

RITUXIMAB POUR LES MALADIES RÉNALES DE L'ADULTE

RECOMMANDATIONS

Document élaboré par le Regroupement de pharmaciens experts en néphrologie de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec

Septembre 2019

L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) est un syndicat professionnel constitué en personne morale en vertu de la Loi sur les syndicats professionnels (L.R.Q., chapitre S-40). Elle s'assure de la valorisation et de l'avancement de la pratique pharmaceutique en prenant appui sur les initiatives et les réalisations innovatrices de ses membres. L'A.P.E.S. a également la responsabilité de défendre et de faire progresser les intérêts professionnels et économiques de ses membres auprès des autorités compétentes. L'A.P.E.S. représente l'ensemble des pharmaciens répartis dans toutes les catégories d'établissements publics de santé du Québec.

RÉDACTION, CONSULTATIONS ET REMERCIEMENTS

ÉQUIPE DE PROJET

Auteurs

Par ordre alphabétique :

Émilie Boisvert, Pharm. D., M. Sc.

Pharmacienne, CHUS - Hôpital Fleurimont du CIUSSS de l'Estrie - CHUS

Christine Bouffard, Pharm. D., M. Sc.

Pharmacienne, Hôpital de Montmagny du CISSS de Chaudière-Appalaches

Guillaume Brousseau, Pharm. D., M. Sc., chargé de projet

Pharmacien, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Nathalie Chenel, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacienne, Hôpital régional de Rimouski du CISSS du Bas-Saint-Laurent

Gabriel Dallaire, Pharm. D., M. Sc., chargé de projet

Pharmacien, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Louis Deslauriers, Pharm. D., M. Sc.

Pharmacien, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

François Giguère, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacien, Hôpital du Haut-Richelieu du CISSS de la Montérégie-Centre

Annie Lizotte, B. Pharm., M. Sc.

Pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé du CISSS de Laval

Réviseurs

Par ordre alphabétique :

Véronique Beaunoyer, M.D.

Néphrologue, Hôpital du Haut-Richelieu du CISSS de la Montérégie-Centre

Martin Plaisance, M.D.

Néphrologue, CHUS - Hôpital Fleurimont du CIUSSS de l'Estrie - CHUS

Stéphan Troyanov, M.D.

Néphrologue, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, et professeur agrégé de clinique, Département de médecine, Université de Montréal

Le présent document a été validé par les membres du Regroupement de pharmaciens experts en néphrologie de l'A.P.E.S.

Lecteur externe

Christine Hamel, B. Pharm., M.Sc.

Pharmacienne, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins du CIUSSS de l'Estrie - CHUS
Rédactrice en chef, Pharmactuel

ÉQUIPE DE L'ÉDITION

Coordination et révision

François E. Lalonde, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacien et adjoint professionnel à la direction générale, A.P.E.S.

Révision linguistique

Marie-Claude Coppex-Mudry, M. A.
Linguiste, Coppex-Rédaction enr.

Conception graphique

Dominic Blais
Graphiste, Cab Design

REMERCIEMENTS

Le RPEN remercie les membres de la permanence de l'A.P.E.S. qui ont contribué à l'élaboration et à la révision de ce document.

Dépôt légal

Copyright © 2019, A.P.E.S. – tous droits réservés
ISBN : 978-2-9817904-0-8
Dépôt légal – Bibliothèque Nationale du Québec, 2019
Dépôt légal – Bibliothèque Nationale du Canada, 2019



A.P.E.S.

4050, rue Molson, bureau 320, Montréal (Québec) H1Y 3N1
Téléphone : 514 286-0776
Télécopieur : 514 286-1081
Courrier électronique : info@apesquebec.org

Pour citer ce document : Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Rituximab en maladies rénales de l'adulte. Recommandations élaborées par le Regroupement de pharmaciens experts en néphrologie. Montréal, Québec : A.P.E.S.;2019. 117 p.

NOTE AU LECTEUR

L'usage du masculin a été retenu afin de faciliter la lecture du document et il sous-entend l'inclusion du genre féminin.

TABLE DES MATIÈRES

SIGLES ET ABRÉVIATIONS	VI
AVERTISSEMENT	X
INTRODUCTION	1
MÉTHODOLOGIE	2
RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS DU RPEN PORTANT SUR LA PLACE DU RTX POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES RÉNALES DE L'ADULTE	3
Glomérulonéphrites à anticorps antineutrophiles cytoplasmiques circulant (anca)	3
Glomérulonéphrites lupiques	5
Glomérulonéphrites membraneuses primaires	7
SECTION 1 : GLOMÉRULONÉPHRITES À ANTICORPS ANTINEUTROPHILES CYTOPLASMIQUES (ANCA)	
INTRODUCTION	10
Incidence	10
Diagnostic	10
Diagnostic rénal	10
Traitement	10
MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE	11
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	12
RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES	14
Données probantes sur l'utilisation du RTX comme traitement d'induction de la rémission	14
Données probantes sur l'utilisation du RTX lors de rechutes et de maladie réfractaire	15
Données probantes sur le RTX comme traitement de maintien de la rémission	16
Limites des connaissances actuelles	17
RECOMMANDATIONS DU RPEN PORTANT SUR LA PLACE DU RTX POUR LE TRAITEMENT DES GN À ANCA	18
Traitement d'induction de la rémission	18
Traitement de maintien de la rémission	19
Schémas thérapeutiques	19
Marqueurs	20
RÉFÉRENCES	21
ANNEXE 1 : RÉSUMÉ DES ÉTUDES PORTANT SUR L'UTILISATION DU RTX POUR LA GN À ANCA	22
SECTION 2 : GLOMÉRULONÉPHRITES LUPIQUES	
INTRODUCTION	34
Définition et incidence	34

Diagnostic	34
Diagnostic rénal	34
Traitement	34
MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE	36
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	36
RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES	37
Données probantes sur l'utilisation du RTX comme traitement d'un premier épisode de gnl	37
Données probantes sur l'utilisation du RTX lors d'une rechute et d'une maladie réfractaire	38
Facteurs de mauvaise réponse au RTX	40
RECOMMANDATIONS DU RPEN PORTANT SUR LA PLACE DU RTX POUR LE TRAITEMENT DES GNL	41
Classes de glomérulonéphrite lupique	41
Traitement d'induction de la rémission	41
Traitement de maintien de la rémission	42
Schémas thérapeutiques	42
Marqueurs	42
RÉFÉRENCES	43
ANNEXE 2 : RÉSUMÉ DES ÉTUDES PORTANT SUR L'UTILISATION DU RTX POUR LE TRAITEMENT DE LA GNL	45
SECTION 3 : GLOMÉRULONÉPHRITES MEMBRANEUSES PRIMAIRES	
INTRODUCTION	66
Incidence	66
Diagnostic	66
Diagnostic rénal	66
Traitement	66
MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE	68
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	68
RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES	69
Données probantes sur l'utilisation du RTX comme traitement d'un premier épisode de GNMP	69
Données probantes sur l'utilisation du RTX lors d'une rechute et d'une maladie réfractaire	71
Schémas thérapeutiques	71
Marqueurs	72
RECOMMANDATIONS DU RPEN PORTANT SUR LA PLACE DU RTX POUR LE TRAITEMENT DES GNMP	73
Recommandations actuelles et études à venir	73
Traitement d'induction de la rémission	73
Schémas thérapeutiques	74
Marqueurs	74

RÉFÉRENCES	75
ANNEXE 3 : RÉSUMÉ DES ÉTUDES PORTANT SUR L'UTILISATION DU RTX POUR LE TRAITEMENT DE LA GNMP	76
SECTION 4 : GUIDE D'UTILISATION DU RITUXIMAB EN NÉPHROLOGIE	
MÉCANISME D'ACTION	96
ÉLÉMENTS À VÉRIFIER AVANT DE COMMENCER UN TRAITEMENT AU RTX	96
Contre-indications	96
Précautions (évaluation et suivi à effectuer par un spécialiste)	96
Contraception	96
Interactions médicamenteuses et considérations pharmacocinétiques	96
Bilan de base initial recommandé	97
Autre bilan à envisager	97
Bilan pour les perfusions subséquentes	97
Vaccination	97
Prophylaxies	98
EXEMPLE DE PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DU RTX	99
EFFETS INDÉSIRABLES ET SUIVI	99
Effets indésirables du RTX nécessitant un suivi	99
Autres suivis à considérer si cela est pertinent	100
Suivi à long terme	100
ASPECTS PRATIQUES	100
Coût du RTX	100
Remboursement du RTX	100
Programme d'assistance	100
Lieu d'administration du RTX	100
RÉFÉRENCES	101
ANNEXE 4 : ORDONNANCE PRÉRÉDIGÉE DE RITUXIMAB	102

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

∅	pas
Δ	changement
a/n	au niveau
AC anti-PLA2R	anticorps anti-récepteur de la phospholipase A2
AC anti-VHC	anticorps anti-hépatite C
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ACTH	hormone adrénocorticotrope
ad	jusqu'à
Ag Hbs	antigène du virus de l'hépatite B
AlbS	albumine sérique
AMP	acide mycophénolique
ANCA	anticorps antineutrophiles cytoplasmiques circulants
Anti-dsDNA	<i>anti-double stranded DNA</i> ou anti ADN double brin
Anti-GBM	<i>anti-glomerular basement</i> ou anti-membrane basale glomérulaire
Anti-HBc	anticorps contre l'antigène de la nucléocapside du virus de l'hépatite B
Anti-PLA2R	anticorps antirécepteur de la phospholipase A ₂
Anti-PR3	anticorps contre la protéinase 3
ARA	antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
AZA	azathioprine
BB	bêta-bloqueur
BCC	bloqueur des canaux calciques
β-HCG	hormone chorionique gonadotrope humaine
BID	deux fois par jour
BILAG	<i>British Isles Lupus Assessment Group</i>
BVAS	<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>
BVAS/WG	<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i> adapté à la maladie de Wegener
Bx	biopsie
c-ANCA	anticorps antineutrophiles cytoplasmiques circulants cytoplasmiques
CanVasc	groupe de recherche Canadien sur les vascularites
Ca/D	supplément de calcium et de vitamine D
CG	Cockcroft et Gault
CI	contre-indiqué (contre-indication)
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
Clcr	clairance de la créatinine
Créat.	créatinine sérique

CsA	cyclosporine
CSS	corticostéroïdes systémiques
CYC	cyclophosphamide
DEI	<i>Disease Extent Index</i>
DFGe	débit de filtration glomérulaire estimé
DIE	une fois par jour
Dx	diagnostic
ECG	électrocardiogramme
EI	effets indésirables
fct	fonction
FSC	formule sanguine complète
g	gramme
GEPA	granulomatose éosinophilique avec polyangéite
GI	gastro-intestinal
GN	glomérulonéphrite
GNL	glomérulonéphrite lupique
GNM	glomérulonéphrite membraneuse
GNMp	glomérulonéphrite membraneuse primaire
GPA	granulomatose avec polyangéite
HCQ	hydroxychloroquine
HyperCa	hypercalcémie
HyperK+	hyperkaliémie
IC	intervalle de confiance
ICaN	inhibiteur de la calcineurine
IECA	inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IgIV	immunoglobuline intraveineuse
Immunosuppr.	immunosuppresseur
IPP	inhibiteur de la pompe à protons
IR	insuffisance rénale
IRA	insuffisance rénale aiguë
IRC	insuffisance rénale chronique
IRT	insuffisance rénale terminale
ISN/RPS	<i>International Society of Nephrology/Renal Pathology Society</i>
ITT	<i>intention-to-treat</i> ou intention de traiter
ITTm	intention de traiter modifiée
IV	intraveineux
jr(s)	jour(s)

K+	potassium ou kaliémie
kg	kilogramme
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
L	litre
LEF	leflunomide
LEMP	leucoencéphalopathie multifocale progressive
LES	lupus érythémateux systémique
Max.	maximum
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
Méd.	médian / médiane
mg	milligramme
min.	minimum
mL	millilitre
MMF	mofétilmycophénolate
Moy.	moyen / moyenne
MPA	micropolyangéite (ou polyangéite microscopique)
MPO	myéloperoxydase
MPOC	maladie pulmonaire obstructive chronique
MTP	méthylprednisolone
MTX	méthotrexate
n	nombre
NI	non-infériorité
NR	non répondeur
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ORL	oto-rhino-laryngologique
p-ANCA	anticorps antineutrophiles cytoplasmiques circulant périnucléaires
PIQ	Programme d'immunisation du Québec
PLA	placebo
PLEX	plasmaphérèse
PNA	pyélonéphrite aiguë
PO	<i>per os</i>
PPJ	pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Ppx	prophylaxie
PR3 ou PR-3	protéinases 3
Pred.	prednisone ou prednisolone
Pt	patient
PU	protéinurie

PU 24 h	protéinurie sur 24 h
q 1 sem.	q sem = à chaque semaine
q 2 sem.	à chaque 2 semaines
q 3 sem.	à chaque 3 semaines
q 4 sem.	q 1 mois = à chaque mois
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC	rémission / réponse complète
RP	rémission / réponse partielle
RPEN	Regroupement de pharmaciens experts en néphrologie
RR	risque relatif
RSo	rémission / réponse soutenue
RSp	rémission spontanée
RTX	rituximab
Rx anti-HTA	anti-hypertenseurs
SARO	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à l'oxacilline
Score BILAG	<i>British Isles Lupus Assessment Group</i>
Score SELENA-SLEDAI	<i>Safety of Estrogens in Lupus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
Score SLEDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
Sem.	semaine
ss	statistiquement significatif (lorsqu'aucun IC ou valeur de p fournis)
TA	tension artérielle
TAC	tacrolimus
TMP - SMX	combinaison de triméthoprimine et de sulfaméthoxazole
TPMT	thiopurine-méthyl-transférase
Tx	traitement
VAA	vascularite associée aux ANCA
VHB	virus de l'hépatite B
VHC	virus de l'hépatite C
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VLR	vascularite limitée aux reins
vs	<i>versus</i> (comparativement à)

AVERTISSEMENT

Les recommandations émises dans le présent document résultent d'un exercice de synthèse et d'analyse des données probantes disponibles au moment de la publication. Malgré le travail rigoureux des rédacteurs et réviseurs ayant mené à la publication de ce document, le Regroupement des pharmaciens experts en néphrologie (RPEN) ne peut en garantir l'exhaustivité. Ce document se veut un outil de référence pour les professionnels de la santé œuvrant auprès de clientèles en néphrologie. En aucun cas, les recommandations du RPEN émises dans ce document ne doivent remplacer le jugement du clinicien. Elles sont présentées à titre indicatif dans le but d'aider les cliniciens du Québec à prendre des décisions éclairées quant à l'utilisation du rituximab (RTX) pour le traitement de la maladie rénale du patient adulte. Le RPEN ne peut donc pas être tenu responsable de quelque issue négative que ce soit résultant de l'utilisation de ces recommandations.

Le lecteur doit tenir compte de la date de publication et de révision des différentes sections du document, car les informations qui y sont transmises pourraient se révéler erronées ou désuètes en fonction de la publication de nouvelles données probantes. Le RPEN tentera de mettre à jour régulièrement cet outil. Pour ce faire, il se réserve le droit de retirer ou de modifier en tout temps les documents qui découlent de la présente parution.

INTRODUCTION

Le RTX fait l'objet d'études de plus en plus nombreuses et son utilisation est toujours plus fréquente pour traiter les maladies rénales auto-immunes (vascularites à anticorps antineutrophiles cytoplasmiques circulants (ANCA), glomérulonéphrites membranaires, néphrites lupiques, maladies à changement minime, glomérulonéphrites à IgA, hyalinoses segmentaires et focales, etc.). Or, le prix de cette molécule est élevé et elle n'a pas été évaluée par l'INESSS pour ces différentes indications néphrologiques. Cette situation place régulièrement les cliniciens dans un dilemme quant à l'utilisation judicieuse de cette molécule.

Pour tenter d'éclairer les professionnels de la santé, tant les cliniciens que les gestionnaires, quant à la place que devrait tenir le RTX dans le traitement de ces pathologies rénales, le RPEN a décidé de rédiger le présent document. Pour émettre ses recommandations, le RPEN a considéré les meilleures données scientifiques disponibles ainsi que les contraintes du système de santé québécois.

Devant un document d'une telle envergure, le RPEN a décidé de le diviser en sections indépendantes, chacune traitant d'une pathologie. Dans une section, le lecteur trouvera un bref descriptif de la pathologie, les recommandations des sociétés savantes sur l'utilisation du RTX lorsqu'elles étaient disponibles, la méthodologie, un résumé des données probantes actuelles et les recommandations du RPEN sur l'utilisation du RTX pour la pathologie en question.

Outre l'objectif de fournir tous les éléments nécessaires à l'utilisation adéquate du RTX, cet outil contient aussi une section traitant des considérations pratiques, telles que les procédures de remboursement, les procédures d'administration, le programme d'aide, un exemple d'ordonnance pré-rédigée, etc.

Le document a été rédigé par des pharmaciens experts en néphrologie œuvrant dans différents hôpitaux du Québec, tant dans des centres universitaires que non universitaires. Le document a aussi été révisé par des néphrologues qui travaillent dans d'autres milieux. Cette diversité a donc permis la prise en compte de différentes expertises et de réalités variées.

MÉTHODOLOGIE

Une méthode de travail standardisée a servi à la rédaction de chacune des sections consacrées aux pathologies. Tout d'abord, les membres de l'équipe de recherche ont collaboré à la création d'une grille qu'ils ont testée pour assurer une collecte de données uniforme et reproductible entre eux. Ensuite, ils ont procédé à une revue de littérature complète pour chacune des pathologies afin de cibler la littérature disponible portant sur l'utilisation du RTX. La consultation des moteurs de recherches, tels que PubMed, MEDLINE et EMBASE, s'est déroulée à l'aide de mots-clés et du *Medical Subject Headings* (MeSH) propres à chacune des maladies rénales. Aucune limite temporelle n'a été appliquée, puisque le RTX est un traitement relativement récent. Les résultats ont été limités aux articles complets disponibles en français ou en anglais. Il faut noter que seule la population adulte a été incluse dans la revue de littérature (à l'exception de quelques articles portant sur une population mixte adulte / enfant).

Par la suite, les investigateurs ont procédé à une lecture complète des études contrôlées à répartition aléatoire ainsi que des études dont la méthodologie était moins stricte, tels les essais ouverts, les études de cohortes et les séries de cas. Lorsqu'elles étaient disponibles, les lignes directrices des grandes sociétés savantes ont également été consultées. De plus, les références citées dans les articles sélectionnés ont aussi permis la découverte d'autres études pertinentes.

Des sous-groupes de travail constitués pour chaque pathologie se sont réparti les articles. Ainsi, un membre s'est consacré à la lecture et a rempli la grille de collecte de données. Ensuite, un autre membre du sous-groupe a effectué une deuxième lecture et a révisé la grille de données. À la suite de cette lecture approfondie, chaque article a été évalué par l'ensemble des membres du sous-groupe pour décider de son inclusion ou non dans le document final. Les grilles ainsi remplies sont disponibles à la fin de chaque section. Une fois les articles choisis et leur grille de données remplie, les sous-groupes ont rédigé les autres sections sur les pathologies (résumé de la maladie et recommandations des lignes directrices).

Après la rédaction des résumés des articles retenus et des recommandations du RPEN par les sous-groupes, les autres membres de l'équipe ont révisé les contenus. Ils ont par ailleurs écrit et révisé les sections plus générales du document (introduction, guide d'utilisation du RTX). Deux d'entre eux ont finalisé le travail de rédaction en révisant et en uniformisant les sections.

Tous les documents ont ensuite été diffusés auprès des membres du RPEN qui n'avaient pas participé à la réalisation du projet pour qu'ils émettent leurs commentaires. Par la suite, les documents ont été envoyés à trois néphrologues recrutés dans les centres hospitaliers où travaillent les investigateurs pour subir une révision scientifique. Le document final a été transmis à l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) pour lui faire franchir les étapes subséquentes de publication et de diffusion.

RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS DU RPEN PORTANT SUR LA PLACE DU RTX POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES RÉNALES DE L'ADULTE

Les recommandations présentées ci-dessous sont cotées en fonction de la qualité des données qui les appuient :

- **Recommandation** : énoncé basé sur des données provenant d'études à répartition aléatoire et contrôlées;
- **Suggestion** : énoncé basé sur des données provenant d'études observationnelles;
- **Considération** : énoncé basé sur des données provenant de séries ou de rapports de cas ou d'opinions d'experts.

GLOMÉRULONÉPHRITES À ANTICORPS ANTINEUTROPHILES CYTOPLASMIQUES CIRCULANT (ANCA)

Traitement d'induction de la rémission

Le traitement d'induction de la rémission au RTX et à la cyclophosphamide (CYC) doit être fait en concomitance avec des doses élevées de corticostéroïdes systémiques (CSS).

Premier épisode

Le RPEN recommande d'utiliser le RTX en première intention seulement pour remplacer le traitement standard à la CYC lorsque cette molécule ne peut être utilisée.

Puisqu'aucune étude évaluée ne permet de démontrer la supériorité du RTX comme traitement d'induction de la rémission lors d'une glomérulonéphrite (GN) à ANCA et que le RPEN n'a pas assez de recul pour évaluer les effets à long terme de ce traitement, le RTX devrait remplacer la CYC en première intention lorsqu'on ne peut pas utiliser cette dernière molécule (lorsqu'on doit limiter les risques d'infertilité ou d'infection ou lorsque la CYC est contre-indiquée). Ces recommandations concordent avec celles des sociétés savantes et une évaluation du National Institute for Health and Care Excellence qui considérait que le rapport coût-efficacité du RTX n'était acceptable que lorsque cette molécule était utilisée pour remplacer la CYC.

Maladie récidivante ou réfractaire

Le RPEN recommande d'utiliser le RTX plutôt que la CYC pour traiter la maladie récidivante lorsqu'un traitement d'induction de la rémission à base de CYC a déjà été tenté sans succès.

Il est impossible actuellement d'émettre une recommandation sur l'utilisation du RTX plutôt que de la CYC pour traiter la maladie récidivante lorsqu'un traitement à base de RTX a déjà été tenté. Si la CYC est une possibilité de traitement postérieur au RTX, on pourrait essayer d'y recourir à moins d'une contre-indication à son utilisation.

Le RTX semble bénéfique comme traitement d'induction de la rémission lors d'une maladie récidivante pour les patients ayant déjà reçu de la CYC lors d'un épisode précédent et qui ont connu un échec thérapeutique, une intolérance ou qui ont reçu une dose cumulative élevée (dose totale > 10 g) selon les études évaluées. Il est trop tôt pour émettre des recommandations aussi claires pour des patients ayant déjà reçu du RTX sans succès. Les données actuelles montrent qu'on pourrait essayer d'administrer de la CYC aux patients qui font une rechute et qui n'ont jamais reçu ce traitement. Puisque la définition de la maladie réfractaire ne fait pas l'objet d'un consensus précis, il est recommandé de traiter les patients qui en sont atteints de la même façon que ceux présentant une maladie récidivante.

Traitement de maintien de la rémission

À la suite d'un traitement d'induction initiale de la rémission à la CYC

Le RPEN recommande d'utiliser le RTX comme traitement de maintien de la rémission uniquement pour remplacer l'azathioprine (AZA) lorsque cette molécule ne peut être utilisée.

Le RPEN recommande d'utiliser le RTX plutôt que l'AZA comme traitement de maintien de la rémission chez les patients atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) avec anti-PR3 positifs.

Le RTX est une solution qui remplace efficacement l'AZA comme traitement de maintien de la rémission chez les patients ayant reçu la CYC comme traitement d'induction de la rémission, lorsque cette dernière molécule est contre-indiquée, n'est pas tolérée ou inefficace. Le RTX semble plus efficace que l'AZA comme traitement de maintien de la rémission chez les patients atteints de GPA présentant des anticorps contre la protéinase 3 (anti-PR3) si ces malades ont reçu la CYC comme traitement d'induction de la rémission selon les données de l'étude MAINRITSAN.

À la suite d'un traitement d'induction initiale de la rémission au RTX

Le RPEN recommande d'utiliser le RTX comme traitement de maintien de la rémission chez les patients ayant reçu cet agent comme traitement d'induction de la rémission, puisque seule cette molécule a été étudiée pour le moment.

Pour les patients ayant reçu le RTX comme traitement d'induction de la rémission, seul le RTX pour le maintien de la rémission a été étudié. Il est donc impossible pour le moment de comparer cet agent à d'autres. L'essai RITAZAREM évaluera le RTX comparativement à l'AZA pour les patients qui ont reçu un traitement d'induction de la rémission au RTX et sera publié dans les années à venir.

Schémas thérapeutiques

Traitement d'induction de la rémission

- Le schéma thérapeutique le plus étudié est celui de 4 doses de 375 mg/m² IV à raison d'une dose par semaine.
- Il est également possible d'utiliser un schéma thérapeutique de 2 doses de 1000 mg IV à raison d'une dose toutes les 2 semaines (jour 1 et jour 15).

Traitement de maintien de la rémission

- Le schéma thérapeutique fixe utilisé dans les études MAINRITSAN 1 et 2 est de 500 mg IV au jour 1, au jour 15 et aux mois 6, 12 et 18.
- Les schémas thérapeutiques ponctuels d'une dose IV de 375 mg/m², 500 mg ou 1000 mg à donner lors de signes de rechute aux suivis sont aussi possibles.
- Le traitement de maintien de la rémission après une induction au RTX devrait débuter 4 à 6 mois après la dernière dose d'induction.

Marqueurs

Le RPEN ne recommande pas de procéder au dosage systématique des ANCA et des cellules B pour l'évaluation du besoin de doses subséquentes de RTX.

Le dosage des ANCA et des cellules B (CD19+) est possible pour déceler un changement dans l'activité de la maladie. Plusieurs protocoles d'administration du RTX comme traitement de maintien de la rémission sont basés sur cette pratique, en concomitance avec l'évaluation clinique, pour prévoir la fréquence d'administration du RTX. Cependant, ces marqueurs ne semblent pas prédire adéquatement les risques de rechute.

GLOMÉRULONÉPHRITES LUPIQUES

Classes de glomérulonéphrite lupique

Il faut noter que le RTX n'a pas été étudié pour le traitement des classes I et II de la glomérulonéphrite lupique (GNL). Les patients qui semblaient le mieux répondre au RTX dans les études observationnelles et les revues systématiques sont ceux dont la fonction rénale est normale et qui souffrent d'une GNL de classe III ou de classe V. Bien que ces classes de GNL semblaient mieux répondre au RTX que les GNL de classe IV, toutes les recommandations du RPEN s'appliquent à ces trois classes de GNL (III, IV et V). De plus, une GNL récemment diagnostiquée et une GNL avec fonction rénale préservée ou sans protéinurie importante augmentaient les chances de réponse au RTX. Il est toutefois trop tôt pour recommander d'utiliser de préférence le RTX pour ces types de GNL.

Traitement d'induction de la rémission

Le traitement d'induction de la rémission au RTX, à la CYC ou au mofétilmycophénolate (MMF) doit être fait en concomitance avec des doses élevées de CSS.

Premier épisode

Le RPEN recommande d'utiliser le RTX en première intention seulement pour remplacer le traitement standard à la CYC ou au MMF lorsque ceux-ci ne peuvent être utilisés.

Il n'existe aucune étude contrôlée évaluant le RTX utilisé seul comme traitement d'induction de la rémission pour cette indication. La seule étude à répartition aléatoire, l'étude LUNAR, qui incluait 50 % de patients ayant subi un premier épisode de GNL, n'a pas montré d'effet positif à l'ajout du RTX au MMF. Dans cette étude et certaines études observationnelles, les patients noirs semblaient mieux répondre au RTX, mais d'autres études devront être effectuées dans ce sous-groupe de patients afin de prouver cette hypothèse.

Maladie récidivante ou réfractaire

Le RPEN suggère d'envisager le RTX pour traiter les patients atteints d'une GNL réfractaire aux traitements de première intention (CYC et MMF) ou ceux qui font une rechute de GNL.

Cette suggestion découle de données probantes faibles, provenant exclusivement de résultats d'études rétrospectives et prospectives non contrôlées et elle est en accord avec les recommandations des principales sociétés savantes portant sur le traitement de la GNL.

Traitement de maintien de la rémission

Le RPEN ne peut pas faire de recommandation quant à l'utilisation du RTX pour le traitement de maintien de la rémission dans les cas de la GNL réfractaire.

Dans les quelques études non contrôlées ayant utilisé le RTX comme traitement de maintien de la rémission dans les cas de GNL réfractaire, seul un certain pourcentage de patients le recevait, et parfois les posologies de maintien variaient beaucoup dans une même étude. De plus, on ne connaissait pas toujours les critères sur lesquels les auteurs se basaient pour sélectionner les patients qui devaient recevoir du RTX à long terme. Finalement, aucune de ces études ne comportait de sous-analyses d'efficacité portant spécifiquement sur ces patients. Pour toutes ces raisons, il est impossible de conclure sur l'utilisation du RTX comme traitement de maintien de la rémission dans les cas de GNL réfractaire.

Schémas thérapeutiques

Le RPEN suggère d'utiliser 4 doses de 375 mg/m² IV à raison d'une dose par semaine ou 2 doses de 1000 mg IV à raison d'une dose toutes les 2 semaines, tel que le mentionnent en majorité les études observationnelles. Aucun consensus quant à la dose de RTX ne peut être extrait des études répertoriées et, par conséquent, le RPEN ne peut recommander de dose spécifique.

Une seule étude a utilisé une dose unique de RTX. Elle a montré une très faible rémission complète (RC) rénale, donc cette posologie n'a pas été retenue. Seule la société savante néerlandaise propose d'essayer une posologie de RTX pour traiter une GNL réfractaire, soit 2 doses de 1000 mg IV à raison d'une dose toutes les 2 semaines, mais cette recommandation est basée sur des données probantes faibles.

Le RPEN n'est pas en mesure de faire de recommandation sur le choix d'utiliser le RTX en monothérapie comparativement au choix consistant à l'ajouter à d'autres immunosuppresseurs ni sur la sélection de l'immunosuppresseur à combiner au RTX.

La majorité des études observationnelles ajoutaient le RTX aux immunosuppresseurs en cours, et ces derniers pouvaient ensuite être retirés ou non à partir du moment où on observait une réponse rénale. Dans d'autres études, des immunosuppresseurs administrés à des doses et des posologies fixes étaient ajoutés au schéma d'induction à base de RTX. L'hétérogénéité des schémas thérapeutiques et les nombreux biais propres aux études non contrôlées ne permettent pas de faire ressortir les différences en termes d'efficacité de ces traitements concomitants, c'est pourquoi le RPEN ne peut émettre de recommandation.

Une étude portant sur l'association du RTX au MMF, mais sans CSS, a montré des résultats prometteurs, mais il faudra attendre les données de l'étude à répartition aléatoire contrôlée en cours pour se prononcer sur l'utilisation de cette combinaison.

Marqueurs

Aucune recommandation ne peut être émise sur les marqueurs biologiques de la GNL pour évaluer la nécessité d'un traitement au RTX, car aucune étude incluse dans notre recherche n'a évalué cet aspect.

GLOMÉRULONÉPHRITES MEMBRANEUSES PRIMAIRES

Puisque la littérature scientifique portant sur l'utilisation du RTX pour le traitement de la glomérulonéphrite membraneuse primaire (GNMp) est encore relativement mince, il est difficile de statuer précisément sur sa place dans l'arsenal thérapeutique. Toutefois, deux études importantes sont actuellement en cours : l'étude MENTOR (NCT01180036) qui compare le RTX à la cyclosporine et l'étude RI-CYCLO (NCT03018535) qui compare 2 doses de RTX à 1000 mg IV à raison d'une dose chaque semaine au régime de Ponticelli modifié (CSS en alternance avec CYC). En attendant les données finales de ces études, le RPEN peut néanmoins s'appuyer sur de multiples études observationnelles et sur une seule étude à répartition aléatoire, pour formuler certaines suggestions générales :

Le RPEN recommande de suivre les lignes directrices du Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) qui suggèrent l'essai de 6 mois d'une thérapie conservatrice avant le début d'une thérapie immunosuppressive.

Toutefois, dans certaines situations, il pourrait être adéquat de ne pas respecter ce délai s'il est urgent d'amorcer un traitement. Certaines données tendent à démontrer qu'il pourrait y avoir un avantage à ne pas attendre ce délai pour certaines populations de patients ayant un très faible risque de rémissions spontanées; par exemple, lorsque les titres d'anticorps antirécepteurs de la phospholipase A2 (anti-PLA2R) ou la protéinurie sont très élevés.

Traitement d'induction de la rémission

Premier épisode

Le RPEN ne peut faire aucune recommandation sur l'utilisation du RTX comme traitement de choix de la GNMp.

Le RPEN considère que le RTX pourrait être utilisé en 1^{re} ligne de traitement de la GNMp en cas de contre-indications ou d'intolérance aux CSS en alternance avec les agents alkylants.

Le RTX semble efficace en 1^{re} ligne de traitement comme en 2^e ligne (non-réponse aux autres immunosuppresseurs, récurrences, sevrage impossible des inhibiteurs de la calcineurine [ICaN], etc.). Toutefois, étant donné le manque de données provenant de comparaisons directes entre les traitements, il n'est pas possible de statuer si le RTX, vu son meilleur profil d'innocuité, devrait être considéré en premier pour le traitement de la GNMp, c'est-à-dire avant la combinaison de CYC et de CSS.

Maladie récidivante ou réfractaire au traitement immunosuppresseur de la GNMp

Le RPEN considère que le RTX pourrait être utilisé lorsque la réponse aux autres traitements immunosuppresseurs est insuffisante.

Maladie récidivante après un traitement au RTX

En cas de récurrences de la GNMp, le RPEN considère qu'il pourrait être approprié de traiter à nouveau au RTX si une réponse avait déjà été obtenue avec ce traitement.

Schémas thérapeutiques

Le RPEN suggère l'utilisation d'un des régimes suivants :

- RTX 375 mg/m² IV avec une dose pouvant être répétée si les CD19+ sont supérieurs ou égaux à 5 cellules/mm³ dans la semaine suivant l'administration de la 1^{re} dose.
- Deux doses de RTX 375 mg/m² IV à raison d'une dose par semaine.

Le RPEN suggère d'éviter le schéma thérapeutique de RTX comportant 4 doses et plus de 375 mg/m² IV (administrées chaque semaine ou espacées sur une plus longue période).

Le RPEN suggère d'éviter les régimes avec une dose fixe de 1000 mg IV.

Compte tenu du coût associé à ce traitement et du manque de données permettant d'établir la supériorité d'un traitement comparativement à un autre, il est souhaitable d'utiliser les régimes à base d'une ou de deux doses de RTX. Ces régimes semblent tout aussi efficaces en termes de taux de rémissions si on compare les risques absolus rapportés.

Marqueurs

Cellules B

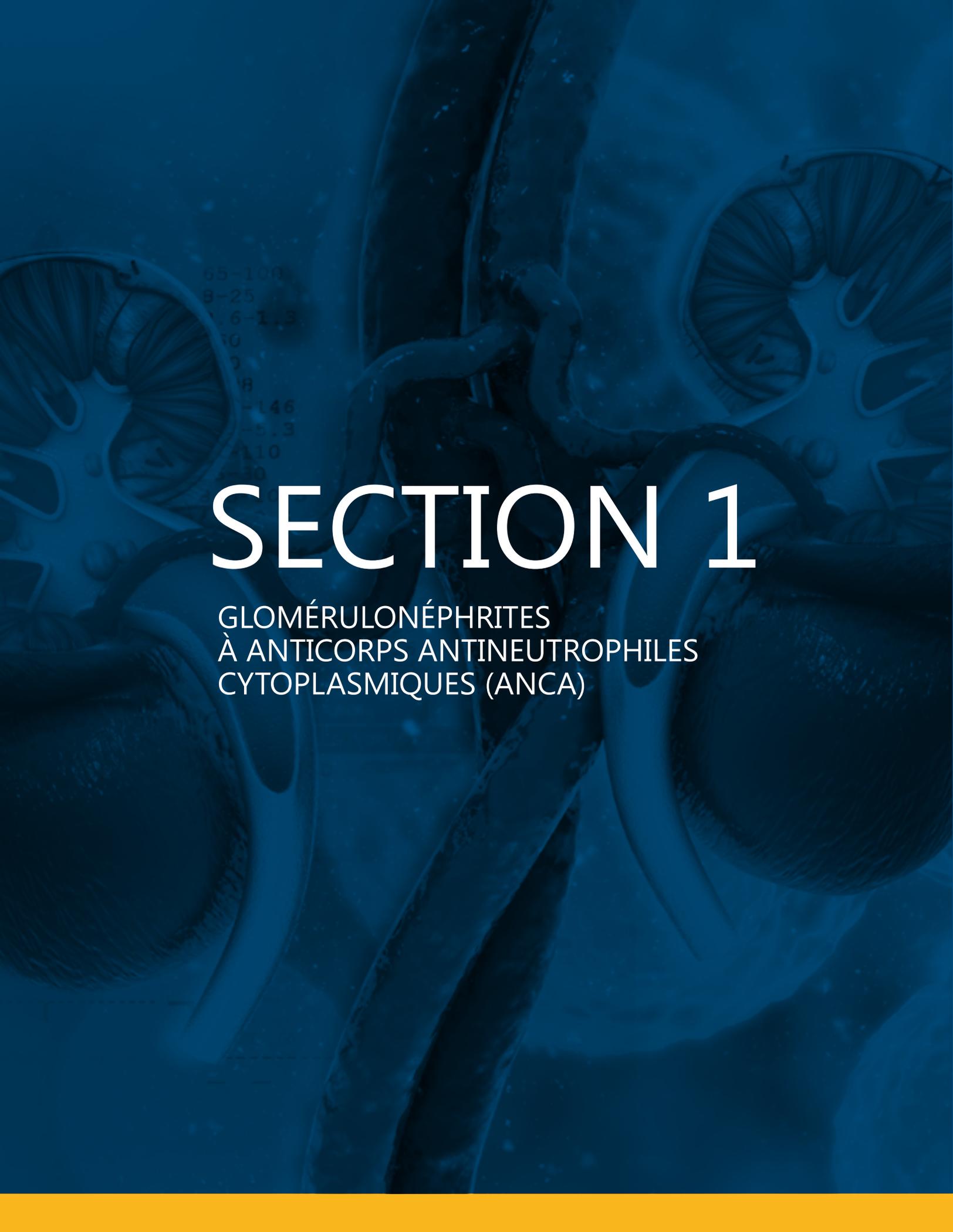
Le RPEN considère que les cellules B (CD19+) pourraient être dosées dans la semaine qui suit l'administration de la première dose afin de juger de la pertinence de donner une 2^e dose de RTX.

Le RPEN suggère d'éviter le suivi des cellules B à plus long terme (> 1 semaine après la première dose) comme marqueur de réponse clinique ou pour justifier l'administration de doses subséquentes de RTX afin de prévenir les récurrences.

Suivi des anticorps anti-PLA2R

Le RPEN considère qu'il pourrait être approprié de suivre le titre des anticorps anti-PLA2R comme marqueur de réponse clinique ou pour justifier l'administration de doses subséquentes de RTX afin de prévenir les récurrences de la GNMp.

Il est important de mentionner qu'il n'existe pas encore d'algorithme de traitement pour le RTX selon les résultats des anticorps anti-PLA2R. Ainsi, de futures études seront nécessaires pour permettre une meilleure standardisation et une plus grande précision des recommandations concernant ce suivi.



65-100
8-25
6-1.3
10
0
8
-146
-5.3
110
-30

SECTION 1

GLOMÉRULONÉPHRITES
À ANTICORPS ANTINEUTROPHILES
CYTOPLASMIQUES (ANCA)

INTRODUCTION

Les vascularites à anticorps antineutrophiles cytoplasmiques circulants (VAA) sont un ensemble d'atteintes caractérisées par une inflammation de la paroi des petits vaisseaux et qui présentent dans la majorité des cas des anticorps antineutrophiles cytoplasmiques circulants (ANCA). Elles comprennent la polyangéite microscopique ou micropolyangéite (MPA; en anglais : *microscopic polyangiitis* / MPA), la granulomatose avec polyangéite (GPA; anciennement syndrome de Wegener ou en anglais *granulomatosis with polyangiitis* / GPA) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA ou syndrome de Churg-Strauss ou en anglais *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* / EGPA). Les organes les plus fréquemment touchés sont les reins, les poumons et la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL). Il existe une forme plus rare de VAA où seul le rein est affecté; on parle alors de vascularite limitée aux reins (VLR).

INCIDENCE

Ces maladies rares ont une incidence annuelle approximative de 10 à 20 cas par million et une prévalence estimée de 50 à 200 cas par million (1-2). Elles se déclarent généralement entre 40 et 75 ans, avec un pic d'incidence entre 65 et 74 ans et les symptômes se présentent de manière très variée en raison des atteintes multisystémiques (1). Les femmes et les hommes seraient également touchés.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic global comporte notamment le dosage des ANCA circulants, qui peuvent être périmucléaires (p-ANCA) ou cytoplasmiques (c-ANCA). Ces ANCA sont ensuite classifiés selon leur cible, soit généralement les myéloperoxydases (MPO) pour les p-ANCA et les protéinases 3 (PR3) pour les c-ANCA. Environ 10 % des patients présentant une VAA auront un dosage négatif des ANCA (2). La présence des différents types d'anticorps variera selon l'entité clinique et influencera l'évolution de la maladie. L'évaluation de l'activité de la maladie se fait à l'aide de scores, notamment le *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) qui permet un suivi des symptômes de chacun des systèmes possiblement atteints entre les évaluations cliniques.

DIAGNOSTIC RÉNAL

Les données américaines estiment qu'environ 18 % des patients présenteront une atteinte rénale au moment du diagnostic initial et que ce nombre grimpera jusqu'à plus de 80 % dans les deux ans après le diagnostic (3-4). Les atteintes rénales sont plus fréquentes dans les cas de GPA et de MPA que dans les cas de GEPA et se manifestent généralement par une hématurie microscopique avec des globules rouges dysmorphiques et des cylindres érythrocytaires, une protéinurie généralement modérée (1 à 3 g/jour) et une insuffisance rénale allant d'une évolution lente à une glomérulonéphrite rapidement progressive (5). Le diagnostic rénal repose sur la biopsie.

TRAITEMENT

Ces maladies requièrent généralement un traitement rapide puisque leurs manifestations cliniques sont souvent sévères. Sans traitement, le pronostic des vascularites à ANCA avec atteinte rénale est très sombre. Ces affections présentent un haut taux de rechutes malgré les traitements immunosuppresseurs recommandés (particulièrement en présence d'ANCA anti-PR3). Les patients dont le dosage des ANCA est négatif ne sont pas traités différemment de ceux dont le dosage des ANCA est positif, puisqu'aucune étude n'a spécifiquement évalué le traitement pour ce groupe de patients. La prise en charge initiale vise l'induction de la rémission. Le traitement d'induction de la rémission recommandé est une immunosuppression avec des doses élevées de corticostéroïdes systémiques (CSS) associés à de la cyclophosphamide (CYC), par voie orale (PO) ou intraveineuse (IV), ou du rituximab (RTX). Il serait

possible d'effectuer également de la plasmaphérèse (PLEX) en cas d'atteinte sévère des organes cibles ou une manifestation qui menace la vie du patient. D'autres agents immunosuppresseurs, tels le mofétilmycophénolate (MMF) et le méthotrexate (MTX) peuvent être utilisés en l'absence d'atteinte sévère des organes cibles. Une fois la rémission obtenue, on entreprendra généralement le sevrage graduel des CSS ainsi qu'un traitement de maintien de la rémission avec d'autres immunosuppresseurs, tels l'azathioprine (AZA) ou le RTX.

