

**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTES DE MEDECINE**

---

ANNEE 2013

2013 TOU3 1575

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Anne Laure HEBRAL**

le 17 octobre 2013

**UTILISATION DU RITUXIMAB DANS LE SYNDROME NEPHROTIQUE**  
**A LESIONS GLOMERULAIRES MINIMES DE L'ADULTE**

Directeur de thèse : Dr Stanislas FAGUER

**JURY**

Président : Mr le Professeur Dominique CHAUVEAU  
1er assesseur : Mr le Professeur Lionel ROSTAING  
2ème assesseur : Mr le Professeur Jacques POURRAT  
3ème assesseur : Mr le Docteur Stanislas FAGUER  
Suppléant : Me le Docteur Joëlle GUITARD



**UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTES DE MEDECINE**

---

ANNEE 2013

2013 TOU3 1575

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Anne Laure HEBRAL**

le 17 octobre 2013

**UTILISATION DU RITUXIMAB DANS LE SYNDROME NEPHROTIQUE**  
**A LESIONS GLOMERULAIRES MINIMES DE L'ADULTE**

Directeur de thèse : Dr Stanislas FAGUER

**JURY**

Président : Mr le Professeur Dominique CHAUVEAU  
1er assesseur : Mr le Professeur Lionel ROSTAING  
2ème assesseur : Mr le Professeur Jacques POURRAT  
3ème assesseur : Mr le Docteur Stanislas FAGUER  
Suppléant : Me le Docteur Joëlle GUITARD





**TABLEAU du PERSONNEL HU  
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> septembre 2012**

**Professeurs honoraires**

|                      |                     |                              |                   |
|----------------------|---------------------|------------------------------|-------------------|
| Doyen Honoraire      | M. LAZORTES G.      | Professeur Honoraire         | M. PONTONNIER     |
| Doyen Honoraire      | M. PUEL P.          | Professeur Honoraire         | M. CARTON         |
| Doyen Honoraire      | M. GUIRAUD-CHAUMEIL | Professeur Honoraire         | Mme PUEL J.       |
| Doyen Honoraire      | M. LAZORTES Y.      | Professeur Honoraire         | M. GOUZI          |
| Doyen Honoraire      | M. CHAP H.          | Professeur Honoraire associé | M. DUTAU          |
| Professeur Honoraire | M. COMMANAY         | Professeur Honoraire         | M. PONTONNIER     |
| Professeur Honoraire | M. CLAUX            | Professeur Honoraire         | M. PASCAL         |
| Professeur Honoraire | M. ESCHAPASSE       | Professeur Honoraire         | M. MURAT          |
| Professeur Honoraire | Mme ENJALBERT       | Professeur Honoraire         | M. SALVADOR M.    |
| Professeur Honoraire | M. GAYRAL           | Professeur Honoraire         | M. SOLEILHAVOUP   |
| Professeur Honoraire | M. PASQUIE          | Professeur Honoraire         | M. BONEU          |
| Professeur Honoraire | M. RIBAUT           | Professeur Honoraire         | M. BAYARD         |
| Professeur Honoraire | M. SARRASIN         | Professeur Honoraire         | M. LEOPHONTE      |
| Professeur Honoraire | M. GAY              | Professeur Honoraire         | M. FABIÉ          |
| Professeur Honoraire | M. ARLET J.         | Professeur Honoraire         | M. BARTHE         |
| Professeur Honoraire | M. RIBET            | Professeur Honoraire         | M. CABARROT       |
| Professeur Honoraire | M. MONROZIES        | Professeur Honoraire         | M. GHISOLFI       |
| Professeur Honoraire | M. MIGUERES         | Professeur Honoraire         | M. DUFFAUT        |
| Professeur Honoraire | M. DALOUS           | Professeur Honoraire         | M. ESCAT          |
| Professeur Honoraire | M. DUPRE            | Professeur Honoraire         | M. ESCANDE        |
| Professeur Honoraire | M. FABRE J.         | Professeur Honoraire         | M. SARRAMON       |
| Professeur Honoraire | M. FEDOU            | Professeur Honoraire         | M. CARATERO       |
| Professeur Honoraire | M. LARENG           | Professeur Honoraire         | M. CONTÉ          |
| Professeur Honoraire | M. DUCOS            | Professeur Honoraire         | M. ALBAREDE       |
| Professeur Honoraire | M. GALINIER         | Professeur Honoraire         | M. PRIS           |
| Professeur Honoraire | M. LACOMME          | Professeur Honoraire         | M. CATHALA        |
| Professeur Honoraire | M. BASTIDE          | Professeur Honoraire         | M. BAZEX          |
| Professeur Honoraire | M. COTONAT          | Professeur Honoraire         | M. ADER           |
| Professeur Honoraire | M. DAVID            | Professeur Honoraire         | M. VIRENQUE       |
| Professeur Honoraire | Mme DIDIER          | Professeur Honoraire         | M. CARLES         |
| Professeur Honoraire | M. GAUBERT          | Professeur Honoraire         | M. LOUVET         |
| Professeur Honoraire | M. GUILHEM          | Professeur Honoraire         | M. BONAFÉ         |
| Professeur Honoraire | Mme LARENG M.B.     | Professeur Honoraire         | M. VAYSSE         |
| Professeur Honoraire | M. BES              | Professeur Honoraire         | M. ESQUERRE       |
| Professeur Honoraire | M. BERNADET         | Professeur Honoraire         | M. GUITARD        |
| Professeur Honoraire | M. GARRIGUES        | Professeur Honoraire         | M. LAZORTES F.    |
| Professeur Honoraire | M. REGNIER          | Professeur Honoraire         | M. ROQUE-LATRILLE |
| Professeur Honoraire | M. COMBELLES        | Professeur Honoraire         | M. CERENE         |
| Professeur Honoraire | M. REGIS            | Professeur Honoraire         | M. FOURNIAL       |
| Professeur Honoraire | M. ARBUS            | Professeur Honoraire         | M. HOFF           |
| Professeur Honoraire | M. LARROUY          | Professeur Honoraire         | M. REME           |
| Professeur Honoraire | M. PUJOL            | Professeur Honoraire         | M. FAUVEL         |
| Professeur Honoraire | M. ROCHICCIOLI      | Professeur Honoraire         | M. BOCCALON       |
| Professeur Honoraire | M. RUMEAU           | Professeur Honoraire         | M. FREXINOS       |
| Professeur Honoraire | M. PAGES            | Professeur Honoraire         | M. CARRIERE       |
| Professeur Honoraire | M. BESOMBES         | Professeur Honoraire         | M. MANSAT M.      |
| Professeur Honoraire | M. GUIRAUD          | Professeur Honoraire         | M. ROLLAND        |
| Professeur Honoraire | M. SUC              | Professeur Honoraire         | M. THOUVENOT      |
| Professeur Honoraire | M. VALDIGUIE        | Professeur Honoraire         | M. CAHUZAC        |
| Professeur Honoraire | M. COSTAGLIOLA      | Professeur Honoraire         | M. DELSOL         |
| Professeur Honoraire | M. BOUNHOURE        | Professeur Honoraire         | Mme ARLET         |

**Professeurs émérites**

|                         |                             |
|-------------------------|-----------------------------|
| Professeur GHISOLFI     | Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL |
| Professeur LARROUY      | Professeur COSTAGLIOLA      |
| Professeur ALBAREDE     | Professeur L. LARENG        |
| Professeur CONTÉ        | Professeur JL. ADER         |
| Professeur MURAT        | Professeur Y. LAZORTES      |
| Professeur MANELFE      | Professeur H. DABERNAT      |
| Professeur LOUVET       | Professeur F. JOFFRE        |
| Professeur SOLEILHAVOUP | Professeur B. BONEU         |
| Professeur SARRAMON     | Professeur J. CORBERAND     |
| Professeur CARATERO     | Professeur JM. FAUVEL       |

