as mean ± SD [min-max], or medians ± IQR or n (%)

- Univariate analysis (Supplementary material)

Table 15 : Univariate analysis for LAE

General	OR	IC95% OR	<i>p</i>
Sex M	1.37	0.76-2.47	0.2934
Age at the diagnostic of INS	0.91	0.83-1	0.0520
Age at the initiation of RTX [0-21]	0.91	0.85-0.97	0.0056*
Age at the initiation of RTX (ref [15])			
[0-5[6.04	2.02-18.08	0.0013*
[5-10[1.47	0.65-3.33	0.3574
[10-15[2.48	1.1-5.62	0.0292*
Length of the disease before RTX	0.97	0.91-1.03	0.3133
Previous immunosuppressive agent			
Tacrolimus	0.4	0.2-0.8	0.0090*
MMF	0.95	0.51-1.76	0.8717
Cyclosporine A	1.94	0.98-3.87	0.0585
Cyclophosphamide	0.79	0.42-1.48	0.4629
Lévamisole	0.87	0.47-1.61	0.6673
Concomitant treatment			
Corticosteroid	1.04	0.42-2.56	0.9386
Tacrolimus	0.42	0.2-0.88	0.0219*
MMF	0.89	0.51-1.53	0.6673
Cyclosporin A	1.98	1.14-3.44	0.0151*
Levamisole	1.48	0.41-5.34	0.5527
Length of B cell depletion			
Whole	1.17	0.98-1.41	0.0790
> 6 months	2.52	1.32-4.81	0.0050*
>12 months	2.05	1.18-3.59	0.0108*
Prophylaxis by Sulfamethoxazole	1.99	0.91-4.34	0.0841
Use of IV Ig	2.01	1.16-3.46	0.0124*

- Multivariate analysis for LAE

In a multivariate analysis, adjusted on Cyclosporin A use, a B cell depletion longer than 6 months remains a risk factor to experience a LAE, as well as a number of infusions beyond 3 and an age under 10.

Table 16 : Multivariate analysis for LAE

	OR	IC95% OR	p
Length of B cell depletion (ref ≤ 6months)			
> 6 months	2.14	1.04-4.38	<0.0001*
Age at the initiation of RTX (ref [15[)			
[0-5[8.29	2.57-26.77	0.0004*
[5-10[2.98	1.28-6.93	0.0113*
[10-15[1.57	0.68-3.68	0.2934
Number of infusions (ref ≤3)			
>3	2.36	1.22-4.56	0.0103*

Adjusted on : treatment by Cyclosporin A concomitantly with the first infusion of RTX

IV.3.7. Comparison of the main characteristics between patients according to the occurrence of infections or neutropenia

We have compared specifically patients who experienced an infection or a neutropenia with patients who had no LAE. Characteristics were similar to those of the whole group of LAE patients except for IV Ig administration (Data not shown).

Discussion

In the presented cohort of children treated by RTX for a refractory INS, which is the largest to date, we reported IAE and LAE in 5.1% and 13.7% of patients respectively. Thus, 18.4% of patients experienced a severe AE. Among them, only 3% patients presented consequences of these adverse events at the last follow-up, and one patient died.

The incidence of IAE seems less important than in previous studies, where about 20% of IAE is found^{45,54,72} in adults or in children. This difference could be explained by the restrained selection criteria in our study, where only the severe adverse effects are retained. Half of the IAE occurred during the first infusion of RTX. Except for 4 (1 high blood pressure, 2 infectious episodes and 1 psychosomatic disorder), most of IAE were a part of, or a complete syndrome of cytokine release or immediate hypersensitivity. Even if fulfilling our severity criteria (hospitalization or modification of RTX strategy), the impact of most of these adverse effects can be considered as moderate as it induced no consequence (92%). No particularity was found in the group of patients who experienced IAE in comparison with the rest of the cohort.

As expected, infectious complications and neutropenia predominate with more than 50% of the LAE (7.5% of patients), which is consistent with complication rates found in other indications in adults or in children. Indeed, severe infections are the most frequent complication found in the literature from 5%^{52,61} for auto-immune diseases to 17%⁶⁰ in malignant disorders in adults. The infections reported in our cohort were pulmonary, digestive and cutaneous by order of incidence. Less frequently, we report here 2 cases of meningitis and 1 viral myocarditis which lead to a heart transplant and already reported by Sellier-Leclerc *et al.*¹⁰⁵ No JC virus infection was reported in these 445 patients.

