
LE RITUXIMAB : Y AVEZ-VOUS PENSÉ ?

Isabelle Fleury, R2 Médecine Interne
Anne Boucher, Martine Leblanc, Hélène Lord
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Congrès Annuel Société Québécoise de Néphrologie
28 avril 2006

HISTOIRE CLINIQUE

- ♂ 19ans, sans antécédent
 - Consultation pour HDH 2005/06
 - Hb 58, VGM 7, Créat 78, Ø A urine
 - OGD HH ± Mallory Weiss
 - Consultation 2005/08
 - Hémoptysie vs HDH + hématurie macroscopique
 - Signes vitaux et E/O N
 - HB 110, VGM 80
 - Urée 9,3 Créat 137
 - K 4,7 P 1,41

HISTOIRE CLINIQUE (suite)

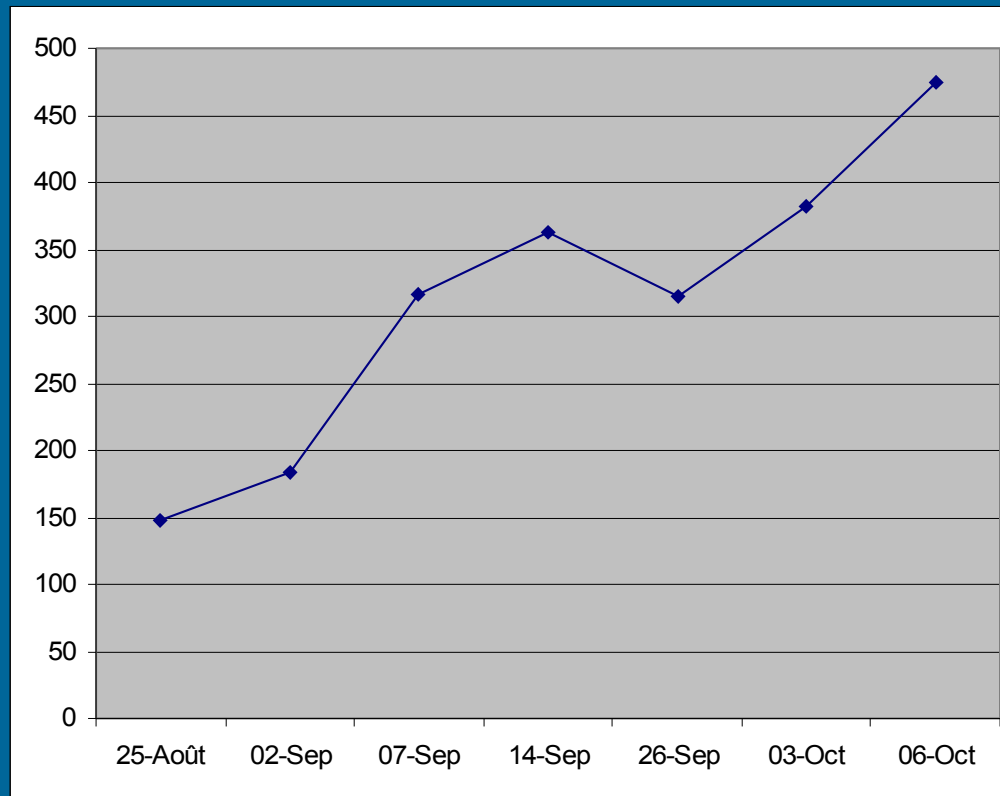
- Cult urines (-) , C et P ANCA (-), Anti-GBM (-)
- Protéinurie non quantifiable re : hématurie
- Biopsie rénale
 - GN proliférative diffuse extracapillaire (croissants)
 - Ac anti-membrane basale (+), contexte clinique de syndrome de Goodpasture
 - Compartiment tubulo-interstitiel :
 - inflammation chronique avec atrophie touchant $\approx 30\%$ de la surface totale
 - essentiellement au niveau cortical

⇒⇒⇒ Dx Syndrome Goodpasture

HISTOIRE CLINIQUE : TRAITEMENT

- PP avec PFC/alb DIE; échange 1,2 vol.
- Cyclophosphamide 2mg/kg (150mg)
- Prednisone 1mg/kg (70mg)
 - IPP, Septra S 1 co DIE, Ca, Vita D et biphosphonates