**P.U. - P.H.**  
 Classe Exceptionnelle et 1ère classe

**P.U. - P.H.**  
 2ème classe

|                          |  |                    |                                   |
|--------------------------|--|--------------------|-----------------------------------|
| M. ADOUE D.              | Médecine Interne, Gériatrie              | Mme BEYNE-RAUZY O. | Médecine Interne                  |
| M. AMAR J.               | Thérapeutique                            | M. BIRMES Philippe | Psychiatrie                       |
| M. ARNE J.L. (C.E)       | Ophthalmologie                           | M. BRASSAT D.      | Neurologie                        |
| M. ATTAL M. (C.E)        | Hématologie                              | M. BUREAU Ch       | Hépatogastro-entéro               |
| M. AVET-LOISEAU H.       | Hématologie                              | M. CALVAS P.       | Génétique                         |
| M. BLANCHER A.           | Immunologie (option Biologique)          | M. CARRERE N.      | Chirurgie Générale                |
| M. BONNEVIALLE P.        | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie. | Mme CASPER Ch.     | Pédiatrie                         |
| M. BOSSAVY J.P.          | Chirurgie Vasculaire                     | M. CHAIX Y.        | Pédiatrie                         |
| M. BROUSSET P. (C.E)     | Anatomie Pathologique                    | M. COGNARD C.      | Neuroradiologie                   |
| M. BUGAT R. (C.E)        | Cancérologie                             | M. FOURCADE O.     | Anesthésiologie                   |
| M. CARRIE D.             | Cardiologie                              | M. FOURNIE B.      | Rhumatologie                      |
| M. CHAP H. (C.E)         | Biochimie                                | M. FOURNIÉ P.      | Ophthalmologie                    |
| M. CHAUVEAU D.           | Néphrologie                              | M. GEERAERTS T.    | Anesthésiologie - réanimation     |
| M. CHOLLET F. (C.E)      | Neurologie                               | Mme GENESTAL M.    | Réanimation Médicale              |
| M. CLANET M. (C.E)       | Neurologie                               | Mme LAMANT L.      | Anatomie Pathologique             |
| M. DAHAN M. (C.E)        | Chirurgie Thoracique et Cardiaque        | M. LAROCHE M.      | Rhumatologie                      |
| M. DALY-SCHVEITZER N.    | Cancérologie                             | M. LAUWERS F.      | Anatomie                          |
| M. DEGUINE O.            | O. R. L.                                 | M. LEOBON B.       | Chirurgie Thoracique et Cardiaque |
| M. DUCOMMUN B.           | Cancérologie                             | M. MANSAT P.       | Chirurgie Orthopédique            |
| M. FERRIERES J.          | Epidémiologie, Santé Publique            | M. MAZIERES J.     | Pneumologie                       |
| M. FRAYSSE B. (C.E)      | O.R.L.                                   | M. MOLINIER L.     | Epidémiologie, Santé Publique     |
| M. IZOPET J.             | Bactériologie-Virologie                  | M. PARANT O.       | Gynécologie Obstétrique           |
| M. LIBLAU R.             | Immunologie                              | M. PARIENTE J.     | Neurologie                        |
| M. LANG T.               | Biostatistique Informatique Médicale     | M. PATHAK A.       | Pharmacologie                     |
| M. LANGIN D.             | Biochimie                                | M. PAUL C.         | Dermatologie                      |
| M. LAUQUE D.             | Médecine Interne                         | M. PAYOUX P.       | Biophysique                       |
| M. MAGNAVAL J.F.         | Parasitologie                            | M. PAYRASTRE B.    | Hématologie                       |
| M. MALAVAUD B.           | Urologie                                 | M. PERON J.M.      | Hépatogastro-entérologie          |
| M. MARCHOU B.            | Maladies Infectieuses                    | M. PORTIER G.      | Chirurgie Digestive               |
| M. MONROZIES X.          | Gynécologie Obstétrique                  | M. RECHER Ch.      | Hématologie                       |
| M. MONTASTRUC J.L. (C.E) | Pharmacologie                            | M. RONCALLI J.     | Cardiologie                       |
| M. MOSCOVICI J.          | Anatomie et Chirurgie Pédiatrique        | M. SANS N.         | Radiologie                        |
| Mme MOYAL E.             | Cancérologie                             | M. SELVES J.       | Anatomie Pathologique             |
| Mme NOURHASHEMI F.       | Gériatrie                                | M. SOL J-Ch.       | Neurochirurgie                    |
| M. OLIVES J.P.           | Pédiatrie                                | Mme WEBER-VIVAT M. | Biologie cellulaire               |
| M. OSWALD E.             | Bactériologie-Virologie                  |                    |                                   |
| M. PARINAUD J.           | Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.       |                    |                                   |
| M. PERRET B. (C.E)       | Biochimie                                |                    |                                   |
| M. POURRAT J.            | Néphrologie                              |                    |                                   |
| M. PRADERE B.            | Chirurgie Générale                       |                    |                                   |
| M. QUERLEU D. (C.E)      | Cancérologie                             |                    |                                   |
| M. RAILHAC J.J. (C.E)    | Radiologie                               |                    |                                   |
| M. RASCOL O.             | Pharmacologie                            |                    |                                   |
| M. RISCHMANN P. (C.E)    | Urologie                                 |                    |                                   |
| M. RIVIERE D.            | Physiologie                              |                    |                                   |
| M. SALES DE GAUZY J.     | Chirurgie Infantile                      |                    |                                   |
| M. SALLES J.P.           | Pédiatrie                                |                    |                                   |
| M. SERRE G. (C.E)        | Biologie Cellulaire                      |                    |                                   |
| M. TELMON N.             | Médecine Légale                          |                    |                                   |
| M. TREMOULET M.          | Neurochirurgie                           |                    |                                   |
| M. VINEL J.P. (C.E)      | Hépatogastro-entérologie                 |                    |                                   |
|                          |  | <b>P.U.</b>        |                                   |
|                          |  | M. OUSTRIC S.      | Médecine Générale                 |

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

|                         |   |
|-------------------------|---|
| M. ABBAL M.             | Immunologie                               |
| M. ALRIC L.             | Médecine Interne                          |
| M. ARLET Ph. (C.E)      | Médecine Interne                          |
| M. ARNAL J.F.           | Physiologie                               |
| Mme BERRY I.            | Biophysique                               |
| M. BOUTAULT F. (C.E)    | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| M. BUSCAIL L.           | Hépatogastro-entérologie                  |
| M. CANTAGREL A.         | Rhumatologie                              |
| M. CARON Ph.            | Endocrinologie                            |
| M. CHAMONTIN B. (C.E)   | Thérapeutique                             |
| M. CHAVOIN J.P. (C.E)   | Chirurgie Plastique et Reconstructive     |
| M. CHIRON Ph.           | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie   |
| Mlle DELISLE M.B. (C.E) | Anatomie Pathologie                       |
| M. DIDIER A.            | Pneumologie                               |
| M. DURAND D. (C.E)      | Néphrologie                               |
| M. ESCOURROU J. (C.E)   | Hépatogastro-entérologie                  |
| M. FOURTANIER G. (C.E)  | Chirurgie Digestive                       |
| M. GALINIER M.          | Cardiologie                               |
| M. GERAUD G.            | Neurologie                                |
| M. GLOCK Y.             | Chirurgie Cardio-Vasculaire               |
| M. GRAND A. (C.E)       | Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention |
| Mme HANAIRE H.          | Endocrinologie                            |
| M. LAGARRIGUE J. (C.E)  | Neurochirurgie                            |
| M. LARRUE V.            | Neurologie                                |
| M. LAURENT G. (C.E)     | Hématologie                               |
| M. LEVADE T.            | Biochimie                                 |
| M. MALECAZE F. (C.E)    | Ophtalmologie                             |
| Mme MARTY N.            | Bactériologie Virologie Hygiène           |
| M. MASSIP P.            | Maladies Infectieuses                     |
| M. MAZIERES B.          | Rhumatologie                              |
| M. PESSEY J.J. (C.E)    | O. R. L.                                  |
| M. PLANTE P.            | Urologie                                  |
| M. PUGET J. (C.E.)      | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie   |
| M. RAYNAUD J-Ph.        | Psychiatrie Infantile                     |
| M. REME J.M.            | Gynécologie-Obstétrique                   |
| M. RITZ P.              | Nutrition                                 |
| M. ROCHE H. (C.E)       | Cancérologie                              |
| M. ROSTAING L.          | Néphrologie                               |
| M. ROUGE D. (C.E)       | Médecine Légale                           |
| M. ROUSSEAU H.          | Radiologie                                |
| M. SALVAYRE R. (C.E)    | Biochimie                                 |
| M. SCHMITT L. (C.E)     | Psychiatrie                               |
| M. SENARD J.M.          | Pharmacologie                             |
| M. SERRANO E.           | O. R. L.                                  |
| M. SOULIE M.            | Urologie                                  |
| M. SUC B.               | Chirurgie Digestive                       |
| Mme TAUBER M.T.         | Pédiatrie                                 |
| M. VELLAS B. (C.E)      | Gériatrie                                 |