Neutropenia represented 25% of the LAE with half of late onset neutropenia (2.2% of patients). A recent monocentric study by Fujinaga *et al.* found an incidence of LON of 5%, with a benign course¹⁰³, whereas in a multicentric study Kamei *et al.* reported up to 10% LON inducing in most cases an hospitalization¹¹⁰. The lower incidence of LON in our study could be explained by the fact that only the severe events were reported, supposing that non hospitalized neutropenia were not reported.

Hypogammaglobulinemia is a known side effect of RTX, all the more in INS where hypogammaglobulinemia is frequently seen even before the use of RTX^{103,111}. In our study, no patient presented with a severe hypogammaglobulinemia, but half of patients with other LAE had a concomitant asymptomatic hypogammaglobulinemia. Nevertheless, we cannot estimate the rate of hypogammaglobulinemia in our cohort as the level of immunoglobulin was collected only in case of LAE. Status before RTX is not available either, whereas pre-existing hypogammaglobulinemia has been linked with an increased risk after RTX¹¹¹.

We report 1 case of RALI which lead to death, already reported by Chaumais *et al.*¹¹⁴ Bonanni *et al.* reported 3 other cases of RALI concerning pediatric INS, with a benign course and one was reported in a child treated for a post-transplantation INS recurrence⁹⁵. This rare but often severe complication is mostly reported in adults treated for malignant disorder.

Only 1 case of RISS was reported in our study which makes sense as most RISS happen in case of auto-immune diseases. In Bonanni *et al.* study, 6 cases of RISS were reported in patients treated by RTX, whereas no case was reported with OFA. The authors explained this difference of occurrence by the chimeric structure of RTX, as compared with a fully humanized antibody.

In univariate analysis, we found that the patients who experienced LAE were younger at the initiation of RTX and that B cell depletion was longer which goes along with the fact that they received more RTX. We did not find a significant association for the administration of an immunosuppressive agent, except for Cyclosporine A concomitantly with RTX administration. In multivariate analysis, this profile of patient remains statistically associated with the occurrence of LAE.

So far, only two monocentric retrospective studies have specifically analyzed RTX-related adverse events^{103,104}. The presented study provides data about a large multicentric cohort of 445 children with a significant duration of follow-up (3.2 years), whereas previously cited studies suffer from a limited number of patients (60 and 130 patients respectively) and a shorter-follow-up (6 months and 2.6 years respectively).

Its retrospective design is a limitation of our study. Nevertheless, the fact that we collected data about the severe adverse events limited the recall bias, as an ordinary event would have drawn attention of the clinician. All-the-more, these events, as hospitalization, or modification of treatment, would have necessarily appeared on medical records. In the worst case, adverse events rate would be lower as patients without adverse events could have been forgotten by the clinician. In addition, even if not exhaustive, almost all centers within the SNP participated which make this cohort representative of children with refractive INS by RTX, at least in France.

As a whole, we found that RTX keeps a safe profile in the treatment of pediatric INS as more than 80% of patients experienced no severe adverse event. However, 14% severe late adverse event is not anodyne and should weight in the benefit risk balance. Particular attention should be taken when exceeding 3 infusions of RTX, all-the-more for children under 5 years old as the risk to experience a severe LAE is multiplied by 8 when compared with adolescents. Indeed, the older the child is, the less the risk of LAE seems important. In the same way, a concomitant treatment by Cyclosporin A was associated with an increased risk whereas Tacrolimus not. Therefore, when considering infusions of RTX for INS, tacrolimus could be a better option than cyclosporine when a calcineurin inhibitor is necessary as an initial association with RTX. Nevertheless, further specific studies are necessary to confirm this hypothesis.

These findings question the position of RTX therapy within the strategy of INS treatment in children. Calcineurin inhibitors provide up to 30% of nephrotoxicity beyond 3 years of therapy¹³⁶, leading to a limitation of its use despite its efficacy. On the other hand, although less effective than calcineurin inhibitors, MMF remains an attractive therapy considering its lack of nephrotoxic and its mild and reversible related adverse events^{137–139}. When taking in consideration all these data, we can propose to position RTX after MMF

and before calcineurin inhibitors. Such a strategy could be beneficial to patients with failure of MMF while avoiding calcineurin inhibitors side effects.