Le tableau *Recommandations des sociétés savantes* (voir p. 12 et 13) résume la place du RTX pour le traitement des VAA selon les différentes lignes directrices.

MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE

Comme nous l'avons expliqué précédemment dans la section Méthodologie, une revue de littérature a été effectuée avec les mots-clés suivants : *rituximab, ANCA-associated vasculitis, antibody-associated vasculitis, anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, Wegener's granulomatosis, Wegener's, Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, pauci-immune vasculitis, renal-limited vasculitis*.

La recherche a permis de recenser 22 articles correspondant à nos critères de sélection. Après une première lecture, seuls 10 ont été retenus. Le RPEN n'a conservé que les études incluant des patients souffrant d'atteinte rénale ou celles faisant l'évaluation de résultats cliniques rénaux. Les études portant seulement sur les patients atteints de GEPA ont été exclues. Le RPEN n'a conservé que les essais à répartition aléatoire contrôlés ou les études de cohortes lorsqu'aucun essai contrôlé n'était disponible. Les revues systématiques et méta-analyses n'ont été retenues que dans le but de réviser individuellement leurs références et d'inclure ces dernières dans le document.

RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES

La qualité des données probantes soutenant les recommandations, lorsqu'elle a été évaluée, est inscrite dans le tableau. Le lecteur est invité à consulter la référence initiale pour connaître la définition de cette force.

Lignes directrices	Recommandations (et force des recommandations)
<p>EULAR/ERA-EDTA 2016 Ann Rheum Dis 2016;75:1583-94</p>	<p>Traitement d'induction de la rémission</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 1^{re} intention : Il est recommandé d'utiliser un traitement à base de CSS combinés à la CYC (qualité des données probantes 1a concernant la GPA et la MPA; recommandation de grade A; consensus final 100 %) ou au RTX (1b/A pour la GPA et la MPA; consensus final 82 %) pour tous les patients avec un nouveau diagnostic de VAA et une atteinte sévère menaçant un organe ou la vie. <p>Les recommandations sont basées sur le schéma thérapeutique étudié de 375 mg/m² IV pour 4 doses administrées de façon hebdomadaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Rechute : Il est recommandé d'utiliser le traitement décrit pour une 1^{re} intention à base de CSS combinés à la CYC (1a/A pour la GPA et la MPA; consensus final 88 %) ou au RTX (1b/A pour la GPA et la MPA; consensus final 94 %) pour tous les patients atteints d'une rechute de VAA et présentant une atteinte sévère menaçant un organe ou la vie. ■ Réfractaire : Il est recommandé de remplacer le traitement à la CYC par le RTX et celui au RTX par la CYC pour les patients souffrant d'une VAA réfractaire au traitement (3/C; consensus final 71 %). <p>Traitement de maintien de la rémission</p> <p>Il est recommandé d'utiliser un traitement à base de faibles doses de CSS combinés à un immunosuppresseur, dont le RTX, comme traitement de maintien de la rémission (1b/A pour la GPA et la MPA; consensus final 59 %).</p> <p>Il est recommandé de poursuivre le traitement de maintien jusqu'au moins 24 mois après l'atteinte d'une rémission soutenue à la suite de l'induction (4/D; consensus final 75 % pour la maladie à MPO persistante, 62 % pour la maladie à MPO négative, 100 % pour la maladie à PR3 persistante et 92 % pour la maladie à PR3 négative).</p> <p>Le groupe présente les différents schémas thérapeutiques étudiés du RTX. Cependant, aucun ne fait l'objet d'une recommandation.</p>
<p>CanVasc 2016 Recommandations canadiennes J Rheumatol. 2016;43(1):97-120</p>	<p>Traitement d'induction de la rémission</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 1^{re} intention : Le RTX est recommandé comme agent de première intention pour le patient souffrant d'une GPA ou d'une MPA sévère (qui menace un organe ou la vie) pour qui la CYC est contre-indiquée ou qui présente un risque inacceptable d'infertilité (qualité des données probantes 1B, force de la recommandation A). <p>Le groupe suggère d'administrer 4 doses de RTX à raison d'une dose de 375 mg/m² IV par semaine, ou une dose de 1000 mg IV aux J1 et J15. La force de cette recommandation n'est toutefois pas évaluée.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Rechute : En présence d'une récurrence sévère (menaçant un organe ou la vie), on recommande un traitement d'induction à la CYC ou au RTX en combinaison avec un CSS. Pour les patients ayant reçu initialement la CYC en traitement d'induction ou lors d'une récurrence, on recommande le RTX comme traitement d'induction lors d'une rechute (1B/A). ■ Réfractaire : On recommande le RTX en combinaison avec un CSS pour les patients présentant une GPA ou une MPA sévère qui ne répondent pas à un traitement d'induction à la CYC (3/C). <p>Traitement de maintien de la rémission</p> <p>Le RTX représente une option possible pour le traitement de maintien des patients présentant une VAA sévère, qui ont obtenu une rémission à la suite de l'utilisation de la combinaison CYC et CSS en traitement d'induction, surtout en présence d'une GPA avec ANCA-PR3 positifs (1B/A). La dose et la fréquence d'administration pour cette indication ne sont pas spécifiées.</p>

Lignes directrices	Recommandations (et force des recommandations)
<p>BSR and BHPR 2014</p> <p>Recommandations britanniques</p> <p>Rheumatology (Oxford). 2014;53(12):2306-9</p>	<p>Traitement d'induction de la rémission</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 1^{re} intention : Un traitement d'induction à base de CSS IV à dose élevée en combinaison avec soit la CYC IV ou le RTX IV devrait être envisagé pour tout patient qui a reçu un nouveau diagnostic de VAA sévère (qui menace un organe ou la vie) (qualité des données probantes 1a, force de la recommandation A, consensus final 100 %). Le RTX est aussi efficace que la CYC pour induire la rémission (1b/A, consensus final 100 %) et on devrait le préférer lorsqu'il faut éviter la CYC (p. ex. : éviter l'infertilité, les infections) (1b/B, consensus final 100 %). <p>Les deux schémas thérapeutiques de RTX couramment utilisés (4 doses IV de 375 mg/m² à raison d'une dose par semaine et 1000 mg IV aux J1 et J15) semblent être équivalents pour induire la rémission (3/C, consensus final 100 %). Cependant, la posologie officiellement approuvée et recommandée est celle de 4 doses IV de 375 mg/m² à raison d'une dose par semaine (1b/B, consensus final 100 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Rechute : Une rechute majeure devrait être traitée avec du RTX (1b/A, consensus final 100 %) ou de la CYC accompagnée d'une augmentation de la dose de CSS (1b/B, consensus final 100 %). ■ Réfractaire : Le RTX est plus efficace que la CYC pour la maladie réfractaire (1b/A, consensus final 100 %). Le premier choix de traitement est le RTX pour les patients n'ayant pas été traités précédemment avec cet agent (1b/A, consensus final 100 %). <p>Traitement de maintien de la rémission</p> <p>Le RTX peut être utilisé comme traitement de maintien de la rémission en suivant un schéma posologique à dose fixe ou en administration au besoin s'il y a des signes de rechute (2b/C, consensus final 100 %). Pour cette indication, le RTX devrait être administré à raison de 1000 mg IV tous les 4 à 6 mois pendant 2 ans (2b/B, consensus final 90 %).</p>
<p>GFEV 2013</p> <p>Groupe français d'étude des vascularites</p> <p>Presse Med. 2013;42(10):1317-30</p>	<p>Traitement d'induction de la rémission</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 1^{re} intention : La CYC ou le RTX sont recommandés comme traitement de première intention pour induire la rémission d'une certaine forme de GPA ou de MPA qui atteint les patients représentés par la population de l'étude RAVE (niveau 1). Le RTX serait toutefois à privilégier pour les femmes en âge de procréer, surtout si elles ont plus de 30 ans (consensus d'experts). Il n'est pas recommandé d'associer le RTX avec la CYC. ■ 2^e intention (rechute ou maladie réfractaire) : En cas de rechute d'une GPA ou d'une MPA, le RTX est considéré comme un premier choix pour les patients ayant déjà reçu au moins un cycle complet de CYC IV (6 à 9 perfusions ou une dose cumulée > 10 g). Il faudrait aussi choisir d'abord le RTX en cas d'échec, de réponse incomplète ou d'intolérance à la CYC IV ou en cas de rechute de GPA ou de MPA pour les patients ayant reçu un immunosuppresseur conventionnel (niveau 2). <p>La posologie de RTX recommandée pour induire la rémission est de 4 doses IV de 375 mg/m² administrées à raison d'une dose par semaine (niveau 1). La posologie de 1000 mg IV aux J1 et J15 peut remplacer la précédente posologie (niveau 4).</p> <p>Traitement de maintien de la rémission</p> <p>Le RTX pourrait être prescrit comme traitement de maintien de la rémission (niveau 4). Le groupe n'émet pas de recommandation de dose ni de durée de traitement à observer pour cette indication.</p> <p>Autres aspects considérés :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ La présence ou non d'ANCA ne devrait pas influencer la décision de prescrire du RTX (niveau 4). ■ En raison du manque de données, le RTX ne peut pas être recommandé pour les patients présentant une maladie non sévère, pour qui il ne serait pas non plus justifié d'utiliser la CYC, ni pour les patients souffrant de GEPA.
<p>KDIGO 2012</p> <p>Kidney Int Suppl 2012; 2(2):139-274.</p>	<p>À noter que le <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> (KDIGO) s'adresse à la GN focale et segmentaire pauc-immune sans égard à la sérologie ANCA ou à la présence d'atteintes systémiques.</p> <p>Traitement d'induction de la rémission</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 1^{re} intention : Il est recommandé d'utiliser le RTX, en combinaison avec les CSS, pour les patients dont la maladie n'est pas sévère ou lorsque la CYC est contre-indiquée (niveau des données probantes 1B). <p>Le schéma thérapeutique recommandé est de 4 doses IV de 375 mg/m² IV à raison d'une fois par semaine (recommandation qui n'a pas été évaluée).</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Rechute : Il est recommandé de traiter les patients présentant une rechute sévère (qui menace un organe ou la vie) de la même manière que lors d'un nouveau diagnostic, soit avec les traitements de première intention (1C). ■ Réfractaire : Il est recommandé d'ajouter le RTX pour les patients souffrant de VAA réfractaire au traitement d'induction à base de CYC et de CSS (1C). <p>Traitement de maintien de la rémission</p> <p>Aucune mention du RTX n'est faite au sujet du maintien de la rémission.</p>

RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES

DONNÉES PROBANTES SUR L'UTILISATION DU RTX COMME TRAITEMENT D'INDUCTION DE LA RÉMISSION

Les données probantes sur l'utilisation du RTX pour le traitement d'induction de la VAA reposent principalement sur deux études phares, soit RAVE et RITUXVAS, toutes deux publiées en 2010 (10-11). Une étude de Mansfield et coll. évalue aussi le RTX pour induire la rémission de la VAA, mais en combinaison avec des doses réduites de CYC (12). Elle ne sera pas discutée ici, puisqu'elle ne présente pas de groupe contrôle et qu'elle compte peu de patients par rapport aux études phares.

Premièrement, RAVE, un essai de non-infériorité multicentrique à répartition aléatoire à double insu et double placebo comparait le RTX (375 mg/m²/semaine IV pendant 4 semaines) et la CYC (2 mg/kg/jour PO) en association aux CSS à des doses élevées pour induire une rémission complète dans une population de 197 patients ayant reçu un nouveau diagnostic ou subi une rechute sévère de GPA ou de MPA (10). La population était relativement jeune, puisque sa moyenne d'âge était respectivement de 54 et 51 ans dans le bras RTX et CYC. Dans chaque groupe, 66 % des patients avaient une atteinte rénale. Toutefois, la population de cette étude avait une fonction rénale bien préservée. De plus, on note une différence statistiquement significative dans les clairances de la créatinine (Clcr) de base des patients; 54 mL/min dans le groupe RTX comparativement à 69 mL/min dans le groupe CYC ($p = 0,04$). La rémission complète à six mois (*Birmingham Vasculitis Activity Score* adapté à la maladie de Wegener [BVAS/WG] de zéro accompagné d'un sevrage complet de la prednisone) de 63 (64 %) et 52 (53 %) patients a été atteinte respectivement dans le groupe RTX et contrôle, ce qui démontre la non-infériorité du RTX ($p < 0,001$). Toutefois, aucune supériorité n'a pu être démontrée (IC95% 3,2 à 24,3 %, $p = 0,09$). Aucune autre analyse d'efficacité tant des objectifs secondaires que de sous-groupes n'a résulté en des différences statistiquement significatives. L'évaluation de l'innocuité a montré qu'un plus grand nombre de patients du groupe contrôle (33 %) ont subi au moins l'un des effets secondaires pré-spécifiés comparativement au groupe RTX (22 %) ($p = 0,01$). Cette différence s'explique en majeure partie par les leucopénies qui étaient de grade 2 ou supérieur. Il est important de noter que l'étude RAVE n'incluait pas les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une hémorragie alvéolaire menaçant le pronostic vital, ni les patients pour qui la CYC avait échoué ou était contre-indiquée. La non-infériorité du RTX pour le maintien de la rémission jusqu'à 18 mois s'est révélée plus tard, lors de la prolongation de l'étude RAVE publiée par Specks et coll. en 2013 (13).

Les résultats d'une analyse *post-hoc* de l'étude RAVE par Geetha et coll. montrent que le RTX est probablement aussi efficace pour la population présentant une atteinte rénale que pour la population globale de RAVE (14). Pour cette sous-population, le taux de rémission complète est similaire dans les deux groupes, soit 61 % pour le RTX et 63 % pour la CYC-AZA ($p = 0,84$). Les deux groupes montrent pratiquement les mêmes taux de rémission complète qui s'est maintenue à 12 et 18 mois.

Deuxièmement, RITUXVAS, un essai multicentrique à répartition aléatoire, contrôlé, ouvert de phase II a comparé un traitement de RTX (375 mg/m²/semaine IV pendant 4 semaines) associé à deux doses de CYC IV (15 mg/kg IV avec la 1^e et 3^e dose de RTX) à de la CYC IV suivant le schéma de l'étude CYCLOPS (15 mg/kg/dose q 2 sem. x 3 puis q 3 sem. pendant 3 à 6 mois, 6 à 10 doses au total) auprès de 44 patients nouvellement atteints de VAA avec une atteinte rénale (GPA, MPA ou VLR) (11-15). La population des groupes à l'étude différait en plusieurs points, notamment quant à la distribution des maladies d'inclusion (GPA, MPA et VLR), de la prédominance du sous-type d'ANCA et du nombre de patients qui nécessitaient de la dialyse à l'inclusion, ce qui était généralement un désavantage pour le groupe intervention. Cependant, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) médian était plus élevé dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle, soit respectivement 20 et 12 mL/min/1,73m². On note donc que les patients inclus dans l'étude RITUXVAS avaient une fonction rénale significativement moins bien préservée et étaient plus âgés (médiane de 68 et 67 ans) que ceux inclus dans l'étude RAVE (10). Les résultats de l'étude démontrent une rémission soutenue (RSO) à 12 mois, définie par un score BVAS à 0 depuis plus de 6 mois, et une

mortalité à 12 mois similaire entre les deux groupes (76 % contre 82 %; $p = 0,68$ et 18 % contre 18 %; $p = 1$). Les effets indésirables étaient aussi comparables entre les deux groupes à l'étude, tout comme les autres critères évalués (temps à la rémission, taux de rémission, changement (Δ) médian de Clcr et les rechutes). Les auteurs concluent donc à l'efficacité semblable du traitement d'induction à base de RTX par rapport à celui à base de CYC IV pour les patients ayant reçu un nouveau diagnostic de VAA, malgré la distribution inégale de covariables qui désavantageait généralement le groupe intervention. Il est aussi à noter que le groupe RTX a aussi reçu deux doses de CYC IV, ce qui empêche l'évaluation de l'effet isolé du RTX dans ce contexte thérapeutique. Le protocole de recherche ouvert de l'étude RITUXVAS a engendré un biais de performance et de détection qui ne peut être exclu.

Les résultats d'une prolongation à 24 mois de l'étude RITUXVAS publiés par Jones en 2015 démontrent des constats similaires dans les deux bras de traitement (16). Cette étude permet d'avancer l'hypothèse qu'à 24 mois, un régime d'induction à base de RTX est probablement comparable à un régime à base de CYC IV. Le traitement à base de RTX permet aux patients de ne recevoir aucune immunosuppression entre les mois 6 et 24 après le diagnostic, comparativement à un maintien à base d'AZA PO.

Dans les études RAVE et RITUXVAS, les patients des groupes CYC recevaient de l'AZA (2 mg/kg/jour) comme traitement de maintien de la rémission comparativement aux patients des RTX qui ne recevaient aucun traitement de maintien. L'étude RAVE comparait le RTX à la CYC PO tandis que l'étude RITUXVAS le comparait à la CYC IV. L'étude CYCLOPS avait démontré auparavant que la CYC IV pulsée (15 mg/kg IV q 2 sem. x 3, puis q 3 sem. *ad max.* de 6 mois) était aussi efficace que la CYC PO pour induire la rémission avec une dose cumulative moindre, qui causait moins de toxicités (10-11, 15). Cependant, la CYC IV serait potentiellement associée à davantage de rechutes.

DONNÉES PROBANTES SUR L'UTILISATION DU RTX LORS DE RECHUTES ET DE MALADIE RÉFRACTAIRE

Des deux études phares (RAVE et RITUXVAS), une seule incluait des patients présentant une rechute, soit RAVE (10). En effet, 51 % des patients des deux groupes de traitement avaient déjà eu une rechute. Selon une analyse de sous-groupe, la réponse aux traitements semble meilleure avec le RTX comparativement à la CYC (réponse complète à 6 mois dans 67 % des cas *versus* 42 %, $p = 0,01$). La supériorité de la réponse au 18^e mois de traitement s'est maintenue (37 % *versus* 20 %, $p = 0,06$). Il est intéressant de noter que les taux de rémission complète pour les patients traités au RTX lors d'une rechute sont comparables à ceux pour les patients ayant un nouveau diagnostic. Cependant, les taux de rémission complète parmi les patients du groupe CYC qui avaient fait une rechute sont inférieurs à ceux des patients nouvellement diagnostiqués.

Ensuite, Miloslavsky et coll. ont prolongé l'étude RAVE, avec un protocole prospectif et ouvert visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du RTX pour le traitement des rechutes (17). Les patients étaient admissibles à recevoir du RTX « *open-label* » s'ils présentaient une rechute sévère (BVAS/WG > 3 ou un élément majeur ou une rechute jugée sévère par l'investigateur) entre le mois 6 et 18 suivant le traitement d'induction initial. Les patients qui développaient une hémorragie alvéolaire ou pour qui la créatinine sérique augmentait au-delà de 354 mmol/L après l'inclusion dans l'étude RAVE demeuraient admissibles dans l'étude de Miloslavsky.

Le schéma thérapeutique évalué était identique à celui initialement utilisé comme traitement d'induction dans l'étude RAVE. Des 26 patients inclus dans cette étude, 15 avaient été initialement traités au RTX et 11 à la CYC-AZA. On note une prévalence plus élevée d'ANCA-PR3 (81 %) et de GPA (92 %) dans cette population que dans la population globale de RAVE (66 % et 75 %). Cette différence par rapport à la population initiale de RAVE semble logique étant donné que ces deux facteurs sont associés au risque de rechute. Six (40 %) patients du groupe traité une nouvelle fois au RTX présentaient une atteinte rénale au moment de la rechute, comparativement à deux patients (18 %) dans le groupe initialement traité au CYC-AZA.

Le critère primaire évalué est l'atteinte de la rémission complète (même définition que dans l'étude RAVE initiale) à n'importe quel moment après le traitement de la rechute. Six des 15 patients (40 %) ont atteint cet objectif. Ils avaient initialement reçu le RTX et sept des 11 patients (64 %) avaient initialement reçu la CYC-AZA. Le nombre d'effets indésirables rapporté durant les six mois qui ont suivi le deuxième traitement au RTX était moindre comparativement aux six mois qui ont suivi le traitement d'induction au RTX dans l'étude initiale RAVE (8,4 effets indésirables (EI) / patient-année versus 24,1 EI / patient-année, $p < 0,001$).

Cette étude comporte plusieurs limites, dont sa petite taille d'échantillon, un protocole de recherche peu robuste et l'absence de groupe comparateur. Toutefois, ces données exploratoires indiquent que le RTX est probablement une option sûre et relativement efficace pour traiter la rechute sévère d'une VAA. Les patients ayant reçu initialement du CYC-AZA semblent être ceux qui bénéficient le plus du RTX comme traitement de rechute. Cette étude explore en outre la possibilité de réadministrer du RTX à un patient qui en a reçu préalablement et qui souffre d'une rechute sévère.

Les études évaluées ne permettent pas de différencier une maladie réfractaire d'une rechute. De plus, la littérature scientifique ne donne pas de définition précise de la maladie réfractaire.

DONNÉES PROBANTES SUR LE RTX COMME TRAITEMENT DE MAINTIEN DE LA RÉMISSION

Une seule étude comparant le RTX à un autre traitement immunosuppresseur comme traitement de maintien de la rémission a été retenue. Il s'agit de l'étude MAINRITSAN (*Maintenance of Remission using Rituximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis*) (18). Cet essai à répartition aléatoire, contrôlé et ouvert cherchait à mesurer le taux de rechutes majeures à la suite d'un traitement au RTX administré à la posologie de 500 mg IV au jour 1, 15 puis aux mois 6, 12 et 18 comparativement à l'AZA à raison de 2 mg/kg PO en traitement de maintien pour les patients ($n = 115$) souffrant de GPA, de MPA ou de VRL, qui ont bénéficié d'une rémission complète à la suite d'un traitement d'induction à la CYC. À 28 mois, le groupe RTX a montré un taux de rechute sévère significativement plus faible que le groupe AZA (5,3 % vs 29,3 %) alors que le profil d'effets secondaires était comparable. La dose d'AZA étudiée après les 12 premiers mois était toutefois inférieure à la dose usuelle. La population à l'étude regroupait principalement des patients atteints de GPA avec ANCA-PR3 et comptait exclusivement des patients ayant obtenu une rémission avec la CYC.

Deux études évaluant des approches différentes du maintien de la rémission avec le RTX ont été retenues dans notre évaluation (19-20). Ces deux essais comparent un régime thérapeutique fixe de RTX à un régime thérapeutique où les doses de maintien sont données lors de signes de rechutes (changement sur le plan des ANCA ou des CD19+ ou signes cliniques).

D'abord, l'étude (rétrospective comparative) de Smith évaluait les rémissions complètes et partielles ainsi que les taux de rechute entre un groupe traité au RTX dosé à 1000 mg IV aux jours 1 et 14 ou à 375 mg/m²/semaine IV pendant 4 semaines en traitement d'induction, puis 1000 mg IV tous les 6 mois jusqu'à 2 ans et un groupe dont le traitement d'induction identique était suivi de doses ponctuelles de maintien lors de signes de rechutes cliniques (19). Les patients de cette étude ($n = 73$) présentaient tous une maladie récidivante ou réfractaire majoritairement active au moment de l'inclusion. Les rémissions complètes et partielles à 6 mois sont comparables entre les 2 groupes alors que les rechutes à 24 et 48 mois sont nettement inférieures avec le régime fixe (12 et 26 % contre 73 et 81 % pour le groupe ponctuel). Quant aux effets indésirables, il semble y en avoir plus dans le groupe à traitement fixe, ce qui est probablement lié au fait que ce groupe a reçu plus de RTX pendant l'étude. Bien que cet essai démontre l'efficacité du RTX pour le maintien de la rémission après un traitement d'induction de la rémission avec ce même agent, il comporte malheureusement des failles importantes, notamment quant aux différences entre les groupes comparés (maladie plus longue, plus grande utilisation du RTX comme traitement de maintien et plus de MPO dans le groupe contrôle) et à l'absence de données sur la fonction et les atteintes rénales des patients.

La seconde étude sur l'utilisation du RTX comme traitement de maintien de la rémission est MAINRITSAN 2, qui est un essai ouvert à répartition aléatoire contrôlé et multicentrique (20). Elle voulait évaluer les taux de rechutes et la survie sans rechute des patients ($n = 162$) pour lesquels une rémission avait été obtenue avec un agent immunosuppresseur de première ligne (RTX, CYC ou MTX). La comparaison porte sur les schémas thérapeutiques suivants : 500 mg IV au jour 1 puis 500 mg IV lors de signes de rechute aux suivis chaque 3 mois et de 500 mg IV aux jours 1 et 15, puis 3 doses à raison d'une dose tous les 6 mois. Les rechutes (BVAS > 0) et rechutes majeures à 28 mois étaient semblables entre les deux groupes, soit 17 % contre 10 % ($p = 0,22$) pour les rechutes et 7 % contre 4 % ($p = 0,23$) pour les rechutes majeures). Le groupe ayant reçu des doses fixes chaque 6 mois a subi davantage d'effets indésirables (53 événements contre 37), ce qui peut s'expliquer par les 2 doses de RTX supplémentaires reçues par les patients de ce groupe (5 contre 3). La qualité méthodologique de cette étude est bonne, les données démographiques des groupes sont comparables et la majorité des patients (près de 70 %) présentaient une atteinte rénale au diagnostic.

Les résultats de ces deux études permettent de montrer l'efficacité du RTX pour le maintien de la rémission pour les patients ayant reçu autant la CYC que le RTX en traitement d'induction de la rémission. On ne peut pas démontrer actuellement qu'un régime fixe administré tous les 6 mois est supérieur à un régime ponctuel, mais les données semblent montrer une diminution possible des taux de rechutes au prix de plus d'effets indésirables lorsqu'on utilise un régime fixe (20). Un régime comportant une dose moindre (500 mg IV par dose) pourrait également être aussi efficace qu'une dose standard de 1000 mg IV, bien qu'aucune étude n'ait comparé directement ces deux doses.

D'autres études en cours (RITAZAREM - *NCT01697267*; MAINRITSAN 3 - *NCT02433522*) viendront préciser ces prochaines années la place du RTX comme traitement de maintien de la rémission, notamment afin de comparer le RTX à l'AZA pour les patients ayant reçu un traitement d'induction au RTX.

LIMITES DES CONNAISSANCES ACTUELLES

Notons que la GEPA n'était pas ou que très peu représentée dans les études sélectionnées. Les données probantes spécifiques à l'utilisation du RTX pour cette pathologie sont plus limitées et de plus faible qualité. Quelques publications rapportent toutefois son utilisation avec succès. On peut donc extrapoler avec précaution les résultats des études phares à cette population de patients (21). De plus, on trouve peu de données portant sur les patients qui présentent une VAA très sévère (créatinine > 500, ou hémorragie alvéolaire).

Au cours des études cliniques, le RTX a présenté un profil d'innocuité intéressant. Cependant, étant donné la durée limitée de ces études, l'innocuité à long terme du RTX pour les patients atteints de VAA n'est pas encore bien établie.

RECOMMANDATIONS DU RPEN PORTANT SUR LA PLACE DU RTX POUR LE TRAITEMENT DES GN À ANCA

Les recommandations présentées ci-dessous sont cotées en fonction de la qualité des données qui les appuient :

- **Recommandation** : énoncé basé sur des données provenant d'études à répartition aléatoire et contrôlées;
- **Suggestion** : énoncé basé sur des données provenant d'études observationnelles;
- **Considération** : énoncé basé sur des données provenant de séries ou de rapports de cas ou d'opinions d'experts.

TRAITEMENT D'INDUCTION DE LA RÉMISSION

Le traitement d'induction de la rémission au RTX et à la CYC doit être fait en concomitance avec des doses élevées de CSS.

Premier épisode

Le RPEN recommande d'utiliser le RTX en première intention seulement pour remplacer le traitement standard à la CYC lorsque cette molécule ne peut être utilisée.

Puisqu'aucune étude évaluée ne permet de démontrer la supériorité du RTX comme traitement d'induction de la rémission lors d'une GN à ANCA et que le RPEN n'a pas assez de recul pour évaluer les effets à long terme de ce traitement, le RTX devrait remplacer la CYC en première intention lorsqu'on ne peut pas utiliser cette dernière molécule (lorsqu'on doit limiter les risques d'infertilité ou d'infection ou lorsque la CYC est contre-indiquée). Ces recommandations concordent avec celles des sociétés savantes et une évaluation du National Institute for Health and Care Excellence qui considérait que le rapport coût-efficacité du RTX n'était acceptable que lorsque cette molécule était utilisée pour remplacer la CYC (22).

Maladie récidivante ou réfractaire

Le RPEN recommande d'utiliser le RTX plutôt que la CYC pour traiter la maladie récidivante lorsqu'un traitement d'induction de la rémission à base de CYC a déjà été tenté sans succès.

Il est impossible actuellement d'émettre une recommandation sur l'utilisation du RTX plutôt que de la CYC pour traiter la maladie récidivante lorsqu'un traitement à base de RTX a déjà été tenté. Si la CYC est une possibilité de traitement postérieur au RTX, on pourrait essayer d'y recourir à moins d'une contre-indication à son utilisation.

Le RTX semble bénéfique comme traitement d'induction de la rémission lors d'une maladie récidivante pour les patients ayant déjà reçu de la CYC lors d'un épisode précédent et qui ont connu un échec thérapeutique, une intolérance ou qui ont reçu une dose cumulative élevée (dose totale > 10 g) selon les études évaluées. Il est trop tôt pour émettre des recommandations aussi claires pour des patients ayant déjà reçu du RTX sans succès. Les données actuelles montrent qu'on pourrait essayer d'administrer de la CYC aux patients qui font une rechute et qui n'ont jamais reçu ce traitement. Puisque la définition de la maladie réfractaire ne fait pas l'objet d'un consensus précis, il est recommandé de traiter les patients qui en sont atteints de la même façon que ceux présentant une maladie récidivante.

TRAITEMENT DE MAINTIEN DE LA RÉMISSION

À la suite d'un traitement d'induction initiale de la rémission à la CYC

Le RPEN recommande d'utiliser le RTX comme traitement de maintien de la rémission uniquement pour remplacer l'AZA lorsque cette molécule ne peut être utilisée.

Le RPEN recommande d'utiliser le RTX plutôt que l'AZA comme traitement de maintien de la rémission chez les patients atteints de GPA avec anti-PR3 positifs.

Le RTX est une solution qui remplace efficacement l'AZA comme traitement de maintien de la rémission chez les patients ayant reçu la CYC comme traitement d'induction de la rémission, lorsque cette dernière molécule est contre-indiquée, n'est pas tolérée ou inefficace. Le RTX semble plus efficace que l'AZA comme traitement de maintien de la rémission chez les patients atteints de GPA présentant des anticorps anti-PR3 si ces malades ont reçu la CYC comme traitement d'induction de la rémission selon les données de l'étude MAINRITSAN.

À la suite d'un traitement d'induction initiale de la rémission au RTX

Le RPEN recommande d'utiliser le RTX comme traitement de maintien de la rémission chez les patients ayant reçu cet agent comme traitement d'induction de la rémission, puisque seule cette molécule a été étudiée pour le moment.

Pour les patients ayant reçu le RTX comme traitement d'induction de la rémission, seul le RTX pour le maintien de la rémission a été étudié. Il est donc impossible pour le moment de comparer cet agent à d'autres. L'essai RITAZAREM évaluera le RTX comparativement à l'AZA pour les patients qui ont reçu un traitement d'induction de la rémission au RTX et sera publié dans les années à venir.

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES

Traitement d'induction de la rémission

- Le schéma thérapeutique le plus étudié est celui de 4 doses de 375 mg/m² IV à raison d'une dose par semaine.
- Il est également possible d'utiliser un schéma thérapeutique de 2 doses de 1000 mg IV à raison d'une dose toutes les 2 semaines (jour 1 et jour 15).

Traitement de maintien de la rémission

- Le schéma thérapeutique fixe utilisé dans les études MAINRITSAN 1 et 2 est de 500 mg IV au jour 1, au jour 15 et aux mois 6, 12 et 18.
- Les schémas thérapeutiques ponctuels d'une dose IV de 375 mg/m², 500 mg ou 1000 mg à donner lors de signes de rechute aux suivis sont aussi possibles.
- Le traitement de maintien de la rémission après une induction au RTX devrait débuter 4 à 6 mois après la dernière dose d'induction.

MARQUEURS

Le RPEN ne recommande pas de procéder au dosage systématique des ANCA et des cellules B pour l'évaluation du besoin de doses subséquentes de RTX.

Le dosage des ANCA et des cellules B (CD19+) est possible pour déceler un changement dans l'activité de la maladie. Plusieurs protocoles d'administration du RTX comme traitement de maintien de la rémission sont basés sur cette pratique, en concomitance avec l'évaluation clinique, pour prévoir la fréquence d'administration du RTX. Cependant, ces marqueurs ne semblent pas prédire adéquatement les risques de rechute.

RÉFÉRENCES

- Shi L. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : prevalence, treatment, and outcomes. *Rheumatol Int* 2017;37:1779-88.
- McGeoch L, Twilt M, Fomorca L et coll. CanVasc recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides. *J Rheumatol* 2016;43:97-120.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et coll. Wegener granulomatosis : an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
- Fauci AS, Haynes BF, Katz P et coll. Wegener's granulomatosis : prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
- Jennette JC et coll. Renal and Systemic Vasculitis. Dans : Johnson RJ, Feehally J, rédacteurs. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5^e éd. Édinburgh : Saunders; 2014. p. 287-316.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM et coll. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583-94.
- Ntsaki E, Carrythers D, Chakravarty K et coll. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:2306-9.
- Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B et coll. Rituximab : Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Med* 2013;42:1317-30.
- Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney inter* 2012;2(Suppl):139-274.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R et coll. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
- Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T et coll. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-20.
- Mansfield N, Hamour S, Habib AM et coll. Prolonged disease-free remission following rituximab and low-dose cyclophosphamide therapy for renal ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3280-6.
- Specks U, Merkel PA, Seo P et coll. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369:417-27.
- Geetha D, Specks U, Stone JH et coll. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *JASN* 2015; 26:976-85.
- de Groot K, Harper L, Jayne DR et coll. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670-80.
- Jones RB, Furuta S, Tervaert JW et coll. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis : 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1178-82.
- Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA et coll. Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2014;66:3151-9.
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et coll. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771-80.
- Smith RM, Jones RB, Guerry MJ et coll. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3760-9.
- Charles P, Terrier B, Perrodeau E et coll. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission : results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2018;77:1143-9.
- Taha R, El-Haddad H, Almuallim A et coll. Systematic review of the role of rituximab in treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis, hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis, Henoch-Schönlein purpura, ankylosing spondylitis, and Raynaud's phenomenon. *Open Access Rheumatol* 2017;15;9:201-14.
- National Institute for Health and Care Excellence. Rituximab in combination with glucocorticoids for treating antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. NICE 2014.

ANNEXE 1

RÉSUMÉ DES ÉTUDES PORTANT SUR L'UTILISATION DU RTX POUR LA GN À ANCA

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES		RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUE
<p>Jones R et coll. NEJM 2010 (RITUXVAS)</p> <p>Essai prospectif, à répartition aléatoire, contrôlé, ouvert N : 44 sujets</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Nouveau Dx de VAA (GPA, MPA ou VLR) ■ ANCA + ■ Atteinte rénale démontrée par une GN nécrosante à la Bx ou une hématurie <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Prise antérieure de CYC (≥ 2 semaines de CYC PO ou IV) ■ Maladie auto-immune multisystémique concomitante (p. ex. : Syndrome de Churg-Strauss, anti-GBM) ■ Ag Hbs + ■ AC anti-VHC + ■ VIH connu ■ La plupart des cancers 	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem x 4 +</p> <p>CYC 15 mg/kg IV avec la 1^{re} et 3^e dose de RTX + 3^e dose de CYC si progression avant 6 mois</p> <p>Contrôle</p> <p>CYC 15 mg/kg IV q 2 sem. x 3 doses puis q 3 sem. (min. 6 doses, max. 10 doses), puis AZA 2 mg/kg/jour.</p> <p>Dose de CYC ajustée en fonction de l'âge et de la créat.</p> <p>2 groupes</p> <p>MTP IV 1000 mg/dose, max. 2 g puis pred. PO (1 mg/kg) diminuée à 5 mg DIE en 6 mois</p> <p>La PLEX et une dose max. de 2 g de MTP IV permis. Retx permis en cas de rechute</p>	<p>Intervention (n = 33)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge médian : 68 ans ■ Sexe masc. : 17 (52 %) ■ GPA : 18 (55 %) ■ MPA : 12 (36 %) ■ VLR : 3 (9 %) ■ c-ANCA (PR3) : 20 (61 %) ■ p-ANCA (MPO) : 13 (39 %) ■ DFGe médian : 20 mL/min/1,73 m² ■ Dialyse : 8 (24 %) ■ PLEX : 8 (24 %) ■ BVAS médian : 19 	<p>Contrôle (n = 11)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge médian : 67 ans ■ Sexe masc. : 6 (55 %) ■ GPA : 4 (36 %) ■ MPA : 4 (36 %) ■ VLR : 3 (27 %) ■ c-ANCA (PR3) : 5 (45 %) ■ p-ANCA (MPO) : 6 (55 %) ■ DFGe médian : 12 mL/min/1,73 m² ■ Dialyse : 1 (9 %) ■ PLEX : 1 (9 %) ■ BVAS médian : 18 	<p>Évaluation en ITT à 12 mois</p> <p>Résultats primaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RSo (BVAS 0 x ≥ 6 mois) 25/33 (76 %) vs 9/11 (82 %) ○ Différence absolue -6 % (IC95 %, -33 à 21, p = 0,68) ■ Mortalité 6/33 (18 %) vs 2/11 (18 %) (p = 1,00) ■ Taux d'incidence des EI sévères (patient-année) 1 vs 1,10 (p = 0,77) <p>Résultats secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Temps médian pour la rémission (jours) 90 vs 94 jours (p = 0,87) ■ Taux de rémission 30/33 (91 %) vs 10/11 (91 %) ■ Changement médian du DFGe (mL/min/1,73 m²) entre 0 et 12 mois + 19 vs + 15 (p = 0,14) ■ Rechute à 12 mois 4/27 (15 %) vs 1/10 (10 %) (p = 0,70) ■ Dose médiane en mg/kg de Pred. à 12 mois 0,071 vs 0,082 (p = 0,78) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Absence de données sur les cotraitements utilisés. ▶ Critères évalués à moyen terme seulement. ▶ N'inclut que des nouveaux diagnostics. ▶ Churg-Strauss exclu. ▶ RTX combiné avec 2 doses de CYC. ▶ Taux de réponses anticipés plus élevés qu'obtenus. ▶ Ajustement de la dose de CYC en fonction de l'âge et de la créatinine.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES		RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUE
<p>Jones RB et coll. Ann Rheum Dis 2015</p> <p>Follow-up de RITUXVAS N : Voir RITUXVAS</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Voir RITUXVAS <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Voir RITUXVAS 	Voir RITUXVAS	<p>Intervention</p> <p>Voir étude RITUXVAS</p>	<p>Contrôle</p> <p>Voir étude RITUXVAS</p>	<p>Évaluation en ITT à 24 mois</p> <p>Résultats primaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Composite (décès + IRT + rechutes) 14/33 (42 %) vs 4/11 (36 %) (RR 1,16, IC95 % 0,48 à 2,80) ■ Décès 6/33 (18 %) vs 3/11 (27 %) (RR 0,66, IC95% 0,20 à 2,22) ■ IRT 2/33 (6 %) vs 0/11 (RR 1,11, IC95 % 0,12 à 9,77) ■ Pts avec ≥ 1 rechute 7/33 (21 %) vs 2/11 (18 %) ($p = 1,00$), mais plus de PR3 dans groupe RTX <p>Résultats secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Temps méd. au décès 85 vs 601 jours ■ Temps avant la rechute 378 vs 363/775 jours ■ RSo ad 24 mois 20/33 (61 %) vs 7/11 (64 %) ■ Ratio de taux d'incidence pour les EI sévères 1,15 (IC95% 0,65-2,05) ■ Récupération rénale (retour à un DFGe ≥ à 15 mL/min/1,73 m²) pour les pts avec DFGe < 15 mL/min/1,73 m² 7/13 (54 %) c. 2/6 (33 %) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Répond au manque de résultats à long terme de RITUXVAS. ▶ À 24 mois, RTX toujours semblable à CYC + AZA sans plus de tx que les 4 doses initiales. ▶ Absence de calcul de puissance pour les résultats à 24 mois.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES		RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUE
<p>Stone JH et coll. NEJM 2010 (RAVE)</p> <p>Essai multicentrique, à répartition aléatoire, double insu, double placebo, non-infériorité N : 197 sujets</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Dx de GPA ou MPA ■ ANCA + ■ Nouveau Dx ou rechute sévère ■ BVAS/WG ≥ 3 ■ Maladie sévère (1 ou plusieurs critères majeurs du BVAS/WG ou sévérité justifiant tx d'induction avec CYC) <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Dx de GEPA ou anti-GBM ■ Maladie limitée ne justifiant pas l'utilisation de CYC ■ Hémorragie alvéolaire avec ventilation mécanique ■ Créat. > 354 umol/L (si causée par VAA) ■ CYC dans les 4 derniers mois et PLEX dans les 3 derniers mois 	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4 +</p> <p>PLA-CYC, puis PLA-AZA si rémission atteinte entre les mois 3 et 6</p> <p>Contrôle</p> <p>CYC 2 mg/kg PO DIE +</p> <p>PLA-RTX, puis AZA 2 mg/kg/jour si rémission atteinte entre les mois 3 et 6</p> <p>2 groupes</p> <p>1 à 3 doses pulsées MTP 1 g IV, puis Pred. PO 1 mg/kg/jour, sevrage complet au mois 5 si rémission atteinte</p>	<p>Intervention (n = 99)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge moyen : 54 ans ■ Sexe masculin : 46 % ■ GPA : 75 % ■ MPA : 24 % ■ PR-3 : 67 % ■ MPO : 32 % ■ Dx indéterminé : 1 % ■ Dx de novo : 48 % ■ Durée maladie des pts qui rechutent : 6,5 +/- 6,7 ans ■ Préexposition à CYC des pts qui rechutent : 82 % ■ Atteinte rénale : 66 % <ul style="list-style-type: none"> ○ Hématurie : 28 % ○ Cylindres hématiques : 37 % ○ Clcr : 54 +/- 3 mL/min ■ BVAS/WG : 8,5 +/- 3,2 	<p>Contrôle (n = 98)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge moyen : 52 ans ■ Sexe masculin : 54 % ■ GPA : 76 % ■ MPA : 24 % ■ PR-3 : 66 % ■ MPO : 34 % ■ Dx indéterminé : 0 % ■ Dx de novo : 49 % ■ Durée maladie des pts qui rechutent : 5,3 +/- 7,4 ans ■ Préexposition à CYC des pts qui rechutent : 74 % ■ Atteinte rénale : 66 % <ul style="list-style-type: none"> ○ Hématurie : 29 % ○ Cylindres hématiques : 36 % ○ Clcr : 69 +/- 4 mL/min ■ BVAS/WG : 8,2 +/- 3,2 	<p>Évaluation en ITT à 6 mois</p> <p>Résultats primaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC (BVAS/WG 0 et CSS complètement sévère) 63/99 (64 %) vs 52/98 (53 %), NI démontrée (p < 0,001), supériorité non démontrée (IC95% 3,2 à 24,3 %m p = 0,09) ■ Analyse de sous-groupes <ul style="list-style-type: none"> ○ GPA : 46/73 (63 %) vs 37/74(50 %) (p = 0,11) ○ MPA : 16/24(67 %) vs 15/24(62 %) (p = 0,76) ○ Rechutes : RTX 67 % vs CYC 42 % (p = 0,01) ○ ≥1 critère rénal majeur du BVAS/WG : 31/51(61 %) vs 32/51(63 %) (p = 0,92) <p>Résultats secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Rémission sous Pred. < 10 mg/jour 70/99 (71 %) vs 61/98 (62 %) (p = 0,10) ■ n total d'EI 1035 vs 1016 <ul style="list-style-type: none"> ○ Arrêt de tx pour cause d'EI : 14 % vs 17 % ○ Infection (≥ grade 3) : 7 vs 7 ○ Hospitalisation (effets indésirables ou maladie) : 8 vs 2 ○ Leucopénie sévère : 3 vs 10 ■ Autres <ul style="list-style-type: none"> ○ Augmentation de la Clcr dans le sous-groupe avec atteinte rénale majeure : 11,2 mL/min vs 10,5 mL/min 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Pts avec rechute ou nouveau diagnostic. ▶ Données exclusives aux vascularites sévères avec ANCA positifs. ▶ Exclusion des patients avec créatinine > 354 umol/L. ▶ Données seulement disponibles à court et moyen terme (6 mois). ▶ Comparateur de CYC PO, différent de RITUXVAS.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES		RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUE
<p>Geetha D et coll. JASN 2015</p> <p>Analyse post hoc de l'étude RAVE : pts avec une atteinte rénale N : 102 sujets</p> <p>Critères d'inclusion</p> <p>Critères d'inclusion de l'étude RAVE + :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Atteinte rénale soit ≥ 1 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ GN pauci-immune active prouvée à la Bx ○ Cylindres hématiques à la microscopie urinaire ○ Augmentation de > 30 % de la créat. ou diminution de > 25 % de la Clcr attribuée à une VAA active a/n rénale ○ Créat < 352 umol/L <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Critères d'exclusion de l'étude RAVE 	<p>Voir étude RAVE</p>	<p>Intervention (n = 51)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge moyen : 56 ans ■ Sexe masculin : 47 % ■ GPA : 69 % ■ MPA : 31 % ■ PR-3 : 59 % ■ MPO : 41 % ■ Rechutes : 49 % ■ Durée maladie des pts qui rechutent : 5,7 +/- 4,5 ans ■ Préexposition à CYC des pts qui rechutent: 84 % ■ Créat. : 178 umol/L ■ DFGe (MDRD): 41,4 mL/min/1,73 m² ■ Score moyen BVAS/WG : 8,7 ■ Score moyen BVAS/WG rénal : 4,6 	<p>Contrôle (n = 51)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge moyen : 54 ans ■ Sexe masculin : 57 % ■ GPA : 65 % ■ MPA : 35 % ■ PR-3 : 55 % ■ MPO : 45 % ■ Rechutes : 37 % ■ Durée maladie des pts qui rechutent : 4,3 +/- 4,1 ans ■ Préexposition à CYC des pts qui rechutent : 68 % ■ Créat. : 150 umol/L ■ DFGe (MDRD) : 50,4 mL/min/1,73 m² ■ Score moyen BVAS/WG : 8,7 ■ Score moyen BVAS/WG rénal : 4,5 	<p>RC (selon critères de l'étude RAVE) à</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 6 mois 31 (61 %) vs 32 (63 %) ($p = 0,84$) ■ Un moment quelconque dans les 18 mois de suivi 38 (75 %) vs 39 (77 %) ($p = 0,82$) <p>RC maintenue à</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 12 mois 23 (45 %) vs 24 (47 %) ($p = 0,84$) ■ 18 mois 21 (41 %) vs 22 (43 %) ($p = 0,84$) <p>Autres</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Temps moy. pour l'atteinte de la RC 182 jours vs 202 jours ($p = 0,07$) ■ DFGe (MDRD) à 18 mois 49 vs 57 mL/min/1,73 m² ■ EI sévères <ul style="list-style-type: none"> ○ Leucopénies grade ≥ 2 : 5 vs 12 ($p = 0,11$) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Étude intéressante sur une population exclusivement rénale. ▶ Puissance trop faible pour permettre de mettre en lumière une différence entre les résultats.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES		RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUE
<p>Specks U et coll. N Engl J Med 2013</p> <p>Étude à répartition aléatoire multicentrique à double aveugle de non-infériorité. Sous étude de RAVE à 18 mois N : 197 sujets</p> <p>Critères d'inclusion Voir étude RAVE</p> <p>Critères d'exclusion Voir étude RAVE</p>	<p>Voir étude RAVE</p>	<p>Intervention Voir étude RAVE</p>	<p>Contrôle Voir étude RAVE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ RC <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX : 64 %, 48 %, 39 % à 6, 12 et 18 mois respectivement vs : ○ CYC/AZA : 53, 39, 33 % à 6, 12 et 18 mois respectivement ($p < 0,001$ pour la NI; non significatif pour la supériorité $p = 0,13$; $p = 0,22$ et $p = 0,32$) ■ RC pour les pts qui rechutent à l'inclusion <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX : 67 %, 49 %, 37 % à 6, 12 et 18 mois respectivement vs : ○ CYC/AZA : 42 %, 24 %, 20 % à 6, 12 et 18 mois respectivement ($p = 0,01$; $p = 0,009$ et $p = 0,06$) ■ RC à un moment dans les 18 mois 77 vs 71 % ($p = 0,15$) ■ Rémission et < 10 mg/jour de Pred. 71-60-55 % vs 61-61-53 % ($p = 0,16-0,82-0,84$) ■ Rémission à un moment dans les 18 mois 90 vs 91 % ($p = 0,5$) ■ Changement Clcr pour pts avec atteinte rénale <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX : 53 (valeur de base), puis 57, 60 et 64 mL/min à 6,12 et 18 mois respectivement vs : ○ CYC/AZA : 70 (valeur de base), puis 73, 77 et 80 mL/min à 6, 12 et 18 mois respectivement ■ Rechutes 32 % vs 29 % ■ Temps avant la rechute 176 vs 142 jours ■ Effets indésirables par pts-mois (tous les degrés de sévérité) 1,02 vs 1,07 ($p = 0,24$) ■ Effets indésirables sévères par pts-mois 0,04 vs 0,05 ($p = 0,63$) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Répond au manque de données à moyen et long terme de RAVE, RTX demeure efficace sans doses de plus que les 4 initiales. ▶ Effet intéressant du RTX pour les pts qui rechutent (aussi efficace que lors d'un nouveau diagnostic, ce qui n'est pas le cas avec CYC-AZA). ▶ Tel qu'attendu, pts avec PR3 ou GPA rechutent plus que ceux avec MPO ou MPA. ▶ Si cellules B et ANCA demeurent négatifs, très faible risque de rechute. ▶ Exclusion si IRA sévère toujours limitant, tout comme si présentation très sévère (ventilation mécanique ou PLEX).