**P.U. - P.H.**

2ème classe

|                        |  |
|------------------------|--|
| M. ACCADBLE F.         | Chirurgie Infantile                      |
| M. ACAR Ph.            | Pédiatrie                                |
| Mme ANDRIEU S.         | Epidémiologie                            |
| M. BERRY A.            | Parasitologie                            |
| M. BONNEVILLE F.       | Radiologie                               |
| M. BROUCHET L.         | Chir. Thoracique et cardio-vasculaire    |
| M. BUJAN L.            | Uro-Andrologie                           |
| Mme BURA-RIVIERE A.    | Médecine Vasculaire                      |
| M. CHAYNES P.          | Anatomie                                 |
| M. CHAUFOUR X.         | Chirurgie Vasculaire                     |
| M. CONSTANTIN A.       | Rhumatologie                             |
| M. COURBON             | Biophysique                              |
| Mme COURTADE SAIDI M.  | Histologie Embryologie                   |
| M. DAMBRIN C.          | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire |
| M. DE BOISSESON X.     | Médecine Physique et Réadaptation        |
| M. DECRAMER S.         | Pédiatrie                                |
| M. DELABESSE E.        | Hématologie                              |
| M. DELORD JP.          | Cancérologie                             |
| M. ELBAZ M.            | Cardiologie                              |
| M. GALINIER Ph.        | Chirurgie Infantile                      |
| M. GARRIDO-STÖWHAS I.  | Chirurgie Plastique                      |
| Mme GOMEZ-BROUCHET A.  | Anatomie Pathologique                    |
| M. GOURDY P.           | Endocrinologie                           |
| M. GROLLEAU RAOUX J.L. | Chirurgie plastique                      |
| Mme GUIMBAUD R.        | Cancérologie                             |
| M. KAMAR N.            | Néphrologie                              |
| M. LAFOSSE JM.         | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie  |
| M. LEGUEVAQUE P.       | Chirurgie Générale et Gynécologique      |
| M. MARQUE Ph.          | Médecine Physique et Réadaptation        |
| Mme MAZEREEUW J.       | Dermatologie                             |
| M. MINVILLE V.         | Anesthésiologie Réanimation              |
| M. MUSCARI F.          | Chirurgie Digestive                      |
| M. OTAL Ph.            | Radiologie                               |
| M. ROLLAND Y.          | Gériatrie                                |
| M. ROUX F.E.           | Neurochirurgie                           |
| M. SAILLER L.          | Médecine Interne                         |
| M. SOULAT J.M.         | Médecine du Travail                      |
| M. TACK I.             | Physiologie                              |
| M. VAYSSIERE Ch.       | Gynécologie Obstétrique                  |
| M. VERGEZ S.           | O.R.L.                                   |
| Mme URO-COSTE E.       | Anatomie Pathologique                    |

Professeur Associé de Médecine Générale  
Dr VIDAL M.

Professeur Associé en Soins Palliatifs  
Dr MARMET Th.

Professeur Associé de Médecine du Travail  
Dr NIEZBORALA M.

**M.C.U. - P.H.**

|                       |                                    |
|-----------------------|------------------------------------|
| M. APOIL P. A         | Immunologie                        |
| Mme ARNAUD C.         | Epidémiologie                      |
| M. BIETH E.           | Génétique                          |
| Mme BONGARD V.        | Epidémiologie                      |
| Mme COURBON C.        | Pharmacologie                      |
| Mme CASPAR BAUGUIL S. | Nutrition                          |
| Mme CASSAING S.       | Parasitologie                      |
| Mme CONCINA D.        | Anesthésie-Réanimation             |
| M. CONGY N.           | Immunologie                        |
| M. CORRE J.           | Hématologie                        |
| M. COULAIS Y.         | Biophysique                        |
| Mme DAMASE C.         | Pharmacologie                      |
| Mme de GLISEZENSKY I. | Physiologie                        |
| Mme DELMAS C.         | Bactériologie Virologie Hygiène    |
| Mme DE-MAS V.         | Hématologie                        |
| M. DUBOIS D.          | Bactériologie-Virologie            |
| Mme DUGUET A.M.       | Médecine Légale                    |
| Mme DULY-BOUHANICK B. | Thérapeutique                      |
| M. DUPUI Ph.          | Physiologie                        |
| Mme FAUVEL J.         | Biochimie                          |
| Mme FILLAUX J.        | Parasitologie                      |
| M. GANTET P.          | Biophysique                        |
| Mme GENNERO I.        | Biochimie                          |
| M. HAMDI S.           | Biochimie                          |
| Mme HITZEL A.         | Biophysique                        |
| M. JALBERT F.         | Stomato et Maxillo Faciale         |
| M. KIRZIN S.          | Chirurgie Générale                 |
| Mme LAPEYRE-MESTRE M. | Pharmacologie                      |
| M. LAURENT C.         | Anatomie Pathologique              |
| Mme LE TINNIER A.     | Médecine du Travail                |
| M. LOPEZ R.           | Anatomie                           |
| M. MONTOYA R.         | Physiologie                        |
| Mme MOREAU M.         | Physiologie                        |
| Mme NOGUEIRA M.L.     | Biologie Cellulaire                |
| M. PILLARD F.         | Physiologie                        |
| Mme PRERE M.F.        | Bactériologie Virologie            |
| Mme PUISSANT B.       | Immunologie                        |
| Mme RAGAB J.          | Biochimie                          |
| Mme RAYMOND S.        | Bactériologie Virologie Hygiène    |
| Mme SABOURDY F.       | Biochimie                          |
| Mme SAUNE K.          | Bactériologie Virologie            |
| M. SOLER V.           | Ophtalmologie                      |
| Mme SOMMET A.         | Pharmacologie                      |
| M. TAFANI J.A.        | Biophysique                        |
| Mlle TREMOLLIERES F.  | Biologie du développement          |
| M. TRICOIRE J.L.      | Anatomie et Chirurgie Orthopédique |
| M. VINCENT C.         | Biologie Cellulaire                |

**M.C.U. - P.H.**

|                         |  |
|-------------------------|--|
| Mme ABRAVANEL F.        | Bactério. Virologie Hygiène              |
| Mme ARCHAMBAUD M.       | Bactério. Virologie Hygiène              |
| M. BES J.C.             | Histologie - Embryologie                 |
| M. CAMBUS J.P.          | Hématologie                              |
| Mme CANTERO A.          | Biochimie                                |
| Mme CARFAGNA L.         | Pédiatrie                                |
| Mme CASSOL E.           | Biophysique                              |
| Mme CAUSSE E.           | Biochimie                                |
| M. CHASSAING N          | Génétique                                |
| Mme CLAVE D.            | Bactériologie Virologie                  |
| M. CLAVEL C.            | Biologie Cellulaire                      |
| Mme COLLIN L.           | Cytologie                                |
| M. DEDOUIT F.           | Médecine Légale                          |
| M. DE GRAEVE J.S.       | Biochimie                                |
| M. DELOBEL P.           | Maladies Infectieuses                    |
| M. DELPLA P.A.          | Médecine Légale                          |
| M. EDOUARD T            | Pédiatrie                                |
| Mme ESQUIROL Y.         | Médecine du travail                      |
| Mme ESCOURROU G.        | Anatomie Pathologique                    |
| Mme GALINIER A.         | Nutrition                                |
| Mme GARDETTE V.         | Epidémiologie                            |
| Mme GRARE M.            | Bactériologie Virologie Hygiène          |
| Mme GUILBEAU-FRUGIER C. | Anatomie Pathologique                    |
| M. HUYGHE E.            | Urologie                                 |
| Mme INGUENEAU C.        | Biochimie                                |
| M. LAHARRAGUE P.        | Hématologie                              |
| M. LAPRIE Anne          | Cancérologie                             |
| M. LEANDRI R.           | Biologie du dével. et de la reproduction |
| M. MARCHEIX B.          | Chirurgie Cardio Vasculaire              |
| Mme MAUPAS F.           | Biochimie                                |
| M. MIEUSSET R.          | Biologie du dével. et de la reproduction |
| Mme PERIQUET B.         | Nutrition                                |
| Mme PRADDAUDE F.        | Physiologie                              |
| M. PRADERE J.           | Biophysique                              |
| M. RAMI J.              | Physiologie                              |
| M. RIMAILHO J.          | Anatomie et Chirurgie Générale           |
| M. RONGIERES M.         | Anatomie - Chirurgie orthopédique        |
| M. TKACZUK J.           | Immunologie                              |
| M. VALLET P.            | Physiologie                              |
| Mme VEZZOSI D.          | Endocrinologie                           |
| M. VICTOR G.            | Biophysique                              |
| M. BISMUTH S.           | <b>M.C.U.</b><br>Médecine Générale       |

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr MESTHÉ P.  
Dr STILLMUNKES A.  
Dr BRILLAC Th.  
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.  
Dr BISMUTH M.  
Dr BOYER P.

**A Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Président de thèse

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de présider à notre Jury de thèse.