Besides, OFA, a fully humanized anti-CD20 antibody has recently been developed to improve the tolerance of anti-CD20 therapy as compared with chimeric antibody. Surprisingly, OFA therapy was associated with a higher rate of infusion related adverse events than with RTX in pediatric INS in a recent study¹⁰⁴. These findings consolidate RTX in its major position in the strategy for INS treatment.

Références bibliographiques

1. Collège national universitaire des enseignants de néphrologie. Protéinurie et syndromes néphrotiques.
2. Beck, L. H. *et al.* M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **361**, 11–21 (2009).
3. Lombel, R. M. *et al.* Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr. Nephrol.* **28**, 409–414 (2013).
4. Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins pour une Maladie Rare. Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'Enfant. (2016).
5. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. (1978).
6. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of nephrotic syndrome in children - *UpToDate.* (2018)
7. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J. Pediatr.* **98**, 561–564 (1981).
8. Couderc, A. *et al.* Treatments of steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Arch. Pediatr.* **12**, 1312-1320 (2017).
9. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.* **20**, 765—771 (1981).
10. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatrics* **73**, 497–501 (1984).

11. Agarwal, N. *et al.* Acute renal failure in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* **18**, 1289–1292 (2003).
12. Yamauchi, H. & Hopper, J. Hypovolemic shock and hypotension as a complication in the nephrotic syndrome. Report of ten cases. *Ann. Intern. Med.* **60**, 242–254 (1964).
13. Kerlin, B. A. *et al.* Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J. Pediatr.* **155**, 105–110, 110.e1 (2009).
14. Alwadhi, R. K. *et al.* Clinical profile of children with nephrotic syndrome not on glucocorticoid therapy, but presenting with infection. *J. Paediatr. Child Health* **40**, 28–32 (2004).
15. Tarshish, P. *et al.* Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 769–776 (1997).
16. Baines, R. J. & Brunskill, N. J. Tubular toxicity of proteinuria. *Nat. Rev. Nephrol.* **7**, 177–180 (2011).
17. Emma, F. *et al.* Long-term linear growth of children with severe steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **18**, 783–788 (2003).
18. Ng, J. S. *et al.* Ocular complications of paediatric patients with nephrotic syndrome. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* **29**, 239–243 (2001).
19. Hahn, D., Hodson, E. M., Willis, N. S. & Craig, J. C. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD001533 (2015).
20. Pravitsitthikul, N. *et al.* Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. in *Cochrane Database of Syst. Rev.* (2013).
21. Ponticelli, C. *et al.* Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* **8**, 1326–1332 (1993).

22. Boyer, O. *et al.* Short- and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* **23**, 575–580 (2008).
23. Lombel, R. M. *et al.* Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr. Nephrol.* **28**, 415–426 (2013).
24. Abrantes, M. M. *et al.* Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr. Nephrol.* **21**, 1003–1012 (2006).
25. Gipson, D. S. *et al.* Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr. Nephrol.* **21**, 344–349 (2006).
26. Sadowski, C. E. *et al.* A Single-Gene Cause in 29.5% of Cases of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **26**, 1279–1289 (2015).
27. Buscher, A. K. *et al.* Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **11**, 245–253 (2016).
28. Weber, S. & Tönshoff, B. Recurrence of focal-segmental glomerulosclerosis in children after renal transplantation: clinical and genetic aspects. *Transplantation* **80**, 128-34 (2005)
29. Cattran, D. C. *et al.* A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* **56**, 2220–2226 (1999).
30. Choudhry, S. *et al.* Efficacy and Safety of Tacrolimus Versus Cyclosporine in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Kidney Dis.* **53**, 760–769 (2009).
31. Blanc, V. *et al.* SAR3419: An Anti-CD19-Maytansinoid Immunoconjugate for the Treatment of B-Cell Malignancies. *Clin. Cancer Res.* **17**, 6448–6458 (2011).
32. Ravani, P. *et al.* Anti-CD20 Antibodies for Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **11**, 710–720 (2016).