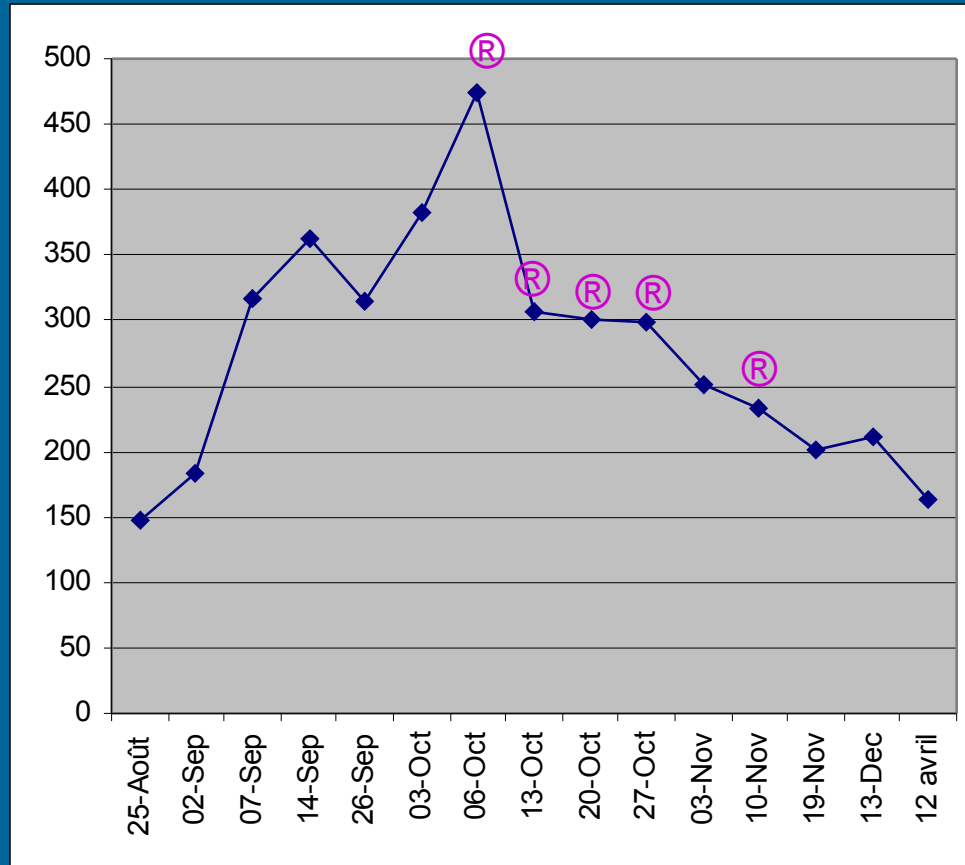
Évolution Créatinine ($\mu\text{mol/L}$)



TRAITEMENT (suite)

- Discussion avec patient et famille sur limites tx, risques de débuter dialyse,...
- Rituximab (Ac anti CD20)
 - 375mg/m² q sem x 6

Évolution Créatinine ($\mu\text{mol/L}$)



SYNDROME GOODPASTURE

■ Triade

- GN proliférative à croissants
- Hémorragie pulmonaire
- Anti-GBM (sang ou biopsie rénale)
 - IgG >>> IgA
 - Domaine NC1 de chaîne α 3 des collagènes IV
 - Cibles sur d'autres chaînes α
 - 1% Ac des pts