Vous nous avez accueillies dans votre service, et nous avons su apprécier vos qualités humaines et votre sens clinique.

Vous êtes pour nous un exemple, et nous vous remercions pour l'ensemble des connaissances que vous nous avez fait partager.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

**A Monsieur le Professeur Lionel ROSTAING**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de participer à notre Jury de thèse.

Vous nous avez accompagnés tout au long de notre cursus d'interne. Nous avons su apprécier la disponibilité et l'encadrement dont vous faites preuve à l'égard des étudiants en Néphrologie.

Nous remercions votre dévouement afin d'organiser au mieux l'avenir de la Néphrologie au Centre Hospitalier Universitaire et dans l'ensemble de la région Midi-Pyrénées.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.



**A Monsieur le Professeur Jacques POURRAT**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de participer à notre Jury de thèse.

Nous n'avons malheureusement pas eu l'opportunité de travailler à vos côtés, mais nous avons su profiter de vos connaissances dans le domaine médical et humain lors de nos rencontres.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

**A Monsieur le Docteur Stanislas FAGUER**

Chef de Clinique

Directeur de Thèse

Tu m'as fait un grand honneur en acceptant de participer à mon Jury de thèse.

Tu m'as accompagnée pendant une grande partie de mon internat. Grâce à toi, j'ai acquis la rigueur nécessaire à l'exercice de notre métier, et j'ai appris à aller toujours plus loin dans la démarche médicale.

Tu es à l'initiative de ce travail que j'ai eu grand intérêt à travailler. Tu as su me guider à travers les étapes de sa réalisation.

Je te prie de bien vouloir trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

**A Madame le Docteur Joëlle GUITARD**

Praticien Hospitalier

Tu m'as fait un grand honneur en acceptant de participer à mon Jury de thèse.

A tes côtés, j'ai pu découvrir le monde de la transplantation.

Les recherches que tu as menées sur les LGM m'ont été précieuses pour la réalisation de ce travail. Je te remercie pour toute l'aide que tu as apportée à ma thèse.

Je te prie de bien vouloir trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales rencontrées lors de mon internat :

Le service de **diabétologie**, qui a su me soutenir et me guider lors de mes premiers pas d'interne ;

La **Médecine Interne**, où j'ai découvert des personnes remarquables, par leurs connaissances et leur approche de la médecine et du patient ;

Le service de **Réanimation de Montauban** et à son équipe médicale (Mr Bavard, Mr Grand, Me Chipie et les autres...) qui a su me transmettre le goût de sa spécialité ;

La **Réanimation polyvalente de l'Hôpital Purpan**, pour l'accueil qu'ils m'ont réservé dans le monde de l'Anesthésie-Réanimation, et leur patience à mon égard ;

La **Néphrologie 73 et l'HDJ**, merci à toute l'équipe pour le soutien que vous m'avez apporté dans des moments difficiles. Gardez votre bonne humeur et votre unité.

L'**UTO1**, son équipe formidable, et son fameux Mr Cross...

La **Réanimation néphrologique**, les compétences de son équipe sur le plan professionnel et relationnel sont remarquables et l'animation au sein du service m'ont laissée des souvenirs saisissants, merci pour ces bons moments passés ensemble.

Merci aux **secrétaires**, discrètes mais efficaces et disponibles, ce fut un plaisir de travailler avec vous.

Merci à tous les **médecins de l'équipe de Néphrologie**, avec lesquels j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler : Isabelle Cardeau, Olivier Cointault, Arnaud Del Bello, Laure Esposito, Antoine Huart, Nassim Kamar, Laurence Lavayssière, Pauline Bernadet-Monrozies, Marie Béatrice Nogier, Emilie Pambrun, David Ribes.

Merci à tous les **internes** avec lesquels j'ai partagé cet internat : Gaëlle, Estelle, Julie, Mélodie, Antoine, David, Olivier, Inès, Olivier, Jimmy, Hélène, Lucie, Marie V, Sophie, Jonathan, Sarah, Nicolas, Julia, Agathe, Damien, Rémi, Lionel et Ioan.

Merci à mes parents, pour leur soutien, leur disponibilité et leurs encouragements depuis toujours et tout au long de ces longues études médicales.

Merci à Sylvie, Eric, Ethan et Keith pour l'intérêt que vous manifestez à ma profession.

Merci à Jean-Philippe, Anne-Lise, Maïana, Liam et Mia. Malgré l'éloignement, je pense à vous aujourd'hui.

Merci à Marc, Charlotte et Agathe, pour l'aide et la distraction que vous m'apportez à Toulouse.

Merci à Mamyta, pour être auprès de moi aujourd'hui.

Merci à l'ensemble de mes amis, proches ou éloignés, indispensables une fois sortie de l'hôpital.

# Plan

|   |           |
|---|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                   | <b>2</b>  |
| <b>SYNTHÈSE DE L'ÉTUDE.....</b>                             | <b>14</b> |
| <b>RITUXIMAB USE IN ADULTS MINIMAL CHANGE DISEASE .....</b> | <b>18</b> |
| <b>ANNEXES.....</b>   | <b>32</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>                                  | <b>31</b> |

# Introduction

Un syndrome néphrotique se définit par l'association d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L et d'une protéinurie sélective faite majoritairement d'albumine, et de haut débit (> 3 g/24 heures). Cliniquement, il se complique d'un syndrome œdémateux généralisé avec prise de poids. Ce tableau syndromique peut traduire différentes lésions histologiques : lésions glomérulaires minimales (anciennement néphrose lipoïdique), hyalinose segmentaire et focale (HSF), glomérulonéphrite extra-membraneuse, amylose...

Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (SNLGM) est la première cause de syndrome glomérulaire chez l'enfant. Dans cette classe d'âge, il représente en effet 75% des syndromes néphrotiques (1). A l'âge adulte, la fréquence diminue à 15 à 20% des syndromes néphrotiques (2,3).

Malgré une bonne réponse initiale au traitement par stéroïdes, les rechutes sont fréquentes, avec apparition d'une cortico-dépendance imposant un recours à d'autres traitements immunosuppresseurs dans 20 à 30% des cas (1,4).

### **Anatomo-pathologie**

L'origine de la protéinurie au cours du SNLGM est longtemps restée mystérieuse du fait de l'absence de lésion glomérulaire visible en microscopie optique et de dépôts d'immunoglobuline ou de complément en immunofluorescence. Les tubules proximaux sont le siège d'une résorption abondante d'albumine par l'intermédiaire du complexe membranaire protéique mégaline/cubiline. La présence de gouttelette lipidique de réabsorption dans les tubules proximaux, qui peuvent être le siège de rares dépôts d'IgM et de C3, en est la traduction histologique.

Ce n'est qu'après le développement de la microscopie électronique que les anomalies morphologiques des podocytes ont pu être identifiées, sous la forme de fusion des pédicelles podocytaires, expansions cytoplasmiques des podocytes participant à la composition de la membrane basale glomérulaire, avec disparition de la fente de filtration (Figure 1).



Dans le SNLGM sensible aux traitements, les anomalies podocytaires sont labiles et réversibles sans séquelles lors des phases de rémission. Cette particularité, ainsi que l'absence de fibrose interstielle notable, sous-tendent l'absence d'altération chronique de la fonction rénale.

Chez l'enfant, l'apparition brutale entre 1 et 9 ans d'un syndrome néphrotique pur (sans hématurie, sans insuffisance rénale organique, sans hypertension artérielle), sans antécédents personnel ou familial orientant vers une cause secondaire de syndrome néphrotique, est presque pathognomonique d'un SNLGM.

### **Physiopathologie**

La physiopathologie du SNLGM cortico-sensible reste actuellement mal connue. Elle associe des facteurs locaux podocytaires et des facteurs systémiques immunologiques et non immunologiques.

#### ***Composante podocytaire***

La présence d'un défaut isolé de l'organisation spatiale des podocytes en microscopie électronique suggère que l'anomalie fonctionnelle centrale réside dans la cellule podocytaire. L'étude des formes héréditaires de syndrome néphrotique (majoritairement secondaire à une HSF plus qu'à des lésions glomérulaires minimes) a permis de définir les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la formation et le maintien de la barrière de filtration glomérulaire.

En particulier, le rôle central de la composition, de l'organisation spatiale et de la régulation dynamique du cytosquelette podocytaire a été bien caractérisé (Figure 2). Celui-ci est directement connecté aux protéines composant le diaphragme de fente (*p.ex.* podocine). Ainsi, des mutations touchant les gènes codant pour les protéines formant le cytosquelette (*ACTN4...*), régulant son architecture (*TRCP6...*) ou le diaphragme de fente (podocine, néphrine...) ont été mises en évidence dans des formes héréditaires de syndromes néphrotiques (5).