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES		RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUE
<p>Miloslavsky E et coll. Arthritis Rheum 2014</p> <p>Étude ouverte prospective Sous étude RAVE N : 26 sujets</p> <p>Critères d'inclusion</p> <p>Pts de RAVE ayant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Rechute sévère (BVAS/WG > 3 ou un élément majeur ou une rechute jugée sévère par investigateur) entre le mois 6 et 18 de l'induction initiale <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Rechute avant le mois 6 de l'induction 	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4 + Pred. 1 mg/kg/j (max. : 80 mg/j) Sevrage graduel sur 5,5 mois</p> <p>Possibilité d'ajout d'un CSS IV DIE pour 1 à 3 doses à la discrétion du médecin</p>	<p>Groupe retx avec RTX (n = 15)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GPA : 13 (87 %) ■ PR3 : 12 (80 %) ■ Rechute à l'inclusion dans RAVE : 10 (67 %) ■ Temps moy. pour rechute : <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX initial : 381 j ■ Atteinte rénale : 6 (40 %) ■ BVAS moyen au RTX « ouvert » : 5,3 	<p>Groupe RTX post échec CYC/AZA (n = 11)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GPA : 11 (100 %) ■ PR3 : 9 (82 %) ■ Rechute à l'inclusion dans RAVE : 6 (55 %) ■ Temps moyen pour rechute : <ul style="list-style-type: none"> ○ CYC initial : 319 j ■ Atteinte rénale : 2 (18 %) ■ BVAS moyen au RTX « ouvert » : 5,3 	<ul style="list-style-type: none"> ■ RC à un moment (BVAS 0 + Pred. 0 mg) <ul style="list-style-type: none"> ○ CYC initial : 7/11 (64 %) ○ RTX initial : 6/15 (40 %) ■ Rémission à un moment (BVAS 0) <ul style="list-style-type: none"> ○ CYC initial : 10/11 (91 %) ○ RTX initial : 13/15 (87 %) ■ RC à 12 mois (BVAS 0 + Pred. 0 mg) <ul style="list-style-type: none"> ○ CYC initial : 4/11 (36 %) ○ RTX initial : 5/15 (33 %) ■ Rechute à 6 ou 12 mois <ul style="list-style-type: none"> ○ CYC initial : 3/11 (1 limité à 6 mois et 2 sévère à 12 mois après rémission à 6 mois) ○ RTX initial : 3/15 (1 limité à 6 mois et 2 limité à 12 mois après rémission à 6 mois) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Inclusions des patients moins strictes que RAVE. ▶ Plusieurs données manquantes et traitement hors protocole. ▶ RTX semble efficace et sécuritaire en retraitement. ▶ Taux ANCA et décompte des cellules B ne présentent pas une bonne prédictivité de rechute.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES		RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUE
<p>Guillevin et coll. NEJM 2014 (MAINRITSAN)</p> <p>Essai à répartition aléatoire, contrôlé, ouvert N : 115 sujets</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 18 à 75 ans ■ Nouveau Dx ou rechute de GPA, MPA ou VRL ■ Rémission (BVAS 0) obtenue à la suite d'un tx avec CYC et CSS ■ ANCA + lors du Dx ou au cours de la maladie ■ Confirmation histologique <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Utilisation antérieure de RTX ou de toute autre forme de thérapie biologique 	<p>Intervention</p> <p>RTX 500 mg IV aux jours 0 et 14 puis aux mois 6, 12, and 18 après la première dose</p> <p>Contrôle</p> <p>AZA PO 2 mg/kg/j pdt 12 mois puis 1,5 mg/kg/j pdt 6 mois puis 1 mg/kg/j pdt 4 mois</p> <p>2 groupes</p> <p>Induction :</p> <p>CYC IV 0,6 g/m² au jour 1, 15, et 29, puis 0,7 g/m² aux 3 semaines pour 3 à 6 doses <i>ad</i> rémission (4 à 6 mois)</p> <p>+</p> <p>MTP IV 500 à 1000 mg/j x 1 à 3 doses puis pred. 1 mg/kg/j sevrage graduel puis maintien avec petite dose d'environ 5 mg DIE pdt au moins 18 mois</p> <p>Ppx avec TMP/SMX si CD4+ < 250 cell./mm³</p>	<p>Intervention (n = 57)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge : 54 ans ■ Sexe masc. : 37 (65 %) ■ GPA : 47 (82 %) ■ MPA : 8 (14 %) ■ VLR : 2 (4 %) ■ Nouveau Dx : 45 (79 %) ■ Rechute : 12 (21 %) ■ Atteinte rénale : 41 (70 %) ■ DFGe moyen : 68,3 +/- 29,3 mL/min/1,73 m² 	<p>Contrôle (n = 58)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge : 56 ans ■ Sexe masc. : 28 (48 %) ■ GPA : 40 (69 %) ■ MPA : 15 (26 %) ■ VLR : 3 (5 %) ■ Nouveau Dx : 47 (81 %) ■ Rechute : 11 (19 %) ■ Atteinte rénale : 40 (71 %) ■ DFGe moyen : 59,4 +/- 29,7 mL/min/1,73 m² 	<p>Évaluation en ITT à 28 mois</p> <p>Résultats primaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Rechute majeure (BVAS > 0 + atteinte d'un organe majeur ou manifestation menaçant la vie) RTX 3/57 (5 %) vs AZA 17/58 (29 %) (IC95%, 1,56 à 27,96, p = 0,002) <ul style="list-style-type: none"> ○ AZA 8/17 vs RTX 0/3 groupe RTX avec atteinte rénale lors de la rechute majeure ○ Temps avant rechute majeure : <ul style="list-style-type: none"> ◆ RTX = 1 à 8 mois, 2 après dernière dose (22 et 24 mois) ◆ AZA = 8 en 12 mois, 2 entre 12-22 mois et 7 après 22 mois <p>Résultats secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Rechute mineure (BVAS > 0 et qui ne correspond pas à une rechute majeure, mais nécessitant augmentation de l'immunosuppression) RTX 6/57 (11 %) vs AZA 9/58 (16 %) (p = 0,43) ■ EI sévères 45 événements vs 44 <ul style="list-style-type: none"> ○ Infection : 11 vs 8 ○ Cancer : 1 vs 2 ○ Leucopénie : 0 vs 6 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Doses d'AZA décroissante, peu utilisées en pratique. ▶ Étude pour patients avec induction avec CYC seulement. ▶ Dose de RTX plus petite étant donné rémission obtenue et limiter les effets secondaires. ▶ Utilisation de prednisone sur une longue période (18 mois). ▶ Absence de dosage des métabolites et activité du TPMT, limite peut-être l'efficacité de l'AZA. ▶ Rechute de 29 % pour AZA plus bas que l'hypothèse (tout comme taux avec RTX). ▶ Rechutes dans le groupe RTX sans reconstitution des CD19+.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES		RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUE
<p>Mansfield N et coll. Nephrol Dial Transplant 2011.</p> <p>Étude de cohorte prospective dans un seul centre N : 23 sujets</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Nouveau Dx ou rechute de VAA ■ Atteinte rénale (avec sédiment actif et GN nécrotique pauci-immune à la Bx) <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Créat > 500 umol/L ■ Hémorragie alvéolaire ■ Atteinte cérébrale 	<p>Intervention</p> <p>RTX 1000 mg IV q 2 sem. x 2 +</p> <p>CYC 10 mg/kg IV max. 750 mg q 2 sem. x 2 puis max. 500 mg q 2 sem. x 4 puis AZA 2 mg/kg (ou 1 mg/kg si activité TPMT faible) +</p> <p>Pred 1 mg/kg max. 60 mg (ou 30 mg si MTP IV reçue) puis réduction à 10 mg en 13 semaines +</p> <p>Prophylaxie PPJ avec TMP/SMX x 3 mois +</p> <p>IPP +</p> <p>Calcium/vitamine D</p> <p>Contrôle</p> <p>Pas de groupe contrôle</p>	<p>Interventions (n = 23)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge médian : 59 ans ■ Sexe masc. : 12 (52 %) ■ GPA : 13 (57 %) ■ MPA : 10 (43 %) ■ PR3 : 16 (70 %) ■ MPO : 7 (30 %) ■ Dx de novo : 22 (96 %) ■ Créat. médiane : 227 umol/L ■ DFGe (MDRD) médian : 24 mL/min/1,73 m² ■ BVAS médian : 21 	<p>Contrôles</p> <p>Pas de groupe contrôle</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rémission clinique en 6 semaines 22/23 (96 %) ■ RC (BVAS 0) à 6 mois 23/23 (100 %) ■ 1 méd. du DFGe (mL/min/1,73 m³) 24 (J0) → 33 (mois 1) → 42 (mois 6) ■ Rechutes 3/23 (1 à 17 mois et 2 à 3 ans) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Protocole différent de réduction des doses de CYC. ▶ Aucun patient avec atteinte très sévère. ▶ Absence de groupe contrôle. ▶ Définition de rémission basée surtout sur signes cliniques, moins stricte que dans les autres études. ▶ Sevrage moins agressif de la prednisone.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES		RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUE
<p>Smith R et coll, Arthritis Rheum. 2012</p> <p>Étude comparative rétrospective N= 73 sujets</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Dx de VAA (GPA ou MPA) ■ Maladie réfractaire ou avec rechutes (rémission jamais atteinte, rechute malgré immunosuppr. usuelle, pred. > 10mg/jr pour contrôler maladie) <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Dx de GEPA ■ < 6 mois de suivi ■ RTX reçu en 1^{re} ligne 	<p>Intervention</p> <p>RTX 1 g J1 et J15 puis 1 g q 6 mois x 2 ans</p> <p>Contrôle</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4 ou RTX 1 g J1 et J15 puis RTX seulement si récidive</p> <p>2 groupes</p> <p>Autres immunosuppresseurs cessés à la 1^{re} dose de RTX</p> <p>Sevrage Pred. pour cessation en 24 mois maximum</p>	<p>Intervention (n.=.45)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 51 ans ■ Sexe masc. : 18 (40 %) ■ GPA : 41 (91 %) ■ MPA : 4 (9 %) ■ PR3 : 34 (76 %) ■ MPO : 7 (16 %) ■ Durée méd. de la maladie : 43 mois ■ Tx antérieur CYC : 41 (91 %) ■ Score DEI médian : 3 ■ RTX pour mx active : 42 (93 %) ■ RTX en consolidation de la rémission : 3 (7 %) 	<p>Contrôle (n.=.28)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 53 ans ■ Sexe masc. : 12 (43 %) ■ GPA : 20 (71 %) ■ MPA : 8 (29 %) ■ PR3 : 9 (32 %) ■ MPO : 4(14 %) ■ Durée méd. de la maladie : 87 mois ■ Tx antérieur CYC : 27 (96 %) ■ Score DEI médian : 4 ■ RTX pour mx active : 22 (79 %) ■ RTX en consolidation de la rémission : 6 (21 %) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ RC (Score DEI ≤ 2, pred. ≤ 10 mg/jr) à 6 mois 38/45 (85 %) vs 23/28 (82 %) ■ RP (I de > 50 % du score DEI) à 6 mois 5/45 (11 %) vs 3/28 (11 %) ■ Rechutes à 24 mois 5/43 (12 %) vs 19/26 (73 %) (p < 0,001) ■ Rechutes à 48 mois 11/43 (26 %) vs 21/26 (81 %) (p < 0,001) ■ Temps méd ad rechute 29 mois vs 12 mois ■ Sevrage CSS complété au mois 24 17/45 (38 %) vs 6/28 (21 %) ■ Sevrage des autres immunosuppr. 38/40 (95 %) vs 16/26 (62 %) ■ EI sévères (pts) 21/45 (47 %) vs 9/28 (32 %) (p = 0,326) ■ Infections sévères (pts) 12/45 (27 %) vs 6/28 (21 %) (p = 0,882) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 2 ans de tx achevés pour 38/45 (89 %) des pts du groupe intervention. ▶ Dose subséquente de RTX utilisée ds groupe contrôle inconnue. ▶ Beaucoup de traitements d'induction de la rémission d'une rechute, peu de maintien. ▶ Méthodologie rétrospective qui compare 2 cohortes d'un même centre traitées à différents moments (contrôle entre 2002 et 2006 et intervention après 2006). ▶ Pas de données sur la fonction rénale (mais atteinte rénale chez 12/73 pts). ▶ Plusieurs différences dans les caractéristiques de base des patients.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES		RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUE
<p>Charles et coll, Ann Rheum Dis 2018 (MAINRITSAN 2)</p> <p>Essai multicentrique à répartition aléatoire, contrôlé ouvert N : 162 sujets</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Adulte ■ Nouveau Dx ou rechute de VAA (GPA ou MPA) ■ Rémission complète (BVAS = 0) à la suite d'un tx d'induction (CSS + CYC, RTX ou MTX) <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ VAA active ■ Autre vascularite systémique concomitante ■ VIH, VHC ou VHB ■ Infection sévère, néoplasie ou maladie hématologique récente ■ Comorbidités ou conditions empêchant de suivre le protocole de traitement prévu ou augmentant les risques d'EI 	<p>Le délai entre la fin de l'induction et la randomisation était de 1 mois avec CYC ou MTX ou 4 à 6 mois avec RTX</p> <p>Intervention</p> <p>RTX 500 mg IV jour 0 puis 500 mg IV si au moins 1 des critères suivants est présent aux suivis chaque 3 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ CD19+ > à 0/mm³. ■ Réapparition des ANCA précédemment disparus. ■ Augmentation d'au moins deux dilutions du titre des ANCA ou doublement des ANCA par rapport au dernier dosage disponible <p>Contrôle</p> <p>RTX 500 mg IV aux jours 0 et 14 puis aux mois 6, 12, and 18 après la première dose (posologie MAINRITSAN 1)</p> <p>2 groupes</p> <p>Pred. à faible dose, sevrée ou maintenue au plus à 5 mg/jour + Ppx avec TMP/SMX</p>	<p>Intervention (n = 81)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge med. : 62 ans ■ Sexe masc. : 50 (62 %) ■ GPA : 56 (69 %) ■ MPA : 25 (31 %) ■ PR3 (au Dx) : 38 (49 %) ■ MPO (au Dx) : 26 (34 %) ■ Dx de novo : 53 (65 %) ■ Induction : <ul style="list-style-type: none"> ○ CYC : 52 (64 %) ○ RTX : 28 (35 %) ○ MTX : 1 (1 %) ■ Atteinte rénale : 60 (74 %) ■ DFGe moyen : 55,6 +/- 27,3 mL/min/1,73 m² 	<p>Contrôle (n = 81)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge med. : 59 ans ■ Sexe masc. : 44 (54 %) ■ GPA : 61 (75 %) ■ MPA : 20 (25 %) ■ PR3 (au Dx) : 38 (48 %) ■ MPO (au Dx) : 24 (30 %) ■ Dx de novo : 51 (63 %) ■ Induction : <ul style="list-style-type: none"> ○ CYC : 49 (60 %) ○ RTX : 32 (40 %) ○ MTX : 0 ■ Atteinte rénale : 56 (69 %) ■ DFGe moyen : 58,9 +/- 27 mL/min/1,73 m² 	<p>Évaluation en ITT à 28 mois</p> <p>Résultats primaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Rechutes (BVAS > 0) 14/81 (17 %) vs 8/81 (10 %) ($p = 0,22$) ■ Caractéristiques des pts avec rechute (groupes combinés) <ul style="list-style-type: none"> ○ 12 nouveaux Dx ○ 18 GPA ○ 3 MPA ○ 12 PR3 ○ 3 MPO <p>Résultats secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Rechutes majeures (touchant un organe majeur, mettant la vie en danger) 6 (7 %) vs 3 (4 %) ($p = 0,23$) ■ Survie sans rechute 83,8 % vs 86,4 % ($p = 0,58$) ■ Nombre doses de RTX 248 (médiane 3; 2-4) vs 381 (médiane 5; 5-5) ($p = 0,23$) ■ EI sévères 37 événements vs 53 <ul style="list-style-type: none"> ○ Infection : 18 vs 18 ○ Cancer : 1 vs 2 ○ Neutropénie : 1 vs 0 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Aucune corrélation décelée entre la cinétique des cellules B et des ANCA par rapport aux rechutes (le suivi de ces marqueurs ne prédit pas toutes les rechutes). ▶ Manque de puissance pour déceler une différence statistiquement significative entre les taux de rechutes? <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypothèse d'un taux de rechutes de 35 % dans le groupe contrôle nettement supérieur au taux observé. ▶ Long suivi prévu, mais peu après la fin du traitement de 18- 24 mois. ▶ Utilisation d'une plus faible dose de RTX de maintien que dans d'autres études.

65-100
8-25
6-1.3
50
0
8
-146
-5.3
110
-30

SECTION 2

GLOMÉRULONÉPHRITES
LUIQUES

INTRODUCTION

DÉFINITION ET INCIDENCE

Le lupus érythémateux systémique (LES) (ou disséminé) est une maladie chronique auto-immune qui peut affecter plusieurs organes, dont le rein. Une proportion allant jusqu'à 60 % des patients atteints de LES peuvent présenter une atteinte rénale de sévérité variable selon les cas, et de 25 à 50 % de ces patients ont déjà une atteinte rénale au moment du diagnostic (1). L'incidence de cette maladie est plus élevée parmi les femmes en âge de procréer, et les risques de développer une atteinte rénale varient selon le pays et l'ethnie. Les hommes, les personnes noires et les Hispaniques ont tendance à avoir une maladie plus sévère. La glomérulonéphrite lupique (GNL) est un facteur de risque majeur de morbidité et de mortalité, puisque 10 % des patients développeront une insuffisance rénale terminale (IRT) (2). Si une rémission de la maladie est atteinte, la survie à 10 ans s'améliore et peut passer de 46 à 95 % (2). Toutefois, le risque de rechute est considérablement élevé et varie de 18 à 46 % (1).

DIAGNOSTIC

Des niveaux élevés d'anticorps anti-ADN double brin (anti-dsDNA) et des niveaux abaissés des compléments C3 et C4 circulants permettent le diagnostic du LES et peuvent indiquer une glomérulonéphrite lupique active.

DIAGNOSTIC RÉNAL

Pour les patients atteints de LES, on suspecte une GNL lorsque l'analyse d'urine est anormale (sédiment urinaire actif ou protéinurie) avec ou sans augmentation de la créatinine sérique. Une biopsie rénale confirme le diagnostic. Elle permet de catégoriser la maladie en 6 classes selon l'atteinte glomérulaire :

- Classe I : Maladie à lésions minimales
- Classe II : Mésangiale proliférative
- Classe III : Proliférative focale
- Classe IV : Proliférative diffuse
- Classe V : Membraneuse
- Classe VI : Sclérosante

TRAITEMENT

Le traitement vise à prévenir le développement de l'insuffisance rénale chronique (IRC) et sera orienté selon le sous-type histologique déterminé par la biopsie rénale.

En l'absence de contre-indication, il est recommandé d'administrer de l'hydroxychloroquine (HCQ) comme traitement adjuvant.

Les GNL de classe I et II ne nécessitent généralement pas d'immunosuppresseurs.

Pour les GNL de classe III ou IV, un traitement d'induction de la rémission à base de corticostéroïdes systémiques (CSS) (par voie orale (PO) ou intraveineuse (IV) selon la sévérité de la maladie) est indiqué en association avec la cyclophosphamide (CYC) (PO ou IV) ou le mofétilmycophénolate (MMF) pour diminuer l'inflammation et la réponse immunitaire et pour induire une rémission. Lorsqu'une réponse rénale est obtenue (généralement en 3 à 6 mois), le

patient peut ensuite entreprendre le traitement d'entretien à base de MMF ou d'azathioprine (AZA) pour diminuer le risque de rechute et réduire le risque de toxicité associé à la CYC. On diminue également les doses de CSS pour parvenir finalement au sevrage.

Quant aux GNL de classe V, il n'existe aucune étude à répartition aléatoire comparant l'efficacité d'un traitement immunosuppresseur à un traitement conservateur. Certains experts proposent de réserver les immunosuppresseurs aux patients présentant un syndrome néphrotique ou une protéinurie persistante > 3 g/jour, une augmentation progressive de la créatinine ou une glomérulonéphrite lupique mixte alors que d'autres recommandent un traitement immunosuppresseur d'emblée puisque la rémission spontanée est rare. Le MMF combiné aux CSS est l'agent de premier choix. En cas de contre-indication ou d'intolérance, la CYC ou la cyclosporine (CsA) représentent de bonnes solutions de remplacement. Le traitement d'entretien est similaire à celui des classes III et IV, mais il est possible d'envisager l'administration de la CsA.

Pour les GNL de classe VI, les CSS et les immunosuppresseurs seront pris en considération seulement pour le traitement des manifestations extrarénales du lupus. Les patients auront souvent besoin d'une méthode de suppléance rénale.

Si la GNL résiste au traitement initial ou à celui de la rechute malgré une observance optimale au traitement, il est généralement recommandé de changer d'immunosuppresseurs (p. ex. : MMF pour les patients résistants à la CYC et vice-versa). Pour les patients qui ne répondent à aucun de ces traitements, il est possible d'essayer le rituximab (RTX).

Le tableau *Recommandations des sociétés savantes* (voir p. 36) résume la place du RTX pour le traitement de la glomérulonéphrite lupique selon les différentes lignes directrices.

MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE

Tel que nous l'avons expliqué précédemment dans la section *Méthodologie*, une revue de littérature a été effectuée avec les mots-clés suivants : *lupus nephritis* ou *lupus membranous nephropathy* ou *proliferative lupus nephritis* et *rituximab*.

La recherche s'est limitée aux études observationnelles et aux études à répartition aléatoire contrôlées. Les références des études consultées et celles des articles de revues de traitement ont également été prises en compte pour retenir toutes les études pertinentes. Les études qui incluaient moins de 10 patients, celles qui ne comportaient qu'une population asiatique ou mexicaine et celles qui n'évaluaient aucun résultat rénal n'ont pas été retenues. Une étude a été exclue, car elle incluait des patients d'une autre étude que nous avons retenue. Finalement, 18 études ont été sélectionnées.

RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES

La qualité des données probantes soutenant les recommandations, lorsqu'elle a été évaluée, est inscrite dans le tableau. Le lecteur est invité à consulter la référence initiale pour connaître la définition de cette force.

Lignes directrices	Recommandations (et force des recommandations)
EULAR 2012 Ann Rheum Dis 2012;71:1771-82.	Pour les patients ayant connu un échec avec la CYC ou le MMF en raison d'un manque d'efficacité ou d'effets indésirables, on recommande de modifier le traitement en remplaçant la CYC par le MMF, le MMF par la CYC ou d'essayer le RTX. (Pas de classement de cette recommandation)
ACR 2012 Arthritis Care Res 2012;64:797-808.	Dans certains cas, il est possible d'utiliser le RTX pour les patients dont la néphrite ne répond pas au traitement ou se détériore après 6 mois d'induction ou après un échec du traitement à la CYC et au MMF. (Niveau C)
KDIGO 2012 Kidney Int Suppl 2012;2:139-274.	Pour les patients n'ayant pas répondu à plus d'un traitement de première intention (voir 12.3), on suggère d'envisager un traitement avec du RTX, des immunoglobulines intraveineuse (IgIV) ou des inhibiteurs de la calcineurine (ICaN). (2D)
GEAS 2012 Nefrologia 2012;32(Suppl.1)1-35.	Dans les cas de résistance aux traitements d'induction de première intention (CYC et MMF), on propose de recourir à des traitements de remplacement, tels que le RTX (2B), les ICaN (2B), les IgIV (2C) ou d'utiliser des stratégies basées sur la combinaison de médicaments. (2B)
Néerlandaise 2012 Netherland Med Journal 2012;70:199-206.	L'utilisation du RTX comme traitement d'induction de première intention n'est pas justifiée (Niveau A). L'utilisation du RTX pour le traitement de la GNL réfractaire repose sur des données probantes faibles. Il est possible d'essayer un traitement au RTX 1000 mg IV J1 et J15. (Niveau C)

RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES

La population des 18 études sélectionnées représentait bien celle qui est habituellement atteinte de GNL, soit des jeunes femmes de différentes ethnies. Une biopsie rénale récente faisait presque toujours partie des critères d'inclusion. Les doses de RTX variaient d'une étude à l'autre et étaient parfois différentes dans une même étude. Les deux posologies les plus fréquentes étaient les plus étudiées pour d'autres indications, soit 375 mg/m² IV chaque semaine (*q* sem.) pour 4 doses et 1000 mg IV chaque 2 semaines (*q* 2 sem.) pour 2 doses.

Les études comportaient très peu de patients (entre 10 et 144 patients). Dans l'étude de Diaz-Lagares, les auteurs ont ajouté une revue de littérature pour augmenter le nombre de patients à 164 (8). Les études de Ramos-Casals et Weidenbusch, respectivement de 103 et 300 patients, sont des revues systématiques et intègrent plusieurs études sélectionnées pour notre revue de littérature (9-10).

Globalement, les taux de réponse complète (RC) rénale variaient entre 12 et 72 % et les taux de réponse partielle (RP) rénale, entre 11 et 80 %. Les définitions de RC et RP rénales n'étaient pas tout à fait uniformes entre les études. Sfrikakis, en 2005, fut l'un des premiers à utiliser une définition de RC rénale comportant plusieurs critères : une protéinurie de moins de 0,5 g/jour, une albumine sérique et une créatinine sérique normales ainsi qu'un sédiment urinaire inactif (11). Quant à la RP rénale, elle se définissait par une amélioration de plus de 50 % de tous les paramètres urinaires anormaux au départ. Plusieurs études suivantes, soit les études de Boletis, Davies, Diaz-Lagares et Lindholm, ont adopté cette définition de la RC et RP rénales (12-15). Pour les autres, les définitions différaient légèrement : par exemple, pour la RC rénale, la protéinurie sur 24 h devait davantage être abaissée (< 0,2 g/jour), ce qui concorde avec les recommandations de l'American College of Rheumatology (ACR) pour ses critères de réponse rénale et avec le consensus européen sur la terminologie de la GNL (15-16). On omettait aussi parfois le critère de sédiment actif, ce qui est contraire aux recommandations. Certains auteurs suggèrent d'avoir un critère de diminution ou d'arrêt des CSS et de répéter la biopsie rénale, ce qui n'était pas fait dans la majorité des études que nous avons évaluées (17).

Certaines études ont inclus les patients lors du diagnostic initial de GNL et d'autres, lorsqu'ils subissaient une rechute de GNL ou avaient une GNL réfractaire, ou encore une combinaison des deux dernières dans des proportions variables. La durée des suivis était aussi très différente d'une étude à l'autre, le suivi le plus court étant celui de Vigna-Perrez, soit 3 mois seulement (18). Un auteur laisse entendre qu'un suivi d'au moins 12 mois (idéalement 24 mois) serait assez long pour qu'on puisse voir un changement (17).

DONNÉES PROBANTES SUR L'UTILISATION DU RTX COMME TRAITEMENT D'UN PREMIER ÉPISODE DE GNL

Étude à répartition aléatoire contrôlée

À ce jour, une seule étude à répartition aléatoire contrôlée a pu être prise en compte. Il s'agit de l'étude LUNAR (Rovin) (19). Multicentrique, à double insu et contre placebo, elle comparait l'ajout de RTX 1000 mg IV x 4 doses (jours 1 et 15 du mois 0 et 6) ou d'un placebo à l'association MMF + méthylprednisolone (MTP) IV + CSS PO. Les patients avaient une GNL de classe III ou IV et un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) moyen de 88 et 96 mL/min/1,73 m². Dans cette étude de 144 patients, le taux de RC rénale à 12 mois était de 31 % dans le groupe placebo *versus* 26 % dans le groupe RTX et cette différence n'était pas statistiquement significative. Huit patients du groupe placebo ont nécessité une dose de CYC de sauvetage avant la 52^e semaine comparativement à aucun patient du groupe RTX. Les patients qui avaient reçu ce médicament de secours durant l'étude étaient exclus et considérés comme n'ayant pas répondu au traitement tel que le protocole l'avait prévu. Dans l'analyse de sous-groupe, un plus grand nombre de personnes noires ont obtenu une réponse rénale au RTX, mais cette sous-analyse n'avait pas la puissance statistique suffisante.

Parmi les raisons qui peuvent expliquer les résultats négatifs de cette étude par rapport à ceux des études observationnelles, on note que les deux tiers des patients étaient atteints d'une GNL de classe IV (voir section facteurs de mauvaise réponse au RTX). Le suivi était probablement trop court (12 mois) pour permettre de voir le plein effet du RTX sur la rémission de la GNL, effet qui semble être retardé par rapport aux autres immunosuppresseurs. De plus, environ 50 % des patients en étaient à leur premier épisode de GNL et n'avaient jamais pris d'autres immunosuppresseurs, sauf 55 % d'entre eux qui avaient pris des corticostéroïdes pendant un minimum de 6 mois. L'hypothèse émise postule une modification de la pathophysiologie de la GNL réfractaire, de sorte que les patients pourraient mieux répondre à un médicament ayant un mécanisme d'action différent, comme le RTX.

Études observationnelles

Quelques études observationnelles utilisent le RTX comme traitement initial de la GNL, surtout pour une population atteinte d'une GNL de classe IV ou V. Ces patients, qui ont souvent un LES depuis plusieurs années avant le diagnostic de GNL, pourraient avoir déjà pris un ou des immunosuppresseurs antérieurement pour le traitement de manifestations systémiques du LES touchant d'autres organes.

L'étude de Chavarot, qui comptait 15 patients avec une fonction rénale normale et une GNL exclusivement de classe V, a utilisé le RTX (375 mg/m² IV q sem. pour 4 doses ou 1000 mg IV q 2 sem. pour 2 doses) en association avec la prednisonne à faible dose (20). Tous les patients prenaient aussi de l'HCQ, mais ils ne pouvaient pas prendre d'immunosuppresseurs. En un temps médian de 10 mois, 60 % des patients ont eu une RC rénale et 27 %, une RP rénale. La majorité des patients était de race noire et 80 % avaient une protéinurie néphrotique.

L'étude de Condon, quant à elle, comptait 50 patients présentant des GNL de classe III, IV ou V, mais majoritairement de classes IV ou V (21). Les patients avaient des créatinines sériques normales, mais ils présentaient une protéinurie. Le RTX était donné à tous les patients en association avec le MMF, mais sans CSS *per os*. Après un suivi médian de 36 mois, 72 % des patients ont eu une RC et 18 % une RP. Ce protocole sans CSS (RITUXILUP) ayant montré des résultats positifs prometteurs, il est utilisé dans une étude à répartition aléatoire en cours (NCT01773616).

Parmi les autres études, 50 % des patients de l'étude italienne de Moroni présentaient un premier épisode de GNL. Ces GNL étaient de classe variée, dont 50 % de classe IV (22). Cette étude portant sur 54 patients comportait trois groupes. Elle comparait le RTX au MMF de 2 à 2,5 g/jour ou à la CYC de 500 mg IV tous les 15 jours à raison de 6 doses. Il n'y avait pas de différence dans les taux de RC rénale entre les trois groupes. Malheureusement, comme cette étude n'était pas à répartition aléatoire, les groupes étaient déséquilibrés. La majorité des patients du groupe RTX entraient dans l'étude au moment d'une rechute, tandis que ceux des groupes MMF ou CYC y entraient au moment d'un diagnostic initial de GNL, ce qui peut avoir influencé les résultats. De plus, cette répartition inégale des patients ne permet pas d'évaluer l'efficacité du RTX pour un premier épisode de GNL ni de la comparer aux traitements standards (MMF, CYC).

Revue systématique

En ce qui concerne la revue systématique de Ramos-Casals portant sur 103 patients atteints de GNL de classe IV en majorité (79 %), il est difficile de conclure sur l'efficacité du RTX, puisqu'il n'y a aucune définition de la RC et la RP rénales (9). De plus, les doses et posologies du RTX variaient beaucoup, puisqu'on rapporte plus de 5 schémas thérapeutiques différents.

DONNÉES PROBANTES SUR L'UTILISATION DU RTX LORS D'UNE RECHUTE ET D'UNE MALADIE RÉFRACTAIRE

Études observationnelles

La majorité des études observationnelles sélectionnées comportaient des patients qui faisaient une rechute de GNL ou qui avaient une GNL réfractaire au traitement standard à base de différents immunosuppresseurs (CYC, MMF, acide mycophénolique [AMP], AZA ou autres).

■ RTX avec CSS seulement

- ▶ Rechute de GNL : L'étude de Sfikakis comportait 10 patients qui avaient une GNL de classe III ou IV, dont 7 qui faisaient une rechute de GNL. Elle utilisait le RTX en combinaison avec les CSS PO seulement, sans autre immunosuppresseur pendant au moins 6 mois (11). De plus, les patients ne devaient pas avoir pris d'immunosuppresseurs dans les trois derniers mois et ne devaient pas avoir d'IRC. Dans cette étude, 40 % des patients ont atteint une RC rénale à 12 mois.

■ RTX ajouté à différents immunosuppresseurs

Dix études portant sur des patients souffrant de GNL de classe III, IV ou V utilisaient le RTX avec d'autres immunosuppresseurs PO ou IV, parfois à l'induction de la rémission, parfois aussi comme traitement de maintien de la rémission après les doses de RTX. Il est donc fort possible que ces médicaments concomitants aient influencé les taux de réponse au RTX.

- ▶ Rechute de GNL : L'étude de Boletis comportait seulement 10 patients qui avaient une GNL de classe III et IV et une atteinte faible de la fonction rénale. Elle combinait le RTX au MMF jusqu'à une dose de 2 g/jour (12). À l'inclusion, ces patients étaient en traitement de maintien avec du MMF ou de l'AZA. En 5 à 24 mois, 70 % des patients ont obtenu une RC rénale, mais on ne peut exclure la possibilité de l'effet contributif du MMF sur cette réponse, à dose augmentée ou en remplacement de l'AZA.
- ▶ GNL réfractaire : Huit études ont inclus majoritairement des patients ayant une GNL réfractaire. Ils étaient résistants à la CYC ou à d'autres immunosuppresseurs. Les taux de RC rénale variaient de 12 à 64 %. Le taux le plus faible a été obtenu dans l'étude de Lindholm, qui comptait 31 patients (dont 17 avec une GNL) (14). Ce taux pourrait s'expliquer par l'inclusion de patients avec une fonction rénale plus altérée (DFGe moyen de 55 +/- 25 mL/min) et une GNL de plus longue durée. Le suivi était aussi plus court (6 à 12 mois post-RTX) comparativement aux études avec un taux de RC rénale plus élevé.

Le RTX n'était jamais utilisé seul dans ces études. Dans certains cas, il était ajouté aux immunosuppresseurs en cours. Ceux-ci étaient variés (CYC, MMF ou AZA principalement) et les doses étaient hétérogènes. Il y avait rarement de données permettant de savoir si les doses de ces médicaments concomitants étaient restées fixes tout au long de l'étude ou si elles pouvaient être modifiées et s'il était possible de changer d'immunosuppresseur, ce qui pourrait avoir eu un impact positif supplémentaire sur la réponse au RTX. Dans d'autres cas, le RTX pouvait être combiné d'emblée à un ou plusieurs immunosuppresseurs à doses fixes : une dose de CYC 500 mg IV ou de MTP 500 à 1000 mg IV dans l'étude de Catapano, deux doses de CYC 500 mg IV dans l'étude de Jönsdottir, deux doses de CYC 500 mg IV et deux doses de MTP 500 mg IV dans l'étude de Davies (23-24,13). Il faut noter que les études de Davies et Jönsdottir, comptant respectivement 18 et 25 patients, ont obtenu les taux de RC rénale les plus élevés parmi les études sur la GNL réfractaire, soit 61 et 64 % (13,24). En plus des hypothèses déjà mentionnées dans le paragraphe précédent, l'ajout de deux doses de CYC IV pourrait peut-être avoir contribué à ces taux plus élevés.

