



Les Jeunes et Étudiants en Néphrologie Pédiatrique (JENP) ont lu pour vous. Veille bibliographique Décembre 2023

Long-term outcomes with rituximab as add-on therapy in severe childhood-onset lupus nephritis

Eugene Yu-hin Chan^{1,2} . Sze-wa Wong¹ . Fiona Fung-yee Lai¹ . Tsz-wai Ho¹ . Pak-chiu Tong¹ . Wai-ming Lai¹ .
Alison Lap-tak Ma^{1,2} . Desmond Yat-hin Yap^{1,3}
Pediatric Nephrology (2023) 38:4001–4011
<https://doi.org/10.1007/s00467-023-06025-6>

Résumé par : Dr Mathilde GRAPIN (néphropédiatre, Necker Enfants Malades)

Évaluation à long terme du rituximab comme traitement d'appoint dans la néphropathie lupique sévère de l'enfance

Introduction

L'atteinte rénale dans le lupus érythémateux disséminé de l'enfant a une incidence cumulée de 35.6%. Alors que l'évolution de ses patients a été transformée avec l'utilisation de traitements immunosuppresseurs, la réponse aux traitements de l'atteinte rénale a atteint un plateau depuis 20 ans. Le Rituximab (anti-CD20) a montré des résultats prometteurs chez les patients avec un lupus infantile dans des études rétrospectives. Afin d'établir le rôle du Rituximab chez les patients avec une néphropathie lupique juvénile, les auteurs reportent l'efficacité à long terme et la sécurité d'un traitement d'appoint par Rituximab, chez des patients résistants aux traitements immunosuppresseurs standards.

Méthode

Étude monocentrique rétrospective dans le service de Néphrologie pédiatrique de l'hôpital pour enfant de Hong Kong.

Critères d'inclusion : enfants ayant eu une biopsie confirmant le diagnostic de néphropathie lupique avant l'âge de 18 ans entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2021 et ayant reçu un traitement d'appoint par Rituximab. Exclusion des patients avec diagnostic alternatif (overlap syndrome).

Thérapie initiale : hautes doses de corticoïdes +/- bolus en association avec de la cyclophosphamide (protocole NIH 0.5-1g/m²/mois pendant 6 mois ou Euro-Lupus 500mg/15j pendant 3 mois) ou du mycophénolate mofétil (MMF) (1200 mg/m²/j).

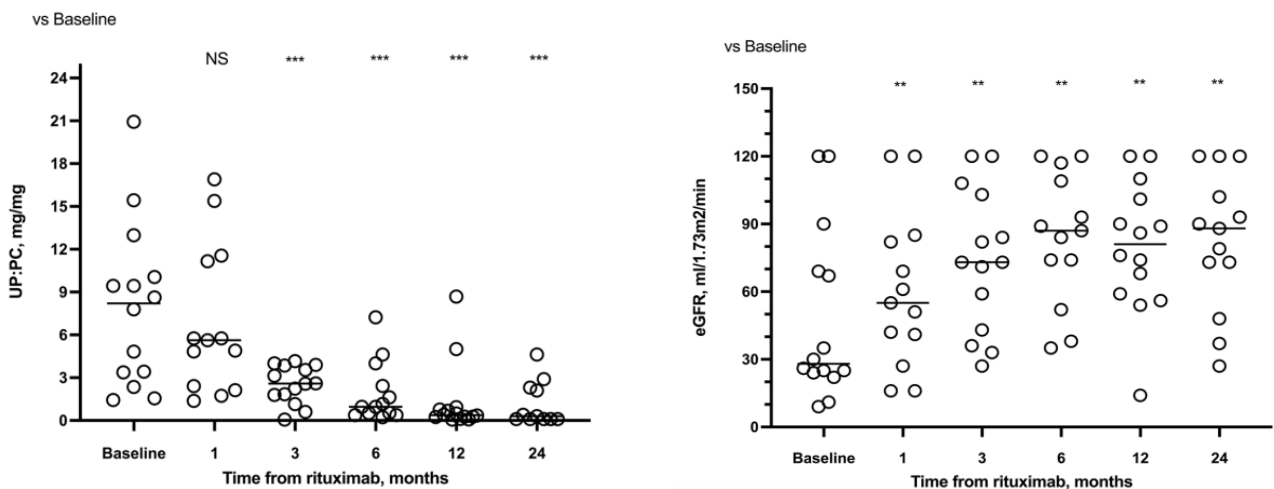
Thérapie de maintenance : doses faibles de corticoïdes et MMF (600-1200 mg/m²/j) ou azathioprine (1.5-2 mg/kg/j). Le rituximab était utilisé comme thérapie d'appoint en cas de menace d'organes vitaux.