Au cours du SNLGM, on observe une diminution de l'expression de certains de ces acteurs, comme la podocine (6).

### *Composante systémique immunologique*

Historiquement, plusieurs arguments ont amené à considérer le SNLGM comme une maladie dysimmunitaire secondaire à des anomalies lymphocytaires T (7) :

- Absence de dépôts d'immunoglobuline ou de complément dans les glomérules,
- Efficacité des traitements immunosuppresseurs actifs sur les lymphocytes T (stéroïdes, inhibiteurs des calcineurines),
- Mise en rémission après la rougeole, situation classique d'immunomodulation lymphocytaire T,
- Association à certains thymomes ou lymphomes de Hodgkin.

Des travaux récents montrent d'ailleurs qu'il existe un déficit fonctionnel des lymphocytes T régulateurs lors des poussées de SNLGM (8), induisant une modification du profil cytokiniques (9,10), en particulier une augmentation de la sécrétion d'interleukine 13 (11).

La place exacte des lymphocytes B dans la pathogénie du SNLGM reste mal connue. Il est désormais établi qu'immunité cellulaire et humorale ne doivent pas être séparées en bloc, mais que des interactions (régulatrices ou activatrices) entre lymphocytes B et lymphocytes T interviennent constamment (12,13). Lors des rechutes de SNLGM, Kemper et coll. ont ainsi mis en évidence une augmentation de l'expression du récepteur soluble CD23, molécule liant les IgE et produite par les lymphocytes B activées (13).

Toutefois, le mécanisme moléculaire liant les perturbations immunologiques et les anomalies intra-podocytaires reste mal défini. Récemment, le rôle du facteur c-mip (c-maf-inducing protein), molécule produite par les lymphocytes T, a été approfondi. Ainsi, l'expression de c-mip dans le rein et les tissus lymphoïdes est augmentée en cas d'association d'un lymphome de Hodgkin et d'un SNLGM, alors que ce taux est normal dans les lymphomes de Hodgkin sans syndrome néphrotique (14). Une augmentation de c-mip est également retrouvée dans des glomérulopathies idiopathiques (SNLGM, HSF, néphropathies

membrano-prolifératives), sans hémopathie B associée. C-mip bloque des voies de signalisation intracellulaire (cascades de phosphorylation). Lorsqu'il est exprimé, il empêche la phosphorylation de la néphrine, protéine clé de la jonction podocyte-diaphragme de fente. L'inactivation de la néphrine s'accompagne d'une perturbation du cytosquelette podocytaire, de l'effacement des pédicelles podocytaires et donc d'une altération de la barrière de filtration glomérulaire (15). C-mip pourrait donc être un acteur de l'activation lymphocytaire T anormale, mais également responsable de l'altération du cytosquelette podocytaire observées dans le SNLGM.

### ***Composante systémique non immunologique***

L'hypothèse d'un facteur de perméabilité glomérulaire soluble est étayée par plusieurs données de la littérature :

- Après transplantation d'un rein de donneur souffrant de SNLGM chez un receveur indemne de la maladie, il n'est pas observé de récurrence du syndrome néphrotique chez le receveur (16).
- Le transfert passif d'un sérum de malade souffrant de SNLGM en phase néphrotique chez la souris induit une albuminurie massive avec fusion des pieds des podocytes. Le même transfert utilisant un sérum de patient en rémission n'induit pas d'albuminurie (17,18).

Ce facteur soluble suspecté n'est pas encore identifié, mais plusieurs hypothèses émergent. Chez la souris, la surexpression d'angiopoïétin-like 4 (ANGPTL4) par les podocytes s'accompagne d'une protéinurie de rang néphrotique et de la disparition des processus podocytaires (19). L'ANGPTL4 se lie à la podocine (NPHS2, molécule membranaire localisée dans le diaphragme de fente), et pourrait ainsi jouer un rôle dans la perte de charge de la membrane basale glomérulaire et dans l'apparition de la protéinurie. L'hémopexine est une autre molécule candidate (20,21). Chez le rat, l'augmentation de la concentration d'hémopexine dans le sérum entraîne l'apparition d'une protéinurie avec les lésions anatomo-pathologiques en microscopies optique et électronique identiques à celles observées dans le SNLGM (22). Enfin, on observe habituellement une augmentation du CD80 urinaire lors des rechutes de SNLGM (23), sans savoir si le CD80 urinaire est un facteur causal de la maladie ou un simple marqueur d'activité de celle-ci.

L'expression anormale de ces différentes molécules altérerait le métabolisme de glycosaminoglycanes de la membrane basale glomérulaire, tel l'héparane sulfate, aboutissant à une perte de charge de la barrière de filtration et à la fuite urinaire d'albumine (24,25).

### **Traitements spécifiques du SNLGM**

La corticothérapie reste le traitement de référence du SNLGM. Elle permet d'obtenir une rémission dans plus 85% des cas (1,26). On définit la cortico-résistance par la persistance d'un syndrome néphrotique malgré une corticothérapie à 1 mg/kg/jour pendant 1 mois suivie de 3 bolus intraveineux de méthylprednisolone à 10 mg/kg (enfants), ou par la persistance d'un syndrome néphrotique après 3 mois de corticothérapie à 1 mg/kg/jour (adultes). Une cortico-résistance doit faire évoquer l'apparition de lésions de hyalinose segmentaire et focale.

Malgré une bonne réponse au traitement initial, les rechutes surviennent dans plus de 50% des cas (1), avec apparition d'une cortico-dépendance chez l'enfant dans 10 à 30% des cas. A l'âge adulte, la réponse aux stéroïdes est plus lente (70% de mise en rémission complète après 8 semaines de traitement) (27), et le risque de cortico-résistance ou de cortico-dépendance est majoré (respectivement 15% et 30%).

L'utilisation des stéroïdes est limitée par les nombreux effets secondaires à court et long terme de cette classe thérapeutique. Ainsi, le recours à d'autres immunosuppresseurs s'impose chez 30% des patients à l'âge adulte (4).

Les inhibiteurs des calcineurines (ciclosporine A et tacrolimus) sont classiquement utilisés en première intention dans le SNLGM cortico-dépendant. Leur mécanisme d'action principal repose sur l'inhibition du facteur de transcription NFAT dans les cellules. Dans les lymphocytes T stimulés par une cellule présentatrice d'antigène (1<sup>er</sup> signal de stimulation), NFAT migre vers le noyau et induit entre autre l'expression des gènes codant pour l'interleukine-2 et le récepteur à l'interleukine-2 (3<sup>ème</sup> signal). Ils ont également un effet hémodynamique rénal, avec vasoconstriction de l'artériole afférente et vasodilatation de l'artériole efférente, permettant de diminuer le débit de la protéinurie. La ciclosporine A

(CsA) a de plus un effet direct sur le cytosquelette podocytaire : la synaptopodine, molécule associée aux filaments d'actine du cytosquelette, peut être dégradée via sa déphosphorylation par les calcineurines. La diminution de la synaptopodine entraîne l'apparition d'une protéinurie. La CsA bloque la déphosphorylation de la synaptopodine par les calcineurines, permettant une stabilisation du cytosquelette des podocytes, et pourrait donc avoir un effet anti-protéinurique propre via une action directe sur le podocyte (28). Cet effet n'a pas encore été mis en évidence lors de l'utilisation du tacrolimus.

La CsA permet l'obtention d'une rémission prolongée chez 60% à 80% des patients (4,29). Néanmoins, ce traitement expose à des complications à long terme, imposant l'arrêt de cette classe thérapeutique : néphrotoxicité (même en l'absence de surdosage (30)), diabète, hypertension artérielle, hypertrichose, hypertrophie gingivale.

Plus récemment, le tacrolimus a également montré son efficacité dans les syndromes néphrotiques, à visée d'épargne cortisonique (31,32).

Les agents alkylants, en particulier le cyclophosphamide et le chloraminophène, représentent une autre option thérapeutique. Ils sont aussi efficaces que la CsA pour le maintien de la rémission du SNLGM (29). Ils exposent néanmoins à une myélotoxicité, une gonadotoxicité et un risque infectieux non négligeable, imposant une utilisation limitée dans le temps, en particulier chez l'enfant. Chez l'adulte, ce traitement n'est habituellement pas retenu.

Plusieurs études suggèrent que le mycophénolate mofétil (MMF), en association avec de faibles doses de stéroïdes pourrait être utile dans la prise en charge du SNLGM cortico-dépendant (33). En revanche, les rechutes sont fréquentes à l'arrêt du traitement. Un PHRC national teste actuellement la place du MMF dans le traitement du SNLGM à l'âge adulte à visée d'épargne cortisonique (Protocole MSN, clinical trial n°01197040).