■ Px selon créatinine lors présentation

TX SYNDROME GOODSPASTURE

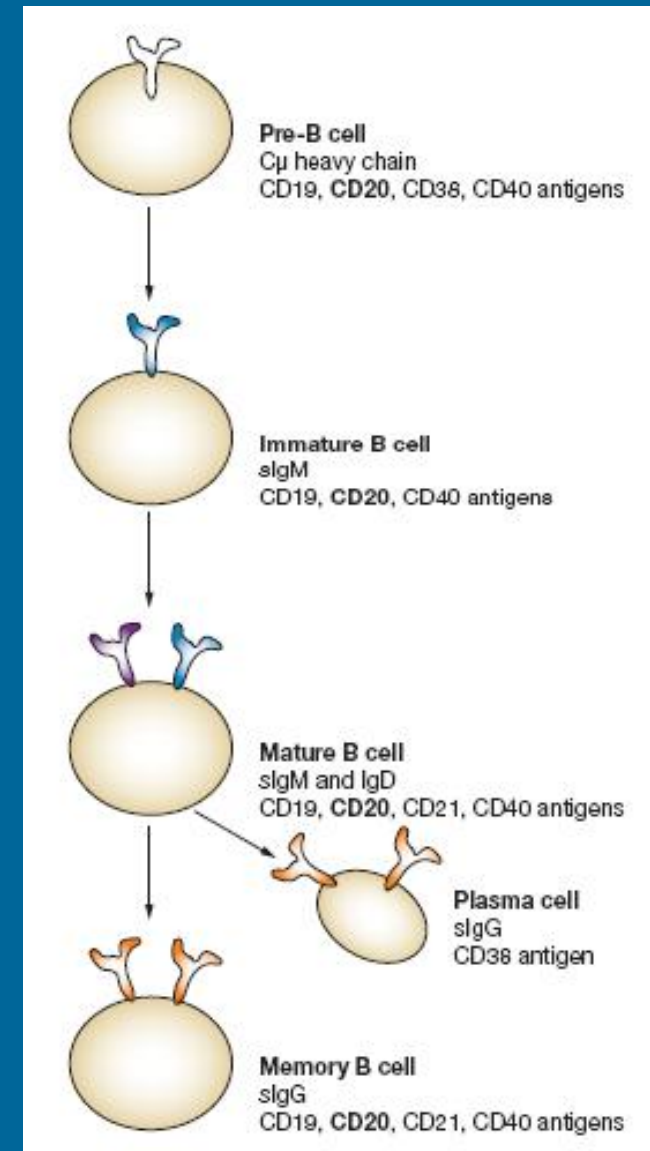
- Recommandations actuelles :
 - PP avec échange albumine / PFC
 - Methylprednisolone die X 3 puis prednisone ad rémission sevrage graduel sur 6 mois
 - Cyclophosphamide die x 2-3 mois
 - Réponse insatisfaisante : azathioprine die x 6-9 mois

TX AVEC RITUXIMAB

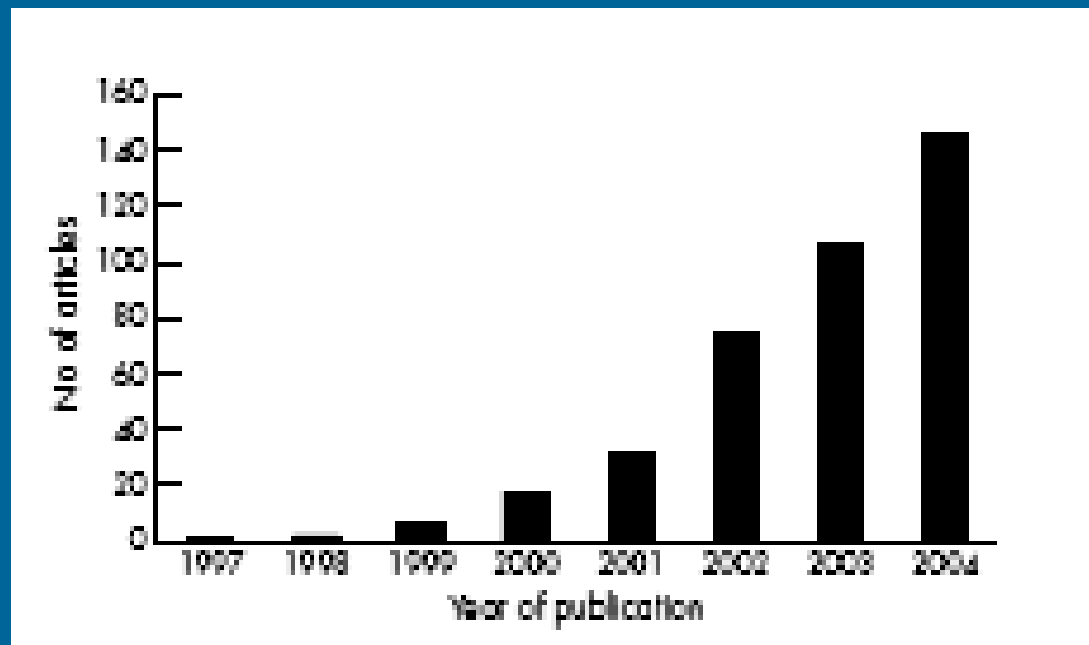
- ♀ 73 ans
 - ❑ Hémoptysies, anti-GBM 108
 - ❑ Fct rénale non décrite
 - ❑ Tx PP + Pred + Cyclophosphamide = RC 1 an
 - ❑ Récidive hémoptysies
 - ❑ Rituximab 375mg/m² x 6 sem
 - ❑ Avec azathioprine : tjrs en rémission ad 10 mois