33. Cartron, G. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* **104**, 2635–2642 (2004).
34. Maloney, D. G. *et al.* IDEC-C2B8 (Rituximab) Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Relapsed Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* **90**, 2188–2195 (1997).
35. Haute Autorité de Santé. Affection de Longue Durée 30 - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. (2012).
36. Edwards, J. C. *et al.* Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* **350**, 2572–2581 (2004).
37. Leandro, M. J. *et al.* An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **46**, 2673–2677 (2002).
38. Benz, K. *et al.* Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr. Nephrol.* **19**, 794–797 (2004).
39. Nozu, K. *et al.* Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **20**, 1660–1663 (2005).
40. Guignon, V. *et al.* Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr. Nephrol.* **23**, 1269–1279 (2008).
41. Gulati, A. *et al.* Efficacy and Safety of Treatment with Rituximab for Difficult Steroid-Resistant and -Dependent Nephrotic Syndrome: Multicentric Report. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **5**, 2207–2212 (2010).
42. Sellier-Leclerc, A.-L. *et al.* Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **25**, 1109–1115 (2010).

43. Kimata, T. *et al.* Novel Use of Rituximab for Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children. *Am. J. Nephrol.* **38**, 483–488 (2013).
44. Kamei, K. *et al.* Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* **24**, 1321–1328 (2009).
45. Prytuła, A. *et al.* Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **25**, 461–468 (2010).
46. Kemper, M. J. *et al.* Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 1910–1915 (2012).
47. Ruggenenti, P. *et al.* Rituximab in Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Idiopathic Nephrotic Syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **25**, 850–863 (2014).
48. Ravani, P. *et al.* Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* **26**, 2259–2266 (2015).
49. Iijima, K. *et al.* Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* **384**, 1273–1281 (2014).
50. Rituximab for Childhood-Onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group *et al.* Long-term outcome of childhood-onset complicated nephrotic syndrome after a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab. *Pediatr. Nephrol.* **32**, 2071–2078 (2017).
51. Pfreundschuh, M. *et al.* CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* **7**, 379–391 (2006).

52. Van Vollenhoven, R. F. *et al.* Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 1496–1502 (2013).
53. Terrier, B. *et al.* Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: Results from 136 patients from the French autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* **62**, 2458–2466 (2010).
54. Lee, Y. H. *et al.* The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol. Int.* **31**, 1493–1499 (2011).
55. Ruggenenti, P. *et al.* Rituximab in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 1416–1425 (2012).
56. Reynaud, Q. *et al.* Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun. Rev.* **14**, 304–313 (2015).
57. Lenz, H.-J. Management and Preparedness for Infusion and Hypersensitivity Reactions. *The Oncologist* **12**, 601–609 (2007).
58. Kimby, E. *et al.* Tolerability and safety of rituximab (MabThera®). *Cancer Treat. Rev.* **31**, 456–473 (2005).
59. Trivin, C. *et al.* Infectious complications of a rituximab-based immunosuppressive regimen in patients with glomerular disease. *Clin. Kidney J.* *sfw101* (2016).
60. Habermann, T. M. *et al.* Rituximab-CHOP Versus CHOP Alone or With Maintenance Rituximab in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* **24**, 3121–3127 (2006).
61. Gottenberg, J.-E. *et al.* Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* **62**, 2625–2632 (2010).

62. Kelesidis, T. *et al.* Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int. J. Infect. Dis.* **15**, e2–e16 (2011).
63. Kourbeti, I. S. *et al.* Biologic Therapies in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Opportunistic Infections: A Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* **58**, 1649–1657 (2014).
64. Ajeganova, S. *et al.* Effect of FCGR polymorphism on the occurrence of late-onset neutropenia and flare-free survival in rheumatic patients treated with rituximab. *Arthritis Res. Ther.* **19**, (2017).
65. Arroyo-Ávila, M. *et al.* Early-Onset Neutropenia Induced by Rituximab in a Patient with Lupus Nephritis and Hemolytic Anemia. *Case Rep. Rheumatol.* **2015**, 1–4 (2015).
66. McLaughlin, P. *et al.* Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J. Clin. Oncol.* **16**, 2825–2833 (1998).
67. Giezen, T. J. *et al.* Rituximab-induced thrombocytopenia: a cohort study. *Eur. J. Haematol.* **89**, 256–266 (2012).
68. Levy, R. *et al.* Profound symptomatic hypogammaglobulinemia: A rare late complication after rituximab treatment for immune thrombocytopenia. Report of 3 cases and systematic review of the literature. *Autoimmun. Rev.* **13**, 1055–1063 (2014).
69. Club Rhumatisme et Inflammation. Ce que nous apprend le registre auto-immunité Rituximab ? (2016).
70. Marco, H. *et al.* The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskelet. Disord.* **15**, 178 (2014).
71. Worch, J. *et al.* Immunreconstitution and Infectious Complications After Rituximab Treatment in Children and Adolescents: What Do We Know and What Can We Learn from Adults? *Cancers* **7**, 305–328 (2015).