Chez l'enfant, le lévamisole peut également être utilisé. Il s'agit d'un antihelminthique dont le mécanisme d'action dans le SNLGM est mal connu. Son utilisation dans le SNLGM cortico-dépendant permet un arrêt des stéroïdes dans 42% des cas (34). Ses

effets secondaires, en particulier le risque d'agranulocytose, ont conduit de nombreux pays à ne plus utiliser ce traitement.

Le taux de rechute, en particulier dans les formes pédiatriques, transforme habituellement une maladie cortico-sensible mais cortico-dépendante en une maladie dépendante à une autre molécule. Malgré un effet certain de ces différents traitements, le développement de nouvelles thérapeutiques, permettant une rémission à long terme avec des effets secondaires néphrologiques et métaboliques limités, est un axe de recherche majeur dans le SNLGM.

### **Rationnel à l'utilisation du Rituximab au cours des SNLGM**

Le CD20 est une molécule de surface portée par les lymphocytes B à tous les stades de maturation, excepté le premier et le dernier stade. Il est exprimé dans les stades de différenciation allant du lymphocyte pré-B jusqu'au lymphocyte B mémoire. Il n'est pas exprimé à la surface des plasmocytes. La fonction exacte du CD20 est mal connue. Il est probablement impliqué dans la régulation des flux calciques à travers la membrane cytoplasmique des cellules B et pourrait intervenir dans la régulation de leur prolifération (35).

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique ayant pour cible le CD20. Le fragment Fab du Rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs des récepteurs Fc $\gamma$  de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK. Le Rituximab, en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B induit une mort cellulaire par apoptose via l'activation des caspases. Il est administré par voie intraveineuse, et induit une déplétion des lymphocytes B circulants marquée 24 à 48 heures après la première perfusion. La déplétion lymphocytaire B se maintient habituellement 6 à 9 mois après la fin du traitement (36). L'impact du Rituximab sur les lymphocytes contenus dans les organes lymphoïdes secondaires est moindre (37).

Il existe de nombreuses interactions entre les lymphocytes B et T. Ainsi, la déplétion des lymphocytes B retentit sur l'immunité cellulaire, avec entre autre une diminution du nombre de lymphocytes T et de leur prolifération (38,39), la modification des sous-ensembles de lymphocytes T (40) et l'inhibition de l'activation des lymphocytes T (41). De ce fait, bien que le Rituximab cible directement les lymphocytes B ("immunité humorale"), il peut également avoir un impact sur les lymphocytes T ("immunité cellulaire").

Le Rituximab a été développé au début des années 1990, et mis sur le marché en 1998 dans le traitement des hémopathies lymphoïdes B (42) : lymphomes malins non hodgkiniens (plus particulièrement les lymphomes B diffus à grandes cellules, les lymphomes folliculaires et les lymphomes du manteau) et les leucémies lymphoïdes chroniques.

Son utilisation dans les maladies auto-immunes résistantes aux thérapies conventionnelles s'est largement développée depuis le début des années 2000, en particuliers dans la polyarthrite rhumatoïde (43), le lupus érythémateux systémique (44,45), le purpura thrombotique thrombocytopénique (46) et les vascularites à ANCA (47,48). Le rationnel de cette utilisation dans les maladies auto-immunes repose sur :

- l'existence de dépôts immuns (complément et anticorps) au cours d'une grande variété de ces maladies dont l'exemple typique est la néphropathie lupique
- la présence d'anticorps ayant une spécificité antigénique bien définie et un rôle pathogène étayé par des données expérimentales et cliniques

L'équipe de Fornoni a récemment mis en évidence un effet direct du Rituximab sur le cytosquelette actinique des podocytes (49). En effet, il augmente l'expression de la protéine sphingomyelin phosphodiesterase acid-like 3b (SMPDL-3b) et de l'activité de l'acide sphingomyelinase (ASMase), toutes 2 étant des molécules de signalisation présentes dans des cellules spécialisées comme les podocytes. La surexpression de ces molécules par le Rituximab permet de stabiliser le cytosquelette actinique des podocytes (Figure 2). Ces données controversées n'ont pas encore été confirmées.

La première utilisation du Rituximab dans le SNLGM a été rapporté en 2006 par Gilbert et coll. (50), dans le cadre d'un SNLGM cortico-dépendant. De nombreux cas cliniques ou des séries de faibles effectifs et/ou avec un recul faible ont rapporté l'impact du Rituximab sur l'évolution du SNLGM (51–57). Ces études mettent en avant un bénéfice du

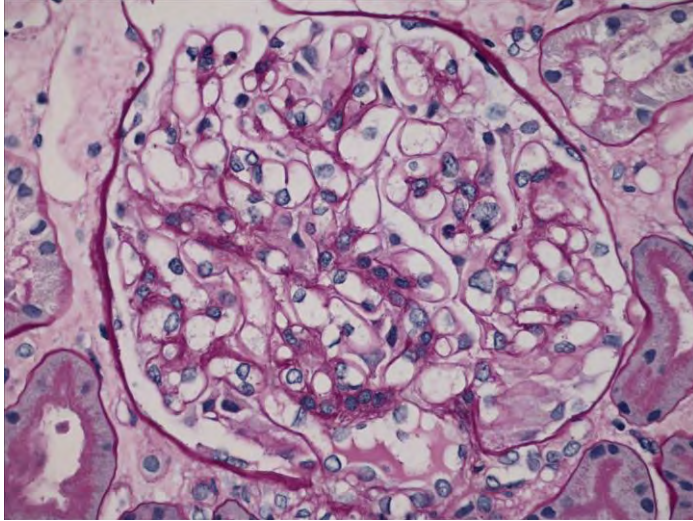
traitement par Rituximab dans les formes cortico-dépendantes, avec une mise en rémission et une baisse de l'immunosuppression associée. Néanmoins, les effectifs sont réduits, avec une population hétérogène, incluant souvent des patients avec un syndrome néphrotique idiopathique associé à des LGM ou une HSF. Les études sont le plus souvent monocentriques, avec un suivi limité dans le temps et des critères d'efficacité très variables d'une étude à l'autre. Ainsi, le bénéfice réel du Rituximab dans le SNLGM et son mode d'utilisation restent encore à établir.

## **Objectifs**

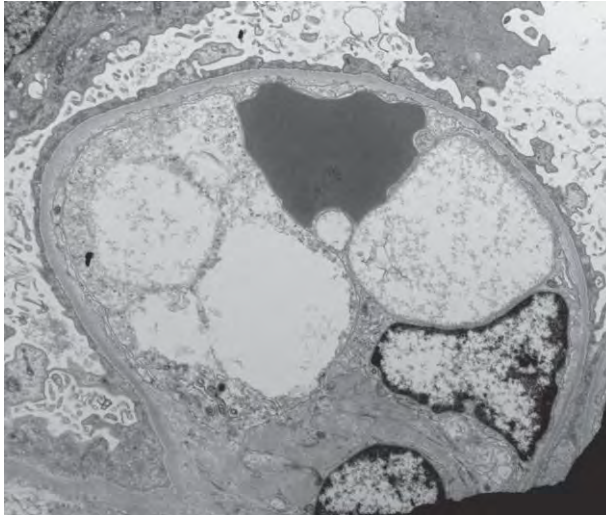
L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du Rituximab au cours du SNLGM cortico-dépendant (sevrage partiel ou complet des traitements immuno-suppresseurs) ou en cas de contre-indication à l'utilisation des stéroïdes.



a.



b.