RITUXIMAB

- Anti-CD20
 - Monoclonal et chimérique
 - Lyse par $FcR\gamma$ (ADCC)
 - Lyse par complément
 - Apoptose
 - Stimulation $FcR\gamma IIB$
 - Déplétion B N périphériques
 - Retour niveaux N en 6 à 9 mois
 - Développé initialement LNH



LITTÉRATURE RITUXIMAB ET MALADIES AUTO-IMMUNES



EFFETS SECONDAIRES RITUXIMAB

- Administration
 - Bradycardie, hypoTA, bronchospasme, frissons, angioedème
- Infectieuses
 - IVRS, herpès zoster, influenza

HISOIRE CLINIQUE (suite) : CONVULSIONS

- 2005/11/18
 - Afébrile, Labos sp, E/O N et CT cérébral N
 - RMN cérébrale
 - lésion irrégulière, mal définie 3 x 1,5 cm région temporale G
 - Dx radiologique : inflammatoire vs tumoral ?
 - EEG N
- 2005/02/20
 - RMN cérébrale : régression complète de la lésion
- Dx neurologique
 - Vasculite du SNC associée à Mx Goodpasture*
 - Effet 2aire Rituximab? Non décrit

RITUXIMAB
ET
MALADIES RÉNALES

GNMP I, CRYOGLOBULINÉMIE

- Association fréquente avec hépatite C
- Caractéristiques
 - Complexes immuns IgM (FR) et IgG polyclonaux
 - 10% cryoglobulinémies mixtes progressent → LNH

GNMP I, CRYOGLOBULINÉMIE

- Populations avec bénéfices :
 - HCV avec échec IFN- α \geq 1 an *
 - \downarrow cryo sériques sans chang fct rénale significative
 - Mais \downarrow manifestations extra-rénales...
 - HCV avec échec stéroïdes ou cyclophosphamide
 - \downarrow protéinurie (4,5-0,1g/24h)
 - \downarrow creat (1,4-0,6mg/dL)**
 - Réversibilité de dépendance à dialyse ***
 - De novo post greffe rénale***
 - \downarrow protéinurie, creat et cryoglobulines

* Blood 2003, 2005

** Nephrol Dial Transplant 2004, *** Am J Kid Dis 2004

**** Transpl 2005

GNMP I, CRYOGLOBULINÉMIE

- Populations avec bénéfices (suite) :
 - Tx 1^{ière} ligne sans stéroïdes
 - ↓ protéinurie (2,3 à 0,97mg/dL)
 - ↑ TFG (22,7 à 53,8 ml/min)
 - Modifications histologiques
 - Tx rechute avec 2^{ième} cycle de 4 sem
 - Rémission ad 24 mois ensuite
 - Effet épargnant sur stéroïdes *

GN LUPIQUE

- Caractéristiques
 - Production d'auto-anticorps*
 - >60% avec GN lupique ont anti-DNA +**
 - Hyperactivité des cellules B*
 - Cryoglobulinémie mixte parfois associée LED**
- En combinaison avec prednisone***
 - 4/10 rémissions complètes à 1 an
 - 3/10 rémissions partielles à 1 an
 - ↓ 50% Créat + albumine + protéinurie
- Amélioration histologique****

•*Nat Immunol 2001, **Brenner and Rector 2004

•*** Arthritis Rheum 2005

•**** Scan J Rheumatol 2004

GN MEMBRANEUSE IDIOPATHIQUE

- Caractéristiques :
 - Dépôts subépithéliaux IgG sur membrane basale glomérulaire*
 - Infiltrats CD20+**
- Bénéfices
 - ↓ significative protéinurie
 - Ø chang fct rénale significatif
 - Amélioration AHAI associée avec Tx prolongé

•* J Nephrol 2005

•** Lancet 2002

GSFS (pédiatrie)