- ▶ Rechute et GNL réfractaire : L'étude de Melander, dont 75 % des 20 patients avait une GNL de classe IV, incluait des patients qui faisaient une rechute (30 %) ou avaient une GNL réfractaire (60 %) (25). Globalement, la RC rénale a été de 35 % après un suivi médian de 22 mois. Quatre-vingt-dix pour cent (90 %) d'entre eux présentaient un syndrome néphrotique au début de l'étude et 15 % présentaient une IRC de stade 5. Cette atteinte rénale plus sévère pourrait être à l'origine du taux de RC plus bas comparativement aux autres études. Une absence de déplétion des cellules B 1 mois post-RTX faisait partie des facteurs prédictifs de mauvaise réponse (83 % de patients qui n'ont pas répondu *versus* 0 % de patients qui ont répondu).

■ Doses répétées de RTX ou doses de maintien

- ▶ Dans l'étude de Melander, on répétait d'emblée les doses de RTX durant le traitement de maintien de la rémission pour les patients qui présentaient une réaugmentation des cellules B, soit 50 % des patients de cette étude (25). Toutefois, le nombre de doses par patient variait beaucoup (1 à 11 doses). D'autres études mentionnent la répétition de l'administration de RTX à certains patients (48 % des patients de l'étude de Catapano, par exemple) dans des situations spécifiques, comme lors d'une rechute ou dans les cas d'inefficacité. De plus, il manquait souvent des détails, à savoir combien de patients ont reçu des doses supplémentaires et si ces doses répétées ont eu un impact ou non sur la réponse au traitement. Par exemple, dans l'étude de Kotagiri portant sur 14 patients à qui on administrait une seule dose de RTX au départ, des doses étaient redonnées en cas d'absence de réponse ou de rechute (26). Il faut noter que cette étude a montré l'un des taux de RC rénale les plus faibles des études observationnelles, soit 14 %.

Revue systématique

Deux revues systématiques portent sur des patients atteints de GNL réfractaire ou faisant une rechute. La première, l'étude de Diaz-Lagares, qui compte 164 patients, combine une revue de littérature à une étude rétrospective (8). Cinquante pour cent (50 %) des patients avaient une GNL réfractaire et 42 % présentaient une rechute de GNL. Le taux de RC rénale à 12 mois était de 30 % et le taux de RP rénale, de 37 %. La réponse la plus importante a été rapportée parmi les patients souffrant d'une GNL de classe III ou de classe mixte. Les facteurs pronostics défavorables étaient la présence d'insuffisance rénale (IR) ou de syndrome néphrotique, une GNL réfractaire comparativement à une rechute et une GNL de classe IV. La deuxième revue systématique, celle de Weindenbush, qui comptait 300 patients atteints d'une GNL réfractaire à au moins un immunosuppresseur, a montré respectivement des taux de RC et de RP rénales de 40 et 34 %, (10). Trente-quatre pour cent (34 %) des patients étaient réfractaires à au moins 2 immunosuppresseurs. Ici encore, les GNL de classe III semblaient mieux répondre au RTX que les autres classes. Il faut mentionner que cette revue systématique incluait 9 études que nous avons sélectionnées dans notre revue de littérature.

Globalement, ces revues systématiques semblent intéressantes, mais les données qu'elles fournissent sont très hétérogènes aussi bien sur le plan des doses et posologies du RTX, que des traitements complémentaires, des définitions de RC et RP rénales et des durées de suivi. Il faut toujours garder à l'esprit que ce sont des données provenant d'études non contrôlées comportant peu de patients.

FACTEURS DE MAUVAISE RÉPONSE AU RTX

En résumé, les facteurs de mauvaise réponse au RTX qui peuvent être extraits des études observationnelles sont la classe IV (Contis, Diaz-Lagares, Sfrikakis, Weidenbusch), la classe IV-G (globale) avec ou sans présence de croissants à la biopsie rénale (Contis, Davies), la classe V avec une fonction rénale altérée (Melander), une protéinurie importante (particulièrement si elle est d'ordre néphrotique) (Contis, Diaz-Lagares), un diagnostic de longue date ou une IRT (Davies, Diaz-Lagares, Lindholm) et une GNL réfractaire (Diaz-Lagares).

RECOMMANDATIONS DU RPEN PORTANT SUR LA PLACE DU RTX POUR LE TRAITEMENT DES GNL

Les recommandations présentées ci-dessous sont cotées en fonction de la qualité des données qui les appuient :

- **Recommandation** : énoncé basé sur des données provenant d'études à répartition aléatoire et contrôlées;
- **Suggestion** : énoncé basé sur des données provenant d'études observationnelles;
- **Considération** : énoncé basé sur des données provenant de séries ou de rapports de cas ou d'opinions d'experts.

CLASSES DE GLOMÉRULONÉPHRITE LUPIQUE

Il faut noter que le RTX n'a pas été étudié pour le traitement des classes I et II de la glomérulonéphrite lupique (GNL). Les patients qui semblaient le mieux répondre au RTX dans les études observationnelles et les revues systématiques sont ceux dont la fonction rénale est normale et qui souffrent d'une GNL de classe III ou de classe V. Bien que ces classes de GNL semblaient mieux répondre au RTX que les GNL de classe IV, toutes les recommandations du RPEN s'appliquent à ces trois classes de GNL (III, IV et V). De plus, une GNL récemment diagnostiquée et une GNL avec une fonction rénale préservée ou sans protéinurie importante augmentaient les chances de réponse au RTX. Il est toutefois trop tôt pour recommander d'utiliser de préférence le RTX pour ces types de GNL.

TRAITEMENT D'INDUCTION DE LA RÉMISSION

Le traitement d'induction de la rémission au RTX, à la CYC ou au MMF doit être fait en concomitance avec des doses élevées de CSS.

Premier épisode

Le RPEN recommande d'utiliser le RTX en première intention seulement pour remplacer le traitement standard à la CYC ou au MMF lorsque ceux-ci ne peuvent pas être utilisés.

Il n'existe aucune étude contrôlée évaluant le RTX utilisé seul comme traitement d'induction de la rémission pour cette indication. La seule étude à répartition aléatoire, l'étude LUNAR, qui incluait 50 % des patients ayant subi un premier épisode de GNL, n'a pas montré d'effet positif à l'ajout du RTX au MMF. Dans cette étude et dans certaines études observationnelles, les patients noirs semblaient mieux répondre au RTX, mais d'autres études devront être effectuées avec ce sous-groupe de patients afin de prouver cette hypothèse.

Maladie récidivante ou réfractaire

Le RPEN suggère d'envisager le RTX pour traiter les patients atteints d'une GNL réfractaire aux traitements de première intention (CYC et MMF) ou ceux qui font une rechute de GNL.

Cette suggestion découle de données probantes faibles, provenant exclusivement de résultats d'études rétrospectives et prospectives non contrôlées, et elle est en accord avec les recommandations des principales sociétés savantes portant sur le traitement de la GNL.

TRAITEMENT DE MAINTIEN DE LA RÉMISSION

Le RPEN ne peut pas faire de recommandation quant à l'utilisation du RTX pour le traitement de maintien de la rémission dans les cas de GNL réfractaire.

Dans les quelques études non contrôlées ayant utilisé le RTX comme traitement de maintien de la rémission dans les cas de GNL réfractaire, seul un certain pourcentage de patients le recevait, et parfois les posologies de maintien variaient beaucoup dans une même étude. De plus, on ne connaissait pas toujours les critères sur lesquels les auteurs se basaient pour sélectionner les patients qui devaient recevoir du RTX à long terme. Finalement, aucune de ces études ne comportait de sous-analyse d'efficacité portant spécifiquement sur ces patients. Pour toutes ces raisons, il est impossible de conclure sur l'utilisation du RTX comme traitement de maintien de la rémission dans les cas de GNL réfractaire.

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES

Le RPEN suggère d'utiliser 4 doses de 375 mg/m² IV à raison d'une dose par semaine ou 2 doses de 1000 mg IV à raison d'une dose toutes les 2 semaines, tel que le mentionnent en majorité les études observationnelles. Aucun consensus quant à la dose de RTX ne peut être extrait des études répertoriées et, par conséquent, le RPEN ne peut recommander de dose spécifique.

Une seule étude a utilisé une dose unique de RTX. Elle a montré une très faible RC rénale, donc cette posologie n'a pas été retenue. Seule la société savante néerlandaise propose d'essayer une posologie de RTX pour traiter une GNL réfractaire, soit 2 doses de 1000 mg IV à raison d'une dose toutes les 2 semaines, mais cette recommandation est basée sur des données probantes faibles.

Le RPEN n'est pas en mesure de faire une recommandation sur le choix d'utiliser le RTX en monothérapie comparativement au choix consistant à l'ajouter à d'autres immunosuppresseurs ni sur la sélection de l'immunosuppresseur à combiner au RTX.

La majorité des études observationnelles utilisaient le RTX en ajout aux immunosuppresseurs en cours, et ces derniers pouvaient être retirés ou non à partir du moment où on observait une réponse rénale. Dans d'autres études, des immunosuppresseurs administrés à des doses et des posologies fixes étaient ajoutés au schéma d'induction à base de RTX. L'hétérogénéité des schémas thérapeutiques et les nombreux biais propres aux études non contrôlées ne permettent pas de faire ressortir les différences en termes d'efficacité de ces traitements concomitants, c'est pourquoi le RPEN ne peut émettre de recommandation.

Une étude portant sur l'association du RTX au MMF, mais sans CSS, a montré des résultats prometteurs, mais il faudra attendre les données de l'étude à répartition aléatoire contrôlée en cours pour se prononcer sur l'utilisation de cette combinaison.

MARQUEURS

Aucune recommandation ne peut être émise sur les marqueurs biologiques de la GNL pour évaluer la nécessité d'un traitement au RTX, car aucune étude incluse dans notre recherche n'a évalué cet aspect.

RÉFÉRENCES

1. Imran TF, Yick F, Verma S et coll. Lupus nephritis : an update. *Clin Exp Nephrol* 2016;20:1-13.
2. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:825-35.
3. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z et coll. European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771-82.
4. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A et coll. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:797-808.
5. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139-274.
6. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA et coll. Spanish Society of Internal Medicine (SEMI); Spanish Society of Nephrology (SEN). Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (S.E.N.). *Nefrologia* 2012;32 Suppl 1:1-35.
7. van Tellingen A, Voskuyl AE, Vervloet MG et coll. Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis. *Neth J Med* 2012;70:199-207.
8. Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S et coll. UK-BIOGEAS Registry. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis : pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev* 2012;11:357-64.
9. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ et coll. Rituximab in systemic lupus erythematosus : A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18:767-76.
10. Weidenbusch M, Römmele C, Schröttle A et coll. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28 :106-11.
11. Sfikakis P, Boletis JN, Lionaki S et coll. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand : an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:501-13.
12. Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C et coll. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis : a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2157-60.
13. Davies RJ, Sangle SR, Jordan NP et coll. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis : therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus* 2013;22:574-82.
14. Lindholm C, Börjesson-Asp K, Zendjanchi K et coll. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:826-33.
15. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006;54:421-32.
16. Gordon C, Jayne D, Pusey C et coll. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009;18:257-63.
17. Corapi KM, Dooley MA, Pendergraft III WF. Comparison and evaluation of lupus nephritis response criteria in lupus activity indices and clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015;17:110.
18. Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O et coll. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy : a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R83.

19. Rovin BH, Furie R, Latinis K et coll. LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis : the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215-26.

20. Chavarot N, Verhelst D, Pardon A et coll. Groupe Coopératif sur le Lupus Rénal. Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis : A multicenter retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7429.

21. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ et coll. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1280-6.

22. Moroni G, Gallelli B, Sinico RA et coll. Rituximab versus oral cyclophosphamide for treatment of relapses of proliferative lupus nephritis : a clinical observational study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1751-2.

23. Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB et coll. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2586-92.

24. Jónsdóttir T, Zickert A, Sundelin B et coll. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab-clinical and histopathological response. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:847-55.

25. Melander C, Sallée M, Trolliet P et coll. Rituximab in severe lupus nephritis : early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:579-87.

26. Kotagiri P, Martin A, Hughes P et coll. Single-dose rituximab in refractory lupus nephritis. *Intern Med J* 2016;46:899-901.

27. Contis A, Vanquaethem H, Truchetet ME et coll. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis : a chart review. *Clin Rheumatol* 2016;35:517-22.

28. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P et coll. Club Rhumatismes et Inflammation. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus : results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2458-66.

ANNEXE 2

RÉSUMÉ DES ÉTUDES PORTANT SUR L'UTILISATION DU RTX POUR LE TRAITEMENT DE LA GNL

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Boletis et coll. Nephrol Dial Transplant 2009</p> <p>Étude observationnelle, prospective N : 10</p> <p>Critères d'inclusion adulte ≥ 16 ans, rechute de GNL proliférative (prouvée par Bx + nouveau sédiment urinaire actif), sous tx de maintien (MMF + Pred. ou AZA + Pred.)</p> <p>Critères d'exclusion Aucun</p>	<p>Intervention RTX 375 mg/m² IV q sem. x 4 doses + MMF 2 g/jr + Pred. 0,5 mg/kg/jr x 4 sem. puis sevrage (1 de 5 mg/jr q 2-4 sem.).</p>	<p>Intervention (n = 10)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge : 16-36 ans ■ Femmes : 100 % ■ Classe GNL : III et IV <p>AVANT le Dx de rechute</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Clcr moy. = 87 +/- 13 mL/min ■ PU 24 h moy. = 0,5 +/- 0,4 g/jr <p>AU MOMENT du Dx de rechute</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Clcr moy. = 76 +/- 14 mL/min ■ PU 24 h moy. = 3,1 +/- 1,5g/jr 	<ul style="list-style-type: none"> ■ RC rénale (créat normale, AlbS normale, sédiment urinaire inactif et PU 24 h < 0,5 g/jr) <ul style="list-style-type: none"> ○ 70 %, temps variant de 5 à 24 mois ○ À 38 mois = 60 % ○ PU 24 h moy. au Dx de rechute = 2,5 +/- 1,1 g/jr ■ RP rénale (> 50 % d'amélioration des paramètres urinaires) 80 %, temps méd. : 3,5 mois ■ Clcr moy. à la fin du suivi (méd. 38 mois) ↑ de 76 (+/- 14) à 94 (+/- 17) mL/min (p = 0,0002) ■ RC+RP (n = 8) ■ C3 moy. ↑ de 51,5 (+/- 19,4) à 86,7 (+/-24,7) mg/dl (p < 0,03) ■ C4 moy. ↑ de 10,1 (+/- 6,1) à 19,4 (+/- 8,9) mg/dl (p < 0,025) ■ Anti-dsDNA Diminution significative (p < 0,01) ■ EI Aucune infection sévère ou opportuniste 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Peu de pts. ▶ Étude observationnelle. ▶ Pts avec faible atteinte de base de la fonction rénale. ▶ 3 des 8 pts qui ont répondu étaient sous AZA au moment de la rechute : changés pour MMF + RTX, donc possible effet contributif du MMF sur la réponse au tx ne peut être exclu. ▶ Des 5 autres pts qui ont répondu, 3 recevaient le MMF à dose plus faible (1000 mg/jr) avant la rechute, donc effet de l'↑ de la dose de MMF ne peut être exclu également → donc le ¾ des réponses difficilement attribuables au RTX. ▶ Aucune information sur les tx concomitants (p. ex. : HCQ ?). ▶ Effet possible de la Pred. ne peut pas être exclu non plus.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Catapano et coll. Nephrol Dial Transplant 2010</p> <p>Étude de cohorte, observationnelle, rétrospective N : 31</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Rechute de LES ou LES réfractaire (au moins 4 critères du ACR) <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Aucun 	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q sem. x 4 doses (48 %)</p> <p>ou</p> <p>RTX 1000 mg IV q 2 sem. x 2 doses (52 %).</p> <p>AVEC la 1^{re} dose RTX</p> <p>CYC 500 mg IV (48 %)</p> <p>ou</p> <p>MTP 500 à 1000 mg IV (6 %)</p> <p>ou</p> <p>IgIV (6 %).</p> <p>Chez certains pts (48 %), si rechute ou inefficacité : RTX répété.</p> <p>Ou chez d'autres (23 %), RTX 1000 mg IV q 6 mois x 2 ans donné d'emblée.</p>	<p>Intervention (n = 31)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge moy. : 40,2 +/- 12,8 ans ■ Femmes : 90 % ■ Nombre moy. d'organes atteints : 3 ■ Durée moy. du LES : 96 mois ■ Tous les pts ont déjà reçu des immunosup : <ul style="list-style-type: none"> ○ Nombre / pt (méd.) = 2 ○ CYC = 45 % ○ Dose cumulative CYC méd. = 10 g ■ Suivi médian : 30 mois (6-68) <p>Sous-groupe avec atteinte rénale (n = 11)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Classification GNL <ul style="list-style-type: none"> ○ Prouvée par Bx (82 %) <ul style="list-style-type: none"> ◆ ◆ classe III : 11 % ◆ ◆ classe IV : 56 % ◆ ◆ classe V : 33 % ○ Dx clinique (11 %) ○ GN à changement minime (11 %) ■ IRC terminale : 27 % ■ Dialysés : 18 % 	<p>Sous-groupe avec atteinte rénale</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC rénale (PU24h < 0,5g/jr et absence de sédiment et créat. stable ou ↓) 36 %; dont 50 % des pts avec GN classe III ou IV ■ RP rénale (↓ de ≥ 50 % PU 24 h et < 30 érythrocytes/champ ou < 2+ sur bandelette urinaire et créat. stable ou ↓) 55 %; dont 33 % des pts avec GN classe III ou IV ■ PU 24 h à 2 ans (n = 9) ↓ de 2,2 à 0,5g/jr (p < 0,01) ■ Créat. à 3 ans 187 (+/- 17) à 78 (+/- 17) mmol/L (p = 0,9) ■ Hématurie méd. à 2 ans (n = 8) ↓ 3+ à négative chez 75 % <p>Tous les pts</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ EI <ul style="list-style-type: none"> ○ Réaction à la perfusion = 68 %, sévère = 23 % ○ Infection sévère = 26 %, temps méd. = 2 mois ○ Infections chez 8 pts : poumons, zona, sepsis, hypogammaglobulinémie IgM et IgG 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Peu de pts et peu de pts avec atteinte rénale. ▶ Étude observationnelle et rétrospective. ▶ Étude de pts avec LES avec ou sans atteinte rénale : tous les pts étant regroupés, il est donc impossible de connaître plusieurs résultats (p. ex. : rechutes / récurrences) pour le sous-groupe de GNL. ▶ Difficile de mettre en relief l'effet du RTX, sachant que certains pts ont reçu CYC + RTX ou d'autres immunosup avec le RTX.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Chavarot et coll. Médecine 2017</p> <p>Étude ouverte, rétrospective, multicentrique N : 15</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ LES par $\geq 4/11$ critères du ACR, GNL classe V prouvée par Bx < 12 mois, ratio protéine sur créat urinaire ≥ 2 g/g ■ Prise d'IECA ou d'ARA permise et/ou d'HCQ <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Prise concomitante de doses élevées de CSS (> 20 mg/jr) ou d'immunosuppr. 	<p>Intervention</p> <p>RTX 1000 mg IV q 2 sem. x 2 doses (60 %)</p> <p>ou</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q sem. x 4 doses (40 %).</p> <p>+</p> <p>Pred. faible dose (dose méd. = 7 mg/jr, étendue de 2,5 à 20 mg/jr)</p> <p>+</p> <p>HCQ (93 %)</p> <p>Réadministration</p> <p>RTX durant les premiers 12 mois pour RP rénale ou NR : 27 %</p>	<p>Intervention (n = 15)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge moy. : 37 ans ■ Femmes : 87 % ■ Caucasiens : 27 % ■ Noirs : 73 % ■ Créat. méd. : 62 μmol/L ■ DFGe méd. : 122 mL/min/1,73 m² ■ Ratio protéine sur créat. urinaire méd. : 4,9 g/g (étendue de 2-28 g/g) ■ PU de niveau néphrotique : 80 % ■ AlbS méd. : 24 g/L ■ LES étendu à d'autres organes : 27 % ■ Durée méd. du LES : 1,5 ans ■ Prise antérieure d'immunosuppr. : 38 % ■ Score méd. SELENA-SLEDAI : 10 ■ Suivi méd. : 29 mois 	<ul style="list-style-type: none"> ■ RC rénale (ratio protéine sur créat. urinaire < 0,5g/g et DFGe normal ad max. 10 % supérieur) 60 % (dont 47 % durant > 2 ans) ■ RP rénale (1 de ≥ 50 % PU et DFGe normal ad max. 10 % supérieur) 27 % ■ Temps méd. avant rémission RP + RC = 5 mois RC = 10 mois ■ Ratio protéine sur créat. urinaire méd. 0,2 g/g à 12 mois, 0,1000 mg/g à 24 mois ■ Rechute de la PU 20 % des pts avec RC ■ AlbS méd. 37,5 g/L à 12 mois 36,5 g/L à 24 mois ■ Score méd. SELENA-SLEDAI à 24 mois 4 ■ DFGe Demeuré stable chez tous les pts ■ EI Aucun 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Peu de pts. ▶ Rétrospectif (surestimation des effets, biais de sélection...etc). ▶ S'applique aux pts de classe V et PU importante. ▶ 27 % de caucasiens seulement. ▶ Prenaient tous une faible dose de Pred., donc pas tout à fait une étude sur le RTX seul. ▶ Bien que presque tous les pts prenaient de l'HCQ depuis longtemps, on ne peut pas exclure complètement l'effet additif positif possible a/n rénal.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Condon et coll. Ann Rheum Dis 2013</p> <p>Étude de cohorte observationnelle, prospective N : 50</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GNL active classe III, IV ou V prouvée par Bx, aucune prise à long terme de CSS <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Prise antérieure de RTX, condition médicale grave potentiellement mortelle, GN rapidement progressive, dialyse 	<p>Intervention</p> <p>RTX 1000 mg IV + MTP 500 mg IV Jr 1 et Jr 15</p> <p>+</p> <p>MMF 500 mg PO BID</p> <p>puis titré <i>ad max.</i> 1,5 g PO BID (pour atteindre niveaux AMP 12 h au creux de 1,2-2,4 mg/L), si tolérance GI et taux de leucocytes sanguin le permettent (Protocole RITUXILUP).</p>	<p>Intervention (n = 50)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 45 ans ■ Femmes : 78 % ■ Caucasiens : 40 % ■ Afro-Caribéens : 12 % ■ Indiens : 30 % ■ Autres : 18 % ■ Classification GNL <ul style="list-style-type: none"> ○ Classe III ou III+V = 16 % ○ Classe IV ou IV + V = 40 % ○ Classe V = 44 % ■ Manifestations extrarénales = 58 % ■ Créat. méd. : 92 µmol/L (78-130) ■ AlbS méd. : 24 g/L (18-31) ■ Ratio protéine sur créat. urinaire méd. : 422 mg/mmol (175-894) ■ Suivi méd. : 163 sem. 	<p>Évaluation à ≥ 12 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC rénale (ratio protéine sur créat. urinaire < 50 mg/mmol et créat. ≤ 15 % au-dessus de la normale) 72 % ■ RP rénale (ratio protéine sur créat. urinaire < 300 mg/mmol et > 50 % de diminution et créat. ≤ 15 % au-dessus de la normale) 18 % ■ Temps méd. <ul style="list-style-type: none"> ○ RC + RP : 37 sem. (4-200) ○ RC : 36 sem. (11-58) ○ RP : 32 sem. (19-58) ■ Dernière créat. (méd.) <ul style="list-style-type: none"> ○ RC : 70 mmol/L (63-106) ○ RP : 76 mmol/L (64-200) ■ Rémission histologique (à 12 mois, si ratio protéine sur créat. urinaire > 50 mg/mmol et PU qui ne diminue pas, mais maladie inactive à la 2^e Bx) 16 % ■ Rechute (1 de > 30 % PU ou créat.) 22 % <ul style="list-style-type: none"> ○ Temps méd. avant rechute = 65 sem. (20-112) ○ 58 % des rechutes traitées à nouveau avec RTX (+/- MTP) ■ Déplétion des lymphocytes B (CD19 < 5/mL) 93 % ■ EI Sérieux nécessitant l'hospitalisation : 18 % (dont la moitié pour des infections), 4 % décès 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Permet d'éviter les CSS à long terme sans perte d'effet. ▶ Étude observationnelle. ▶ Peu de pts. ▶ 2 pts ont pris des CSS à long terme (> 2 sem.) pour des sx systémiques. ▶ Peu de pts durant l'étude ont développé de nouvelles manifestations systémiques de LES ou une exacerbation de leur LES, donc début de maladie? d'où taux de rémission plus grand que d'autres études vs possible effet protecteur du MMF sur le LES. ▶ Étude randomisée à venir avec le même protocole. ▶ Il serait intéressant de comparer les résultats de cette étude au protocole ALMS (MMF + CSS) pour voir l'effet du RTX et du retrait des CSS amènent sur les rémissions.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Contis et coll. Clin Rheumatol 2016</p> <p>Étude observationnelle, rétrospective N : 17</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ LES selon critères ACR, GNL selon critères ISN/RPS prouvée par Bx < 6 mois, résistante au tx standard (CYC) <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Aucun 	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q sem. x 4 doses (59 %)</p> <p>ou</p> <p>RTX 1000 mg IV Jr 0 et Jr 15 (41 %)</p> <p>+ bolus MTP (100 à 750 mg)</p> <p>+ Pred. poursuivie</p> <p>+ tx associés (88 %) : MMF ou AMP ou AZA, +/- HCQ</p>	<p>Intervention (n = 17)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 36 ans ■ Femmes : 82 % ■ Caucasiens : sans mention ■ Classification GNL : <ul style="list-style-type: none"> ○ Classe II = 6 % ○ Classe III = 35 % ○ Classe IV = 59 % ■ Durée méd. LES : 12 ans (8-19) ■ Score SLEDAI : 10 (6-12) ■ Manifestations extra-rénales : 18 % ■ Nombre d'exacerbations de GNL avant RTX : 3 ■ Dose méd. de Pred. à l'inclusion : 20 mg/jr (8-30) 	<p>Évaluation à 12 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC rénale (PU 24 h < 0,2 g/jr et DFGe stable ou ad 90 mL/min/1,73 m² et sédiment urinaire inactif) 24 % ■ RP rénale (PU 24 h entre 0,2 et 0,5 g/jr et DFGe stable ou ad 90 mL/min/1,73 m² et sédiment urinaire inactif) 29 % ■ NR (PU 24 h > 0,5 g/jr, ↓ du DFGe et sédiment urinaire actif) 47 % ■ Score SLEDAI méd. Tous les pts : ↓ de 10 à 5 (p < 0,002) RC + RP : ↓ de 8 à 2 (p < 0,0039) ■ PU 24 h méd. RC + RP : ↓ de 2,35 à 0,28 g/jr (p < 0,0039) NR : ↓ de 4 g/jr à 1,32 g/jr (p < 0,0067) ■ Taux méd. anti-dsDNA RC + RP : ↓ de 153 à 36 UI/mL (p < 0,0039) NR : ↓ de 186,5 à 136,5 UI/mL (p < 0,039) ■ Doses des CSS RC + RP : ↓ de 20 à 5 mg/jr (p < 0,002) ■ EI 1 pt = PNA 2 ans post-RTX (contexte d'hypogammaglobulinémie) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Étude observationnelle. ▶ Peu de pts. ▶ S'applique aux pts réfractaires / résistants à la CYC. ▶ À l'inclusion : dose de Pred. plus élevée et score SLEDAI plus faible dans le groupe répondeur. ▶ Taux de réponse plus important chez les pts classe III (4 pts/6 avec RC ou RP) et chez les pts avec PU moins importante à l'inclusion. ▶ Utilisation d'autres tx pour la majorité (88 %).

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPAREUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Davis et coll. Lupus 2013 Étude ouverte, prospective N : 18</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ LES selon critères ACR, GNL prouvée par Bx < 4 sem., maladie active sévère, résistante aux immunosuppr. standards <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Aucun 	<p>Intervention</p> <p>Jr 0 et Jr 15 :</p> <p>RTX 1000 mg IV</p> <p>+</p> <p>CYC 500 mg IV</p> <p>+</p> <p>MTP 500 mg IV</p> <p>Tout autre immunosuppr. cessé sauf CSS.</p>	<p>Intervention (n = 18)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge moy : 29 ans ■ Femmes : 78 % ■ Caucasiens : 33 % (européens) ■ Afro-Caribéen : 50 % ■ Asiatique : 17 % ■ Classification GNL : <ul style="list-style-type: none"> ○ Classe III = 28 % ○ Classe III- V = 11 % ○ Classe IV = 28 % ○ Classe IV-V = 22 % ○ Classe V pure = 11 % ■ Croissants actifs à la Bx = 50 % ■ Durée moy maladie : 9 ans (4-18) ■ Nombre moy. d'immunosuppr. tentés : 5 (2-6) ■ Tous les pts résistants à la CYC 	<p>Évaluation à 6 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC rénale (PU 24 h < 0,5 g/jr et créat. et AlbS normales et sédiment urinaire inactif) 61 % ■ RP rénale (amélioration de ≥ 50 % de tous les paramètres rénaux anormaux au départ) 11 % ■ NR 28 % (Au total, 5 pts ont eu une exacerbation rénale sous RTX 80 % des pts : GNL à croissants sévère progressive Tous étaient en IRT à 6 mois) ■ Classe IV-G 60 % des NR vs 8 % des RC+RP (p < 0,04) ■ Durée de la GNL NR vs RC + RP : 9,2 ans vs 6,5 ans (p = 0,009) ■ Score BILAG moy RC+RP : ↓ de 15 à 5 (p < 0,002) RC+RP : Δ du score « A » à un autre score = 55 % ■ Taux moy. d'anticorps anti-dsDNA RC+RP : ↓ de 66 à 31 UI/mL (p < 0,1) ■ Lymphocytes B < 0,001 x 10⁹/L = 94 % des pts ■ Créat. moy. (en excluant pts IRT) ↓ de 124 à 81 mmol/L (p = 0,16) ■ Ratio moy. protéine sur créat. urinaire À 12 mois : ↓ de 419 à 162 mg/mmol (p = 0,05) Fin du suivi : ↓ de 419 à 102 mg/mmol (p = 0,003) ■ EI 1 pt = rx d'hypersensibilité durant la 2^e dose RTX 1 pt = septicémie SARO 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Étude ouverte. ▶ Peu de pts. ▶ Combinaison CYC faible dose + RTX est efficace et bien tolérée, sauf chez les pts avec GNL à croissants sévère progressive ou classe IV-G. ▶ S'applique aux pts réfractaires/résistants. ▶ Réponse qui n'est pas influencée par l'ethnie. ▶ Les NR en IRT montraient une tendance vers une maladie de plus longue durée. ▶ Intervention ne permet pas de déterminer l'efficacité du RTX.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPAREUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Diaz-Lagares et coll. Autoimmunity Reviews 2012</p> <p>Étude rétrospective, multicentrique + revue systématique</p> <p>Pts des cohortes décrits dans rapports de cas antérieurs : Catapano, Lu, Jonsdottir, Ramos</p> <p>Études retenues lors revue littérature : Boletis, Gunnarsson, Melander, Pepper, Sfrikakis N : 164</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge > 14 ans, LES, GNL prouvée par Bx, définition homogène de la réponse thérapeutique à 6 ou à 12 mois <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Aucun ■ Critères de stratégie de recherche ■ Adultes avec GNL ■ Utilisation de RTX ■ Cohortes européennes avec au moins 5 pts (rapport de cas exclus) ■ Études contenant les détails individuels de base des pts 	<p>Intervention</p> <p>RTX 1000 mg IV Jr 0 et Jr 15 ou</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q sem. x 4 doses</p> <p>Tx concomitants :</p> <p>CSS = 99 %</p> <p>CYC = 35 %</p> <p>MMF = 33 %</p>	<p>Intervention (n = 164)</p> <p>Registre UK-BIOGEAS, n = 99</p> <p>Revue littérature, n = 65</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge moy. : 32 ans ■ Femmes : 88 % ■ Caucasiens : 56 % (européens) ■ Noirs : 28 % ■ Asiatiques : 13 % ■ Autre : 2 % ■ Classification GNL : <ul style="list-style-type: none"> ○ Classe II = 4 % ○ Classe III = 16 % ○ Classe IV = 57 % ○ Classe V pure = 12 % ○ Mixte (membraneuse avec lésions prolifératives) = 12 % ■ Durée moy. LES avant Dx GNL : 8,1 ans ■ GNL : <ul style="list-style-type: none"> ○ Réfractaire aux tx standards : 50 % ○ Poussée de GNL : 42 % ○ 1^{re} ligne de tx = 8 % ■ CYC tentée par le passé : 80 % ■ MMF tenté par le passé : 64 % ■ Durée du suivi : <ul style="list-style-type: none"> 6 mois (n = 110) 12 mois (n = 126) 	<p>RC rénale (PU 24 h < 0,5 g/jr, créat. et Albs normales, sédiment urinaire inactif)</p> <p>À 6 mois = 27 %, à 12 mois = 30 %</p> <p>Classe mixte (à 6 mois = 75 %, à 12 mois = 50 %)</p> <p>À 12 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Classe III = 62 % vs Classe IV = 22 % (p = 0,007) ○ Classe III = 62 % vs Classe V = 18 % (p = 0,03) <p>■ RP rénale (amélioration de ≥ 50 % de tous paramètres rénaux anormaux, sans détérioration)</p> <p>À 6 mois = 40 %, à 12 mois = 37 %</p> <p>■ NR</p> <p>À 6 mois = 33 %, à 12 mois = 33 %</p> <p>Évaluation à 12 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ PU 24 h moy. : améliorée chez 90 % ↓ de 4,41 à 1,31 g/jr (p = 0,006) ■ Ratio moy. protéine sur créat. urinaire Amélioré chez 71 % ↓ de 422 à 235 mg/mmol (p < 0,001) ■ AlbS moy. : améliorée chez 81 % ↑ de 28,6 à 36,5 g/L (p < 0,001) ■ Clcr. moy. : améliorée chez 55 % De 74,96 à 79,58 mL/min (p = 0,101) ■ RC vs (RP + NR) : PU 24 h moy. = 3,2 vs 5,7 g/jr (p = 0,006) AlbS moy. = 31,4 vs 27,4 g/L (p = 0,026) Présence de sx néphrotique = 36 vs 82 % (p < 0,001) Présence d'IR = 15 vs 38 % (p = 0,024) GNL réfractaire = 26 vs 60 % (p < 0,001) Classe IV = 25 vs 64 % (p = 0,01) ■ % pts avec déplétion lymphocytes B : RC = 95 % vs RP = 79 % (p = 0,056) ■ EI : 21 % des pts <p>Réaction à la perfusion : 5 % (sévère = 1 %), Infection : 12 % = infection des voies respiratoires, 5 sepsis, 2 infections urinaires, 1 arthrite septique, 1 fasciite nécrosante, 3 herpès, 1 CMV, 1 méningite, 1 décès dû à un choc septique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Étude rétrospective. ▶ S'applique aux pts réfractaires/résistants aux immunosuppr. (50 %) ou en poussée de GNL (42 %). ▶ Réponse plus importante chez GNL de type mixte. ▶ Facteurs pronostics défavorables sont l'IR et le syndrome néphrotique. ▶ Pas de calcul d'hétérogénéité trouvé dans l'article. Les données sont probablement peu homogènes...

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Jönsdottir et coll. Rheumatology 2013</p> <p>Étude observationnelle, ouverte N : 25</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ LES ≥ 4 critères du ACR + GNL prouvée par Bx rénale récente <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Aucun 	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4 doses</p> <p>+</p> <p>CYC 500 mg IV Jr 1 et Jr 22</p> <p>+</p> <p>CSS environ 0,5 mg/kg/jr x 4 sem. puis sevrage rapide</p> <p>+</p> <p>IECA ou ARA</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Exceptions : <p>Un pt a reçu seulement 3 doses de RTX et 1 dose de CYC (re : réaction pendant la perfusion)</p> <p>RTX + MMF (8 %)</p> <p>RTX seul (8 %)</p> <p>RTX 1000 mg IV Jr 1 + Jr 15 (20 %)</p> <p>Aucun IECA ou ARA (12 %).</p> <p>Après le RTX, 96 % ont cessé les immunosuppr. de maintien.</p> <p>Rx reçu à la réapparition des cellules B circulants :</p> <p>MMF 32 %</p> <p>AZA 8 %</p> <p>CSS à faible dose 44 %.</p>	<p>Intervention (n = 25)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge moy. : 35 ans (18-71 ans) ■ Femmes : 92 % ■ Caucasiens : 84 % ■ Africains : 8 % ■ Asiatiques : 8 % ■ Classification GNL <ul style="list-style-type: none"> ○ Classe III ou IV = 60 % ○ Classe V : 36 % ■ Temps moy. depuis Dx LES : 8 ans (1-22 ans) ■ Score SLEDAI moy. à l'inclusion : 16 (6-36) ■ Score BILAG A : 100 % ■ Dose Pred. moy. = 17 mg/jr (0-40 mg) ■ Suivi moy. : 36 mois (9-95 mois) ■ Suivi 2 ans : 72 % ■ Suivi 3 ans : 56 % <p>92 % des pts réfractaires au tx standard incluant CYC ou MMF</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ RC rénale (sédiment urinaire inactif, PU ≤ 0,2 g/jr et DFGe normal ou max. 10 % au-dessus de la normale ou BILAG D) 64 % après une méd. de 24 mois ■ RP rénale (sédiment urinaire inactif, PU ≤ 0,5 g/jr et DFGe normal ou détérioration du DFGe de ≤ 10 % ou BILAG C) RP ou RC = 88 % après une méd. de 12 mois ■ Rechute rénale (↑ activité maladie nécessitant tx plus intensif, ↑ PU ou créat sérique, sédiment urinaire anormal ou nouveau BILAG A/B) 24 % après un temps moy. de 29 mois ■ NR (BILAG A) 4 % ■ Faible-répondeur (BILAG B) 8 % ■ Évaluation au suivi ↓ créat. moy. de 100 umol/L à 84 umol/L à 6 mois (p > 0,05) ↑ Albs moy. de 27 à 33 g/L à 6 mois (p < 0,0001) ↓ PU moy de 3 g/24.h : ○ à 1,1 g/24 h à 6 mois (p < 0,0001) ○ à 0,5 g/24 h à 24 mois (17 pts) (p < 0,05) ○ à 0,1 g/24 h à 36 mois (14 pts) (p < 0,05) ↓ dose Pred. moy. de 17 mg/jr à 10 mg/jr à 6 mois (p = 0,02) ■ Évaluation histologique Amélioration de la classe chez la majorité des pts classe III ou IV après une re-Bx. J'index activité de 4,5 à 2,3 (p = 0,001) ■ Sérologie et mesure du complément <ul style="list-style-type: none"> ○ Anticorps anti-dsDNA détectable chez 96 % des pts à l'inclusion : Taux moy. ↓ de 202 à 107 UI/mL à 6 mois (p = 0,0009) ○ Déplétion des cellules-B périphériques : 100 % des pts ○ Cellules CD19+ détectables après 8 mois en moy. (2-26 mois) ■ EI Durant les 6 premiers mois : Infections urinaires (n = 3), Salmonellose (n = 1), Zona (n = 2), Réactions à la perfusion (n = 3), fièvre neutropénique (n = 1), neutropénie sévère (n = 2), fasciite nécrosante et septicémie (n = 1) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Avantages cliniques démontrés malgré pts réfractaires au tx usuel. ▶ En association avec la CYC et CSS. ▶ Force : classification histologique avant et après le tx. ▶ Période de suivi assez longue pour permettre de voir une réponse complète. ▶ Faiblesses : Étude observationnelle avec schémas thérapeutiques différents. ▶ Le tx d'entretien post-RTX n'était pas standardisé. ▶ Faible nombre de pts.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Kotagiri et coll. Intern Méd J 2016</p> <p>Étude ouverte, prospective N : 14</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GNL réfractaire (absence de réponse ou réponse incomplète aux CSS + CYC ou AZA ou MMF) de classe III ou IV ± V, prouvée par Bx rénale <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Envahissement pulmonaire ou cérébral 	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV x 1 dose</p> <p>L'immunosuppression concomitante (CSS + autre immunosuppr.) sevrage selon le jugement du clinicien, après la réponse clinique</p> <p>Le protocole permettait l'administration de doses supplémentaires si absence de réponse après la première dose ou si rechute du pt après atteinte d'une RC ou RP (données non analysées)</p>	<p>Intervention (n = 14)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. = 33 ans (24-39) ■ Femmes = 79 % ■ IRC stade 2 (1-3) ■ Suivi méd. = 18 mois (9-24) ■ Dose méd. RTX = 600 mg ■ Immunosuppr. concomitante : <ul style="list-style-type: none"> ○ 50 % sous MMF ○ 43 % sous AZA ○ 7 % sous CYC 	<ul style="list-style-type: none"> ■ RC rénale (créat. normale, Albs normale, ratio protéine sur créat. urinaire ≤ 35 mg/mmol et érythrocytes urinaires ≤ 13 x 10⁶/L) 14 % ■ RP rénale (amélioration ≥ 50 % d'au moins un des paramètres ci-haut sans détérioration des autres variables) 64 % ■ Rechute rénale (détérioration des paramètres ci-dessus après une réponse initiale) 36 % à un temps méd. de 17 mois (9-17), mais seulement 7 % avait une réplétion des cellules B au moment de la rechute <ul style="list-style-type: none"> ○ RP ou RC obtenue à un temps méd. de 5 mois (4-8) ○ Probabilité de réponse rénale à 6 mois : 43 % ○ 43 % des pts ont maintenu une rémission au suivi final à un temps méd. de 23 mois (14-24) ■ Déplétion des cellules B (≤ 0,05 x 10⁹/L) 100 % des pts avaient une déplétion en cellule B à 10 sem. et demeuraient déplétés à 8 mois 79 % des pts sont demeurés déplétés à un temps méd. de 14 mois ■ Réplétion des cellules B (> 0,05 x 10⁹/L) 21 % des pts ont eu une réplétion des cellules B à un temps méd. de 18 mois ■ Réponse anti-dsDNA et du complément <ul style="list-style-type: none"> ○ Sur les 93 % avec un anti-dsDNA positif à l'inclusion, 69 % avaient une réponse sérologique à un temps méd. de 4 mois ○ 78 % de ceux-ci ont maintenu une rémission sérologique pour un temps méd. de 23 mois (10-25) ○ Une réponse rénale à la suite de l'administration de RTX est survenue chez 89 % des pts ayant répondu au test sérologique et 75 % n'ayant pas répondu ○ Les 4 pts avec une réponse au complément (temps méd. de 2 mois) avaient également une réponse anti-dsDNA ■ EI 3 hospitalisations pour infection (zona, cellulite, sepsis à <i>E. Coli</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Peu d'études avec une dose unique : ↓ coûts, ↓ EI, permet dose supplémentaire PRN. ▶ Faible nombre de pts. ▶ Ne précise pas combien de pts ont reçu des doses supplémentaires de RTX ni le nombre de doses par pt.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Lindholm et coll. J Rheumatol 2008</p> <p>Rétrospective N : 31, 17 avec GNL</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> 31 pts avec LES diagnostiqués avec critères ACR, incluant 17 pts avec GNL active réfractaire (hématurie significative et ↓ DFGe malgré un tx immunosup) 	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4 ajouté à l'immunosuppression actuelle avec Pred. + CYC (n = 14) ou MMF (n = 3), qui était maintenue ad rémission</p>	<p>Intervention (n = 31, 17 avec GNL)</p> <p>Pts avec GNL (n = 17)</p> <ul style="list-style-type: none"> Caucasiens = 76 % des pts Femmes : 88 % des pts Âge moy. : 37 ans (19-53) SLEDAI = 18 DFGe moy. = 55 mL/min ± 25 GNL active prouvée par Bx rénale chez 94 % des pts : <ul style="list-style-type: none"> Classe II : 19 % Classe III : 31 % Classe IV : 50 % <p>Tous les pts avec LES (n = 31)</p> <p>Suivi méd. = 22 mois (1-61 mois)</p>	<ul style="list-style-type: none"> RC rénale (créat. et Albs normales, sédiment urinaire inactif, albuminurie < 0,5 g/24 h) 12 % des pts 6-12 mois post-RTX RP rénale (amélioration ≥ 50 % des paramètres anormaux au départ sans détérioration des autres variables) 53 % des pts 6-12 mois post-RTX Tx à nouveau chez 12 % des pts avec GNL Cessation de la CYC chez 71 % des pts moins de 8 mois post-RTX DFGe <ul style="list-style-type: none"> ↑ DFGe > 25 % chez 47 % des pts durant les 12 premiers mois post-RTX, DFGe inchangé chez 29 % des pts et ↓ DFGe chez 24 % des pts avec besoin d'HD (DFGe < 30 mL/min pré-RTX chez ces pts) Albs <ul style="list-style-type: none"> ↓ Albuminurie de 3,8 ± 2,8 g/24h à 1,0 ± 1,3 g/24 h après 12 mois chez les pts avec réponse complète ou partielle (p = 0,043) ↑ Albs de 26 ± 6,2 g/L à 35 ± 5,5 g/L (p = 0,001) et à 36 ± 6,2 g/L (p = 0,017) après 6 et 12 mois Prédicteurs de réponse <ul style="list-style-type: none"> Comparativement aux personnes ayant répondu, les NRs avaient une GNL depuis plus longtemps (19 vs 9 mois, p > 0,05), un DFGe < 30 mL/min (p = 0,002) et des créat. sériques plus élevées (207 vs 86 umol/L, p = 0,0066) Les pts avec une RP ou RC avaient majoritairement des lymphocytes CD19+ détectables au départ (82 % des pts) comparativement aux NRs (33 %) (p = 0,0456) Rechutes <ul style="list-style-type: none"> 24 % des pts (4 pts) ont eu des rechutes de GNL après 20 (2 pts), 22 et 26 mois et ont été traités à nouveau avec CYC (75 %) et MMF (25 %). Un de ces pts a été traité à nouveau avec RTX à 2 reprises, après 26 et 36 mois, pour une GNL active malgré la CYC EI sévères <ul style="list-style-type: none"> 23 % des pts (avec ou sans GNL) 	<ul style="list-style-type: none"> Peu de pts, étude rétrospective. Pts avec atteintes rénales plus sévères comparativement à d'autres études. Pas de donnée sur les doses de Pred. à l'inclusion ni à la fin du suivi. <p>Définition</p> <ul style="list-style-type: none"> Déplétion des cellules B : Cellules B CD19+ < 1 % des lymphocytes totaux