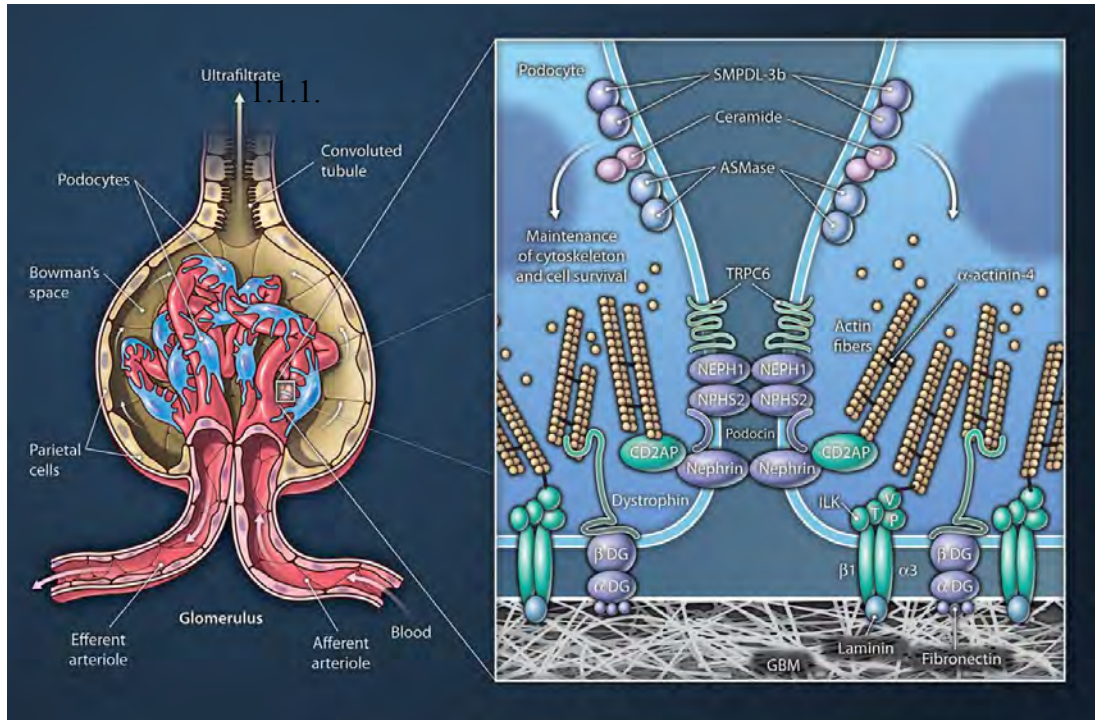


**Figure 1 : Aspect microscopique des Lésions Glomérulaires Minimales (issu de la référence 77)**

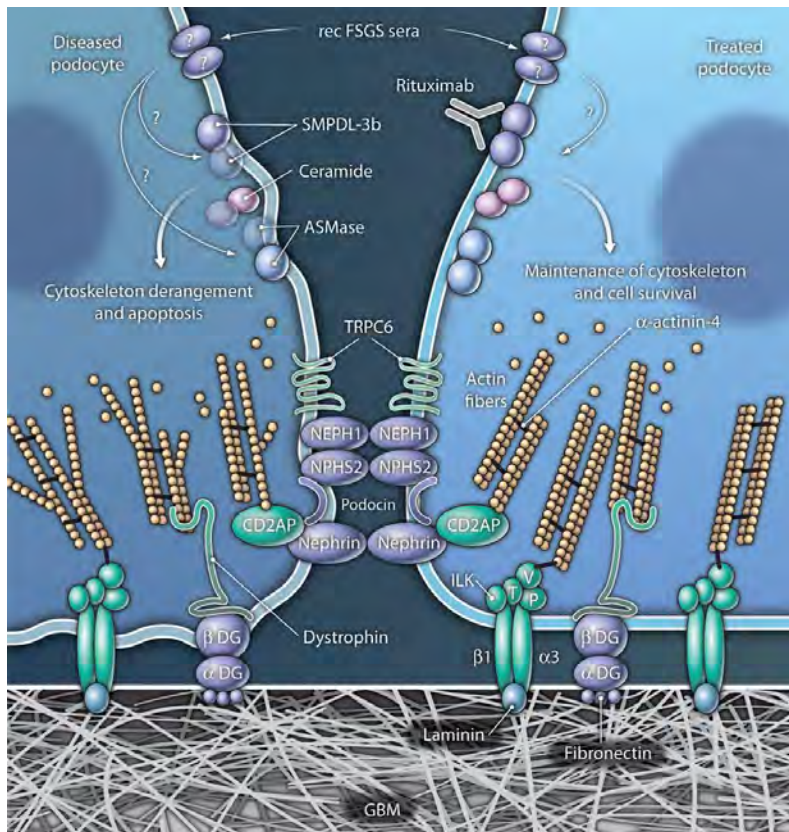
a. Microscopie optique (coloration à l'acide périodique de Schiff)

b. Microscopie électronique

a.



b.



**Figure 2 : Cible podocytaire du Rituximab (issu de la référence 78)**

a. Le diaphragme de fente podocytaire

b. Modèle d'action du Rituximab dans les HSF récurrentes

## **Synthèse de l'étude**

Dans cette étude, nous avons souhaité préciser l'impact du Rituximab au cours du SNLGM cortico-dépendant, confirmé par anatomopathologie, chez des patients adultes suivis dans 7 centres néphrologiques français et un centre belge, entre mars 2006 et septembre 2012.

Nous avons volontairement choisi des critères stricts de réponse : rémission complète du syndrome néphrotique et arrêt de tout traitement immunosuppresseur pour la réponse clinique complète, rémission complète du syndrome néphrotique et arrêt d'au moins un immunosuppresseur pour la réponse clinique partielle. L'efficacité du traitement par Rituximab a d'abord été analysée sur l'ensemble des patients. Dans un second temps, nous avons réalisé une analyse en sous-groupes selon le moment du traitement par Rituximab : pendant une phase de rémission, pour arrêter les autres immunosuppresseurs d'une part, et lors d'une rechute du SNLGM d'autre part.

Les principaux résultats peuvent être résumés ainsi :

- Sur 41 patients adultes ayant reçu du Rituximab, une réponse clinique complète (mise en rémission complète prolongée et arrêt de tous les immunosuppresseurs associés) a été obtenue chez 25 patients (61%), et une réponse clinique partielle (rémission complète prolongée et arrêt d'au moins un immunosuppresseur) a été observée chez 7 patients (17%). Une réponse est donc observée chez 32 individus (78%).
- Parmi les 20 patients en rémission au moment de la perfusion de Rituximab, une réponse complète a été obtenue chez 12 (60%) et une réponse partielle chez 5 patients (25%), soit une réponse favorable globale de l'ordre de 85%.
- Parmi les 21 patients en rechute lors du traitement par Rituximab, 3 ont été traités avec succès par Rituximab seul. Parmi les 18 patients traités par Rituximab en association à d'autres traitements immunosuppresseurs, 10 (56%) ont obtenu une réponse clinique complète et 2 (11%) une réponse clinique partielle, soit une réponse favorable globale de l'ordre de 67%.
- La déplétion des lymphocytes B circulants était complète chez tous les patients traités, malgré les différents protocoles de perfusions utilisés. Chez 9 patients,

aucune rechute n'a été à déplorer malgré la réapparition de lymphocytes B CD19<sup>+</sup> à distance des perfusions, et ce pour une durée prolongée de 14 mois [7 - 30].

- Parmi les 32 patients répondeurs (complets et partiels), 18 (56%) ont présenté une rechute dans un délai de 18 mois [3-36] après le traitement par Rituximab. Dix-sept d'entre eux (94%) ont été mis en rémission par une nouvelle perfusion de Rituximab.
- Un suivi prolongé a été mené chez 21 patients parmi les 25 patients répondeurs complets. Huit patients ont reçu une cure unique de Rituximab, 11 ont reçu 2 cures, 1 a reçu 3 cures, et 1 a reçu 5 cures de Rituximab. Tous étaient en rémission clinique complète au dernier suivi, 39 mois après la première perfusion de Rituximab [6 – 71].
- En analyse uni- et multivariée, le seul facteur prédictif de l'échec du traitement par Rituximab était l'utilisation concomitante de MMF lors de la perfusion de Rituximab (OR 0.07 IC<sub>95</sub> [0.01 – 0.04], p=0.003).
- Aucune complication notable n'a été à déplorer.

Les données de la littérature concernant le traitement du SNLGM de l'adulte par Rituximab sont rares. En effet, la majorité des études prend en compte les syndromes néphrotiques idiopathiques, sans individualisation entre HSF, SNLGM et hyperplasies mésangiales. De plus, aucun consensus n'existe quant aux critères d'efficacité à utiliser (durée de la rémission, taux de rechute...). En particulier, la baisse ou l'arrêt des traitements immunosuppresseurs associés apparaît rarement comme un critère d'efficacité alors qu'il s'agit d'un objectif majeur du traitement par Rituximab dans le SNLGM cortico-dépendant.

Nos résultats sont comparables à ceux rapportés dans d'autres études concernant le SNLGM (51,57). On peut souligner que notre cohorte a une taille supérieure au double de la plus grande cohorte adulte rapportée jusqu'à présent (57). Une étude récente menée par Tellier (56) portait sur le devenir à long terme d'enfants souffrant d'un syndrome néphrotique idiopathique traités par Rituximab, incluant 15 enfants avec des lésions de SNLGM, avec un suivi moyen de 3,3 ans ( $\pm$  0,9). Ils recevaient 3,9 perfusions de Rituximab ( $\pm$  1,3) pendant les

2 premières années de suivis. A 2 ans, les autres traitements immunosuppresseurs avaient pu être stoppés chez seulement 4 enfants (27%), 5 étaient encore sous monothérapie, 5 sous bithérapie et 1 sous trithérapie immunosuppressive.