72. Tambralli, A. *et al.* Safety and Efficacy of Rituximab in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus and Other Rheumatic Diseases. *J. Rheumatol.* **42**, 541–546 (2015).
73. Hadjinicolaou, A. V. *et al.* Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology* **51**, 653–662 (2012).
74. Tan, C. S. & Koralnik, I. J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* **9**, 425–437 (2010).
75. Boren, E. J. *et al.* The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. *J. Autoimmun.* **30**, 90–98 (2008).
76. Tuccori, M. *et al.* Inclusion of rituximab in treatment protocols for non-Hodgkin's lymphomas and risk for progressive multifocal leukoencephalopathy. *The oncologist* **15**, 1214–1219 (2010).
77. Norris, L. *et al.* Association between rituximab use and progressive multifocal leukoencephalopathy among non-HIV, non-Hodgkin lymphoma Veteran's Administration patients. (2014).
78. Research, C. for D. E. and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Boxed Warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab) (2018).
79. Bisceglie, A. M. *et al.* Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: Just the tip of the iceberg? *Hepatology* **61**, 703–711 (2015).
80. Kronbichler, A. *et al.* Rituximab for immunologic renal disease: What the nephrologist needs to know. *Autoimmun. Rev.* **16**, 633–643 (2017).
81. Karmacharya, P. *et al.* Rituximab-induced serum sickness: A systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* **45**, 334–340 (2015).

82. Pendergraft, W. F. *et al.* Long-Term Maintenance Therapy Using Rituximab-Induced Continuous B-Cell Depletion in Patients with ANCA Vasculitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **9**, 736–744 (2014).
83. van Daalen, E. E. *et al.* Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 1064–1069 (2017).
84. Trivin, C. *et al.* Infectious complications of a rituximab-based immunosuppressive regimen in patients with glomerular disease. *Clin. Kidney J.* sfw101 (2016).
85. Kamar, N. *et al.* Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. *Am. J. Transplant.* **10**, 89–98 (2010).
86. Lee, J. *et al.* The effect of rituximab dose on infectious complications in ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* **31**, 1013–1021 (2016).
87. Dartigeas, C. *et al.* Rituximab maintenance versus observation following abbreviated induction with chemoimmunotherapy in elderly patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL 2007 SA): an open-label, randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* **5**, e82–e94 (2018).
88. Liu, X. *et al.* Interstitial pneumonitis during rituximab-containing chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma* **49**, 1778–1783 (2008).
89. Evens, A. M. *et al.* Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann. Oncol.* **22**, 1170–1180 (2011).
90. Ansari, S. *et al.* Rituximab for child with chronic relapsing autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr. Hematol. Oncol.* **28**, 164–166 (2011).
91. Reis, J. *et al.* Anti CD 20 (Rituximab) therapy in refractory pediatric rheumatic diseases. *Acta Reumatol. Port.* **41**, (2016).

92. Nwobi, O. *et al.* Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr. Nephrol.* **23**, 413–419 (2008).
93. Kavcic, M. *et al.* Leveraging Administrative Data to Monitor Rituximab Use in 2875 Patients at 42 Freestanding Children’s Hospitals across the United States. *J. Pediatr.* **162**, 1252–1258.e1 (2013).
94. Wang, J. *et al.* Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J. Pediatr.* **146**, 217–221 (2005).
95. Grenda, R., *et al.* Fatal rituximab-associated lung injury syndrome in a patient treated with rituximab for recurrence of post-transplant nephrotic syndrome. *Pediatr. Transplant.* **19**, 115–120 (2015).
96. Willems, M. *et al.* Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J. Pediatr.* **148**, 623–627.e3 (2006).
97. Dale, R. C. *et al.* Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology* **83**, 142–150 (2014).
98. Watson, L. *et al.* The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus* **24**, 10–17 (2015).
99. Liang, Y. *et al.* Rituximab for Children with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review. *PLoS ONE* **7**, e36698 (2012).
100. Olfat, M. *et al.* Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* **24**, 966–972 (2015).
101. Rao, A. *et al.* Safety, efficacy, and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias. *Pediatr. Blood Cancer* **50**, 822–825 (2008).
102. Basu, B. *et al.* Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatr. Nephrol.* **32**, 1013–1021 (2017).