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Melander et coll. Clin H Am Soc Nephrol 2009</p> <p>Étude rétrospective, multicentrique N : 20</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> LES tel que défini par l'ACR, suivi disponible ≥ 12 mois et GNL active sévère de classe III, IV ou V prouvée par Bx moins de 3 mois avant le début du tx (en l'absence de CI) <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> Aucun 	<p>Intervention</p> <p>Induction</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4 doses (90 %)</p> <p>ou</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 3 doses (10 %)</p> <p>+ CYC (15 %).</p> <p>Tous les pts continuaient la Pred.</p> <p>Maintien</p> <p>RTX redonné (50 %) en raison d'une 1 des cellules B $> 5/mm^3$ principalement chez des pts qui n'avaient pas obtenu de rémission prolongée avec CYC ou MMF :</p> <p>Nbre de doses : 1 à 11 (méd. = 2)</p> <p>+ MMF (20 %) ou AZA (5 %)</p>	<p>Intervention (n = 20)</p> <ul style="list-style-type: none"> Âge moy. : 26 ans Femmes : 95 % Caucasiens : 45 % Noirs : 35 % Asiatiques : 20 % Classification GNL : <ul style="list-style-type: none"> Classe IV : 75 % (incluant 27 % de classe IV+ V) Classe V : 25 % Indications du RTX : <ul style="list-style-type: none"> GNL réfractaire : 60 % GNL rechute : 30 % GNL en 1^{re} ligne : 10 % <p>≥ 1 rechute : 60 % (incluant 58 % avec ≥ 2 rechutes)</p> <p>≥ 1 immunosuppr. : 90 % incluant CYC (83 %) avec dose méd. cumulative de 6 g</p> <p>CYC reçu moins de 3 mois avant l'inclusion (15 %)</p> <p>Au début de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> Présence de syndrome néphrotique : 90 % IRA : 45 % DFGe < 15 mL/min/1,73m² : 15 % 	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> RC rénale : PU 24 h $< 0,5$ g/jr, absence d'hématurie et DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m² ou amélioration de > 50 % du DFGe de départ RP rénale : \downarrow PU 24 h > 50 % et stabilisation du DFGe Déplétion des cellules B : CD19+ $\leq 5/mm^3$ et ≤ 1 % des lymphocytes totaux Réponse rénale globale (suivi méd. de 22 mois) <ul style="list-style-type: none"> RC : 35 % RP : 25 % RC+RP : 60 % <p>Cette réponse est survenue tôt (< 6 mois) chez 30 %, à 12 mois chez 25 % et à 26 mois chez 5 %</p> <ul style="list-style-type: none"> GNL proliférative (classe IV) <ul style="list-style-type: none"> RC : 33 % RP : 33 % RC+RP : 66 % NR : 33 % dont 80 % de ceux-ci ayant nécessité HD GNL membraneuse (classe V) <ul style="list-style-type: none"> RC : 40 % RP : 0 % NR : 60 % Facteurs prédictifs de mauvaise réponse rénale <ul style="list-style-type: none"> Ethnicité noire (75 % des NR vs 8 % des réponses, $p = 0,004$) Absence de déplétion des cellules B 1 mois post-RTX (83 % des NR vs 0 % des réponses, $p < 0,001$), associée à l'ethnicité noire (80 % vs 17 %, $p = 0,03$) et à l'hypoalbuminémie (18 vs 26 g/L, $p = 0,02$) Durée de déplétion des cellules B : 3 à 12 mois (méd. de 6 mois) Disparition des anticorps anti-dsDNA : 41 % Dose méd. de Pred. : \downarrow de 0,7 mg/kg/jr à 0,1 mg/kg/jr ($p < 0,001$) EI <ul style="list-style-type: none"> Perfusion bien tolérée par 85 % des pts, infections chez 25 % des pts (choc septique, arthrite septique, oropharyngite, zona), neutropénie (20 %), syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure (10 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Étude rétrospective, avec peu de pts. Moins de la moitié de la population à l'étude d'origine caucasienne, 35 % des pts d'ethnicité noire. Pts avec atteintes rénales sévères. Classification histologique faite avant et après le tx. Peu de données ad présent avec RTX en maintien.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Moroni et coll. Rheumatology 2014</p> <p>Étude observationnelle, ouverte, prospective N : 54</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> LES selon critères du ACR et GNL active confirmée par Bx rénale <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> Aucun 	<p>Intervention</p> <p>Arrêt du tx spécifique au LES (sauf HCQ).</p> <p>MTP 500-1000 mg IV Jr 1 à Jr 3 puis Pred. 0,5-0,75 mg/kg/jr x 1 mois puis sevrage selon clinicien</p> <p>+ RTX 1000 mg IV Jr 3 + Jr 18 ou MMF 2-2,5 g/jr ou CYC 0,5g IV q 15 jrs x 6 doses. Puis, au début du 4^e mois comme tx de maintien en association avec la Pred., au choix du clinicien :</p> <p>AZA 1-2 mg/kg/jr ou MMF 1-2 g/jr ou CsA 1-2 mg/kg/jr</p>	<p>Intervention (n = 54)</p> <ul style="list-style-type: none"> Âge moy. : 31,4 ans Femmes : 87 % Caucasiens : 93 % Asiatiques : 3,5 % Hispaniques : 3,5 % Classification GNL : <ul style="list-style-type: none"> Classe III : 17 % Classe IV : 48 % Classe V : 37 % Classe III+IV : 7 % Classe IV+V : 19 % Ø Bx rénale : 6 % (re : 1 plaquettes) À l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> Dx de GNL (50 %) Rechute (41 %) GNL réfractaire (9 %) Durée du LES avant Dx GNL : 4,62 ans 	<p>Résultats primaires</p> <ul style="list-style-type: none"> Réponse rénale à 3 mois (amélioration de la créat. si anormale au départ et 150 % de la PU et de l'hématurie microscopique) RTX 58,8 %, MMF 64,7 %, CYC 63,1 % (p > 0,05) RC rénale à 12 mois (créat sérique < 106 umol/L ou retour aux valeurs normales si IRC et PU < 0,5 g/24 h et < 5 érythrocytes urinaires/champ) RTX 70,6 %, MMF 52,9 %, CYC 65 % RP rénale à 12 mois (créat. sérique < 106 umol/L ou retour aux valeurs normales si IRC et PU de 0,5-2 g/24 h) RTX 29,4 %, MMF 41,1 %, CYC 25 % <p>Résultats secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> Réponse clinique ↓ score SLEDAI dans tous les groupes (p > 0,05) Réponse biochimique des manifestations extrarénales RTX : Ø différence significative dans la réponse rénale selon les taux d'anti-dsDNA ou de compléments C3 et C4 ni selon l'histologie à la Bx rénale Amélioration des manifestations cutanées et articulaires dans tous les groupes alors que les manifestations hématologiques persistantes chez le tiers des pts dans chaque groupe. EI RTX : réaction allergique (n = 1), infection légère (n = 2), otite et abcès glutéal (n = 1), prurit (n = 1) MMF : diarrhée (n = 3), pneumonie/rhinite/diarrhée (n = 1), varicelle (n = 1) CYC : leucopénie (n = 2), anémie sévère (n = 1), gastro (n = 1), sepsis urinaire (n = 1), zona (n = 2), aménorrhée (n = 3). 	<ul style="list-style-type: none"> Étude avec peu de pts, pas de répartition aléatoire. Même schéma qu'en polyarthrite, car jugé aussi efficace. Étude italienne avec lignes directrices européennes. Les pts qui avaient reçu ≥ 1 tx avec CYC ou MMF ont été inclus dans le groupe RTX. La majorité des pts sous RTX entraient dans l'étude au moment d'une rechute alors que la majorité des pts sous MMF ou CYC entraient dans l'étude au moment du Dx de GNL. Les pts sous RTX étaient plus âgés et avaient un index de chronicité plus élevé. Ø Bx de contrôle.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHEMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Ramos-Casals et coll. Lupus 2009</p> <p>Revue systématique N : 103</p> <p>Critères d'inclusion LES, âge > 18 ans, RTX (stratégie de recherche; janvier 2002 - décembre 2007)</p> <p>Critères d'exclusion Aucun</p>	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4 doses (39 %)</p> <p>ou</p> <p>RTX 1000 mg IV q 2 sem. x 2 doses (22 %)</p> <p>ou</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 2 doses (7 %)</p> <p>ou</p> <p>RTX 1000 mg IV x 1 dose (13 %)</p> <p>ou</p> <p>RTX 500 mg IV q 2 sem. x 2 doses (6 %)</p> <p>ou</p> <p>Autres régimes... (12 %)</p> <p>Tous combinés avec CSS</p> <p>+</p> <p>MTP IV à l'induction (31 %)</p> <p>+</p> <p>CYC IV (52 %)</p> <p>+</p> <p>CYC IV et MTP IV (22 %)</p> <p>Absence de données sur les régimes reçus par les 103 pts avec GNL.</p>	<p>Intervention (n = 103)</p> <p>35 articles retenus (9 études et 26 rapports de cas). Au total 103 pts sur les 188 inclus dans la revue systématique avaient une GNL</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge moy. : 33 ans ■ Femmes : 95 % ■ Classification GNL (Bx = 70 %) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Classe III : 15 % ○ Classe IV : 79 % ○ Classe V : 6 % ■ Durée de la maladie : 10 ans ■ Suivi moy. : 17 mois ■ Suivi > 6 mois : 90 % 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Réponse clinique (pas de définition) Toutes les classes : 91 % Classe III : 91 % Classe IV : 96 % Classe V : 100 % Non-spécifiée : 89 % ■ RC (pas de définition) Classe III : 75 % Classe IV : 65 % Classe V : 67 % Non spécifiée : 64 % ■ RP (pas de définition) Classe III : 25 % Classe IV : 35 % Classe V : 33 % Non spécifiée : 36 % ■ NR (pas de définition) Classe III : 9 % Classe IV : 2 % Non-spécifiée : 11 % ■ EI 23 % des pts avec LES 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Populations hétérogènes. ▶ Interventions hétérogènes (dosage, posologie, tx complémentaires). ▶ Revue systématique générale sur le LES à pas très spécifique à la GNL (seulement 1 colonne concerne l'aspect rénal). ▶ Pas de définition pour les réponses (probablement différente d'une étude à l'autre). ▶ Peu d'informations sur la thérapie de maintien (AZA, MMF, Pred, HCQ, etc.). ▶ Absence de maladie réfractaire.

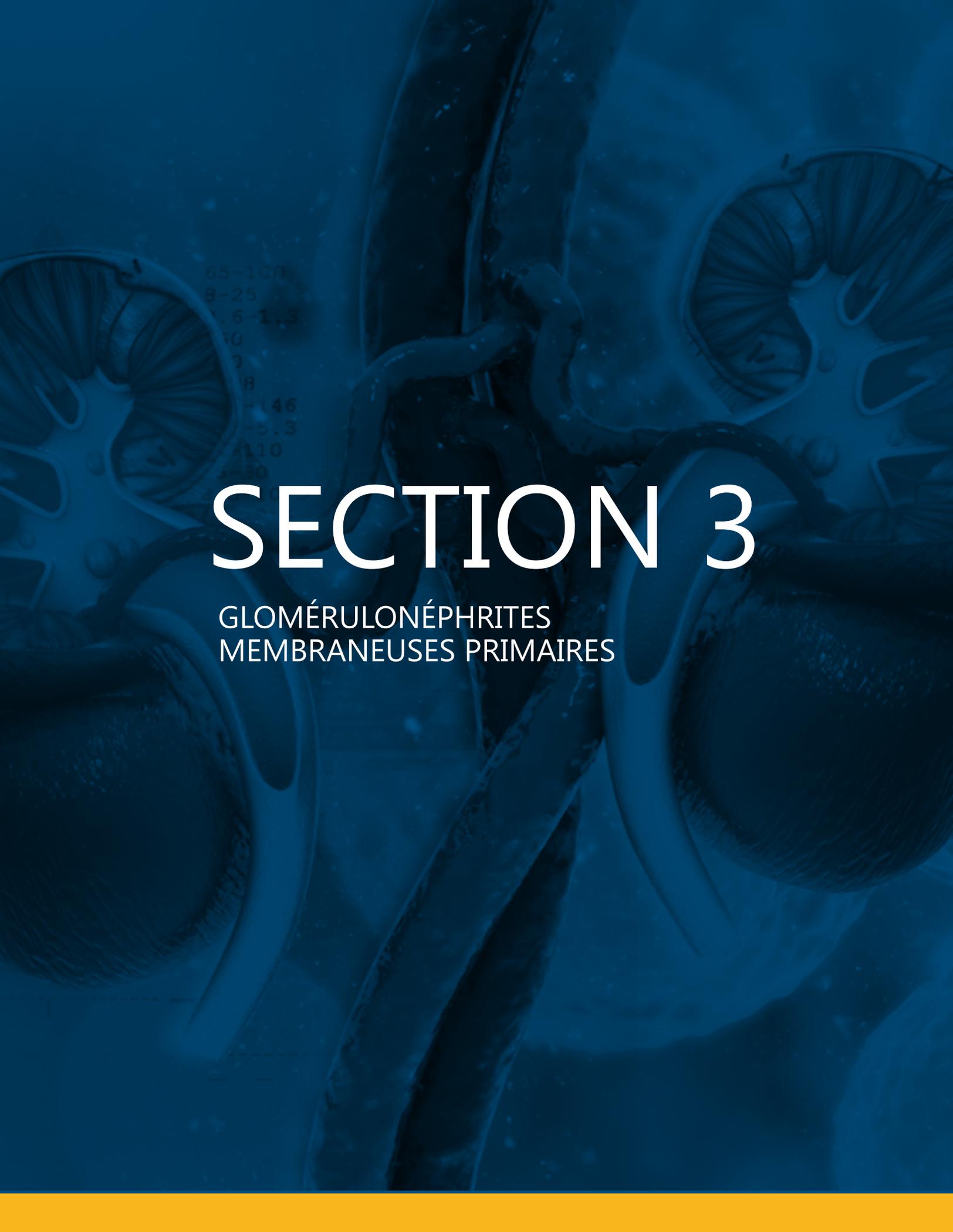
ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Rovin et coll. Arthritis and Rheum 2012</p> <p>Étude, contrôlée, multicentrique LUNAR N : 144</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge entre 16 et 75 ans, LES selon critères ACR, histoire anticorps anti-nucléaires (ANA) +, GNL classe III ou IV (+/- classe V) selon critères ISN/RPS 2003 et Bx rénale dans les 12 derniers mois, PU (ratio protéine sur créat. urinaire > 1,0) ■ Si Bx > 3 mois, un sédiment urinaire actif doit être détecté <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Plus de 50 % de sclérose glomérulaire ou de fibrose interstitielle, DFGe < 25 mL/min 	<p>Intervention</p> <p>Répartition aléat. 1:1 RTX 1000 mg IV x 4 doses Jr 1, Jr 15, Jr 168, Jr 182</p> <p>ou PLA</p> <p>+</p> <p>MTP 1000 mg IV Jr 1 et une 2^e dose dans les 3 jrs suivants puis Pred. 0,75 mg/kg/jr (<i>ad</i> 60 mg/jr) <i>ad</i> Jr 16 puis sevrage <i>ad</i> ≤ 10 mg à la sem. 16</p> <p>+</p> <p>MMF 1,5g/jr divisé en 3 doses, 1 <i>ad</i> 3 g/jr à la sem. 4 (selon tolérance)</p> <p>Tx poursuivi <i>ad</i> sem. 52</p> <p>IECA ou ARA devait être débuté au moins 10 jrs avant début étude. Combinaison IECA/ARA interdite</p> <p>Antimalarien accepté, AINS interdits</p> <p>Absence de données sur le nombre de pt avec tx complémentaires</p>	<p>Intervention (n = 144)</p> <p>Au total, 144 pts recrutés, soit 72 pts par groupe</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge moy. : PLA 29,4 ans vs RTX 31,8 ans ■ Femmes : PLA 93 % vs RTX 87,5 % ■ Caucasiens : PLA 36,1 % vs RTX 26,4 % ■ Afro-Américains : PLA 27,8 % vs RTX 27,8 % ■ Hispaniques : PLA 31,9 % vs RTX 40,3 % ■ Asiatiques : PLA 4,2 % vs RTX 5,6 % <p>Classification GNL :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Classe III : <ul style="list-style-type: none"> ○ PLA 33,3 % vs RTX 34,7 % ○ Classe IV : <ul style="list-style-type: none"> ○ PLA 66,7 % vs RTX 65,3 % <ul style="list-style-type: none"> ■ Ratio protéine sur créat urinaire >3 : PLA 58,3 vs RTX 52,8 % ■ DFGe moy. : PLA 96 mL/min vs RTX 87,7 mL/min ■ Premier épisode de GNL : PLA 42 % vs RTX 50 % 	<ul style="list-style-type: none"> ■ RC rénale à 52 sem (ratio protéine sur créat. urinaire < 0,5, créat. normale si anormale au début ou ≤ 115 % de la valeur initiale si normale au début, sédiment urinaire inactif) PLA 30,6 % vs RTX 26,4 % (NS) ■ RP rénale (ratio protéine sur créat. urinaire < 1,0 si ≤ 3,0 initialement ou ratio protéine sur créat urinaire ≤ 3,0 si > 3,0 initialement, érythrocytes urinaires/champ ≤ 50 % au dessus de la normale et aucun cylindre érythrocytaire, créat. ≤ 115 % de la valeur initiale) PLA 15,3 % vs RTX 30,6 % (NS) ■ Marqueurs sérologiques <ul style="list-style-type: none"> ○ ↓ Anti-dsDNA dans le groupe RTX à 52 et 78 sem. (<i>p</i> = 0,007 et 0,002) ○ ↑ C3 : dans le groupe RTX à 52 sem. (<i>p</i> = 0,03) ○ ↑ C4 : dans le groupe RTX à 52 et 78 sem. (<i>p</i> = 0,02 et 0,04) ■ Résultats exploratoires <ul style="list-style-type: none"> ○ ↓ de ≥ 50 % de la valeur initiale du ratio protéine sur créat. urinaire à 78 sem. : PLA 54,2 % vs RTX 70,8 % (<i>p</i> = 0,04) ○ RC ou RP de la protéinurie à 78 sem. : PLA 56,9 % vs RTX 73,6 % (<i>p</i> = 0,04) ○ Utilisation d'un tx de secours (CYC) : À 52 sem. : PLA 11,1 % vs RTX 0 % (<i>p</i> = 0,006) À 78 sem. : PLA 15,3 % vs RTX 2,8 % (<i>p</i> = 0,02) ■ Autres <ul style="list-style-type: none"> ○ Pas de différence selon l'ethnie, bien que tendance de meilleure efficacité RTX pour les Noirs (NS) ○ Déplétion CD19 atteinte en 4 sem. pour 97 % des pts sous RTX ■ EI PLA 95,8 % vs RTX 98,6 % (principalement neutropénie, leucopénie, hypotension) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Seule étude à répartition aléatoire contrôlée disponible à ce jr ▶ Période de suivi courte pour voir avantages à long terme ▶ Pas de données sur les tx concomitants ▶ Validité externe : population asiatique en minorité ▶ Premier épisode de GNL pour la moitié des pts = non répartis aléatoirement pour cet aspect

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Sfikakis P et coll. Arthritis and Rheum 2005</p> <p>Étude observationnelle, prospective N : 10</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> Adultes entre 18 et 50 ans, LES selon critères ACR avec maladie depuis ≥ 3 ans, GNL proliférative confirmée par Bx et augmentation immunofluorescence selon critère OMS dans le mois précédant le recrutement, anti-dsDNA <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> Utilisation d'agent cytotoxique dans les 3 derniers mois, IRC préexistante, histoire de cancer, VIH, hépatite B ou C, tuberculose, infection prouvée, diabète ou présence de toute autre maladie chronique 	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4 doses</p> <p>+</p> <p>Pred 0,5 mg/kg/jr x 10 sem., puis sevrage de 4 mg q 2 sem.</p> <p>Si pendant l'étude, rechute ou absence d'amélioration après 6 mois, retour à Pred. 0,5 mg/kg/jr + CYC ou MMF</p>	<p>Intervention (n = 10)</p> <ul style="list-style-type: none"> Âge : 19-38 ans Femmes : 90 % Classification GNL <ul style="list-style-type: none"> Classe III : 40 % Classe IV : 60 % Épisode GNL antérieur : 70 % DFGe : 78-130 mL/min/1,73 m² PU 24 h : 1,8 à 6,6 g/jr Suivi moy. : 12 mois 	<ul style="list-style-type: none"> RC rénale (PU 24 h < 0,5 g/jr, créat. normale, Albs normale, sédiment urinaire inactif) 50 % en 2 à 8 mois (méd. 3 mois) À 12 mois, 40 % toujours en RC classe III : 50 % de ceux-ci classe IV : 50 % de ceux-ci RP rénale (amélioration d'au moins 50 % des paramètres rénaux anormaux au départ) 80 % en 1 à 4 mois (méd. 2 mois) classe III : 50 % de ceux-ci classe IV : 50 % de ceux-ci NR 20 % (tous les pts des classe IV) Marqueurs sérologiques Déplétion cellules B périphériques atteinte pour 80 % après 1 mois, 1 pt après 2 mois et 1 pt déplétion à 92 % au 15^e jr (arrêt de RTX) CD19 déplétés pour les 7 pts avec RP CD19 déplétés pour 3 pts avec RC et en phase de réplétion pour les autres pts Pas de corrélation trouvée entre le niveau de déplétion cellules B ou la diminution de l'anti-dsDNA ou l'augmentation des C3/C4 Le CD40L semble être lié à une issue positive : complètement supprimé pour les pts ayant eu une RP et une RC EI 1 pt a développé une réaction d'hypersensibilité après la 2^e perfusion, 1 cas de méningite à pneumocoque 	<ul style="list-style-type: none"> Petit nombre de pts Étude menée pour des Grecs Période de suivi courte pour voir avantages à long terme. Selon les données, réponse semble être meilleure dans la classe III. Pas d'analyse précisant si les RC ont été observées pour les pts ayant déjà eu un épisode de GNL auparavant. Marqueur du CD40L potentiellement intéressant. Taux de RP et RC beaucoup plus élevé que dans les autres études...

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Terrier B et coll. Arthritis and Rheum 2010</p> <p>Étude observationnelle prospective Registre français AutoImmunity and Rituximab Registry (AIR) N : 42</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Pt faisant partie d'un des 82 centres français du registre AIR, ayant reçu du RTX pour traiter un LES <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Aucun 	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4 doses (36 %)</p> <p>ou</p> <p>RTX 1000 mg IV q 2 sem. (60 %)</p> <p>ou</p> <p>Autres régimes (4 %)</p> <p>+</p> <p>Pred. moy. 30 mg/jr (92 %)</p> <p>+</p> <p>HCQ (53 %)</p> <p>+</p> <p>Autres immunosuppr. (52 %) : MMF, AZA, MTX, CYC, LEF, CsA</p> <p>Pas de données précises sur les régimes complémentaires reçus pour les pts qui avaient une GNL</p>	<p>Intervention</p> <p>Parmi 2 551 pts du registre, 136 pts de 44 centres ont été inclus après avoir reçu du RTX entre 2005-09 et 2009-06</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge : 9-87 ans (moy. : 39 ans) ■ Femmes : 82 % <p>Pts avec GNL (n = 42)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Classification GNL (Bx = 95 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ Classe II : 5 % ○ Classe III : 20 % ○ Classe IV : 55 % ○ Classe V : 10 % ○ Combinaison de classe : 10 % ■ PU moy. = 3,1 +/- 2,5 g/jr ■ Créat. moy. = 123 +/- 141 µmol/L <p>GNL réfractaire au MMF : 67 % GNL réfractaire au CYC : 62 % Jamais reçu CYC ou MMF : 24 %</p> <p>Score SELENA-SLEDAI</p> <p>2-5, activité légère : 31 % 6-10, activité modérée : 26 % 11-19, activité élevée : 28 % ≥ 20, activité très élevée : 15 %</p> <p>Suivi 3 à 12 mois</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ RC rénale (PU 24 h < 0,5 g/jr, créat. normale, sédiment urinaire inactif) 33 % ■ RP rénale (amélioration de 50 % ou plus des paramètres rénaux anormaux au départ) 21 % ■ NR 19 % 26 % perdus au suivi ou retirés du registre ■ Rechute 12 % des pts avec GNL ■ EI (tous les pts) 4 % des pts sont décédés (60 % de ceux-ci 2^e à une infection) <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 de ces décès était un pt atteint de GNL <p>29 pts ont eu une réaction à la perfusion 12 pts ont eu une infection sévère, 83 % 3 mois après la dernière dose</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Populations hétérogènes. ▶ Interventions hétérogènes (dosage, posologie, tx complémentaires). ▶ Biais de sélection : de 2551 pts à 136. ▶ Soutien financier de Roche. ▶ Validité externe : contexte européen. ▶ Période de suivi courte pour voir avantages à long terme. ▶ Étude large avec peu d'informations spécifiques liées à la GNL. ▶ Taux de RP et RC plus élevés que dans les autres études comparativement à LUNAR 2^e au fait que plus de maladie réfractaire dans AIR. ▶ Score SELENA peu utilisé dans les autres études.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Vigna-Perez M et coll. Arthritis research and therapy 2006</p> <p>Étude observationnelle, prospective N : 22</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ LES selon critères ACR et GNL classifiée selon les critères OMS <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Aucun 	<p>Intervention</p> <p>RTX 500-1000 mg IV Jr 1 et Jr 15 + CSS (82 %) + AZA (68 %) +/- MMF (50 %) +/- MTX (55 %) +/- CYC (4.5 %)</p> <p>Suite au recrutement, aucun Δ n'a été effectué à la thérapie immunosuppr.</p> <p>Des pts recevaient plusieurs immunosuppr. en même temps</p>	<p>Intervention (n = 22)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge : 9-56 ans (moy. : 29 ans) ■ Femmes : 86 % ■ Classification GNL <ul style="list-style-type: none"> ○ Classe III : 9 % ○ Classe IV : 82 % ○ Classe V : 9 % ■ Selon les auteurs, la majorité des pts étaient réfractaires à leur tx actuel et 2 pts auraient eu une rechute sévère ■ RTX, CSS et ≥ 3 immunosuppr. : 27 % ■ Suivi 1 à 3 mois 	<ul style="list-style-type: none"> ■ RC rénale (PU 24 h < 0,5 g/jr, créat. normale, sédiment urinaire inactif) 23 % ■ RP rénale (amélioration de plus de 40 % des paramètres rénaux anormaux au départ) 32 % ■ NR 45 % ↓ index MEX-SLEDAI pour 90 % des pts Pas de différences statistiquement significatives en ce qui concerne l'évolution de la créat. et du sédiment urinaire ■ Marqueurs sérologiques CD19+ grandement diminué après 30 jrs (pas de données numériques) Pas de corrélation entre l'effet supprimeur des cellules T_{reg} et les paramètres cliniques ■ EI 1 pt décédé d'une histoplasmose +/- mucomycose au jr 70 post-RTX 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Intervention avec dosage non standard (500 mg IV x 2 doses + utilisation d'autres immunosup). ▶ Absence de mention si pts ont eu une Bx. ▶ Validité externe : contexte mexicain. ▶ Aucune donnée sur le processus de sélection des pts (biais). ▶ Période de suivi courte pour voir avantages à long terme (ad 90 jrs trop court). ▶ Étude peu rigoureuse... pas de statistique, manque des données, certaines informations difficiles à interpréter. ▶ Pas de corrélation entre les marqueurs sérologiques et les paramètres cliniques observés.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPAREUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Weidenbusch M et coll. Nephrol Dial Transplant 2013</p> <p>Revue systématique *Dont 9 études déjà incluses dans notre tableau N : 300</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Adulte (≥18 ans), LES selon critères ACR, GNL active prouvée par Bx et selon les critères cliniques, malgré l'utilisation antérieure de ≥ 1 immunosuppr. et ayant reçu du RTX ■ Publications entre août 2001 et juillet 2011 <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Population pédiatrique, articles de revue, articles non pertinents, articles publiés plusieurs fois 	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4 doses (49 %)</p> <p>ou</p> <p>RTX 1000 mg IV q 2 sem. x 2 doses (37 %)</p> <p>ou</p> <p>RTX autres régimes (14 %)</p> <p>+</p> <p>CSS (100 %)</p> <p>+/-</p> <p>Autre immunosuppr. (AZA, MMF, CYC, CsA, MTX, TAC)</p> <p>Selon les définitions de maladie réfractaire, en plus des CSS :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ ont reçu ≥ 1 immunosuppr. (32 %) ■ ont reçu ≥ 2 immunosuppr. (34 %) ■ ont reçu 3 immunosuppr. (4 %) ■ absence de données (30 %) 	<p>Intervention (n = 300)</p> <p>26 études retenues sur 233, regroupant les données de 300 pts</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge moy. : 35,1 ans ■ Femmes : 87 % ■ Ethnie rapportée pour 46 % : <ul style="list-style-type: none"> ○ Caucasiens : 43 % ○ Afro-Caribéens : 22 % ○ Asiatiques : 20 % ○ Hispaniques : 13 % ■ Classification GNL <ul style="list-style-type: none"> ○ Classe I ou II : 1 % ○ Classe III : 13 % ○ Classe IV : 39 % ○ Classe V : 8 % ○ Combinaison de classe : 8 % ○ Non classifié : 30 % ■ Tx antérieurs (96 %) : <ul style="list-style-type: none"> ○ CYC : 60 % ○ MMF : 47 % ○ AZA : 47 % ○ MTX : 19 % ○ CsA : 8 % ○ TAC : 0,3 % ■ Suivi moy. = 60 sem. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ RC rénale (ratio protéine sur créat. urinaire < 0,5 g/g, créat. normale ou retour à la valeur initiale, sédiment urinaire inactif, absence de tous les symptômes initiaux liés à la maladie) <ul style="list-style-type: none"> ○ Classe III : 60 % ○ Classe IV : 45 % ○ Classe V : 40 % ○ Combinaisons de classe : 24 % ○ Toutes les GNL : 40 % ■ RP rénale (absence d'un sédiment urinaire, fct rénale stable, ratio protéine sur créat. urinaire < 1 g/g ou ↓ de 75 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ Classe III : 27 % ○ Classe IV : 31 % ○ Classe V : 27 % ○ Combinaisons de classe : 52 % ○ Toutes les GNL : 34 % ■ RC ou RP rénale <ul style="list-style-type: none"> ○ Classe III : 87 % ○ Classe IV : 76 % ○ Classe V : 67 % ○ Combinaisons de classe : 76 % ■ NR 26 % ■ Marqueurs sérologiques Aucune donnée ■ EI Aucune donnée 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Populations hétérogènes. ▶ Interventions hétérogènes (dosage, posologie, tx complémentaires). ▶ Taux de réponse versus classe de GNL : intéressant, mais semble sujet à plusieurs biais. ▶ Pas de données sur l'innocuité ou les marqueurs sérologiques. ▶ Définition de la RP et de la RC légèrement différentes des autres études.



65-100
8-25
6-1.3
50
0
8
-146
-5.3
110
-30

SECTION 3

GLOMÉRULONÉPHRITES
MEMBRANEUSES PRIMAIRES

INTRODUCTION

La glomérulonéphrite membraneuse (GNM) se caractérise par des dépôts d'IgG et des fragments du complément entre le versant externe de la membrane basale glomérulaire et la bordure podocytaire. Une augmentation de la perméabilité glomérulaire aux protéines et l'apparition d'un syndrome néphrotique chez 60 à 70 % des patients sont les principales conséquences de cette atteinte des podocytes. Dans la majorité des cas (près de 80 %), la cause ou l'évènement déclencheur de cette maladie ne peuvent être précisément déterminés; on parle alors de glomérulonéphrites membraneuses idiopathique ou primaire (GNMp) (1-2). Celle-ci se limite aux reins. Quant à la GNM secondaire, ses causes sont multiples, parmi lesquelles on compte le lupus, l'infection chronique à l'hépatite B, certaines néoplasies et certains médicaments (par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Au cours des dernières années, la découverte de deux anticorps présents sur les podocytes, l'un contre le récepteur phospholipase A2 de type M (AC anti-PLA2R) et l'autre contre THSD7A (AC anti-THSD7A), a permis une avancée majeure de la compréhension des atteintes primaires de cette maladie. En effet, parmi les patients atteints d'une GNMp, près de 70 à 80 % présentent des taux détectables d'AC anti-PLA2R et 2 à 5 % présentent des taux détectables d'AC anti-THSD7A. Ces anticorps sont très rarement présents dans les GNM secondaires.

INCIDENCE

La GNMp est la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique primaire pour les Caucasiens adultes non diabétiques. L'incidence de la maladie est d'environ 8 à 12 cas par million de personnes chaque année (2-4). Elle touche davantage les hommes que les femmes (ratio 2 :1) et très peu les enfants (principalement GNM secondaire). Bien que la GNMp puisse se développer tout au long de la vie, on observe un pic de sa survenue dans la cinquième et la sixième décennie.

DIAGNOSTIC

Bien que le diagnostic de la GNMp repose plus fréquemment sur les résultats de la biopsie rénale, le dosage sérique des AC anti-PLA2R ou THSD7A est de plus en plus essentiel à l'établissement du diagnostic, particulièrement dans les cas où une biopsie n'est pas envisageable. L'absence d'anti-PLA2R/THSD7A sérique ne permet cependant pas d'exclure la présence de GNMp. Dans ces cas, il faut exclure les causes de GNM secondaires.

DIAGNOSTIC RÉNAL

Le diagnostic de la GNMp repose principalement sur une biopsie rénale qui démontre des changements caractéristiques dus à cette maladie. La GNMp se manifeste par une protéinurie le plus fréquemment néphrotique (associée à de l'oedème, de l'hypoalbuminémie et une hyperlipidémie), une fonction rénale normale ou légèrement diminuée et parfois une hématurie microscopique rarement accompagnée de cylindres érythrocytaires.

TRAITEMENT

Près du tiers (32 % sur une moyenne de 14 mois de suivi) des patients atteints de cette maladie entreront en rémission spontanée sans traitement immunomodulateur (4). D'autres présenteront une protéinurie persistante avec une fonction rénale réduite, mais stable. Finalement, dans le dernier groupe de patients, une protéinurie importante entraînera une diminution de la fonction rénale évoluant vers l'insuffisance rénale terminale (35 % à 10 ans sans traitement). La protéinurie d'ordre néphrotique pourrait aussi être associée à des complications cardiovasculaires, immunitaires et thromboemboliques. Certains facteurs semblent être associés à une moins bonne évolution de la maladie : sexe masculin, âge > 50 ans au diagnostic, protéinurie néphrotique (> 8-10 g/24 h), créatinine élevée au diagnostic.

La base du traitement de la GNMp repose d'abord sur une thérapie conservatrice (avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), médicaments visant le contrôle de la pression artérielle, de la dyslipidémie, et de l'œdème, cessation tabagique, diète réduite en sel et protéines, etc.). Selon les dernières lignes directrices du *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) sur la GNMp, cette thérapie doit se faire pendant 6 mois au minimum (1). Au-delà de cette période, s'il y a persistance d'une protéinurie significative ou lors de la présence de symptômes sévères menaçant le pronostic, il est nécessaire d'entreprendre un traitement immunosuppresseur visant l'induction de la rémission. Le traitement d'induction recommandé en 1^{re} ligne est une immunosuppression à base de corticostéroïdes systémiques (CSS) en alternance avec un agent alkylant (généralement la cyclophosphamide (CYC) (régime de Ponticelli modifié) pendant un minimum de 6 mois. Au-delà de cette période, le patient est considéré comme réfractaire au traitement. Les inhibiteurs de la calcineurine (ICaN) se situent actuellement en 1^{re} ligne de traitement lorsque la thérapie standard d'un CSS et d'un agent alkylant ne peut être utilisée ou qu'elle a échoué. La place du rituximab (RTX) dans le traitement de la maladie est encore mal définie. Le tableau suivant présente les recommandations portant sur le RTX, tirées des seules lignes directrices ayant pu être trouvées pour la GNMp. Toutefois, la portée de ces recommandations concernant le RTX est relativement limitée, puisque la dernière révision remonte à 2012 et de nombreuses études ont été publiées depuis lors. Finalement, l'usage du mofétilmycophénolate (MMF) en monothérapie en première ligne de traitement n'est pas recommandé selon les données probantes actuelles.

MÉTHODOLOGIE DE RECHERCHE

Une revue de littérature portant sur la GNMp a été effectuée à l'aide des mots-clés suivants : *Rituximab Glomerulonephritis, Membranous, Extramembranous Glomerulopathy, Heymann Nephritis, Idiopathic Membranous Glomerulonephritis, Idiopathic Membranous Nephropathy, Membranous Glomerulonephropathy, Membranous Glomerulopathy, Membranous Nephropathy, Nephropathy, Membranous, Glomerulonephritis Membranous.*

La recherche a permis de recenser 21 articles correspondant à nos critères de sélection. Après une première lecture, seuls 17 ont été retenus. Sept articles ont donc été exclus pour les raisons suivantes : populations mixtes atteintes de glomérulonéphrites de plusieurs types, résultats difficiles à isoler pour les patients atteints de GNMp ou résultats non cliniques. Quant aux méthodologies retenues, le RPEN n'a conservé que les essais à répartition aléatoire contrôlés ou les études observationnelles. Les revues systématiques et méta-analyses n'ont été retenues que dans un but de révision des références, pour ensuite tenir compte des études individuelles lors de l'analyse.

RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES

La qualité des données probantes soutenant les recommandations, lorsqu'elle a été évaluée, est inscrite dans le tableau. Le lecteur est invité à consulter la référence initiale pour connaître la définition de cette force.

Lignes directrices	Recommandations (et force des recommandations)
<p>KDIGO 2012 (1) Kidney Int Suppl 2012;2:139-274.</p>	<p>Aucun énoncé comportant des forces de recommandations.</p> <p>Première ligne de traitement</p> <p>« Une étude à répartition aléatoire contrôlée est nécessaire pour confirmer les résultats encourageants des études observationnelles. Les résultats de ces études portent à croire que les effets du RTX sur la maladie sont hautement probables. Les taux de rechutes à long terme sont inconnus, mais à court terme, ils semblent faibles. Comme il n'y a pas encore d'études à répartition aléatoire contrôlées sur l'utilisation du RTX en première intention pour traiter la GNMp, aucune recommandation spécifique ne peut être faite. »</p> <p>Maladie récidivante ou réfractaire</p> <p>« Le rôle du MMF, du rituximab ou de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) pour les patients résistants aux régimes à base d'agents alkylants et de ICaN reste non défini, car il n'y a eu aucune étude à répartition aléatoire contrôlée sur le sujet.</p> <p>Il existe quelques données probantes observationnelles voulant que le RTX pourrait être bénéfique pour les patients qui font une rechute lors de la diminution des doses d'ICaN (patients considérés comme dépendants aux ICaN). Cependant, les données probantes sont actuellement trop faibles pour émettre une recommandation. »</p>

RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES

La littérature actuelle est presque exclusivement composée d'études observationnelles ne comptant que quelques dizaines de patients chacune. Cette méthodologie entraîne plusieurs biais et rend difficile l'évaluation de la place que pourrait avoir le RTX pour le traitement de cette pathologie. En effet, le taux non négligeable de rémissions spontanées, soit environ 32 % des patients à 14 mois, pouvant survenir sans traitement immunosuppresseur dans les cas de GNMp, ainsi que l'absence d'un groupe contrôle affaiblissent la solidité de la relation pouvant être établie entre l'intervention, soit l'administration de RTX, et les résultats observés, c'est-à-dire le taux de rémissions complètes ou partielles. Notons que les définitions de rémissions partielles (RP) et complètes (RC) n'étaient pas uniformes entre les études, mais consistaient généralement en une diminution de la protéinurie sur 24 heures à moins de 0,3 à 1 g pour la rémission complète et à moins de 3 à 3,5 g ou encore en une diminution de plus de 50 % de la valeur initiale pour la rémission partielle.