- Syndrome néphrotique dépendant des stéroïdes*
 - 35 récurrences en 15 ans (Cyclophos, CsA, FK, Pred)
 - Tx Rituximab x 4 , Tx entretien CsA
 - Ø de récurrence de protéinurie d'ordre néphrotique
 - Rémission PTI concomitant

- GSFS récidivante post greffe**
 - PTLD associé
 - ↓ immunosuppression puis au Rituximab x 4
 - Résolution PTLD et protéinurie ad 3 ans suivi

* Pediat Nephrol 2004

** Pediat Nephrol 2005

GRANULOMATOSE DE WEGENER

- Caractéristiques
 - >90% avec Mx active ont C-ANCA +*
- 1 patient avec réponse clinique HMR
- Controversé**

•*Uptodate 14,1

•**Nat Clin Pract Neph 2006

AUTRES APPLICATIONS

- PTT
- Résistance à EPO 2aire Ac anti-EPO
- Greffe rénale
 - Désensibilisation pré-greffe
 - Rejet cellulaire et humoral
 - ↓ PTLD

•* Am J Hematol 2002, Br J Haematol 2004

•** Am J Kid Dis 2004

•*** Nat Clin Pract Neph 2006

AUTRES AVENUES POSSIBLES...

- Syndrome Goodpasture...
 - Purpura Henoch-Schönlein
 - Vasculites
 - GN Post-streptococcique
 - GN impliquant des anticorps et avec intolérance ou résistance au tx
-

CONCLUSIONS

- Rituximab utilisé dans une variété de maladies rénales avec succès anecdotiques
- Besoin d'études structurées
- Dosage idéal ?
- Combinaisons thérapeutiques ?
- Récidive ? Nouveau cycle ?
- Effets secondaires au long terme

RESTONS VIGILANTS...



RÉFÉRENCES

- Arzoo K et al. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) *Ann Rheu Dis* 2002; 61:922-924.
- Basse et al. Rituximab Therapy for de novo mixed cryoglobulinemia in Renal Transplant Patients. *Transplantation* 2005/12/15; 80,11:1560-1564.
- Benz K et al. Change of the course of steroid-dependant nephritic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004; 16:794-797.
- Chemnitz J et al. Successful treatment of severe TPP with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol* 2002; 71:105-108.
- Cohen C.D. et al. CD20+ infiltrats in human membranous glomerulonephritis. *J Nephrol* 2005;18:328-333.
- Eisenberg R. Update on Rituximab. *Ann Rheum Dis* 2005;65:55-57.
- Ghijsels E. Anti-CD20 monoclonal antibody treatment for hepatitis C negative therapy resistant essential mixed cryoglobulinemia with renal and cardiac failure. *Am J Kidney Dis* 2004/05;43(5):e34-8.
- Gittins N et al. Cerebral vasculitis in a teenager with Goodpasture syndrome. *Nephrol Dial Transp* 2004; 19,12:3168-3171.
- Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol* 2001;2:764-6.
- Mandreoli M et al. Successful resumption of epoetin alfa after rituximab treatment in a patient with pure red cell aplasia. 2004. *Am J Kid Dis* 44:757-761.
- Nozu K et al. Rituximab treatment for PTLD induces complete remission of recurrent nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1660-1663.
- Quartuccio L et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology* 2006/01/17, epub ahead of print.
- Remuzzi G. et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy glomerulonephritis. *J Nephrol* 18 :328-333.
- Roccatello D. et al. Long term effets of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:3054-3061.
- Rosi et al. Anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of refractory autoimmune haemolytic anaemia associated with idiopathic membranous nephropathy. *Rheumatology (Oxford)* 2005/03;44(3):403-405.
- Salama A.D. et Pusey C. D. Drug Insight : rituximab in renal disease and transplantation. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2005/08/22;2,4:221-230.
- Sansonno D et al. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an Anti-CD20. *Blood*, 2003/05/15, 101,10:3818-3826.
- Sfrikakis PP et al. 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* 52:501-513.
- vanVollenhoven RF et al. Biopsy-verified response of severe lupus nephritis to treatment with rituximab plus cyclophosphamide after biopsy-documented failure to respond to cyclophosphamide alone. *Scand J Rheumatol* 2004; 33(6):423-427.
- Uptodate 14,1
- Yomtovian R. et al. Rituximab for chronic recurring TPP: a case report and review of the literature. *Br. J Hematol*, 2004, 124:787-795.
- Zaja F. et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003/05/15, 101,10:3827-3834.