L'objectif principal était la rémission à 3, 6, 12 et 24 mois post-rituximab. La rémission complète était définie par un rapport protéinurie/créatininurie <0.5mg/mg et la rémission partielle par une diminution du rapport ≥50% et une valeur absolue < 3 mg/mg. L'objectif secondaire était l'obtention d'une déplétion B, les complications post rituximab, le taux de rechute, la survenue d'une insuffisance rénale chronique et le décès.



Résultats

Au total 140 patients avec lupus infantile ont été identifiés, dont 100 avec une biopsie prouvant la néphropathie lupique. 14 d'entre eux ont reçu un traitement d'appoint par Rituximab. L'âge médian au diagnostic de lupus était de 14.5 ans (9.8-16) avec un diagnostic de néphropathie lupique à 15.6 ans (12.8-17.3). En traitement d'induction la majorité des patients avaient reçu du cyclophosphamide (8/14), 2 patients avaient du MMF et 4 patients avaient une trithérapie (MMF, corticoïdes et inhibiteur de calcineurine). Avant l'administration de Rituximab, la fonction rénale médiane était de 28 ml/min/1.73m² et 3 patients étaient en dialyse. Les taux de rémission complète/partielle à 3-6-12 et 24 mois post Rituximab étaient : 7.1%/28.6%, 28.6%/42.8%, 64.2%/21.4% et 69.2%/15.3% respectivement. Le rapport protéinurie/créatininurie était significativement plus bas dès 3 mois post Rituximab et la fonction rénale était significativement plus haute dès 1 mois post Rituximab (cf figure).



Le rituximab était bien toléré. Il n'y a pas eu de réaction aiguë significative lors de la perfusion. L'effet secondaire le plus fréquent était la lymphopénie (95%). L'hypogammaglobulinémie était observée chez 45% des patients traités, seulement 2 patients ont reçu une supplémentation par immunoglobuline IV. Il y a eu 5 épisodes d'infection chez 4 patients au total (1 neutropénie fébrile, 2 fièvres nues et 2 gastroentérites à Salmonelle et Campylobacter). Toutes les infections ont bien répondu aux antibiotiques.

Discussion

Le traitement d'appoint par Rituximab est une vraie arme thérapeutique de sauvetage pour les patients avec une néphropathie lupique infantile sévère ne répondant pas aux traitements standards.

Le traitement par Rituximab a permis une amélioration de la protéinurie et de la fonction rénale. Dans cette étude le taux de rémission est supérieur aux autres cohortes pédiatriques ce qui confirme l'augmentation de la réponse chez les patients originaires d'Asie. La majorité des patients qui ont répondu l'ont fait avant 12 mois ce qui implique qu'il faut considérer d'autres traitements immunosuppresseurs en l'absence de rémission à 12 mois après l'introduction du Rituximab.

Bien que l'infection soit la cause la plus importante de décès chez les patients avec un lupus et qu'elle représentait l'effet secondaire le plus élevé, toutes les infections ont été contrôlées par antibiotiques et n'ont pas entraîné de mortalité.



Les – de l'étude :

- Étude monocentrique
- Effectif de petite taille et surtout peu d'atteinte rénale, pas d'analyse en sous-groupe en fonction du type d'histologie
- Pas de groupe contrôle
- Traitement par Rituximab non protocolisé

Les + de l'étude :

- Analyse en condition de vie réelle : traitement d'induction puis d'entretien
- Analyse à court et à long terme
- Longue durée de suivi

Référence PubMed

- 1- Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, Cook HT, Fervenza FC, Gibson KL, Glassock RJ (2021) KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int Suppl* 100:S1–S276
- 2- Gilbert M, Goilav B, Hsu JJ, Nietert PJ, Meidan E, Chua A, Ardoin SP, Wenderfer SE, von Scheven E, Ruth NM, Pediatric Nephrology and Rheumatology Collaborative Group, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, and the American Society for Pediatric Nephrology (2021) Differences in rituximab use between pediatric rheumatologists and nephrologists for the treatment of refractory lupus nephritis and renal flare in childhood-onset SLE. *Pediatr Rheumatol Online* 19:137
- 3- Hogan J, Godron A, Baudouin V, Kwon T, Harambat J, Deschênes G, Niel O (2018) Combination therapy of rituximab and mycophenolate mofetil in childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 33:111–116