Généralement, la population des études représentait bien celle qui est atteinte de GNMp; une biopsie rénale récente faisait presque toujours partie des critères d'inclusion pour confirmer le diagnostic et dans l'ensemble, les patients étaient sous traitement conservateur pendant quelques mois (en moyenne 6 mois) pour diminuer la possibilité de rémissions spontanées. Une des limites touchant la comparaison des différentes études est l'emploi de schémas posologiques de RTX variables d'une étude à l'autre. De plus, les patients pouvaient recevoir du RTX en première ligne ou lors d'échec avec les autres immunosuppresseurs et être pourtant inclus dans les mêmes groupes d'analyse de ces études.

DONNÉES PROBANTES SUR L'UTILISATION DU RTX COMME TRAITEMENT D'UN PREMIER ÉPISODE DE GNMp

Étude à répartition aléatoire contrôlée

Quelques études ont évalué l'efficacité du RTX en première ligne de traitement pour les patients nouvellement diagnostiqués de GNMp, et une seule étude à répartition aléatoire contrôlée a évalué ce traitement (5). L'étude menée auprès de 75 sujets avait pour but de déterminer l'efficacité de 2 doses de RTX à 375 mg/m² IV à raison d'une dose par semaine (*q sem.*) après une période de 6 mois de traitement conservateur. Le groupe RTX était comparé à un groupe placebo qui poursuivait le traitement conservateur, ce qui permettait d'isoler plus aisément l'impact du traitement immunosuppresseur par rapport à la survenue des rémissions spontanées. À 6 mois, aucune différence statistiquement significative n'a pu être démontrée entre les 2 groupes en termes de succès thérapeutique (RC + RP; RTX : 31,5 % vs placebo : 21,1 %; $p = 0,21$). En effet, en regardant d'autres marqueurs de réponse plus précoces, tels qu'un composite formé de la diminution de la protéinurie et de l'augmentation de l'albumine sérique, une proportion de patients significativement plus grande semblait répondre dans le groupe RTX (40,5 % vs 13,2 %; $p < 0,01$). De plus, pour les patients avec un titre initial d'anticorps anti-PLA2R positif, le RTX amène une déplétion complète du titre des anticorps à partir du 3^e mois qui suit le traitement, laquelle est statistiquement significative par rapport au groupe placebo (50 % vs 12 %; $p = 0,004$). Une prolongation de l'étude a eu lieu. Les patients étaient suivis tant qu'aucune modification au traitement initial n'était effectuée. Une différence statistiquement significative en faveur du RTX a été observée sur une durée de suivi médiane de 17 mois (RC + RP : 64,9 % vs 34,2 %; $p < 0,01$). Cela confirme que la période de 6 mois initiale était probablement trop courte, puisque le temps médian avant la rémission dans les 2 groupes était de 7 mois.

Études observationnelles

■ Cohorte de patients mixtes entre un traitement d'un premier épisode et un traitement de maladie récidivante ou réfractaire

En 2008, Fervenza a étudié la réponse au RTX à un an pour 14 patients, dont 7 ayant subi un échec antérieur au traitement immunosuppresseur (RC : 14 %; RP : 43 %) (6). Les sujets recevaient 2 doses de RTX 1000 mg IV à raison d'une dose chaque 2 semaines (*q* 2 sem.) avec la possibilité de répéter le traitement à 6 mois selon la protéinurie sur 24 h ou les CD19+. Fervenza a publié par la suite, en 2010, une étude utilisant le régime standard de 4 doses de RTX 375 mg/m² IV à raison d'une dose par semaine (*q* sem.) pour 20 patients, mais en répétant l'administration du même régime au 6^e mois (7). À un an, le taux de succès thérapeutique (RP+RC : 50 %) était similaire à sa précédente étude. L'auteur a également prolongé cette étude de 2 ans avec un taux de succès thérapeutique du RTX de 80 %. Des taux similaires de rémissions ont également été observés dans l'étude de Michel en 2011 (RC +RP : 83 %) où les patients recevaient des schémas thérapeutiques variables (8).

Il est difficile de différencier l'efficacité du RTX en 1^{re} ligne et en 2^e ligne de traitement. Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, ces deux populations sont souvent incluses dans une même étude, et les résultats séparés entre la 1^{re} et la 2^e ligne de traitement ne sont pas toujours présentés. L'étude de Cravedi, en 2011, a directement comparé les 2 lignes de traitement (9). Elle incluait 22 patients, 11 ayant subi des échecs antérieurs à un traitement immunosuppresseur et 11 recevant le RTX en 1^{re} ligne après 6 mois de traitement conservateur. Aucune différence n'a pu être détectée entre les deux groupes tant sur le plan de la protéinurie que du succès clinique à 24 mois. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude de Fiorentino en 2016 avec un succès thérapeutique de 76,3 % (RP = 14/38; RC 15/38) sur une durée médiane de suivi de 15 mois où aucune différence ($p = 0,98$) n'a été détectée entre l'administration en 1^{re} ou en 2^e ligne (10).

Les études de Ruggenenti de 2012 et 2015 sont intéressantes, car elles ont inclus un grand nombre de patients et un long suivi, soit 100 patients suivis pendant une médiane de 29 mois dans la première étude et 132 patients suivis pendant une médiane de 20,8 mois dans la seconde (11-12). Elles ont inclus des patients en première et en deuxième ligne de traitement. Ces études viennent confirmer plus solidement les hypothèses soulevées dans les plus petites études observationnelles précédentes. Notons que le régime posologique du RTX reçu par les patients dans les deux études diffère dans le temps. Dans l'étude de 2012, un succès thérapeutique a été atteint pour 65 % des patients (RC = 27 %; RP = 38 %) (temps médian pour l'atteinte de la rémission de 7,1 mois) (11). Parmi les 65 rémissions obtenues, 18 patients (28 %) ont fait une rechute à une médiane de 42 mois. Il est intéressant de noter qu'après un deuxième traitement au RTX administré à tous les patients ayant fait une rechute, 11 (61 %) de ceux-ci ont obtenu une nouvelle rémission (RC = 4; RP = 7). Certains facteurs semblaient associés à une meilleure réponse au RTX, entre autres le sexe féminin, une plus faible protéinurie sur 24 heures et une moindre créatinine sérique à l'entrée dans l'étude. Les résultats de la deuxième étude (2015) sont très similaires, avec un taux de succès thérapeutique de 63,6 % à une médiane de 7,1 mois (12). On a observé un taux de rechutes de 30 % (25/84) à un temps médian de 37,7 mois. De ceux-ci, 22 patients ont reçu une autre dose de RTX et 14 d'entre eux y ont répondu. Aucune différence dans les deux études de Ruggenenti n'a été décelée entre les 2 régimes posologiques donnés et entre les taux de succès thérapeutique obtenus en 1^{re} ligne ou en cas d'échec antérieur.

■ Études comportant un contrôle immunosuppresseur actif

Il existe très peu d'études comparant le RTX aux autres immunosuppresseurs actuellement utilisés dans le traitement de la GNMP. L'étude de van den Brand de 2017 a analysé principalement l'innocuité du RTX comparativement aux CSS administrés en alternance avec la CYC *per os* (PO) à 203 patients recevant le RTX en 1^{re} ou en 2^e ligne (13). Les résultats d'efficacité analysés dans cette étude (à 40 mois) ne montrent aucune différence en termes de rémission complète entre les 2 groupes avec respectivement 40,3 % pour le RTX et 41,5 % pour CSS-CYC ($p = 0,95$). Cependant, une différence statistiquement significative en faveur de la combinaison CSS-CYC a été observée pour les rémissions partielles (70,6 % vs 94,8 %; $p = 0,01$). Toutefois, un taux aussi élevé de rémissions partielles est discutable et pourrait être dû à une définition de la RP plus libérale. Par contre, il y avait moins d'effets indésirables sérieux et légers avec

le RTX comparativement à la combinaison CSS-CYC. En effet, à environ 5 ans, il y avait près de 4 fois moins d'effets indésirables avec le RTX qu'avec la combinaison CYC et dexaméthasone. Toutefois, les doses de CYC utilisées étaient plus élevées que celles recommandées dans les lignes directrices actuelles. En bref, cette étude laisse supposer que le RTX est un traitement aussi efficace que la combinaison CYC-CSS, mais potentiellement moins toxique.

DONNÉES PROBANTES SUR L'UTILISATION DU RTX LORS D'UNE RECHUTE ET D'UNE MALADIE RÉFRACTAIRE

En 2013, Busch a étudié un groupe de 14 patients n'ayant pas répondu à au moins une première ligne d'immunosuppresseurs (14). Il a obtenu un taux de succès thérapeutique à un an de 71 % (RC+RP = 10/14 patients) et de 80 % (RC+RP = 8/10) à 2 ans, ce qui démontre davantage l'efficacité potentielle du RTX pour le traitement des maladies réfractaires ou récidivantes.

L'étude de Muller en 2015 suivait 4 cohortes (RTX, Cattran modifié, Ponticelli modifié et traitement de sauvetage) de patients réfractaires ou ayant fait une rechute (15). La cohorte du RTX comptait 8 patients ayant reçu du RTX après une récurrence à la suite de l'administration d'une autre thérapie immunosuppressive. Tous les patients avaient déjà reçu un traitement à base de cyclosporine (CsA) et de prednisone (selon le protocole de Cattran modifié) et du RTX avant d'être inclus dans l'étude. À 10 mois, 87,5 % ont obtenu une rémission partielle. Aucune comparaison directe du taux de rémissions partielles entre la cohorte du RTX et les 2 autres cohortes incluses dans l'étude (cohorte du Cattran modifié et cohorte du Ponticelli modifié) n'a été faite. Cette étude présente également un protocole de sauvetage ($n = 10$) à base de RTX, d'immunoglobulines et d'échanges plasmatiques qui semble démontrer une certaine efficacité dans une population où les autres traitements mentionnés ci-dessus ont échoué.

En 2009, Segarra a, de son côté, étudié 13 patients nécessitant depuis longtemps un traitement aux ICaN (16). Il a permis de démontrer que le RTX serait une option intéressante pour aider au sevrage des ICaN chez les patients dépendants à ce traitement.

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES

Plusieurs posologies différentes de RTX ont été tentées au fil des études. Dans l'article de Remuzzi paru en 2002, les 8 patients naïfs au traitement ont reçu 4 doses de RTX 375 mg/m² IV à raison d'une dose q sem. (17). C'est cette posologie qui a été utilisée presque exclusivement dans les études jusqu'en 2007 ainsi que dans l'étude de Fiorentino (10). L'étude de Cravedi de 2007 a évalué une posologie différente en comparant une cohorte recevant du RTX à 375 mg/m² IV. La dose pouvait être répétée au besoin si les cellules B étaient supérieures ou égales à 5 cellules B/mm³ à une cohorte historique recevant le régime de Remuzzi (18). Les résultats étaient similaires dans les deux groupes, ce qui laisse supposer qu'une seule dose de RTX serait aussi efficace et moins coûteuse que l'administration standard de 4 doses. Ce régime a d'ailleurs été repris pour les patients recrutés à partir de 2005 dans les études de Cravedi en 2011, de Ruggenenti en 2012 et de Ruggenenti en 2015 (9,11-12). Il faut noter qu'une très faible proportion de patients de ces études ont reçu une 2^e dose de RTX selon le protocole de dosage des cellules B.

Les 2 études de Fervenza en 2008 et 2010 ont tenté, quant à elles, deux autres régimes (6-7). Le premier consistait en l'administration de 2 doses de RTX de 1000 mg IV à raison d'une dose q 2 sem., avec la possibilité de répéter le traitement à 6 mois si la protéinurie sur 24 h était supérieure à 3 g ou les CD19+ supérieurs à 15 cellules B/uL. Au total, 10 patients sur 14 ont été à nouveau traités après 6 mois. Le second régime étudié en 2010 utilisait 4 doses de RTX 375 mg/m² IV à raison d'une dose q sem. à répéter tous les 6 mois. La réponse aux 2 régimes était similaire à ce qui avait déjà été obtenu avec les régimes précédemment mentionnés utilisant moins de RTX. Ainsi, un régime avec une réadministration planifiée à 6 mois ne semble pas supérieur à une administration de RTX uniquement en début de traitement.

En 2013, Busch a étudié 4 doses de RTX 375 mg/m² IV administrée à raison d'une dose chaque 30 jours, auprès de patients n'ayant pas répondu à au moins une première ligne d'immunosuppresseurs (14). Cette administration plus espacée avait pour but de diminuer le nombre de récurrences en maximisant l'effet prolongé du RTX. À 1 et 2 ans, les taux de succès thérapeutique étaient similaires à ceux obtenus avec le RTX à la même dose administré chaque semaine.

La seule étude à répartition aléatoire contrôlée, soit celle de Dahan en 2017, a évalué le régime constitué de 2 doses de RTX 375 mg/m² IV à raison d'une dose *q* sem. avec des résultats comparables (RC + RP : 65 %) à 17 mois (5).

Étant donné le manque de comparaison directe entre les différents régimes de RTX, il est difficile d'établir celui permettant le meilleur rapport entre l'efficacité et les coûts. Toutefois, le régime de 8 doses rapporté par Fervenza en 2010 ne semble pas présenter d'avantages clairement significatifs à 1 an par rapport aux régimes à 1 ou 2 doses ou à ceux à 4 doses. De plus, les régimes à 4 doses ou utilisant une dose fixe de 1000 mg IV n'ont pas permis l'atteinte de taux de rémission clinique plus élevés. Ainsi, d'un point de vue économique, il pourrait être approprié de favoriser les régimes utilisant moins de RTX soit : 2 doses de RTX à 375 mg/m² IV *q* sem. ou 1 dose de RTX à 375 mg/m² IV pouvant être répétée au besoin si les cellules B étaient supérieures ou égales à 5 cellules B/mm³.

MARQUEURS

Cellules B

Dans le premier groupe de 8 patients traités avec le RTX pour une GNMP, les auteurs ont noté une corrélation entre la réaugmentation du taux de CD20 circulants à la fin de l'étude et la protéinurie chez ces sujets (19). Toutefois, cette relation entre les CD20 et la rémission clinique ne semble pas avoir été observée dans les études observationnelles subséquentes (Fervenza 2010 et Ruggenti 2015) ainsi que dans l'étude randomisée et contrôlée de Dahan en 2017 (5,7,12).

Anticorps anti-PLA2R

La mesure des anticorps anti-PLA2R n'est apparue que plus tardivement dans les études à la suite de la découverte de leur implication dans la GNMP. Ainsi, dans les études examinées, Beck a été le premier à rapporter une relation entre le taux de ces anticorps et deux résultats, soit la protéinurie et le succès thérapeutique, pour des patients traités avec le RTX (20). Le taux d'AC anti-PLA2R serait potentiellement un marqueur plus précoce de réponse au traitement que la protéinurie sur 24 heures. Il existe également dans cette étude une différence statistiquement significative dans la réponse clinique entre les patients qui avaient un titre d'anticorps anti-PLA2R négatif à 12 mois par rapport à ceux ayant toujours un titre positif (RC+RP : respectivement 59 % vs 0 %; $p = 0,012$). Cette différence s'est maintenue à 24 mois. Aucune relation n'a été établie entre les différents régimes posologiques étudiés par Fervenza et la diminution du titre d'anticorps anti-PLA2R.

Dans sa seconde étude de 2015, Ruggenti a lui aussi analysé les titres d'anticorps anti-PLA2R (12). Parmi les patients dont le titre d'anticorps avait diminué en deçà de 14 RU/mL à 6 mois, 89 % sont entrés en rémission partielle ou complète comparativement à uniquement 11 % de ceux qui avaient un titre supérieur. La diminution du titre précédait le succès thérapeutique de 2,66 mois. De plus, les titres inférieurs d'anticorps au départ prédisaient de façon statistiquement significative la réponse au RTX ($p = 0,001$) et leur réapparition était associée à la survenue d'une rechute ($p = 0,01$). L'étude de Fiorentino en 2016 et de Dahan de 2017 confirme également la relation entre les AC anti-PLA2R et la réponse clinique mise en lumière par l'étude de Ruggenti (5,10).

Ainsi, le dosage des AC anti-PLA2R est un marqueur important pour prédire la réponse clinique avant le début du RTX, mais également comme marqueur de suivi précoce de la rémission et des rechutes.

RECOMMANDATIONS DU RPEN PORTANT SUR LA PLACE DU RTX POUR LE TRAITEMENT DES GNMP

Les recommandations présentées ci-dessous sont cotées en fonction de la qualité des données qui les appuient :

- **Recommandation** : énoncé basé sur des données provenant d'études à répartition aléatoire et contrôlées;
- **Suggestion** : énoncé basé sur des données provenant d'études observationnelles;
- **Considération** : énoncé basé sur des données provenant de séries ou de rapports de cas ou d'opinions d'experts.

RECOMMANDATIONS ACTUELLES ET ÉTUDES À VENIR

Puisque la littérature scientifique portant sur l'utilisation du RTX pour le traitement de la GNMP est encore relativement mince, il est difficile de statuer précisément sur sa place dans l'arsenal thérapeutique. Toutefois, deux études importantes sont actuellement en cours : l'étude MENTOR (NCT01180036) qui compare le RTX à la CsA et l'étude RI-CYCLO (NCT03018535) qui compare 2 doses de RTX à 1000 mg IV à raison d'une dose chaque semaine au régime de Ponticelli modifié (CSS en alternance avec CYC). En attendant les données finales de ces études, le RPEN peut néanmoins s'appuyer sur de multiples études observationnelles et sur une seule étude à répartition aléatoire, pour formuler certaines suggestions générales.

Le RPEN recommande de suivre les lignes directrices du KDIGO qui suggèrent l'essai de 6 mois d'une thérapie conservatrice avant le début d'une thérapie immunosuppressive.

Toutefois, dans certaines situations, il pourrait être adéquat de ne pas respecter ce délai s'il est urgent d'amorcer un traitement. Certaines données tendent à démontrer qu'il pourrait y avoir un avantage à ne pas attendre ce délai pour certaines populations de patients ayant un très faible risque de rémissions spontanées; par exemple, lorsque les titres d'anticorps antirécepteurs de la phospholipase A2 (anti-PLA2R) ou la protéinurie sont très élevés.

TRAITEMENT D'INDUCTION DE LA RÉMISSION

Premier épisode

Le RPEN ne peut faire aucune recommandation sur l'utilisation du RTX comme traitement de choix de la GNMP.

Le RPEN considère que le RTX pourrait être utilisé en 1^{re} ligne de traitement de la GNMP en cas de contre-indications ou d'intolérance aux CSS en alternance avec les agents alkylants.

Le RTX semble efficace en 1^{re} ligne de traitement comme en 2^e ligne (non-réponse aux autres immunosuppresseurs, récurrences, sevrage impossible des ICaN, etc.). Toutefois, étant donné le manque de données provenant de comparaisons directes entre les traitements, il n'est pas possible de statuer si le RTX, vu son meilleur profil d'innocuité, devrait être considéré en premier pour le traitement de la GNMP, c'est-à-dire avant la combinaison de CYC et de CSS.

Maladie récidivante ou réfractaire au traitement immunosuppresseur de la GNMp

Le RPEN considère que le RTX pourrait être utilisé lorsque la réponse aux autres traitements immunosuppresseurs est insuffisante.

Maladie récidivante après un traitement au RTX

En cas de récurrences de la GNMp, le RPEN considère qu'il pourrait être approprié de traiter à nouveau au RTX si une réponse avait déjà été obtenue avec ce traitement.

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES

Le RPEN suggère l'utilisation d'un des régimes suivants :

- RTX 375 mg/m² IV avec une dose pouvant être répétée si les CD19+ sont supérieurs ou égaux à 5 cellules/mm³ dans la semaine suivant l'administration de la 1^{re} dose.
- Deux doses de RTX 375 mg/m² IV à raison d'une dose par semaine.

Le RPEN suggère d'éviter le schéma thérapeutique de RTX comportant 4 doses et plus de 375 mg/m² IV (administrées chaque semaine ou espacées sur une plus longue période).

Le RPEN suggère d'éviter les régimes avec une dose fixe de 1000 mg IV.

Compte tenu du coût associé à ce traitement et du manque de données permettant d'établir la supériorité d'un traitement comparativement à un autre, il est souhaitable d'utiliser les régimes à base d'une ou de deux doses de RTX. Ces régimes semblent tout aussi efficaces en termes de taux de rémissions si on compare les risques absolus rapportés.

MARQUEURS**Cellules B**

Le RPEN considère que les cellules B (CD19+) pourraient être dosées dans la semaine qui suit l'administration de la première dose afin de juger de la pertinence de donner une 2^e dose de RTX.

Le RPEN suggère d'éviter le suivi des cellules B à plus long terme (> 1 semaine après la première dose) comme marqueur de réponse clinique ou pour justifier l'administration de doses subséquentes de RTX afin de prévenir les récurrences.

Suivi des anticorps anti-PLA2R

Le RPEN considère qu'il pourrait être approprié de suivre le titre des anticorps anti-PLA2R comme marqueur de réponse clinique ou pour justifier l'administration de doses subséquentes de RTX afin de prévenir les récurrences de la GNMp.

Il est important de mentionner qu'il n'existe pas encore d'algorithme de traitement pour le RTX selon les résultats des anticorps anti-PLA2R. Ainsi, de futures études seront nécessaires pour permettre une meilleure standardisation et une plus grande précision des recommandations concernant ce suivi.

RÉFÉRENCES

1. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139-274.
2. Salant DJ, Cattran DC : Membranous nephropathy. Chapter 20. In : *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th Ed., edited by Floege J, Johnson RJ, Feehally J, St. Louis, MI, Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2015, p. 239–51.
3. McGoagan A, Franssen CFM, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide : a systematic review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011;26:414-30.
4. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:983-97.
5. Dahan K, Debiec H, Plaisier E et coll. (GEMRITUX Study Group) Rituximab for Severe Membranous Nephropathy : A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:348-58.
6. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB et coll. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy *Kidney Int* 2008;73:117-25.
7. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB et coll. Rituximab Therapy in Idiopathic Membranous Nephropathy : A 2-Year Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2188-98.
8. Michel PA, Dahan K, Ancel PY et coll. Rituximab treatment for membranous nephropathy : a French clinical and serological retrospective study of 28 patients. *Nephron Extra* 2011;1:251-61.
9. Cravedi P, Sghirlanzoni MC, Marasà M et coll. Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy : a prospective, matched-cohort study. *Am J Nephrol* 2011;33:461-8.
10. Fiorentino M, Tondolo F, Bruno F et coll. Treatment with rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *Clin Kidney J* 2016;9:788-93.
11. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A et coll. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1416-25.
12. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B et coll. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2545-58.
13. van den Brand JA, Ruggenti P, Chianca A et coll. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2729-37.
14. Busch M, Ruster C, Schinköthe C et coll. Rituximab for the second- and third-line therapy of idiopathic membranous nephropathy : a prospective single center study using a new treatment strategy. *Clin Nephrol* 2013;80:105-13.
15. Müller-Deile J, Schiffer L, Hiss M et coll. A new rescue regimen with plasma exchange and rituximab in high-risk membranous glomerulonephritis. *Eur J Clin Invest* 2015;45:1260-9.
16. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, González E et coll. Successful Treatment of Membranous Glomerulonephritis with Rituximab in Calcineurin Inhibitor-Dependent Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1317-23.
17. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M et coll. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet*. 2002 Sep 21;360(9337):923-4. Erratum in : *Lancet* 2002;360(9350):2090.
18. Cravedi P, Ruggenti P, Sghirlanzoni MC et coll. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:932-7.
19. Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V et coll. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy : a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1851-7.
20. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM et coll. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1543-50.

ANNEXE 3

RÉSUMÉ DES ÉTUDES PORTANT SUR L'UTILISATION DU RTX POUR LE TRAITEMENT DE LA GNMP

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Remuzzi G et coll. Lancet 2002</p> <p>Étude observationnelle prospective N : 8 sujets (Italie)</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GNMp prouvée à la biopsie ■ DFGe > 20 mL/min/1,73 m² ■ PU 24 h > 3,5 g/24 h x ≥ 6 mois <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Aucun 	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4 +</p> <p>Tx conservateur (pleine dose d'IECA, statine ou diurétiques)</p> <p>Contrôle</p> <p>Aucun</p>	<p>Intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 52 ans (24-75) ■ Sexe masculin : 5/8 (62,5 %) ■ Clcr : 68,7 +/- 10,1 mL/min/1,73 m² ■ Créat. : 124 +/- 26 mmol/L ■ AlbS : 26 +/- 2 g/L ■ PU 24 h : 8,6 +/- 1,5 g/24 h ■ Tx conservateur : <ul style="list-style-type: none"> ○ IECA : 8/8 (100 %) ○ Statine ou diurétiques : 7/8 (87,5 %) ○ TA : 131 +/- 2 / 83 +/- 3 mmHg <p>Pas de rémission en moyenne 29,7 mois (13-49) après la Bx rénale</p>	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : PU 24 h < 1 g/24 h ■ RP : PU 24 h < 3,5 g/24 h <p>À 20 sem. (vs valeur initiale)</p> <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : 2/8 (25 %) ■ RP : 3/8 (38 %) ■ NR : 3/8 (38 %) <p>Autres résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ PU 24 h : 8,6 +/- 1,5 vs 3,6 +/- 1,0 g/24 (<i>p</i> < 0,0001) <ul style="list-style-type: none"> ○ PU 24 h de 62 % ■ ↑ albS de 31 % : 26 +/- 2 vs 34 +/- 1 g/L ■ EI <p>Liés à la perfusion (seulement lors de la première perfusion) (frissons généralisés, rash, spasme du larynx)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Petit N. ▶ Aucun comparateur. ▶ Première étude sur le sujet. ▶ Durée de la maladie? ▶ Impact des RSp?

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Ruggenti P et coll. J Am Soc Nephrol 2003</p> <p>Étude observationnelle prospective N : 8 sujets (Italie)</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GNMP prouvée à la biopsie ■ DFGe > 20 mL/min/1,73 m² ■ PU 24 h > 3,5 g/24 h x 6 mois malgré IECA à pleine dose <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Aucun 	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4 +</p> <p>Tx conservateur (diète faible en sel et réduite en protéines, TA contrôlée, diurétique de l'anse, pleine dose d'un IECA +/- BB, BCC, statine)</p> <p>Contrôle</p> <p>Aucun</p>	<p>Intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 57 ans ■ Sexe masculin : 3/8 (38 %) ■ Créat. de base méd. : 132 mmol/L ■ PU 24 h méd. : 6,85 g/24 h ■ N de mois post-Bx sans rémission (moy.) : 29,7 mois 	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : PU 24 h < 1 g/24 h ■ RP : PU 24 h < 3,5 g/24 h ou ↓ > 50 % de la PU <p>Évaluation à 1 an</p> <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : 2/8 (25 %) ■ RP : 3/8 (38 %) <p>Autres résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ ↓ PU (vs valeur initiale) : 66 % ss ■ ↑ AlBS (vs valeur initiale) : 41 % ss ■ Fct rénale ↔ ■ EI <ul style="list-style-type: none"> ○ Pas d'EI majeur à long terme ○ EI mineurs : rash mineur, frissons, spasme du larynx/anxiété <p>Sous-populations des lymphocytes</p> <p>Pas de modifications dans les IgG, IgA, IgM</p> <p>CD20 B lymph. -> diminution à 1 mois et restés sous les valeurs normales <i>ad la fin</i> pour tous les patients</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Suite de l'étude de Remuzzi, Lancet 2002 (il s'agit des mêmes 8 patients). ▶ Petit N. ▶ Il est difficile de savoir si les RSp sont secondaires au cours naturel de la maladie ou au tx. ▶ Aucun comparateur. ▶ Cette étude démontre que le RTX semble pouvoir fonctionner pour GNMP. ▶ Soulève des questions intéressantes, car réapparition de CD20 chez certains pts à la fin de l'étude, qui concordait avec de la PU.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Cravedi P et coll. Clin J Am Soc Nephrol 2007</p> <p>Étude de cohorte prospective N : 12 sujets traités et 24 « contrôles historiques »</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GNMp prouvée à la Bx ■ Cas incidents ■ Clcr : > 20 mL/min/1,73 m² ■ PU 24 h > ou = 3,5 g/24 h x min. 6 mois sous IECA ■ Aucun immunosuppresseur ou CSS x 1 an ■ Pas de rémission x 1 an ■ AntiHBs ou Anti-HBc négatif <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Aucun 	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV x 1 puis selon le niveau de cellules B circulantes (dose répétée si cellules B > ou = 5 cellules B/mm³ (dosage q 1 sem. x 4 puis q 1 mois ensuite)</p> <p>+</p> <p>Tx conservateur (diète faible en sel et réduite en protéines, tx de la dyslipidémie, TA et œdème)</p> <p>Contrôle (historique)</p> <p>2 contrôles/pt traité (selon âge +/- 5 ans, sexe et PU 24 h +/- 1 g/24 h)</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4</p> <p>+</p> <p>Tx conservateur</p>	<p>Intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd : 57 ans ■ Sexe masculin : 67 % ■ Créat. de base : 123 +/- 44 mmol/L ■ AlbS : 23 +/- 8 g/L ■ PU 24 h : 10,3 +/- 8,9 g/24 h ■ Dose cumulative RTX : 750,8 +/- 150,8 mg <p>1 seul pt a nécessité une 2^e dose de RTX pour atteindre une déplétion des CD20</p> <p>Contrôle (historique)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 55 ans ■ Sexe masculin : 67 % ■ Créat. de base : 132 +/- 62 mmol/L ■ AlbS : 24 +/- 6 g/L ■ PU 24 h : 9,1 +/- 3,4 g/24 h ■ Dose cumulative RTX : 2786,7 +/- 206,2 mg 	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : PU 24 h < 0,3 g/24 h x 2 valeurs consécutives et créat. stable ou en diminution ■ RP : PU 24 h < 3 g/24 h ou en ↓ > 50 % de la PU 24 h de base x 2 valeurs consécutives et créat. stable ou en diminution ■ NR : PU 24 h > ou = 3,5g/24 h ou créat. en augmentation <p>Évaluation à 1 an</p> <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC (aucune donnée statistique) <ul style="list-style-type: none"> ○ Intervention : 17 % (n = 2) ○ Contrôle : 8 % (n = 2) ■ RP (∅ Δ ss) <ul style="list-style-type: none"> ○ Intervention : 50 % (n = 6) ○ Contrôle : 58 % (n = 14) ■ NR <ul style="list-style-type: none"> ○ Intervention : 33 % (n = 4) ○ Contrôle : 33 % (n = 8) ■ Récurrence : 8 % groupe intervention (n = 1) ■ 2^e dose de RTX groupe intervention : 8 % (n = 1) <p>Autres résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ PU 24 h : <ul style="list-style-type: none"> ○ Intervention : 4,1 +/- 2,7 g/L ○ Contrôle : 3,8 +/- 3,4 g/L ○ p = 0,10 ■ Coût : Groupe intervention 4 fois moins coûteux que groupe contrôle (perspective du dispensateur de soins) ■ EI <ul style="list-style-type: none"> ○ EI usuels du RTX <ul style="list-style-type: none"> ◆ 1 pt : réaction sévère nausées, vomissements, sueurs, hypoTA ◆ 5 pts : réactions légères N, frissons, sueurs, flushing ◆ 1 pt : anticorps antichimériques 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Petit N. ▶ Ne reflète pas les lignes de traitement actuelles (RTX pour pts naïfs au traitement immunosuppresseur). ▶ Ne rapporte pas le caractère significatif ou non de tous les résultats. ▶ Selon cette étude, il ne semble pas y avoir de différence entre l'admin. d'une dose de RTX vs l'admin. de 4 doses.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Fervenza FC et coll. Kidney International 2008</p> <p>Étude pilote prospective N : 15 sujets (14 ayant complété le suivi)</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Dx GNMP à la Bx ■ Clcr > ou = 30mL/min/1,73 m² ■ PU 24 h > 5 g/24 h malgré tx avec statine et IECA ou ARA à dose maximale x 4 mois <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Tx avec pred., CsA ou MMF dans les 4 derniers mois ■ Tx avec agents alkylants dans les 6 mois ■ Infection active ■ Diabète ■ GNM secondaire 	<p>Intervention</p> <p>RTX 1g IV q 2 sem. x 2</p> <p>Tx répété 6 mois plus tard si PU 24 h > 3 g/24 h et > 15 CD19+ cellules B/uL à 6 mois</p> <p>+</p> <p>Tx conservateur [diète faible en sel (< 4 g/jr) et réduite en protéines (< 0,8 g/kg/24 h), traitement de la dyslipidémie (statines), TA (IECA+/-ARA, BB et BCC non-DHP) et œdème (diurétique de l'anse)]</p> <p>Contrôle</p> <p>Aucun</p>	<p>Intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge : 47 +/- 8 ans ■ Sexe masculin : 87 % ■ Durée de la maladie : 13,1 +/- 13,6 mois (6-60) ■ Clcr : 85,2 +/- 28 mL/min/1,73 m² ■ Créat. : 123 +/- 44 mmol/L ■ Albs : 23 +/- 6 g/L ■ PU 24 h : 13,0 +/- 75,7 g/24 h ■ 7 échecs au tx antérieur : <ul style="list-style-type: none"> ○ Pred. Seul = 2 ○ Prednisone + agents alkylants = 2 ○ CsA = 2 ○ MMF = 2 	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RP : ↓ PU 24 h 50 % vs valeur de base et < 3 g/24 h ■ RC : PU 24 h < 3 g/24 <p>Évaluation à 6 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Second traitement à 6 mois : 10/14 (71 %) ■ RP : 4/14 (29 %) ■ NR : 5 pts (PU 24 h n'a pas diminué à 6 mois et le 2^e tx n'a pas eu d'effet) <p>Évaluation à 12 mois</p> <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RP : 6/14 (43 %) ■ RC : 2/14 (14 %) ■ RP+RC : 8/14 (57 %) <p>Autres résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ PU 24 h : ↓ de 6,2 +/- 4,8g/24 h (↓ 48 %) (p = 0,0003, paired t test) ■ Albs : 3,5 +/- 0,8 g/100 mL (augm 53 %) (p < 0,05) ■ Créat. : 140 +/- 88 mmol/L (∅ Δ ss) ■ Clcr : 85,6 +/- 37 mL/min/1,73 m² ■ Tendance à une meilleure réponse chez pts avec PU 24 h plus faible à l'entrée dans l'étude <ul style="list-style-type: none"> ○ < 10 g/24 h : 6/7 RC ou RP ○ > 10 g/24 h : 3/8 RC ou RP ■ Cellules B CD19+ <ul style="list-style-type: none"> ○ à 28 jrs : 5,6 cellules/uL ○ à 6 mois : 110 +/- 97 cellules/uL ○ à 12 mois : 103 +/- 108 cellules/uL ■ EI <ul style="list-style-type: none"> ○ Détection d'anticorps anti-chimériques chez 6 pts (pas d'association avec les pts qui ont répondu ou non) ○ Bonne tolérance au tx 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Petit N. ▶ Pas de groupe comparateur. ▶ Rémission spontanée peu probable (généralement dans les 2 premières années, mais rare si PU 24 h > 8 g/24 h). ▶ Articles bien faits malgré tout (tx conservateur détaillé, 2 collectes urinaires sur 24 h faites chez chaque pt à chaque suivi pour évaluer créat., Clcr et PU 24 h). ▶ Population incluant des échecs au traitement et des cas incidents. ▶ La réponse des patients au RTX avec une protéinurie plus faible semble meilleure.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Segarra A et coll. Clin J Am Soc Nephrol 2009</p> <p>Étude pilote observationnelle prospective N : 13 sujets (Espagne)</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Avoir GNMp ■ Dépendance de longue date au ICaN (survenu ≥ 4 récurrences répondant aux ICaN lors du sevrage de ceux-ci) malgré des tx aux IgIV et MMF hautes doses ■ DFGe > 60 mL/min ■ Dernière récurrence à la suite d'une réduction de dose d'ICaN < 2 mois <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Grossesse ■ Infections (incluant hep B, hep C et VIH) ■ Diabète mellitus ■ Cancer ■ Glomérulopathie autre qu'une GNM ■ Autres maladies systémiques associées à GNM 	<p>Intervention</p> <p>Période de recrutement</p> <p>Tx conservateur x 9 mois (diète faible en sel, diurétique de l'anse, TA <130/80 mmHg, IECA ou ARA+/- autres Rx anti-HTA, statine)</p> <p>Traitement à l'étude</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4 +</p> <p>Début du plan de sevrage des ICaN 1 mois post-dernière dose de RTX :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cesser pred. et MMF • ICaN en dose décroissante (↓ 30 % q mois) <i>ad 0</i> si pas de récurrence ou <i>ad</i> signes d'une récurrence (PU 24 h > 3,5 g/24 h) <p>Si récurrence</p> <p>Durant la période de déplétion des CD19 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réintroduction ou de la dose d'ICaN <p>Après la récupération des CD19 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2^e essai du RTX à dose minimale pour suppression des CD19 (650 mg/m² x1) <p>Contrôle</p> <p>Aucun</p>	<p>Intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge moy. : 46,2 ans (26-71) ■ Sexe masculin : 11/13 (85 %) ■ Clcr moy. : 98,8 mL/min/1,73 m² (80-115) ■ Créat de base moy. : 99 mmol/L (75-127,6) ■ PU 24 h moy. : 2,38 g/24h (0,7-3,18) ■ Tous en RP ■ N de récurrence sous ICaN moy. : 7 (4-8) ■ N de mois sous ICaN avant étude moy. : 47,8 +/- 20,8 mois (22-83) <p>Tx précédant l'ICaN avant étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Tx de 6 mois CYC + pred. = 8 ■ Tx avec chlorambucil + pred. = 2 ■ Monotx 1^{re} ligne avec ICaN = 3 <p>Tx pendant l'ICaN pour en réduire les doses avant étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ IgIV hautes doses x 6 mois = 10 -> inefficace chez tous les pts ■ MMF 2 g/jr x 6 mois = 11 -> ↓ de la dose chez 3 pts <p>Tx au moment de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ TAC seul = 4 ■ CsA seul = 3 ■ TAC + pred (7,5 mg/jr) = 3 ■ TAC + MMF (1000 mg/jr) = 3 ■ Creux sérique de base méd. : TAC 7,1 ng/mL et CsA 175 ng/mL 	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC ou RP : non présentées <p>Suivi moyen : 35 mois (31-54 mois)</p> <p>Évaluation à 3 mois (n = 13)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ DFGe (mL/min/1,73 m²) : 97 +/- 14 => 113 +/- 20 (p < 0,01) <p>À 6 mois (n = 13)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Absence de récurrence malgré D/C pred., MMF et ICaN chez tous les pts ■ Fct rénale ↔, pas de gain supplémentaire vs 3 mois <p>À 12 mois (n = 13)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : 4/13 (31 %) ■ RP : 9/13 (69 %) ■ Fct rénale ↔, pas de gain supplémentaire vs 3 mois <p>Mois 19 à 28 (n = 13)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Récurrences chez 3 pts (mois 19, 23 et 28); tous traités à nouveau au RTX x1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Retour en rémission des 3 pts post-2^e dose <p>À 30 mois (n = 13)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RP : 13/13 (100 %) ■ Aucun EI ■ PU 24 h vs valeur de base moy. : 0,89 g/24 h (p < 0,001) ■ Taux des CD19 : <ul style="list-style-type: none"> ○ Indéteçtable : moy. 7 mois (6-11 mois) <p>> 60 mois (dernier suivi) (61-68 mois) (n = 7)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RP : 7/7 (100 %) ■ PU 24 h moy. : 0,78 g/24 h 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Démontre que le RTX peut être une option efficace et intéressante pour le tx de la GNMp chez des pts dépendants aux ICaN dans le but de les sevrer. ▶ N petit. ▶ Pas de groupe comparateur. ▶ Impact de l'évolution naturelle de la maladie : il serait surprenant que l'effet mesuré soit uniquement la représentation de l'histoire naturelle de la maladie vu l'échec à d'autres tx à répétition dans le passé. ▶ Doute sur la pertinence du suivi des CD19 comme indicateur de suivi du risque de récurrence.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHEMAS THERAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Fervenza FC et coll. Clin J Am Soc Nephrol 2010</p> <p>Étude observationnelle prospective N : 20 sujets (uniquement 18 pts à 24 mois)</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GNMP prouvée à la biopsie ■ Clcr \geq 30 mL/min/1,73 m² ■ PU24h persistante \geq 5 g/24h après minimum 4 mois sous IECA+/-ARA à dose max tolérée <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Infections actives, DB ou cause secondaire de GNM ■ Patients ayant reçu de la CsA ou MMF dans les derniers 4 mois ou agents alkylants dans les derniers 6 mois 	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem x 4 puis 6 mois après</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem x 4</p> <p>+</p> <p>Tx conservateur (diète faible en sel et protéines, diurétique de l'anse, TA contrôlée <135 mmHg dans >75 % des lectures, IECA +/- ARA, statine)</p> <p>+</p> <p>Ppx du PPJ durant la déplétion des cellules B (définis CD19 < 5 cellules/uL)</p> <p>Contrôle</p> <p>Aucun</p>	<p>Intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge : 48 +/- 13 ans ■ Sexe masculin : 17/20 (85 %) ■ Durée de la maladie : 29,7 +/- 39,7 mois ■ DFGe : 72,4 +/- 33,2 mL/min/1,73 m² ■ Créat. : 132 +/- 42 mmol/L ■ PU 24 h : 11,9 +/- 4,9 g/24 h ■ Traitement conservateur : <ul style="list-style-type: none"> ○ Combinaison IECA+ARA = 16 ○ IECA seul = 2 ○ ARA seul = 2 ■ Échec à une autre immunosuppresseur : 11/20 (55 %) ■ Thérapies antérieures : <ul style="list-style-type: none"> ○ Pred. = 1 ○ CsA = 3 ○ Pred. + CsA = 1 ○ Pred. + CYC suivi de MMF = 2 ○ Pred. + CYC suivi de CsA = 1 ○ Pred. + CYC suivi de CsA puis de MMF = 2 ○ Pred. + CYC suivi de CsA puis suivi de MMF puis par TAC = 1 	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : PU 24 h \leq 0,3 g/24 h ■ RP : \downarrow PU 24 h > 50 % et \leq 3,5 g/24 h et Albs > 30 g/L ■ Succès du tx : RC+ RP ■ Réponse limitée : \downarrow PU 24 h > 50 % et > 3,5 g/24 h ■ NR : \downarrow PU 24 h < 50 % <p>Évaluation à 12 mois (vs 0) (n = 20)</p> <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Succès du tx : 10/20 (50 %) ■ À 6 mois, 8 pts n'avaient pas de réponse, mais 6 de ces pts ont répondu au 2^e tx de RTX. <p>Autres résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Δ PU 24 h : \downarrow de 11,9 +/- 4,9 \Rightarrow 4,2 +/- 3,8 g/24 h (p < 0,001) ■ Pas de corrélation entre les CD19 et la PU 24 h <p>Évaluation à 24 mois (vs 0) (n = 18)</p> <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : 4/18 (22 %) ■ RP : 12/18 (67 %) ■ Succès du tx : 16/20 (80 %) ■ Réponse limitée : 1/18 (5,5 %) ■ Récurrence : 1/18 (5,5 %) ■ NR : 0/18 ■ Les 2 pts n'ayant pas répondu au RTX : RC avec pred. + CYC et RP avec TAC. <p>Autres résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Δ PU 24 h : \downarrow de 11,9 +/- 4,9 \Rightarrow 2,0 +/- 1,7 g/24 h (p < 0,001) ■ DFGe (mL/min/1,73 m²) : 72,4 +/- 33 \Rightarrow 88,4 +/- 31,5 (p = 0,02) ■ Pas de corrélation entre les CD19 et la PU 24 h <p>EI</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ EI mineurs : liés à la perfusion (picotement à la gorge, congestion nasale et flushing du visage, syndrome pseudo-grippal, réaction cutanée mineure, goût métallique) ○ Reliés à l'immunosuppression : PAC (1 -> 2,5 mois post fin des 4 perfusions) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Pas de groupe comparateur. ▶ Petit N. ▶ Vu le manque de comparaison directe entre le régime à 2-4 doses vs 8 doses, il est difficile de conclure à une supériorité ou égalité. Toutefois, il s'agit du même auteur qui a étudié le RTX 1000 mg IV q 2 sem x 2 répétable selon PU et CD19 (total maximum de 4 doses) \Rightarrow (CR+PR = 48 %). Ce schéma, à 2-4 doses, semble permettre une efficacité équivalente au schéma de 8 doses ici étudié et ce à moindre coût à 1 an. ▶ Potentiel d'amélioration de la PU 24 h ad 24 mois avec RTX avec le schéma 8 doses.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Beck LH et coll. J Am Soc Nephrol 2011</p> <p>Étude de cohorte observationnelle prospective N : 35 sujets</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GNMp prouvé à la biopsie <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Aucun 	<p>Intervention</p> <p>Cohorte 1 (Fervenza 2008) : 15 pts</p> <p>RTX 1 g IV q 2 sem. x 2 (répété après 6 mois PRN - voir étude spécifique)</p> <p>Cohorte 2 (Fervenza 2010) : 20 pts</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4, répéter après 6 mois</p> <p>+</p> <p>Tx conservateur (selon études spécifiques)</p> <p>Contrôle</p> <p>Aucun</p>	<p>Intervention</p> <p>AC anti-PLA2R à concentration de 1:25 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Cohorte 1 : 10/15 (67 %) titres + ■ Cohorte 2 : 15/20 (75 %) titres + <p>Séparé en 3 groupes :</p> <p>1) Groupe 1 : Anti-PLA2R + → disparu à 12 mois (n=17)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 47 +/- 10 ■ Sexe masculin : 82 % ■ Durée maladie : 11 mois ■ DFGe : 74 +/- 32 mL/min/1,73 m² ■ Créat : 132 +/- 44 mmol/L ■ PU 24 h : 11,8 g/24 h ■ Titre AC Anti-PLA2R : 22 462 <p>2) Groupe 2 : AntiPLA2R + → persistance à 12 mois (n = 6)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 49+/-10 ■ Sexe masculin : 100 % ■ Durée maladie : 11,5 mois ■ DFGe : 75 +/- 26 mL/min/1,73 m² ■ Créat. : 141 +/- 26 mmol/L ■ PU 24 h : 14,98 g/24 h ■ Titre AC Anti-PLA2R : 30 231 <p>3) Groupe 3 : Anti-PLA2R - (n = 10)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 47+/-10 ■ Sexe masculine : 80 % ■ Durée maladie : 9 mois ■ DFGe : 87 +/- 34 mL/min/1,73 m² ■ Créat : 123 +/- 44 mmol/L ■ PU24h : 9,86 g/24 h ■ Titre AC Anti-PLA2R : 0 <p>Δ initial entre le titre de base des anti-PLA2R entre 1) et 2); p = 0,01</p>	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : PU 24 h ≤ 0,3 g/24 h ■ RP : ↓ PU 24 h > 50 % et ≤ 3,5 g/24 h ■ NR (< 50 % de de la PU 24 h initiale ou Δ à un autre tx immunosuppresseur (raison clinique ou progression IRCT) <p>Évaluation à 12 mois</p> <p>Groupe 1 (n = 17)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC (2) + RP (8) = 59 % ■ PU 24 h : 6,7 g/24 h (méd. 6) <p>Groupe 2 (n = 6)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC+RP : 0 % ■ PU24H : 11,5 g/24 h (med. 10,9) ■ Groupe 1 vs groupe 2 : p = 0,012 <p>Évaluation à 24 mois</p> <p>Groupe 1 (n = 17)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC (5) + RP (10) : 88 % ■ 1 NR et 1 récurrence à 18 mois ■ 6/7 NR à 12 mois (86 %) ont atteint RP à 24 mois sans tx subséquent <p>Groupe 2 (n = 6)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC (0) +RP (2) : 33 % ■ Groupe 1 vs groupe 2 : p = 0,008 <p>Groupe 3 (n = 10)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : 4 ■ RP : 3 ■ RC+RP : 7/9 : 78 % ■ NR : 2 ■ 1 pt censuré, car décès ■ 2 pts avec RP avaient des AC anti-PLA2R +, mais à des titres plus bas 1 : 10 plutôt que 1:25, hypothèse rémission avant le début de l'étude? ■ Pas de Δ entre les 2 régimes pour la ↓ des AC anti-PLA2R ■ Dans groupe 1, à une méd. de 9 mois, les titres avaient disparu et la PU24h était de 3,8 g/24 h (0,4-12,6) et a continué de diminuer à 24 mois 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Étude complexe. ▶ Semble démontrer que les titres AC anti-PLA2R seraient des marqueurs plus « rapides » pour détecter une rémission à venir que la protéinurie. ▶ La méthode de mesure de l'AC anti-PLA2R bien expliquée. ▶ Il est adéquat d'avoir changé la définition de NR, car sinon aurait pu évaluer la réponse à un autre tx immunosuppresseur.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Cravedi P et coll. Am J Nephrol 2011</p> <p>Étude de cohorte prospective N : 11 sujets traités (et 11 de référence)</p> <p>Critères d'inclusion</p> <p>Généraux</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GNMP prouvée à la biopsie ■ PU 24 h persistante > 3,5 g/24 h malgré 6 mois de IÉCA/ARA ■ Clcr > 20 mL/min/1,73 m² <p>Groupe récurrence/récidive</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Maladie persistante ou récidivante malgré traitement antérieur (agents alkylants, CsA, IgIV) <p>Groupe 1^{re} ligne</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Aucun <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ AntiHBs + 	<p>2 groupes</p> <p>Avril 2001-Octobre 2005</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. X 4</p> <p>Novembre 2005</p> <p>Selon protocole de Cravedi 2007</p> <p>RTX 375 mg/m² IV x 1 puis selon le niveau de cellules B circulantes (dose répétée si cellules B < 5 cellules B/mm³)</p> <p>+</p> <p>Tx conservateur [diète faible en sel (< 4 g/jr) et réduite en protéines (< 0,8 g/kg/24 h), tx symptomatique HTA, dyslipidémie et œdème]</p> <p>Intervention</p> <p>RTX après échec des tx conventionnel (syndrome néphrotique persistant ou récurrence après traitement standard)</p> <p>Contrôle</p> <p>RTX tx de 1^{re} ligne</p> <p>Cohorte avec patient âge +/- 5 ans, même genre et PU 24 h +/- 1 g/24 h, et même période référence (+/- 5 mois)</p>	<p>Interventions (n = 11) : 2^e ligne et +</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 48,6 +/- 13,9 ■ Sexe masculin : 91 % ■ Durée de la maladie : 51 mois (25,6-55,2) ■ Créat. : 114,4 +/- 44 mmol/L ■ AlbS : 22 +/- 8 g/L ■ PU 24 h : 10,9 g/24 h (6,6-18,6) ■ N de récurrences = 8 ■ Résistance tx = 3 ■ Autre immunosuppr. : <ul style="list-style-type: none"> ○ CSS seuls ○ CsA +/- CSS ○ Agents alkylants + CSS ■ Nombre tx immunosuppr. : <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 = 8 ○ 2 = 2 ○ 3 = 3 ■ Pts sans réponse = 3 ■ Réponse transitoire = 8 ■ Temps entre la 1^{re} dose de RTX et le Dx (mois) : 51 mois (25,6-55,2) ■ 5/11 régimes à 4 doses ■ Nb d'infusions de RTX : 1,5 +/- 1,2 <p>Contrôle (n = 11) : 1^{re} ligne</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 50,1 +/- 12,3 ■ Sexe masculin : 91 % ■ Créat. : 96,8 +/- 35,2 mmol/L ■ AlbS : 21 +/- 6 g/L ■ PU 24 h : 10,3 g/24 h (5,8-13,8) ■ Temps entre la 1^{re} dose de RTX et le Dx : 9 mois (6,0-17,0) ■ 5/11 régimes à 4 doses ■ Nb d'infusion de RTX : 1,5 +/- 1,2 	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : PU 24 h < 0,3 g/24 h x 2 valeurs consécutives ■ RP : ↓ PU 24 h > 50 % et ≤ 3,5 g/24 h dans 2 valeurs consécutives <p>Évaluation à 1 an</p> <p>Autres résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ ↓ PU 24 h vs base : (∅ Δ ss entre les 2 groupes) <ul style="list-style-type: none"> ○ Intervention 50,5 +/- 25,1 % (p < 0,01) ○ Contrôle : 52,7 +/- 31,5 % (p < 0,01) <p>Évaluation à 2 ans</p> <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : (∅ Δ ss entre les 2 groupes) <ul style="list-style-type: none"> ○ Intervention : 2 ○ Contrôle : 3 ■ RP : (∅ Δ ss entre les 2 groupes) <ul style="list-style-type: none"> ○ Intervention : 5 ○ Contrôle : 5 ■ Récurrence : <ul style="list-style-type: none"> ○ Intervention : 1 (à 15 mois) ○ Contrôle : 1 (à 10 mois) ■ 2^e dose de RTX -> RP chez les 2 pts, les 2 récurrences sont survenues après retour à la normale des cellules b <p>Autres résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ ↓ PU 24 h vs base : (∅ Δ ss entre les 2 groupes) <ul style="list-style-type: none"> ○ Intervention : 60,9 +/- 17,4 % (p < 0,01) ○ Contrôle : 69,4 +/- 40,4 % (p < 0,01) <p>Pas de Δ dans les résultats même en excluant les 2 pts du groupe intervention ayant reçu uniquement des CSS (théoriquement ne pourrait pas être considéré comme maladie réfractaire).</p> <p>■ EI</p> <p>Usuels du RTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Petite étude unicentrique. ▶ Le RTX après un échec aux thérapies standard ou une RP non soutenue semble aussi efficace qu'en 1^{re} intention. ▶ La RSp ne peut être exclue dans le groupe « 1^{re} ligne ». ▶ Suivi relativement long (2 ans).