103. Fujinaga, S. *et al.* Late-onset adverse events after a single dose of rituximab in children with complicated steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin. Nephrol.* **85** (2016), 340–345 (2016).
104. Bonanni, A. *et al.* Adverse events linked with the use of chimeric and humanized anti-CD20 antibodies in children with idiopathic nephrotic syndrome: Anti CD-20 antibodies side effects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2018).
105. Sellier-Leclerc, A.-L. *et al.* Fulminant viral myocarditis after rituximab therapy in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **28**, 1875–1879 (2013).
106. Kari, J. A. *et al.* Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **26**, 733–737 (2011).
107. Sellier-Leclerc, A.-L. *et al.* Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood--follow-up after CD19 recovery. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 1083–1089 (2012).
108. Iijima, K. *et al.* Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* **384**, 1273–1281 (2014).
109. Papakrivopoulou, E. *et al.* Effective treatment with rituximab for the maintenance of remission in frequently relapsing minimal change disease. *Nephrol. Carlton Vic* **21**, 893–900 (2016).
110. Kamei, K. *et al.* Rituximab-associated agranulocytosis in children with refractory idiopathic nephrotic syndrome: case series and review of literature. *Nephrol. Dial. Transplant.* **30**, 91–96 (2015).
111. Delbe-Bertin, L. *et al.* Does rituximab induce hypogammaglobulinemia in patients with pediatric idiopathic nephrotic syndrome? *Pediatr. Nephrol.* **28**, 447–451 (2013).
112. Giangiacomo, J. Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.* (1975).

113. Bitzan, M. *et al.* Rituximab (B-cell depleting antibody) associated lung injury (RALI): A pediatric case and systematic review of the literature. *Pediatr. Pulmonol.* **44**, 922–934 (2009).
114. Chaumais, M.-C. *et al.* Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr. Nephrol.* **24**, 1753–1755 (2009).
115. Spatafora, M., Bellini, T., Giordano, C. & Ghiggeri, G. M. A mild form of rituximab-associated lung injury in two adolescents treated for nephrotic syndrome: Table 1. *BMJ Case Rep.* (2015).
116. Ardelean, D. S. *et al.* Severe ulcerative colitis after rituximab therapy. *Pediatrics* **126**, 243–246 (2010).
117. Maeda, R. *et al.* Serum sickness with refractory nephrotic syndrome following treatment with rituximab. *CEN Case Rep.* (2018).
118. Kamei, K. *et al.* Rituximab-associated agranulocytosis in children with refractory idiopathic nephrotic syndrome: case series and review of literature. *Nephrol. Dial. Transplant.* **30**, 91–96 (2015).
119. Shalhoub, R. J. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet Lond. Engl.* **2**, 556–560 (1974).
120. Gallon, L. *et al.* Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation. *N. Engl. J. Med.* **366**, 1648–1649 (2012).
121. Lagrue, G. *et al.* Pregnancy and glomerulonephritis. *The Lancet* **334**, 1037 (1989).
122. Dantal, J. *et al.* Antihuman immunoglobulin affinity immunoadsorption strongly decreases proteinuria in patients with relapsing nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **9**, 1709–1715 (1998).
123. Dossier, C. *et al.* Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* **29**, 2325–2331 (2014).

124. Gbadegesin, R. A. *et al.* HLA-DQA1 and PLCG2 Are Candidate Risk Loci for Childhood-Onset Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **26**, 1701–1710 (2015).
125. Rubicz, R. *et al.* A genome-wide integrative genomic study localizes genetic factors influencing antibodies against Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 (EBNA-1). *PLoS Genet.* **9**, e1003147 (2013).
126. Dossier, C. *et al.* Idiopathic nephrotic syndrome: the EBV hypothesis. *Pediatr. Res.* **81**, 233–239 (2017).
127. Müller-Deile, J. *et al.* Podocyte directed therapy of nephrotic syndrome—can we bring the inside out? *Pediatr. Nephrol.* **31**, 393–405 (2016).
128. Bertelli, R. *et al.* Regulatory T cells and minimal change nephropathy: in the midst of a complex network: Regulatory T cells and minimal change nephropathy. *Clin. Exp. Immunol.* **183**, 166–174 (2016).
129. Fornoni, A. *et al.* Rituximab Targets Podocytes in Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Sci. Transl. Med.* **3**, 85ra46-85ra46 (2011).
130. Faul, C. *et al.* The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat. Med.* **14**, 931–938 (2008).
131. Ransom, R. F. *et al.* Glucocorticoids protect and enhance recovery of cultured murine podocytes via actin filament stabilization. *Kidney Int.* **68**, 2473–2483 (2005).
132. Chaumais, M.-C. *et al.* Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr. Nephrol.* **24**, 1753–1755 (2009).
133. Kengne-Wafo, S. *et al.* Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **4**, 1409–1416 (2009).