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Michel PA et coll. Nephron Extra. 2011</p> <p>Étude observationnelle multicentrique N : 28 sujets (France)</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Avoir reçu du RTX dans un des 8 centres français de l'étude entre octobre 2005 et octobre 2009 pour une GNM confirmée par Bx, mais présumée primaire ■ Syndrome néphrotique ■ Tx avec IECA ou ARA avant l'inclusion (méd. 14 mois, 1 pt pendant 2 sem.) ■ Suivi minimal de 6 mois <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Données manquantes ■ Dépendance connue aux ICaN et en RC au moment de l'administration du RTX ■ GNM avec lupus érythémateux systémique concomitant 	<p>Intervention</p> <p>Régimes variables de RTX :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 375 mg/m² IV <ul style="list-style-type: none"> ■ q 1 sem. x 4 = 13 ■ q 1 sem. x 3 = 3 ■ q 1 sem. x 2 = 11 2) 1000 mg IV q 2 sem. x 2 = 1 <p>+ IECA/ARA depuis temps méd. de 14 mois (0,5 - 74 mois)</p> <p>Contrôle</p> <p>Aucun</p>	<p>Intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 44,4 ans (18,5-82,4) ■ Sexe masculin : 78,6 % ■ Durée de la maladie : 15 mois (0,6-76) ■ DFGe : 68,7mL/min/1,73 m² (18,8-162,6) ■ Créat. : 110,5 mmol/L (43-231) ■ AlbS : 19 g/L (0,9-3,5) ■ Ratio PU/créat. : 6230 mg/mg (1780 - 21021) ■ AC anti-PLA2R (n = 10) : <ul style="list-style-type: none"> ○ + = 5 ○ faiblement + = 2 ○ très faiblement + = 1 ○ - = 1 ■ Selon Bx : <ul style="list-style-type: none"> ○ Stade 1 : 29 % ○ Stade 2 : 71 % ■ RTX en 1^{re} ligne : 20/28 (71 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ CSS = 1 ○ TAC concomitant = 1 ■ RTX en 2^e ligne, tx précédents 8/28 (28 %) : <ul style="list-style-type: none"> ○ CSS = 1 ○ CSS+ CYC = 1 ○ Pred. + chlorambucil = 1 ○ ICaN = 3 : 1 pt a eu agents cytotoxiques en 2^e ligne ○ CSS + MMF = 2 	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : PU 24 h < 0,5 g/24 h (ou ratio prot./créat. < 500 mg/mg) et fct rénale stable ■ RP : PU 24 h < 3,5 g/24 h et ↓ PU 24 h > ou = 50 % et >0,5 g/24 h avec fct rénale stable ■ Faible réponse (FR) : PU 24 h > 3,5/24 h avec ↓ PU 24 h > 50 % et fct rénale stable <p>Évaluation à 6 mois (n=28)</p> <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : 2/28 (7 %) ■ RP : 12/28 (43 %) ■ FR : 3/28 (10,7 %) ■ RP+RC : 50 % ■ RP+ RC + FR : 60,7 % <p>Autres résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Δ ratio PU/créat vs base : 3070 mg/mg (160-14445) (↓ 62,3 %) (p < 0,00005) <p>Évaluation à 12 mois (n=23)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Durée médiane du suivi 11,9 mois (6-50) <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : 6/23 (26 %) ■ RP : 13/23 (57 %) ■ FR : 0/23 ■ RC +RP : 83 % ■ Rechute (n = 3) : à 27, 39 et 50 mois (2 retx avec RTX) <p>Autres résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Δ ratio PU/créat. vs base : 828 mg/mg (53-16465) (186,8 %) (p < 0,0005) <p>Si MDRD > 45mL/min/1,73 m² : Plus de RP + RC avec RTX (p = 0,02).</p> <p>Moins bonne réponse si : Âge > 60 ans (p = 0,05) et femme (p = 0,05), PU 24 h plus élevée, AlbS basse (non SS).</p> <p>AC anti-PLA2R mesuré chez 10 pts et tous les pts ayant un titre négatif après le tx ont obtenu une RC ou RP.</p> <p>Pas de différence au niveau de la réponse selon le régime de RTX utilisé.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ EI <p>Peu d'effets indésirables (réaction à la perfusion, non détaillé)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Tx variables en 1^{re}, 2^e ou 3^e ligne. ▶ Notion de faible réponse. ▶ 71 % des pts étaient en 1^{re} ligne, les RSp ne peuvent être exclues (d'ailleurs, RP + RC plus élevé que dans les autres études). Les auteurs ne notent cependant aucune différence dans la durée de la maladie entre les pts qui ont répondu et ceux qui n'ont pas répondu. ▶ On ne mentionne pas si les pts en 1^{re} ou en 2^e ligne répondent mieux au RTX. ▶ Tx conservateur à durée variable. ▶ 2 pts avec thérapie concomitante (effet du RTX vs autre thérapie). ▶ Bref, le RTX semble efficace en 1^{re} comme en 2^e ligne. Plus efficace si jeunes patients, avec faible protéinurie.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHEMAS THERAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Ruggenti P et coll. J Am Soc Nephrol 2012</p> <p>Étude observationnelle prospective N : 100 sujets</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GNMP prouvée à la biopsie ■ PU 24 H persistante > 3,5 g/24 h malgré 6 mois de IECA + tx conservateur (non décrit) ■ DFGe > 20 mL/min/1,73 m² ■ Min de 6 mois de suivi après RTX <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ AntiHBs + ■ GNM secondaire 	<p>Intervention</p> <p>Avril 2001-octobre 2005 : RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4</p> <p>Novembre 2005 : RTX 375 mg/m² IV x 1 puis selon le niveau de cellules B circulantes (dose répétée si cellules B > 5 cellules B/mm³ le lendemain matin de la 1^{re} perfusion)</p> <p>Un seul pt a nécessité une 2^e dose de RTX après première perfusion</p> <p>Aucun autre tx de CSS ou immunosuppr. durant le RTX</p> <p>Contrôle</p> <p>Aucun</p>	<p>Interventions</p> <p>1^{re} ligne de tx (n = 68)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 55,0 +/- 16,4 ■ Sexe masculin : 67,6 % ■ Durée PU 24 h persistante : 16,7 mois (9,2-31,4) ■ Créat. : 105,6 mmol/L (83,6-158,4) ■ AlbS : 22 +/- 6 g/L ■ PU 24 h : 9,3 g/24 h (5,8-12,7) ■ Tx conservateur : IECA ■ N récurrence : 0 ■ Autre immunosuppr. : 0 <p>2^e ligne de tx (n = 32)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 44,1 +/- 512,0 ■ Sexe masculin : 81,3 % ■ Durée PU 24 h persistante : 65,4 mois (35-80,5) ■ Durée de la PU 24 h avant tx : 25,5 mois (11,7-67,7) ■ Créat. : 97 mmol/L (85-141) ■ AlbS : 22 +/- 6 g/L ■ PU 24 h : 9 g/24 h (6,4-13,3) ■ Tx conservateur : IECA <p>Traitement antérieur (n = 32)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 1 à 4^e ■ ligne de tx ■ À base d'agent alkylant + CSS, CsA (+/- CSS), CSS seul ou ACTH ■ Réponses antérieures au tx <ul style="list-style-type: none"> ○ Jamais RC ou RP = 12 ○ RP = 20 ○ Aucune RC ou RP après la dernière ligne de tx ○ Arrêt du tx 2^e aux EI = 4 	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : PU 24 h < 0,3 g/24 h et ↓ > 50 % sur 2 valeurs consécutives ■ RP : PU 24 h < 3 g/24 h et ↓ > 50 % sur 2 valeurs consécutives ■ Rechute : PU 24 h > ou = 3,5 g/24 h après RP ou RC. <p>Suivi méd. post RTX : 29 mois (6-121)</p> <p>Durant la période de suivi (départ vs dernier suivi)</p> <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC + RP <ul style="list-style-type: none"> ○ Global (1^{re} + 2^e ligne) : 65/100 (65 %) <ul style="list-style-type: none"> ◆ Temps méd. : 7,1 (3,2-12) mois ◆ RC : 27/100, RP : 38/100 ○ RTX 1^{re} ligne : 47/68 (69 %) ○ RTX 2^e ligne : 18/32 (56 %) ■ Rechute <ul style="list-style-type: none"> ○ Global (1^{re} + 2^e ligne) : 18/165 (28 %) <ul style="list-style-type: none"> ◆ Temps méd. : 42 (7-116) mois ○ 2^e tx au RTX : <ul style="list-style-type: none"> ◆ RC (4) + RP (7) : 11/18 ◆ NR : 7/18 ■ NR : (n = 35, 35 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ 20/35 des NR : ↓ 50 % PU 24 h vs base <p>Autres résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ ↓ progressive PU 24 h et ↑ AlbS pendant étude (p < 0,0001) ■ DFGe <ul style="list-style-type: none"> ○ Méd. global : ↑ DFGe 6,4 +/- 20,7 mL/min/1,73 m² ○ Si RC : ↑ DFGe 13,2 +/- 19,6 mL/min/1,73 m² (p = 0,021) ■ Facteurs prédictifs réponse RTX <ul style="list-style-type: none"> ○ RC + RP : PU 24 h (p < 0,0001) et créat. (p = 0,025) initiale plus faible ○ RC : PU 24 h (p = 0,03) initiale plus faible, sexe féminin (p = 0,03) ■ EI <ul style="list-style-type: none"> ○ Bonne tolérance (28/100 avec EI) <ul style="list-style-type: none"> ◆ 17 avec réaction à l'infusion auto-résolutive ◆ 11 avec EI autre (cancer, IM, AVC) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Étude observationnelle sans contrôle (ne voulaient pas exposer les pts aux agents alkylants). ▶ Impossible d'exclure RSp (peu probable vu la longue durée avec PU 24 h avant le tx, mais en 1^{re} ligne protéinurie présente depuis uniquement méd. de 16 mois). ▶ Analyse statistique bien décrite. Modèles multivariés et des modèles à effets mixtes pour tester robustesse. ▶ Que faut-il en retenir? Le RTX semble aussi bien fonctionner en 1^{re} ligne qu'en 2^e ligne. Choix intéressant en 1^{re} ligne? Oui, mais vu manque d'un comparateur actif, il est difficile de juger la supériorité ou égalité du tx. Semble intéressant chez les pts qui ont CI ou échec aux tx recommandés en 1^{re} ligne.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Busch M et coll. Clinical Nephrology 2013</p> <p>Étude observationnelle prospective N : 14 sujets (Allemagne)</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GNmp prouvée à la biopsie <ul style="list-style-type: none"> ○ Répétition de la Bx si > 1 an (n = 13). Refus de 3 pts ■ Population en 2^e ou 3^e ligne de tx (syndrome néphrotique récurrent ou réfractaire au tx) <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Dommages chroniques tubulointerstitiels ≥ 75 % à la Bx ■ GNM secondaire (exclusion des causes secondaires par d'autres moyens que les N-PLA2R) 	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 30 jrs x 4</p> <p>Hypothèse pour l'administration q 30 jrs vs q 1 sem. : ↓ des récurrences par l'effet prolongé du RTX</p> <p>+</p> <p>Traitement conservateur (IECA +/- ARA, diurétiques de l'anse et statines +/- ezetimibe)</p> <p>+</p> <p>Ppx du PPJ (TMP-SMX pour au moins 6 mois post-RTX)</p> <p>+</p> <p>Autres immunosuppresseurs : D/C à l'initiation du RTX (sauf 1 pt a cessé après la 3^e dose de RTX)</p> <p>Contrôle</p> <p>Aucun</p>	<p>Interventions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 51 ans (26-69) ■ Sexe masculin : 10/14 (71 %) ■ Durée de la maladie (méd.) : 4 ans (1-13) ■ Clcr méd. : 44 mL/min/1,73 m² (29-159) ■ Créat méd. : 131 mmol/L (56-256) ■ PU 24 h méd. : 5,5 g/24h (2,9-11,9) ■ N de récurrence avant RTX méd. : 2 (1-4) ■ AlbS : 28 +/- 6 g/L ■ Dose cumulative de RTX méd. : 3000 mg (2640-3460) ■ Immunosuppresseurs pré-RTX : <ul style="list-style-type: none"> ○ CsA +/- pred. = 14 ○ Agents alkylants = 7 ○ TAC = 1 ■ Bx dans l'année pré-RTX = 11 <ul style="list-style-type: none"> ○ Fibrose interstitielle médiane méd. : 30 % (15-60) ○ Classification Ehrenreich et Churg : <ul style="list-style-type: none"> ◆ IV : 5 (45 %) ◆ III : 4 (36 %) ◆ II : 2 (18 %) 	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : PU 24 h ≤ 0,3 g/24 h ■ RP : PU 24 h ≤ 3,5 g/24 h ET ↓ PU 24 h > 50 % ET albS > 30 g/L <p>Suivi méd. : 3 ans (1-6 ans)</p> <p>Évaluation à 2 mois après la 1^{re} dose de RTX (pré-3^e dose) (n = 14)</p> <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : 0/14; RP : 6/14 (42,9 %); NR : 8/14 (57,1 %); Rechute : 0 <p>Autres résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ PU 24 h : 6,0 +/- 3,0 g/24 h ⇒ 3,9 +/- 2,4 g/24 h (p = 0,026) ■ AlbS : 28 +/- 6 g/L ⇒ 31 +/- 6 g/L (p = 0,015) <p>Évaluation à 3 mois après la fin des 4 doses de RTX (6 mois post 1^{re} dose) (n = 14)</p> <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : 2/14 (14,3 %); RP : 7/14 (50,0 %); NR : 5/14 (35,7 %); Rechute : 0 <p>Autres résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ PU 24 h : 6,0 +/- 3,0 g/24 h ⇒ 2,9 +/- 3,1 g/24 h (p < 0,017) ■ AlbS : 28 +/- 6 g/L ⇒ 36 +/- 6 g/L (p = 0,001); Fct rénale ↔ <p>Évaluation à 1 an après la fin des 4 doses de RTX (15 mois post 1^{re} dose) (n = 14)</p> <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : 3/14 (21,4 %); RP : 7/14 (50,0 %); NR : 3/14 (21,4 %); Rechute : 1/14 (7,1 %) <p>■ Pas de retx immunosuppr. (avantage avec Clcr 34 mL/min?)</p> <p>Autres résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ PU 24 h : 6,0 +/- 3,0 g/24 h ⇒ 2,5 +/- 3,0 g/24 h (p ≤ 0,017) <p>Évaluation à 2 ans après la fin des 4 doses de RTX (n=10) :</p> <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : 3/10 (30,0 %); RP : 5/10 (50,0 %); NR : 2/10 (20,0 %); Rechute : Pas de nouvelles <p>Données pour 3 ans (n = 8), 4 ans (n = 4), 5 ans (n = 3), 6 ans (n = 1) également disponible dans l'article.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Récurrence à 3,5 ans (n = 1) : Décision pour diverses raisons de ne pas retx avec immunosuppr. ■ EI <p>Infection de KT après la 1^{re} infusion, pneumonie 4^e sem post-RTX, herpes Zoster 4 ans post-RTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Vu le petit N et le manque de comparaison directe entre les régimes de RTX, il est difficile d'établir avec certitude si l'un est supérieur à l'autre. Les risques absolus pourraient laisser croire à un avantage à un régime 375 mg/m² IV q mois x 4 vs q 1 sem. X 4 répété 6 mois plus tard q 1 sem. X 4 (total 8 doses); RC+RP à 1 an 71 % (ici) vs 50 % (Fervenza 2010). Ainsi, pour moins de RTX, on pourrait obtenir un effet équivalent ou supérieur à 1 an. Toutefois, le schéma ici (4 doses) vs celui à 8 doses (Fervenza 2010); RC+RP à 2 ans 80 % (ici) vs 89 %. Différence ss ? ▶ Semble démontrer que le RTX est une option intéressante chez les pts n'ayant pas eu de réponse aux tx de 1^{re} ligne.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHEMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Ruggenti. P et coll. J Am Soc Nephrol 2015</p> <p>Étude de cohorte prospective N : 132 sujets</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GNMP prouvée à la biopsie ■ PU 24 h persistante > 3,5 g/24 h malgré 6 mois de IECA + optimisation tx conservateur, mais sans CSS ou autres immunosuppr. ■ DFGe > 20mL/min/1,73 m² ■ Suivi d'au moins 6 mois disponible ■ Mars 2001 - septembre 2013 <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ AntiHBs + ■ GNM secondaire ■ Tx antérieur avec CSS ou immunosuppr. dans les 6 derniers mois 	<p>Intervention</p> <p>Avril 2001-octobre 2005</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4 -> 30 pts (22,7 %)</p> <p>Novembre 2005</p> <p>RTX 375 mg/m² IV x 1 puis selon le niveau de cellules B circulantes après 1 sem (dose répétée si cellules B >5 cellules B/mm³) -> 102 pts (77,3 %)</p> <p>+</p> <p>Tx conservateur (non décrit)</p> <p>Contrôle</p> <p>Aucun</p>	<p>Interventions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd : 55 +/- 15,4 ans ■ Sexe masculin : 75,8 % ■ Durée de la PU : 25,8 mois (11,0-70,3) ■ Créat : 107 umol/L (88-152) ■ AlbS : 22,1 +/- 5,9 g/L ■ PU 24 h : 9,1 g/24 h (5,8-12,7) ■ Jamais traité : 83 pts (63 %) ■ Échec aux tx antérieurs : 49 pts (37 %) <p>Dosage AC anti-PLA2R</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Dosage disponible : 101 pts ■ Pas de dosage disponible : 31 pts ■ Pas de différence avec les autres groupes sauf plus de pts avec le protocole q sem. x 4 <p>Dosage < 14 RU/mL</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 20/101 patients <p>Dosage > 14 RU/mL</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 81/101 patients <ul style="list-style-type: none"> ○ Titres AC anti-PLA2R semblent corrélés avec la PU (p = 0,06, Spearman Rho = 0,214) 	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : PU 24 h < 0,3g/24h et ↓ PU 24 h > 50 % vs base x 2 consécutives ■ RP : PU 24 h < 3 g/24 h ET ↓ PU 24 h > 50 % vs base x 2 consécutives ■ Rechute : PU 24 h > ou = 3,5 g/24 h après RP ou RC. <p>Période méd. de suivi : 30,84 mois (6-145,36)</p> <p>Durant la période de suivi (départ vs dernier suivi)</p> <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RP+RC : 84/132 (63,6 %); Temps avant RP+RC : 7,1 mois (3,2-12,2) <ul style="list-style-type: none"> ○ Pts RP+RC avaient une créat. et un PU plus faible à l'entrée que ceux qui n'ont pas atteint la rémission. ○ Similaire pour les 2 régimes de RTX, pour les pts avec ou sans AC anti-PLA2R, entre 1^{re} ligne ou échec antérieur ○ Pas de relation entre la réponse et le taux de CD20 ■ Rechute : 25/84 (30 %); Temps avant rechute : 37,7 mois (25-50) <ul style="list-style-type: none"> ○ Similaire entre les 2 régimes de RTX ○ 2^e dose de RTX administrée à 22 pts -> 14/25 rémiss. <p>Résultats en lien avec AC anti-PLA2R</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ ↓ AC anti-PLA2R 6 mois après le RTX <ul style="list-style-type: none"> ○ ↓ < 14 RU/mL : 46/64 (72 %) ⇒ RC+RP : 41/46 (89 %) ■ Négativisation des AC (RC 25/25; RP16/21) <ul style="list-style-type: none"> ○ > 14 RU/mL : 18/64 (28 %) ⇒ RC+RP : 2/18 (11 %) ○ Différence ss en termes de RP+RC (p < 0,001) <p>La diminution des AC antiPLA2R précède la progression vers l'issue primaire de 2,66 (-1,54-8,03) mois.</p> <p>Prediction de l'efficacité</p> <p>Niveau indétectable semblent - bien répondre que si bas (14-86)</p> <p>Les titres bas d'AC anti-PLA2R prédisent une RC ou RP (p = 0,001)</p> <p>Le % ↓ de l'AC anti-PLA2R semble prédire à 6 mois l'atteinte RC+RP (p < 0,01) et RC (p = 0,04)</p> <p>RC+RP vs titre initial AC anti-PLA2R : Dosage 14-86 RU/mL : 81,5 %; Dosage 87-204 RU/mL : 59,3 %; Dosage >204 RU/mL : 37,0 %; Indétectable : 59,3 %; Non disponible : 77,4 %</p> <p>Prediction de la rechute</p> <p>Réapparition des AC prédit les rechutes (HR : 6,54 IC95% 1,57-27,40) (10/13 pts avec rechute et 3/31 sans rechute (p < 0,001))</p> <p>RC initiale protège vs les rechutes (HR :6,63 IC95% 2,37-18,53)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Étude observationnelle dans le même hôpital que Cravedi 2011. ▶ Plusieurs ajustements statistiques pour tester la validité des résultats (modèle multivarié, analyse de sensibilité). ▶ Cela démontre qu'il semble exister une relation entre la réponse au RTX et le titre initial d'AC anti-PLA2R. ▶ Renforce l'idée que le RTX fonctionne aussi bien en 1^{re} et 2^e ligne de traitement. ▶ Montre qu'il n'existe pas de différence entre une administration de 4 doses aux semaines ou selon le titre de cellule B. ▶ Proportion ayant nécessité une 2^e dose dans le groupe avec la mesure des cellules B?

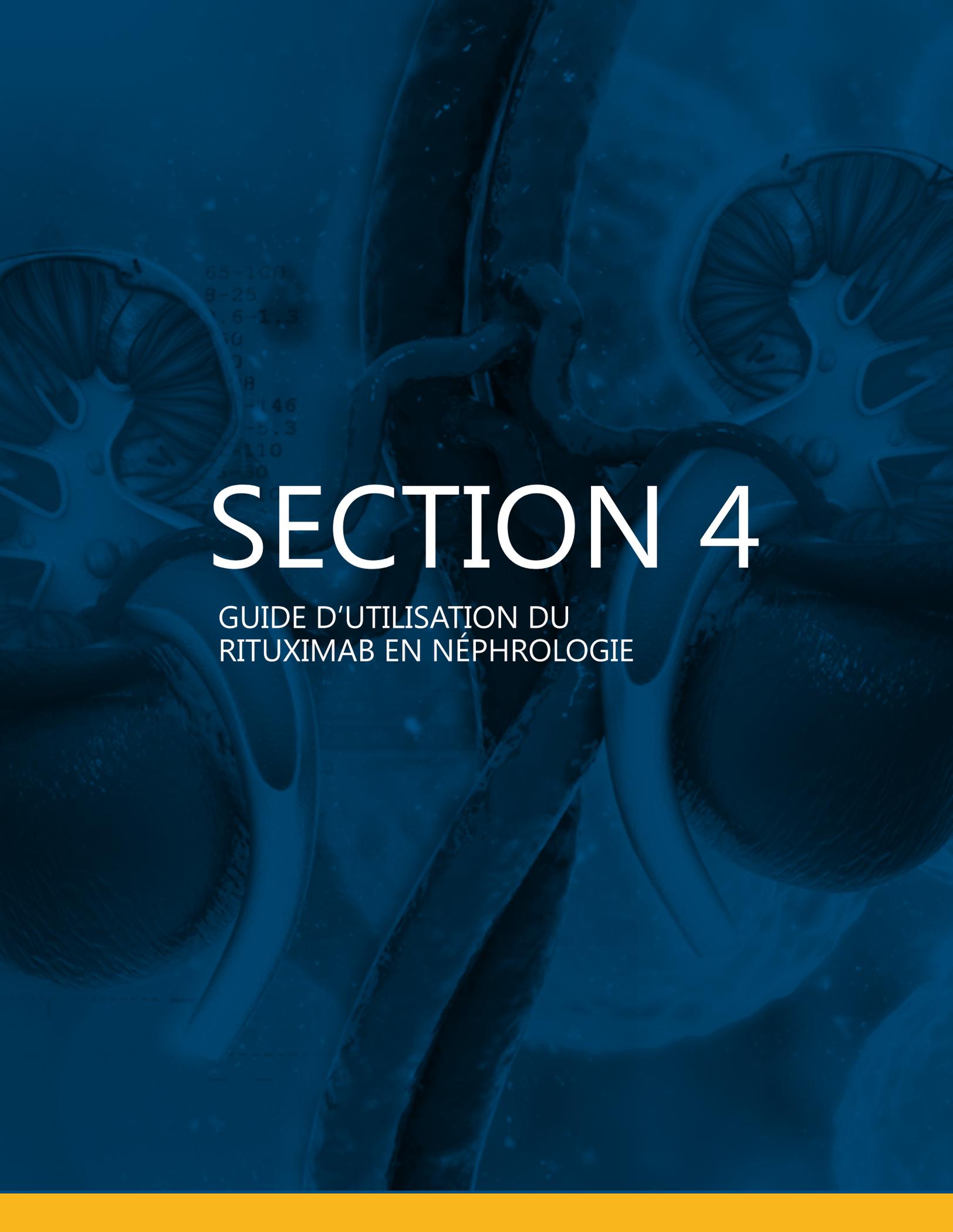
ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Müller-Deile J et coll. Eur J Clin Invest 2015</p> <p>Étude observationnelle rétrospective N : 59 sujets</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GNMp par biopsie ■ Nécessité de traiter avec une thérapie immunosuppressive selon KDIGO 2012 ■ Entre 2005 et 2014 <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GNM secondaire <p>Les patients pouvaient changer de groupe durant l'étude</p>	<p>Intervention</p> <p>Tx de sauvetage (n = 10)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Ratio PU/créat. > 10 000 mg/g ou échec au RTX ■ 4 échanges plasmatiques avec l'Alb + 20 g d'IgIV + RTX 375 mg/m² IV après le dernier échange <p>Contrôle</p> <p>Ponticelli modifié (n = 18)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ (MTP 1000 mg/jr IV x 3 jrs suivi de pred. PO (0,5 mg/kg/jr puis sevrage 5 mg/sem.) en alternance avec CYC 0,2 mg/kg/jr PO pour 1 mois) x total de 6 mois <p>Cattran modifié (n = 23)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ CsA 3–5 mg/kg/jr PO + pred. 5 mg/jr PO. Lorsque RP : ↓ CsA 2,5 mg/kg/jr + Pred. 5 mg/jr x 2 ans (cible de CsA 75–120 ng/L) <p>Rituximab seul (n = 8)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Pas de réponse ou CI aux tx ci-haut ■ RTX 375 mg/m² IV q 1 sem x 4 sem (n = 4) OU RTX 375 mg/m² et selon le niveau de cellules B post 1^{re} infusion (si > 5 cellules/mm³) (n = 4) 	<p>Interventions</p> <p>Sauvetage (n = 10)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 51 +/- 13 ans ■ Sexe masculin : 100 % ■ Clcr : 37 mL/min ■ Créat. : 187 +/- 79 ■ ratio PU/créat. : 17 430 +/- 7355 mg/g ■ Tx précédents : <ul style="list-style-type: none"> ○ Ponticelli = 10 ○ Cattran = 10 ○ RTX = 2 <p>Contrôles</p> <p>Ponticelli (n = 18)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 60 +/- 14 ■ Sexe masculin : 67 % ■ Clcr : 56 mL/min ■ Créat : 138 +/- 70 mmol/L ■ ratio PU/créat. : 7600 +/- 4631 mg/g ■ Tx précédents : <ul style="list-style-type: none"> ○ Cattran = 4 <p>Cattran (n=23)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 59 +/- 16 ■ Sexe masculin : 70 % ■ Clcr : 68 mL/min ■ Créat : 117 +/- 17 mmol/L ■ ratio PU/créat. : 7925 +/- 2557 mg/g ■ Tx précédents : <ul style="list-style-type: none"> ○ Cattran = 15 retx <p>RTX (n=8)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 45 +/- 8 ■ Sexe masculin : 75 % ■ Clcr : 33 mL/min ■ Créat : 202 +/- 97 mmol/L ■ ratio PU/créat : 7075 +/- 3933 mg/g ■ Tx précédents : <ul style="list-style-type: none"> ○ Cattran = 8 ○ RTX = 8 	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RP : Ratio PU/créat. < 3500 mg/g et ↓ > 50 % du pic de PU (confirmé par 2 valeurs) et amélioration ou normalisation de l'AlbS et une créat. stable ■ Rechute : ratio PU/créat. > ou = 3,5 g/24 h après rémission ■ Réfractaire au tx : après tx usuel avec les régimes Ponticelli ou Cattran pour une durée déterminée, pas de ↓ PU > 50 % ou un ratio UPC > 3500 mg/g <p>Résultats</p> <p>Sauvetage</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RP : 90 % ■ Temps jusqu'à rémission : 2,1 +/- 0,5 mois (temps à la rémission $p < 0,01$ vs Ponticelli , $p < 0,01$ vs Cattran et $p < 0,05$ vs RTX) ■ Ratio PU/créat : 4329 +/- 2490 mg/g <p>RTX</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RP : 87,5 % ■ Temps jusqu'à rémission : 4,25 +/- 1,5 mois ■ ratio PU/créat. : 3800 +/- 173 mg/g <p>Ponticelli (suivi moyen de 20 mois)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RP : 62 % ■ Temps jusqu'à rémission : 7,4 +/- 1,4 mois ■ Ratio PU/créat. : 4970 +/- 2900 mg/g <p>Cattran (suivi moyen de 20 mois)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RP : 58 % ■ Temps jusqu'à rémission : 6,4 +/- 1,2 mois ■ Ratio PU/créat. : 5100 +/- 2760 mg/g <p>Évaluation à 10 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RP <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX 87,5 % ○ Ponticelli 56 % ○ Cattran 43 % ○ Temps à la rémission entre RTX et Ponticelli ($p < 0,05$) et Cattran ($p < 0,05$) <p>Pas de différence SS entre le ponticelli et cattran Pas de différence SS entre RTX q sem x 4 et selon cellules B</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Sujets pouvaient changer de groupe. ▶ Groupes inégaux, caractéristiques de bases différentes. ▶ La thérapie de sauvetage décrite semble une option acceptable pour une population exposée à un risque élevé pour qui les thérapies usuelles ont échoué.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Fiorentino M et coll. Clinical Kidney Journal 2016</p> <p>Étude observationnelle prospective N : 38 sujets (Italie)</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GNMp prouvée à la biopsie ■ Syndrome néphrotique (PU 24 h persistante > 3,5 g/24 h + hypoalbuminémie+ œdème périphérique) ■ Minimum de 3 mois de suivi <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GNM secondaire 	<p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 4</p> <p>2 patients n'ont reçu que 2 doses, car CD19 après 1^{re} infusion < 5/mm³</p> <p>+</p> <p>Tx conservateur (IECA à pleine dose (titré x min. 6 mois) +/- autres Rx anti-HTA, diurétique de l'anse, statine)</p> <p>Aucun autre tx immunosuppr. au moins 6 mois post-RTX</p> <p>Contrôle</p> <p>Aucun</p>	<p>Interventions</p> <p>1^{re} ligne (n = 13)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge : 56,77 +/- 15,44 ans ■ Sexe masculin : 9/13 (69 %) ■ Durée du suivi méd. : 12 mois (4,5-23,5) ■ Clcr méd. : 78 mL/min/1,73 m² (48-100,5) ■ Créat. méd. : 97 mmol/L (70-130) ■ AlbS : 23,9 +/- 4,9 g/L ■ PU 24 h méd : 5,4 g/24 h (4-10,16) ■ CD19 : 347,5 +/- 423,98 /mm³ <p>2^e ligne (Récurrence après le tx immunosuppr. conventionnelle) (n = 25)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge moyen : 55,4 +/- 19,33 ans ■ Sexe masculin : 14/25 (56 %) ■ Durée du suivi méd. : 25 mois (8-37,5) ■ Clcr méd. : 64 mL/min/1,73 m² (37,5-98) ■ Créat méd : 97 mmol/L (75-143) ■ AlbS : 26,4 +/- 4,6 g/L ■ PU 24 h méd : 6,3 g/24 h (4,47-8,2) ■ CD19 : 190,88 +/- 72,45 /mm³ ■ Récurrence après tx immunosuppressif suivant : <ul style="list-style-type: none"> ○ CSS + agent alkylant = 14 ○ CSS + ICaN = 7 ○ CSS + MMF = 4 <p>Autres informations</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Aucun autre immunosuppr. durant l'étude à l'exception d'un pt NR ■ 2 pts ont reçu un second tx de RTX post rechute durant le suivi. 	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : PU 24 h < 0,5 g/24 h lors de 2 visites consécutives ■ RP : PU 24 h < 3 g/24 h OU ↓ > 50 % de la valeur initiale ■ Récurrence : PU 24 h > 3,5 g/24 h après l'atteinte d'une RC ou RP <p>Durée de suivi (méd.) : 15 mois (7,7-30,2)</p> <p>Durant la période de suivi (départ vs dernier suivi)</p> <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : 15/38 (39,5 %) ■ RP : 14/38 (36,8 %) ■ RC + RP : 29/38 (76,3 %) ■ Temps moyen pour RC : 5,8 mois ■ Temps moyen pour RP : 3,24 mois <p>Pas de différence a/n RC ou RP selon si 1^{re} ligne ou 2^e ligne (p = 0,98) ou selon le sexe (p = 0,35)</p> <p>Autres résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ PU 24 h méd. : 6,15 ⇒ 0,9 g/24 h (p < 0,01) ■ Fct rénale (RC+RP vs NR) : 74,4 mL/min/1,73 m² vs 42,1 mL/min/1,73 m² (p = 0,02); Fonction rénale ↔ ■ Albumine : 26 ⇒ 35 g/L (p < 0,01) <p>Évaluation à 24 mois (n = 15)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ ↓ CD19 (vs valeur initiale) : 10,1 vs 3,5 % (p < 0,01) <p>AC anti-PLA2R élevé initialement : (n = 14/18)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ ↓ : 10/14 ■ ↓ ∅ : 3/14 (stable) <ul style="list-style-type: none"> ○ Pt # 1 : RC ○ Pt # 2 : RP ○ Pt # 3 : NR ■ ↑ : 1/14 <ul style="list-style-type: none"> ○ Pt # 4 : NR + aggravation de la fct rénale <p>PU 24 h à 12 mois, 24 et 36 mois disponible également dans l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ EI <ul style="list-style-type: none"> ○ Dyspnée lors de la première infusion (disparition au ralentissement de la perfusion) ○ H1N1 (après la 2^e infusion) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Étude bien construite et décrite. ▶ N qui bien qu'il soit faible est tout de même intéressant. ▶ Issues qui se rapportent à la pratique. Vient confirmer le résultat des plus petites études. ▶ À quel moment devrait-on amorcer le RTX post Dx (afin d'éviter de l'administrer au pt qui aurait une Rsp)? (KDIGO 6 mois). ▶ Pas de groupe comparateur... efficacité vs autres immunosuppr. ▶ Régime optimal 4 dose vs suivi des CD19 vs autres régimes avec moins de doses. ▶ Vu que AC anti-PLA2R pas mesurés chez tous les pts, difficile de savoir le rôle en terme clinique selon cette étude.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>Dahan K et coll. J Am Soc Nephrol 2017</p> <p>Essai à répartition aléatoire contrôlé multicentrique ouvert N : 80 sujets (France)</p> <p>(77 répartis aléatoirement; 3 retraits de consentement avant la randomisation)</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 18 ans et plus ■ GNMp prouvée à la biopsie ■ Ratio PU/créat. \geq 3500 mg/g ou PU 24 h \geq 3,5 g/24 h ■ AlbS < 30 g/L ■ Avoir les valeurs ci-dessus malgré 6 mois de traitement conservateur optimal ■ DFGe (MDRD) > 45mL/min/1,73 m² (Δ à > 30 mL/min/1,73 m² après 12 mois, pour obtenir un plus grand nb de pts) <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ GNM secondaire ■ Tx immunosuppresseur dans les 3 derniers mois ■ Infection active ■ Hépatite B (active ou passée) 	<p>Suivi : 0 à 6 mois</p> <p>Intervention</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. x 2 +</p> <p>Tx conservateur (IECA ET/OU ARA, statine, diurétiques)</p> <p>Contrôle</p> <p>Tx conservateur</p> <p>Suivi : 6 à 24 mois</p> <p>Le clinicien est libre de donner le tx immunosuppresseur qu'il désire (soit redonner / amorcer le RTX ou changer pour un autre immunosuppresseur)</p>	<p>Intervention (n = 37)</p> <p>39, mais 2 retraits avant 1^{re} dose RTX</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 53 (42-63) ■ Sexe masculin : 28/37 (75,7 %) ■ Bx Dx méd. : 8 mois (6-13) ■ Clcr méd. : 66,7 mL/min/1,73 m² (55,4-82,5) ■ Traitement conservateur : <ul style="list-style-type: none"> ○ IECA/ARA : 37/37 (100 %) ○ Statine : 31/37 (83,8 %) ○ Diurétiques : 32/37 (86,5 %) ○ TA méd. : 124/77 mmHg ■ AlbS méd. : 22 g/L (18-25) ■ Ratio PU/créat. : 7680 mg/g (4584-10399) ■ AC anti-PLA2R + : 27/37 (73 %) ■ Titre AC anti-PLA2R méd. : 40,5 RU/mL (0-275,5) ■ Tx immunosuppr. précédent : <ul style="list-style-type: none"> ○ Ponticelli = 1 (13 mois avant) <p>Contrôle (n = 38)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge méd. : 58 (43-64) ■ Sexe masculin : 24/38 (63,2 %) ■ Bx Dx méd. : 8 mois (6-11) ■ Clcr méd. : 72,7 mL/min/1,73 m² (58,1-88,6) ■ Traitement conservateur : <ul style="list-style-type: none"> ○ IECA/ARA : 36/38 (95 %) ○ Statine : 26/38 (68,4 %) ○ Diurétiques : 32/38 (84,2 %) ○ TA méd. : 125/76 mmHg ■ AlbS méd. : 22 g/L (20-26) ■ Ratio PU/créat : 7195 mg/g (5363-8965) ■ AC anti-PLA2R + : 28/38 (73,7 %) ■ Titre AC anti-PLA2R méd. : 43,3 RU/mL (0-457,5) ■ Tx immunosuppr. précédemment : <ul style="list-style-type: none"> ○ Ponticelli = 3 (8 mois, 2,5 ans et 6 ans avant inclusion) 	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : PU 24 h < 0,5 g/24 h ou ratio PU < 500 mg/g créat. à 6 mois ■ RP : PU 24 h < 3,5 g/24 h ou ratio PU < 3500 mg/g créatinine ET ratio PU \geq 500 mg/g créatinine avec \downarrow \geq 50 % à 6 mois ■ Composite d'issues d'intérêt (post-hoc) : \downarrow PU > 50 % avec albS > 30 % à 6 mois (ajouté dans le contexte que l'albS serait un marqueur plus précoce de réponse que la PU seul) ■ Rémission immunologique complète (RIC) : déplétion complète du titre des AC anti-PLA2R <p>Évaluation à 6 mois (RTX vs TC)</p> <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC + RP : 13/37 (32 %) vs 8/38 (21 %) (OR 2,0; IC95% 0,7-5,7) <p>Autres résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Composite des résultats d'intérêt : 15/37 (40,5 %) vs 5/38 (13,2 %) ($p < 0,01$) (OR 0,22; IC95% 0,07-0,7) ■ Ratio PU/créat., Créat. et fct rénale : \emptyset Δ ss ■ AlbS : 30 g/L (26-34) vs 24 g/L (20-29) ($p = 0,029$) ■ N d'AC anti-PLA2R encore positif : 13/27 (36,1 %) vs 24/28 (75,0 %) ($p = 0,001$) (Δ ss à 3 mois également) ■ Titre d'AC anti-PLA2R : Δ ss entre les groupes en incluant tous les pts ($p = 0,002$) ou seulement ceux avec titre positif initialement ($p = 0,01$) (Δ ss à 3 mois également) ■ RIC : 13/26 (50 %) vs 3/25 (12 %) ($p = 0,004$) (Δ ss à 3 mois) <ul style="list-style-type: none"> ○ 6/14 (43 %) ayant eu une RIC ont également obtenu une rémission clinique et 2/11 (18 %) n'ayant pas eu une RIC ont toutefois obtenu une rémission clinique ■ Un titre d'AC anti-PLA2R < 275 RU/mL au départ est associé à une réponse clinique (OR 4,3; IC95% 1,1-17,3, $p = 0,04$) <p>Durée médiane de suivi de la période d'observation 17 mois</p> <p>Pts n'ayant pas eu de Δ au tx immunosuppr. initial (RTX vs TC)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : 7/37 vs 1/38 ($p = 0,03$) ■ RC + RP : 24/37 (64,9 %) vs 13/38(34,2 %) ($p < 0,01$) (OR 3,5; IC95% 1,7-9,2) ■ Temps médian pour la rémission : 7 mois dans les 2 groupes ■ Ratio PU/créat : 2194,8 (1309-5310) mg/g vs 4701 (2027-8265) ($p = 0,02$) ■ Créat et fonction rénale : \emptyset Δ ss ■ EI comparables; Pas de corrélation avec les CD19 et les rémissions 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ En GNMp avec RTX seule étude à répartition aléatoire contrôlée. ▶ Nombre de pts assez important. ▶ Courte période d'observation (6 mois). ▶ Comparateur permet d'éliminer l'effet des RSP dans le groupe RTX. ▶ Il aurait été pertinent d'avoir un comparateur actif (p. ex.: CYC). ▶ Analyse statistique semble adéquate. ▶ Plusieurs analyses post hoc; questionnement sur la validité du composite d'issues d'intérêt. ▶ Semble démontrer que le RTX peut avoir un impact supplémentaire au TC après une première période de tentative de 6 mois. ▶ Choix d'uniquement 2 perfusions de RTX très intéressant. ▶ Analyses intéressantes vs les AC anti-PLA2R.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>van den Brand J et coll. AJG, J Am Soc Nephrol 2017</p> <p>Étude observationnelle rétrospective de cohortes N : 203 sujets</p> <p>Critères d'inclusion</p> <p>RTX</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ PU 24 h > 3,5 g/24 h malgré le traitement conservateur (IECA +/- ARA dose max. x 6 mois) <p>CSS+CYC</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 46 pts : ↑ créat. > 135 mmol/L post-Bx ■ 26 pts : ↑ créat. > 50 % ■ 31 pts : Syndrome néphrotique sévère (13 pts hypoalbuminémie sévère < 20 g/L; 4 pts thromboembolie veineuse) 	<p>Intervention (RTX)</p> <p>Ruggenti 2012 (Cohorte de Bergamo)</p> <p>Avril 2001-octobre 2005</p> <p>RTX 375 mg/m² IV q 1 sem. X 4</p> <p>Novembre 2005</p> <p>RTX 375 mg/m² IV x 1 puis selon le niveau de cellules B circulantes (dose répétée si cellules B < 5 cellules B/mm³)</p> <p>Contrôle (CSS + CYC)</p> <p>van den Brand, 2014 (Cohorte de Nijmegen)</p> <p>CSS 1000 mg pulse jours 1-3; 61-63; 121-123; pred 0,5 mg/kg les autres jours x 5 mois puis sevrage</p> <p>+</p> <p>CYC PO 1,5 mg/kg DIE x 6-12 mois</p>	<p>Interventions (RTX) (n = 100)</p> <p>Tous les pts de l'étude ont été inclus</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge : 51,5 +/- 15,9 ans ■ Sexe masculin : 72/100 (72 %) ■ Durée de la maladie méd. : 11,7 mois (4,7-33,0) ■ Clcr : 59,1 +/- 26,6 mL/min/1,73 m² ■ Créat. méd. : 106 mmol/L (86-151) ■ Ratio PU/créat. méd. : 6400 mg/g (4400-8894) ■ AlbS : 22,3 +/- 6,8 g/L ■ IECA/ARA : 94/100 (94 %) ■ Diurétique : 67/100 (67 %) ■ Statine : 74/100 (74 %) ■ Autre immunosuppresseur avant RTn =X : 32/100 (32 %) <p>Contrôles (CSS + CYC) (n = 103)</p> <p>Seuls les pts ayant reçu la combinaison étudiée ont été inclus (exclusion de 21 pts de la cohorte)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Âge : 55,3 +/- 12,7 ■ Sexe masculin : 76/103 (74 %) ■ Durée de la maladie méd. : 11,0 mois (4,7-24,5) ■ Clcr : 58,4 +/- 22,8 mL/min/1,73 m² ■ Créat. méd. : 111mmol/L (88-142) ■ Ratio PU/créat méd. : 8840 mg/g (5651-11660) ■ AlbS : 21,6 +/- 6,6 g/L ■ IECA/ARA : 91/103 (88 %) ■ Diurétique : 84/103 (82 %) ■ Statine : 64/103 (62 %) ■ Autre immunosuppresseur avant CSS+CYC : 12/103 (12 %) 	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ EI sérieux : mort, danger pour la vie, nécessitant l'hospitalisation, prolongation de l'hospitalisation, résultant en une incapacité significative ou permanente, anomalie congénitale chez le nouveau-né ■ RC : ratio PU/créat. < 300 mg/g ■ RP : ↓ ≥ 50 % du ratio PU/créat. OU ↓ PU 24 h < 3500 mg/10 mmol créat. (3100 mg/g créat.) OU PU 24 h < 3 g/24 h ET une créat. stable (inclut les pts en RC plus tardivement) ■ Composite de la survie rénale : double créat. OU besoin thérapie de remplacement rénale OU mort de toute cause <p>Durée de suivi méd. : 40 mois (18-60)</p> <p>■ Durant la période de suivi (départ vs dernier suivi) (RTX vs CSS+CYC)</p> <p>Résultats d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : 40,3 % vs 41,5 % (p = 0,95) / Adjust HR : 0,88 (IC95% 0,50-1,54) ■ RP : 70,6 % vs 94,8 % (p = 0,01) / Adjust HR : 0,63 (IC95% 0,45-0,89) ■ Composite de la survie rénale : 17,9 % vs 21,8 % (p = 0,52) / Adjust HR : 0,94 (IC95% 0,42-2,09) <p>Autres résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ N d'EI : 63 vs 173 (p < 0,001) / N d'EI sérieux : 11 vs 46 (p < 0,001) / N d'EI non sérieux : 52 vs 127 (p < 0,001) ■ EI non sérieux <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX : Réactions transitoires à l'infusion (28/52); hyperglycémies, événements cardiovasculaires mineurs et infections mineures ○ CSS+CYC : Myélotoxicité (59/127); Infection (37/127); Hypoglycémie (10/127) ■ EI sérieux non fatal <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX : Aucun considéré lié au tx (cardiovasculaire, cancer) ○ CSS+CYC : Possiblement lié au tx (cancers solides et du sang, ostéonécrose, cystite hémorragique, urosepsis) : 23/37 ■ EI sérieux fatal <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX : 0 mort reliée ○ CSS+CYC : 5 morts reliées (3 sepsis a/n respiratoire; 1 cancer poumons; 1 cancer de la vessie) <p>Incidence cumulative du 1^{er} EI (RTX vs CSS+CYC)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ EI : 35,5 % vs 69,0 % (p < 0,001) / HR : 0,27 (IC95% 0,16-0,44) ■ EI sérieux (fatal ou non fatal) : 16,4 % vs 30,2 % (p = 0,002) / HR : 0,32 (IC95% 0,15-0,68) ■ EI non sérieux : 23,6 % vs 60,8 % (p < 0,001) / HR : 0,23 (IC95% 0,13-0,41) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Innocuité du RTX. ▶ Moins d'EI sérieux et non sérieux avec le RTX vs la combinaison CSS-CYC (à 5 ans, 3-4 x moins EI avec RTX). ▶ Analyses multivariées et de sensibilité (∅ Δ résultats). ▶ Dose de CYC plus que ce qui est dans le KDIGO pouvant expliquer des EI. Toutefois, majorité des EI du groupe CSS+CYC survenaient en début de tx alors que dose cumulative était = à ce qui est recommandée. ▶ Soulève hypothèse que le RTX pourrait être tout aussi efficace en 1^{re} ligne et aurait moins d'EI. Toutefois, une efficacité possible plus grande de CSS+CYC à induire RP? ▶ Suivi des EI était arrêté si un nouveau tx était débuté? ▶ Évaluation relation entre EI et tx reste très subjective. ▶ Bref, étude qui confirme les données probantes, le RTX semble moins toxique que CSS+CYC.

ÉTUDES (auteurs, journal, année) MÉTHODOLOGIE INCLUSIONS/EXCLUSIONS	SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES ET COMPARATEUR(S)	CARACTÉRISTIQUES	RÉSULTATS (INTERVENTION vs CONTRÔLE)	CRITIQUES
<p>El-Zoghby ZM et coll. American journal of transplantation 2009</p> <p>Étude observationnelle rétrospective</p> <p>3^e cohorte « RTX » N : 8 sujets</p> <p>Critères d'inclusion</p> <p>Cohorte RTX</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Initialement : Si récurrence selon la définition de la cohorte + PU 24 h progressive > 3 g/24 h (n = 5) ■ Δ par la suite pour : Si récurrence selon la définition de la cohorte + PU 24 h progressive > 1 g/24 h malgré contrôle de la TA (avec IECA +/- ARA) (n = 3) <p>Critères d'exclusion</p> <p>Cohorte RTX</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Suivi < 1 an 	<p>Intervention</p> <p>Cohorte RTX</p> <p>RTX 1000 mg IV q 2 sem. x 2</p> <p>1 patient n'a reçu qu'une dose (problème financier)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Induction : Thymoglobuline (90 %) ou anticorps anti-CD25 (10 %) ■ Maintien : Pred. à petite dose (sevrée <i>ad</i> 5 mg après 3 mois) + MMF 1,5 g/jr + ICaN (90 % TAC et 10 % CsA) 	<p>Interventions</p> <p>Cohorte RTX</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Méthodes de Dx de la récurrence postgreffe : <ul style="list-style-type: none"> ○ Méthode historique (transplantation entre 1990-1999, pas de protocole biopsies -> récurrence GN par PU de haut grande puis confirmée par Bx) = 2 ○ Méthode actuelle (suivi entre 2000-2007 -> récurrence de GN par Dx histologique à partir des protocoles biopsies : à la transplantation, 4, 12, 24 et 60 mois post-transplantation) = 6 ■ Âge : 52,5 +/- 11,5 ans ■ Don vivant : 6/8 (75 %) ■ Temps avant le Dx postgreffe : 3,9 mois (2-147) ■ Sexe masculin : 7/8 (87,5 %) ■ DFGe au Dx : 60,4 +/- 23 mL/min/1,73 m² ■ Créat au Dx : 141 +/- 33 mmol/L ■ PU 24 h au Dx : 0,211 g/24 h (0,064-4,898) ■ PU 24 h au début du traitement : 4,489 g/24 h (0,898-13,855) ■ N mois entre Dx et début du tx RTX : 13,3 mois (0,9-31,6) 	<p>Définitions</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : PU 24 h < 0,250 g/24 h ■ RP : ↓ PU ≥ 50 % <p>Cohorte RTX</p> <p>Évaluation à 4 mois (n = 8)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : 1/8 (12,5 %) ■ RP : 3/8 (37,5 %) ■ NR : 4/8 (50 %) ■ ↑ PU : 2/8 ■ ↓ CD19 (niveaux très bas et inférieurs à la normal) : 8/8 <p>À partir du mois 4-12</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ ↓ PU : 8/8 <p>Évaluation à 12 mois (n = 8)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : 3/8 (37,5 %) ■ RP : 3/8 (37,5 %) ■ NR : 2/8 (25 %) ■ ↑ DFGe (mL/min/1,73 m²) vs début du RTX chez les pts PU 24 h > 3 g/24 h au début du RTX (n = 5) : 43,8 +/- 14,3 ⇒ 56,4 +/- 26,3 (p = 0,066) ■ ↑ CD19 : 1/8 <p>Évaluation à 24 mois (n = 7)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ RC : 4/7 (57 %) ■ RP : 2/7 (29 %) ■ NR (récurrence) : 1/7 <ul style="list-style-type: none"> ○ 2^e tx avec RTX ⇒ RC ■ ↓ DFGe (mL/min/1,73m²) vs début du RTX chez les pts PU 24 h > 3 g/24 h au début du RTX (n = 4) : 43,8 +/- 14,3 ⇒ 52,2 +/- 12,8 (p = 0,066) ■ EI <ul style="list-style-type: none"> ○ Pas d'EI 2^e perfusion ○ 2 pts admis pour infections sévères (dans l'année suivant RTX) : 1 pneumonie (12 mois) et 1 histoplasiose (9 mois) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Cohortes historiques Ø rapportées, car aucune comparaison directe avec la cohorte RTX. ▶ Qualité de rédaction de l'article faible. ▶ Données statistiques +/- bien rapportées. ▶ Critères différents dans le temps pour Dx et débuté tx. ▶ 1 pt n'a reçu que 1 dose de RTX -> pt avec la récurrence ? ▶ Effet du RTX semble perdurer + longtemps que chez les Ø greffés (2^e aux autres immunosuppr. pour la greffe?) ▶ Difficile d'isoler effet du RTX seul vs autres immunosuppr. ▶ Petit N et absence de groupe comparateur. ▶ Étude peut démontrer qu'un Dx par Bx plus précoce pourrait avoir un avantage. ▶ Auteurs soulèvent problématique de traiter les rechutes chez ces pts déjà hautement immunosup et que le RTX serait très intéressant, mais étude ne me semble pas pouvoir conclure qu'il s'agit de l'option à toujours utiliser.



65-100
8-25
6-1.3
50
0
8
-146
-5.3
110
-30

SECTION 4

GUIDE D'UTILISATION DU
RITUXIMAB EN NÉPHROLOGIE

MÉCANISME D'ACTION

Le RTX est un anticorps monoclonal chimérique murin / humain qui se lie de façon spécifique à l'antigène transmembranaire CD20 présent sur les lymphocytes pré-B et B matures. Celui-ci ne se retrouve pas sur les cellules souches hématopoïétiques, ni sur les cellules pro-B, les plasmocytes normaux et les autres tissus sains. L'antigène CD20 agit à plusieurs étapes précoces du processus d'activation visant le début du cycle cellulaire et de la différenciation cellulaire. La liaison du RTX induit la déplétion des cellules B par plusieurs mécanismes, dont l'apoptose. Les cellules B ont un rôle significatif dans la pathogenèse de plusieurs maladies auto-immunes. Elles produisent des auto-anticorps, des cytokines pro-inflammatoires et sont des cellules qui présentent l'antigène.

ÉLÉMENTS À VÉRIFIER AVANT DE COMMENCER UN TRAITEMENT AU RTX

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité de type I ou réactions anaphylactiques aux protéines murines ou de cellules ovariennes de hamster chinois ou à tout constituant du produit
- Infections sévères évolutives, chroniques ou récidivantes
- Antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ou LEMP active
- Immunosuppression sévère

PRÉCAUTIONS (ÉVALUATION ET SUIVI À EFFECTUER PAR UN SPÉCIALISTE)

- Maladie cardiaque sévère non contrôlée ou insuffisance cardiaque sévère
- Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) sévère
- Antécédent d'hépatite B ou hépatite B active
- Splénectomie
- Grossesse ou allaitement

CONTRACEPTION

Les données sur l'innocuité du RTX durant la grossesse sont limitées. Le principal risque associé au RTX pendant la grossesse est une augmentation du risque d'infection secondaire à l'immunosuppression pour le nouveau-né. On recommande de recourir à une contraception pendant le traitement et jusqu'à un an après la fin des perfusions.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET CONSIDÉRATIONS PHARMACOCINÉTIQUES

Peu d'interactions ont été rapportées en présence du RTX. Une augmentation de l'immunosuppression est à prévoir lorsque le RTX est associé à un immunosuppresseur ou un immunomodulateur. L'utilisation de vaccins vivants est contre-indiquée (voir section vaccination).

L'utilisation de plasmaphérèses (PLEX) en concomitance avec un traitement de RTX doit se faire avec prudence; les phérèses élimineront le RTX administré. Il est donc recommandé de faire la dernière PLEX avant d'administrer le RTX et de reprendre la PLEX quelques jours plus tard, si possible.

BILAN DE BASE INITIAL RECOMMANDÉ

- Formule sanguine complète (FSC)
- Sérologie hépatite B, C et VIH
- Signes vitaux

AUTRE BILAN À ENVISAGER

- Électrocardiogramme (ECG) (s'il est cliniquement indiqué, par exemple, en cas d'histoire familiale de cardiomyopathie ou pour éliminer une arythmie non diagnostiquée antérieurement)
- Hormone chorionique gonadotrope humaine (β -HCG) (femme en âge de procréer)
- Étude des populations lymphocytaires : CD 19 (B), CD 20 (B), CD3 (T) et CD4 (T)
- Immunoglobulines (dosage des IgG)

BILAN POUR LES PERFUSIONS SUBSÉQUENTES

- FSC
- Signes vitaux

VACCINATION

Tableau 1. Vaccins recommandés lors d'un traitement de rituximab

VACCINS RECOMMANDÉS	PARTICULARITÉS : Ce sont tous des vaccins INACTIVÉS.	MOMENT D'ADMINISTRATION
Influenza	Chaque année durant la période de vaccination	<p>Pour une réponse optimale, il est recommandé de les administrer au moins 14 jours avant de commencer le RTX.</p> <p>ou</p> <p>≥ 6 mois après la dernière dose de RTX.</p> <p>Il n'y a pas de CI à les recevoir durant un tx à base de RTX ou moins de 14 jours avant le début du traitement, mais leur efficacité pourrait être grandement réduite.</p>
Pneumocoque	Pneu-C (Prennar ^{MD}) puis Pneu-P (Pneumovax ^{MD}) 8 semaines plus tard Si a déjà reçu Pneumovax ^{MD} , attendre 1 an et donner Prennar ^{MD} Répéter la dose de Pneumovax ^{MD} 5 ans plus tard pour 1 dose seulement	
Haemophilus influenzae b (Hib)	1 dose si n'a jamais été vacciné par le passé	
Hépatite B	Effectuer un dépistage du virus hépatite B avant de commencer le RTX (risque de réactivation du virus) : Si AgHbs + ou Anti-Hbc + : demander une consultation avec un spécialiste Si sérologie négative et anticorps anti-Hbs < 10 : si le pt est IRC +/- dialysé ou à risque selon le PIQ = vacciner avec Engerix ^{MD} 40 ug (double dose) x 3 doses à 0, 1 mois et 6 mois, faire dosage anti-Hbs 1 à 2 mois après la dernière dose, maximum 6 mois (voir PIQ)	
VPH	Indiqué si homme ou femme de 18 à 26 ans	
Zona inactivé (Shingrix^{MD})	Indiqué SEULEMENT si ≥ 50 ans : 2 doses (2 à 12 mois d'intervalle) : idéalement, faire coïncider la 2 ^e dose ≥ 6 mois après la dose de rituximab Attention : ce vaccin n'est pas couvert par le PIQ	
Vaccination de base selon calendrier du Programme d'immunisation du Québec (PIQ) (sauf vaccins à éviter)	Si le pt ne les a pas reçus durant l'enfance	
VACCINS À ÉVITER	PARTICULARITÉS : Ce sont des vaccins vivants atténués.	MOMENT D'ADMINISTRATION
Vaccins vivants atténués Pour éviter des effets indésirables causés par une répllication incontrôlée du virus vaccinal	Contre-indiqués si : <ul style="list-style-type: none"> ■ < 4 semaines avant l'administration du RTX ■ État d'immunosuppression : <ul style="list-style-type: none"> ○ Prise d'immunosuppresseurs dans les 3 derniers mois (p. ex. : CYC) ou ○ Prise de prednisone > 20 mg/jour depuis ≥ 2 semaines (attendre alors ≥ 4 semaines après arrêt de la prednisone) 	Après la dernière dose de RTX, attendre ≥ 6 mois et évaluer le risque d'immunosuppression résiduelle avant de les administrer

PROPHYLAXIES

■ Herpès simplex

- ▶ Une prophylaxie n'est pas recommandée d'emblée.
- ▶ La prophylaxie pourrait être prescrite si épisodes d'herpès récurrents et invalidants.

■ *Pneumocystis jirovecii*

- ▶ RTX ET prednisone ou autre immunosuppresseur :
 - ◆ Une prophylaxie devrait être donnée à tout patient sous RTX, qui reçoit (ou à qui on planifie d'en donner) > 20 mg/jour de prednisone pendant ≥ 1 mois.
 - ◆ Une prophylaxie devrait être donnée à tout patient sous RTX, qui reçoit un autre immunosuppresseur (p. ex. : CYC, MMF, AZA).
- ▶ RTX utilisé seul :
 - ◆ Une prophylaxie devrait être envisagée pour les patients ayant plusieurs facteurs de risques parmi les suivants :
 - Âge avancé
 - Insuffisance rénale chronique (IRC)
 - Atteinte pulmonaire
 - Prise antérieure récente d'immunosuppresseur ou infections opportunistes antérieures secondaires à la prise d'immunosuppresseur
 - Lymphocytopénie ou faible taux de CD4
- ▶ La prophylaxie devrait se poursuivre au moins 6 mois après la dernière dose de RTX (si le patient ne reçoit pas d'autres immunosuppresseurs) ou, idéalement, jusqu'à la réplétion des cellules B.

Tableau 2. Médicaments utilisés pour la prophylaxie du *Pneumocystis jirovecii*

MÉDICAMENTS	POSOLOGIE	PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES
Triméthoprim-sulfaméthoxazole (Septra ^{MD} , Bactrim ^{MD})	1 co SS (80-400 mg) PO DIE ou 1 co DS (160-800 mg) PO DIE 3x/sem. Clcr < 15 mL/min ou dialysés : 1 co SS (80-400 mg) PO DIE 3 x/sem. Dialysable	Augmentation créat. et K+, élévation des transaminases, fièvre, neutropénie, éruption cutanée, troubles GI.

SI ALLERGIE, INTOLÉRANCE ET CONTRE-INDICATION AU TMP-SMX		
MÉDICAMENTS	POSOLOGIE	PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES
Atovaquone suspension orale (Mepro ^{MD})	1500 mg PO DIE Ø ajustement en IRC Non dialysable	Asthénie, céphalées, fièvre, éruption cutanée, troubles GI.
Dapsone (Avlosulfon ^{MD}) Avertissement : Ne pas utiliser la dapsone si réaction allergique sévère aux sulfamidés (risque d'allergie croisée de 10 %)	50 mg PO BID ou 100 mg PO DIE Ø ajustement en IRC Dialysable	Anémie hémolytique (si déficience en G6PD), fièvre, méthémoglobinémie, éruption cutanée, troubles GI.
Pentamidine	300 mg en nébulisation q 1 mois	Élévation des transaminases, hyperCa, hypotension, pancréatite, néphrotoxicité, toux, pneumocystose extrapulmonaire.

EXEMPLE DE PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DU RTX

Voir l'Annexe 4. Ordonnance prérédigée de RTX

EFFETS INDÉSIRABLES ET SUIVI

EFFETS INDÉSIRABLES DU RTX NÉCESSITANT UN SUIVI

- Réactions liées à la perfusion
 - ▶ Voir la section surveillance infirmière à l'annexe 4. Ordonnance prérédigée
 - ▶ Angine, arythmies, exacerbation d'insuffisance cardiaque (voir le point Précautions)
- Neutropénie, thrombocytopenie, anémie
 - ▶ FSC avant chaque perfusion (pendant la durée des perfusions) puis tous les mois x 3 mois (en raison des risques de neutropénie tardive : délai médian de 106 jours)
 - ▶ Précaution si neutrophiles < 1,5 x 10⁹/L ou plaquettes < 75 x 10⁹/L
 - ◆ Augmentation du risque d'infections et du risque de saignements
- Fatigue, maux de tête, nausées, fièvre, myalgies, arthralgies (dans les 2 jours suivant la dose)

AUTRES SUIVIS À CONSIDÉRER SI CELA EST PERTINENT

- Étude des populations lymphocytaires : CD 19 (B), CD 20 (B), CD3 (T) et CD4
- Immunoglobulines (dosage des IgG)

SUIVI À LONG TERME

- Surveillance clinique, biologique et immunologique d'au moins 2 ans
 - ▶ FSC tous les 3 à 6 mois
 - ▶ Signes et symptômes d'infection

ASPECTS PRATIQUES

COÛT DU RTX

Le coût est d'environ 2500 \$ par dose de 500 mg.

REMBOURSEMENT DU RTX

- Régie de l'assurance maladie du Québec
 - ▶ Pour les indications néphrologiques, le RTX n'est pas inscrit sur la liste de médicaments, ne fait pas partie des médicaments d'exception et ne possède pas de code d'exception. Il est possible de le faire rembourser en remplissant un formulaire de demande « Mesure de patient d'exception » à la RAMQ.
- Assurances privées
 - ▶ D'abord, s'informer auprès de la compagnie d'assurance du patient si elle a un « formulaire d'autorisation préalable » spécifique au RTX, le remplir et l'envoyer par télécopieur à la compagnie. Sinon, remplir le même formulaire de « Mesure de patient d'exception » de la RAMQ et le télécopier à la compagnie d'assurance privée.

PROGRAMME D'ASSISTANCE

- Dans les deux cas, il est possible d'inscrire le patient au programme d'assistance de la compagnie qui commercialise le RTX, appelé « EffortConjoint ». Un gestionnaire de cas contactera le patient pour vérifier le remboursement du médicament par l'assureur et pour organiser son administration.
- Le programme « EffortConjoint » peut également offrir un soutien financier aux patients dans le besoin.
- Si la RAMQ ou les assurances privées du patient ne remboursent pas le RTX, il faudra faire une demande écrite accompagnée de justificatifs à l'hôpital (chef du département de pharmacie) qui évaluera la possibilité de fournir le médicament.

LIEU D'ADMINISTRATION DU RTX

- Patient hospitalisé
 - ▶ Si le patient est hospitalisé, le RTX sera fourni par l'établissement en suivant les modalités administratives de l'hôpital.
- Patient ambulatoire / externe
 - ▶ Le RTX peut être administré dans les cliniques privées de perfusion, présentes dans plusieurs villes du Québec et chapeautées par le programme « EffortConjoint ».

RÉFÉRENCES

1. Besada E, Nossent JC. Should *Pneumocystis jiroveci* prophylaxis be recommended with rituximab treatment in ANCA-associated vasculitis? *Clin Rheumatol* 2013;32:1677-81.
2. Charles P, Bienvenu P, Bonnotte B et coll. Rituximab : recommandations du Groupe français d'étude des vascularites (GFEV) pour son utilisation en traitement d'induction et d'entretien des vascularites nécrosantes associées aux ANCA de l'adulte. *Presse Med* 2013;42:1317-30.
3. Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol* 2010;47:187-98.
4. Guillevin L. Infections in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:19-31.
5. Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia* in patients treated with rituximab. *Chest* 2013;144:258-65.
6. Rituximab. Monographie du produit. Hoffmann - La Roche, 13 octobre 2016.
7. Protocole d'immunisation du Québec (PIQ) dernière mise à jour 30 avril 2018.
8. Ferreira E, Martin B et Morin C. Grossesse et allaitement 2013, Guide thérapeutique 2^e édition.
9. Altered Immunocompetence. General Best Practice Guidelines for Immunization : Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html> (site visité le 11 juillet 2018).
10. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O et coll. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:414-22.
11. Rubin L, Levin M, Ljungman P et coll. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:e44-100.
12. Tannröver MD, Akar S, Türkçapar N et coll. Vaccination recommendations for adult patients with rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol* 2016;3:29-35.
13. Ferreira I, Isenberg D. Vaccines and biologics. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1446-54.
14. Green H, Paul M, Vidal L et coll. Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIVinfected patients : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1052-9.
15. King C, Harper L. Avoidance of harm from treatment for ANCA-associated vasculitis. *Curr Treat Options in Rheum* 2017;3:230-43.
16. Trivin C, Tran A, Moulin B et coll. Infectious complications of a rituximab-based immunosuppressive regimen in patients with glomerular disease. *Clin Kidney J* 2017;10:461-9.
17. Alexandre K, Ingen-Housz-Oro S, Versini M et coll. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in patients treated with rituximab for systemic diseases : Report of 11 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2018;50:e23-4.
18. Anevlavis S, Kaltsas K, Bouros D. Prophylaxis for *Pneumocystis Pneumonia* (PCP) in non-HIV infected patients. *Pneumon* 2012;25:348-50.
19. IBM Micromedex Web Application Access [ensemble de données en ligne] Version 2018. IBM Corporation; 6 juin 2018. Disponible : <http://www.micromedexsolutions.com> (site visité le 25 juin 2018).
20. Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB. *Drugs in pregnancy and lactation*. 11^e éd. Philadelphie (US) : Wolters Kluwer; 2017.
21. Cheungpasitporn W, Kopecky SL, Specks U et coll. Non-ischemic cardiomyopathy after rituximab treatment for membranous nephropathy. *J Renal Inj Prev* 2016;6:18-25.
22. Puisse F, White-Koning M, Kamar N et coll. Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:734-40.
23. Azzopardi N, François M, Laurent E et coll. Influence of plasma exchange on rituximab pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:486-8.

ANNEXE 4

ORDONNANCE PRÉRÉDIGÉE DE RITUXIMAB

Logo de l'établissement à insérer	Zone du code à barres du formulaire	Zone du code à barres de l'utilisateur Zone de l'adressographe
Ordonnance de rituximab Néphrologie Département de pharmacie		
Poids réel : _____ (kg) Taille : _____ (cm) Surface corporelle : _____ (m ²) Allergies et intolérances : _____		
INDICATIONS		
<input type="checkbox"/> Glomérulonéphrites à ANCA <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Granulomatose avec polyangéite (GPA ou syndrome de Wegener) <input type="checkbox"/> Polyangéite microscopique (MPA) <input type="checkbox"/> Glomérulonéphrite membraneuse primaire (GNMp) <input type="checkbox"/> Glomérulonéphrite lupique (GNL) <input type="checkbox"/> Autre : _____		
BILAN DE BASE		
<input type="checkbox"/> Sérologie hépatite B, C et VIH avant la première dose <input type="checkbox"/> PPD / Quantiféron au besoin selon autres immunosuppresseurs <input type="checkbox"/> Vérifier le statut vaccinal <input type="checkbox"/> Prescrire la prophylaxie pour le <i>Pneumocystis jirovecii</i> et l' <i>Herpès simplex</i> au besoin		
COLLECTE D'INFORMATION AVANT CHAQUE DOSE		
<input type="checkbox"/> FSC <input type="checkbox"/> Poids / taille <input type="checkbox"/> Signes vitaux (tension artérielle, température) <input type="checkbox"/> Signes et symptômes d'infection		
PRÉMÉDICATION		
<input type="checkbox"/> Retrait des antihypertenseurs pendant les 12 heures qui précèdent la perfusion et jusqu'à ce qu'elle soit terminée. Veuillez préciser : _____ <input type="checkbox"/> Acétaminophène (Tyleno ^{MD}) 650 mg PO 60 minutes avant le rituximab (Rituxan ^{MD}) <input type="checkbox"/> Diphenhydramine (Benadryl ^{MD}) 25 mg IV en 15 minutes, 30 minutes avant le rituximab (Rituxan ^{MD}) <input type="checkbox"/> Méthylprednisolone (Solu-Medrol ^{MD}) 100 mg IV en 15 minutes, 30 minutes avant le rituximab (Rituxan ^{MD}) OU <input type="checkbox"/> Hydrocortisone (Solu-Cortef ^{MD}) 100 mg IV en 15 minutes, 30 minutes avant le rituximab (Rituxan ^{MD}) (à privilégier si pt diabétique ou si désir de limiter les effets indésirables)		
PLAN DE TRAITEMENT		
Traitement d'induction de la rémission		
<input type="checkbox"/> Rituximab (Rituxan ^{MD}) _____ (375 mg/m ²) IV q sem x _____ doses (GMNp : 1 ou 2 doses - GPA, MPA ou GNL : 4 doses) <input type="checkbox"/> Rituximab (Rituxan ^{MD}) 1000 mg IV q 2 sem x 2 doses (J1 et J15) <input type="checkbox"/> Autre : _____		
Traitement de maintien de la rémission		
<input type="checkbox"/> Rituximab (Rituxan ^{MD}) 500 mg IV q 6 mois x _____ doses <input type="checkbox"/> Autre : _____		

Nom : _____ N° dossier : _____

PERFUSION DE RITUXIMAB (RITUXAN^{MD})**1^{er} traitement** à commencer le : _____ (date)

- Administrer IV dans 250 à 500 mL de NaCl 0,9 % ou D5 % (concentration de 1-4 mg/mL) à un débit lent.

■ Débits

50 mg/h : _____ mL/h X 30 min 200 mg/h : _____ mL/h X 30 min 350 mg/h : _____ mL/h X 30 min
 100mg/h : _____ mL/h X 30 min 250 mg/h : _____ mL/h X 30 min 400 mg/h : _____ mL/h jusqu'à la fin
 150 mg/h : _____ mL/h X 30 min 300 mg/h : _____ mL/h X 30 min

Traitements subséquents (d'induction ou de maintien) à un débit intermédiaire

- **Avertissement** : Administrer seulement si la perfusion lente est bien tolérée (sans aucune réaction, même légère).

■ Débits

100 mg/h : _____ mL/h X 30 min
 200 mg/h : _____ mL/h X 30 min
 300 mg/h : _____ mL/h X 30 min
 400 mg/h : _____ mL/h jusqu'à la fin

Dates d'administration	Débit prescrit (lent ou intermédiaire)

SURVEILLANCE INFIRMIÈRE

- Signes vitaux toutes les 30 minutes x 4 puis toutes les 60 minutes jusqu'à la fin de la perfusion.
- Si réaction à la perfusion légère à modérée : nausées, céphalées, bouffées vasomotrices, dyspnée légère, hypotension, prurit / urticaire localisés, fièvre, frissons :
 - ▶ Cesser la perfusion immédiatement.
 - ▶ Aviser le médecin et administrer les médicaments suivants selon la réaction :
 - ◆ Acétaminophène (Tyleno^{MD}) 325-650 mg PO q 4-6 h si douleur, fièvre ou frissons
 - ◆ Dimenhhydrinate (Gravol^{MD}) 25-50 mg PO/IV q 4 h si nausées
 - ◆ Diphenhydramine (Benadryl^{MD}) 25-50 mg PO/IV q 4-6 h si démangeaisons, urticaire ou prurit
 - ◆ Salbutamol (Ventolin^{MD}) 2 inhalations q 4-6 h si dyspnée ou respiration sifflante.
 - ▶ Lorsqu'une amélioration clinique des symptômes apparaît, reprendre la perfusion à 50 % du débit utilisé au moment de la réaction et reprendre ensuite l'escalade des débits comme prescrit.
- Si réaction allergique grave : éruptions cutanées ou érythème généralisé, sensation d'enflure de la langue ou de la gorge, vomissements, dyspnée sévère, bronchospasme ou hypoxie, choc anaphylactique.
 - ▶ Cesser la perfusion immédiatement.
 - ▶ Administrer les médicaments suivants :
 - ◆ Hydrocortisone (Solu-Cortef^{MD}) 100 mg IV STAT
 - ◆ Épinephrine (1:1000) 0,5 mL IM STAT
 - ◆ Aviser le médecin.

Signature du médecin : _____ Date : _____

Signature du pharmacien : _____ Date : _____



**Association des pharmaciens des
établissements de santé du Québec**

4050, rue Molson, bureau 320
Montréal (Québec) H1Y 3N1

Téléphone : 514 286-0776
Télécopieur : 514 286-1081
info@apesquebec.org
apesquebec.org