134. Gellermann, J. *et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **24**, 1689–1697 (2013).
135. Bagga, A. *et al.* Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **42**, 1114–1120 (2003).
136. Hogg, R. J. *et al.* Mycophenolate Mofetil in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome: A Report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **1**, 1173–1178 (2006).

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes 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 dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à 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 les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

TOLERANCE DU TRAITEMENT PAR RITUXIMAB DANS LE SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT

Introduction. Le rituximab (RTX) est un traitement efficace dans le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) sévère de l'enfant. Néanmoins, la place du RTX dans la stratégie thérapeutique reste à définir compte tenu du manque de données sur sa tolérance dans cette indication. **Méthodes.** Les effets indésirables (EI) du RTX ont été recueillis rétrospectivement à partir des dossiers médicaux des patients traités par RTX au sein de la Société de Néphrologie Pédiatrique. Les EI sévères ont été définis comme tout événement ayant conduit à un risque vital, une hospitalisation, des séquelles ou l'interruption du traitement par RTX. **Résultats.** 445 cas ont été recensés dans 32 centres, traités entre mai 2005 et décembre 2016. L'âge moyen au diagnostic était de 4,7 ans. La durée moyenne de la maladie était de 7,1 ans à l'initiation du RTX. Le suivi moyen était de 3,2 ans depuis la première perfusion de RTX. 25 EI immédiats ont été rapportés chez 23 patients (5,1%). 77 EI à distance ont été rapportés chez 61 patients (13,7%) (neutropénies et infections = 48). La survenue des EI à distance était associée à un âge inférieur à 5 ans, un nombre de perfusions plus important, une durée de lymphopénie plus longue et à l'utilisation de la Ciclosporine. **Conclusion.** Le RTX est globalement bien toléré avec au plus 18.4% des 445 patients ayant présenté un EI sévère, dont seulement 7 ont entraîné des conséquences graves. Cependant, une attention particulière doit être portée pour les traitements au-delà de 3 perfusions, et ce d'autant plus si l'enfant a moins de 5 ans.

Mots-clés : Syndrome néphrotique idiopathique, Rituximab, Effets indésirables

SAFETY OF RITUXIMAB IN CHILDREN TREATED FOR IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME

Introduction. Rituximab (RTX) is an effective treatment of the severe idiopathic nephrotic syndrome (INS) in children. Nevertheless, its position in the therapeutic strategy remains discussed considering the few safety data available in this use. **Methods.** Adverse events (AE) of RTX were collected from medical records of patients treated for INS among the Société de Néphrologie Pédiatrique. Severe AE were defined as any life-threatening event, hospitalization, sequels or interruption of RTX therapy. **Results.** 445 cases were collected within 32 centers, treated from May 2005 to December 2016. The mean age at diagnosis was 4.7 years. The mean length of the disease at the initiation of RTX was 7.1 years. The mean duration of follow-up from the first infusion of RTX was 3.2 years. 25 immediate AE were reported in 23 patients (5.1%) 77 late AE were reported in 61 patients (13.7%) (neutropenias and infections = 48). Late AE occurrence was associated with an age under 5 years, more numerous infusions, a longer length of B cell depletion, and a concomitant use of Cyclosporin. **Conclusion.** RTX keeps a safe profile, with at most 18.4% among the 445 patients experiencing severe AE (only 7 had serious consequences at last follow-up). Nevertheless, particular attention should be taken when exceeding 3 infusions of RTX, all-the-more for children under 5 years old.

Keywords : Idiopathic nephrotic syndrome, Rituximab, Adverse events