La mise en route d'un traitement par Rituximab, avec la réalisation d'une nouvelle perfusion systématique ou lors de la ré-ascension des lymphocytes B reste controversée. En effet, il existe peu de données sur ce traitement lors d'une utilisation prolongée (58). L'administration régulière de Rituximab tous les 6 à 12 mois pendant plusieurs années pourrait mener à une majoration du risque infectieux et à d'autres complications non connues. La sélection et le suivi des patients éligibles à ce type de traitement devront donc être rigoureux.

Les principales limites de notre étude sont le fait qu'il s'agisse d'une étude rétrospective, sans groupe contrôle, avec des doses de Rituximab différentes, et un rythme de décroissance des autres IS variables. Néanmoins, l'absence de stratégie thérapeutique consensuelle dans le SNLGM cortico-dépendant et l'hétérogénéité de cette maladie ne permet pas d'obtenir un groupe d'étude homogène.

En conclusion, une réponse complète ou partielle au Rituximab a été observée chez la majorité des adultes souffrant d'un SNLGM cortico-dépendant. D'autres études seront nécessaire afin de définir quels patients retireraient le plus grand bénéfice du traitement par Rituximab, en tant qu'agent de première ligne, traitement de sauvetage ou traitement de maintenance.

## **Rituximab use in adults minimal change disease**

**Abstract (232 words)**

*Introduction:* Steroid-dependency frequently occurs in minimal change disease (MCD), leading to the use of other immunosuppressive (IS) drugs. Recent studies suggest that rituximab could prolong remission and the potential discontinuation of other IS drugs.

*Methods:* This retrospective study evaluated the efficacy and safety of rituximab given to 41 adults with biopsy-proven, steroid-dependent MCD. The median follow-up was 39 months (range: 6–71). A complete clinical response was defined by complete remission of nephrotic syndrome (NS) and discontinuation of all other IS drugs; and partial clinical response by complete remission of NS and withdrawal of at least one IS.

*Results:* Of the 41 patients, a complete clinical response was obtained in 25 (61%), a partial clinical response in 7 (17%), and rituximab failed in 9 patients (22%). Three patients were treated with rituximab only while they relapsed, but all achieved complete remission from NS. Among the 32 complete and partial responders, relapse occurred in 18 (56%) after a median time of 18 months (range: 3–36). A second infusion of rituximab was given to 17 patients (94%), and complete remission occurred in 16 patients. The only predictive factor for rituximab failure was the concomitant use of mycophenolate mofetil (OR: 0.07, CI95% [0.01–0.04],  $p=0.003$ ). No significant complications were observed after rituximab infusion.

*Conclusion:* Rituximab is efficacious in adult patients suffering from steroid-dependent MCD, and allows discontinuation of other IS drugs in most cases.

**Keywords:** rituximab, minimal-change disease, steroids, nephrotic syndrome, B-cells



## Introduction

Minimal-change disease (MCD) is the most frequent cause of acquired glomerular disease in children (1), and accounts for 20% of cases of nephrotic syndrome in adulthood (2,3). Nephrotic syndrome (NS), in the absence of immune-complex deposits or immune-cell infiltration in the glomerulus, is characteristic of MCD. This results from a loss of cytoskeleton organization at the level of the slit diaphragm, which is a highly differentiated molecular complex that plays a crucial role in the maintenance of glomerular-filter permeability and selectivity (59). However, its pathogenesis remains elusive. The hypothesis that MCD results from a systemic disorder of T-cell function is currently still discussed (7). This hypothesis was recently re-enforced by Grimbert et al. who suggested that podocytes and T-cells may share common regulatory pathways, involving the c-mip protein (12). In line with this hypothesis, treatments for MCD are based on drugs that target cellular immunity, with steroids as the first-line therapy.

A number of alternative immunosuppressive drugs (IS), including alkylating agents, calcineurin inhibitors (CNIs), and mycophenolate mofetil (MMF), have been tested in steroid-dependent or steroid-resistant patients with conflicting results and ambivalent risks for potential serious side-effects. Thus, new drugs need to be tested to treat this disease.

Rituximab (Rituxan®/MabThera®; Roche Pharmaceutical, Basel, Switzerland) is a chimeric monoclonal antibody that targets CD20<sup>+</sup> lymphocytes, resulting in B-cell depletion. The first successful use of rituximab to treat steroid-dependent MCD was described in 2006 by Gilbert et al. (50). The patient sustained remission after infusion of rituximab and tapered doses of steroids. Unfortunately, he relapsed shortly after B-cells became detectable. However, since then, rituximab has been prescribed to an increasing number of children with MCD (60,61).

In adults, its efficacy was first demonstrated in a young woman with MCD who also had high-level steroid-dependency: rituximab therapy enabled complete steroid withdrawal and sustained remission (follow-up >5 years) (62). Other case reports also suggest that rituximab may be effective in adults with MCD (63–67). More recently, Munyentwali *et al.* reported on a cohort of 17 adult patients with MCD who received rituximab therapy (57). They found that 12 out of 17 patients (70%) became IS free by the end of the follow-up (29.5 ± 18.2 months). Relapses occurred in 6 of the 12 patients that achieved complete remission (mean time: 11.4 months).

Whether rituximab is efficient and well-tolerated in adults with MCD needs further clarification. The aim of our study was to gather data on the prescription, efficacy, and tolerance of rituximab in adults with MCD. This will identify potential indications, provide prescription guidelines, and pave the way for randomized prospective studies. In this observational multicentric retrospective study, we describe the clinical course of 41 adults with MCD who were treated with rituximab.

## **Patients and methods**

We retrospectively reviewed the clinical charts of all patients with a diagnosis of MCD and who had received rituximab between March 2006 and September 2012. The patients were followed-up in seven renal units in France (University Hospitals of Toulouse, Amiens, Nice and Bordeaux; Tenon University Hospital - Paris; Annecy Hospital) and Belgium (UCL, Brussels). This study was conducted according to the Declaration of Helsinki, as recommended by French law, and was approved by our institutional review board.

### ***Patients***

We enrolled adults who presented with biopsy-proven MCD and who had received rituximab. Only patients aged >15 years were included. Given that nephrotic syndrome with a normal first biopsy can evolve to focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), patients were excluded if a biopsy performed within the first 5 years of evolution showed signs of FSGS. Patients who received rituximab to treat a disease other than MCD (i.e., lymphoma...) were also excluded, as were patients with concomitant thymoma or steroid-resistant nephrotic syndrome.

### ***Clinical assessment***

Clinical histories were recorded by standardized screening of patients' hospital records. Hematuria and leukocyturia were assessed by urinary dipstick analysis and direct examination, if available. Proteinuria was assessed by measuring a 24-h urine sample or by determining the urine protein/creatinine (uPr/Cr) ratio. Estimation of glomerular-filtration rate (eGFR) was calculated using the simplified MDRD formula. Renal failure was defined by an eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, and stages of chronic kidney disease were defined according to the KDOQI classification. For patients that needed hemodialysis, eGFR was arbitrarily set at 0.

Data were collected at 1, 3, 6, and 12 months post-rituximab use, if there was a relapse, and at the last follow-up.

### ***Definition of outcomes***

Nephrotic syndrome was defined as a syndrome comprising albuminemia below 30 g/L and high proteinuria (uPr/Cr >3 g/g). Steroid-resistant NS was defined as persistent nephrotic syndrome after 12 weeks of daily steroids at 1 mg/kg/day (maximum dose 80 mg/day). Relapse was defined as a urine dipstick of >3+ or recurrence of NS. Complete remission was defined as normal spot urine (uPr/Cr <0.3 g/g) and/or a negative urine dipstick test for protein for at least 3 days. Partial remission was defined as a spot uPr/Cr ratio of between 0.3 and 3 g/g and a normal albumin-plasma rate.

A complete clinical response was defined as complete remission and withdrawal of all IS treatments. A partial clinical response was defined as complete remission and withdrawal of at least one IS drug. Other cases were considered to be a failed rituximab therapy. A relapse that occurred within 2 months of withdrawal from other IS drugs and/or within 3 months post- rituximab therapy was also considered a rituximab failure.

After assessment of outcomes in the overall cohort, analyses were performed in two subgroups according to the goal of rituximab use: i.e., withdrawal of IS therapies while still in remission (group 1) or treatment of a relapse (group 2).

### ***Statistical analyses***

Data are shown as means  $\pm$  SDs, medians (lower and upper extremities), and percentages, as appropriate. Differences in quantitative parameters between groups were tested using Student's t-test (for normally distributed data) or a non-parametric test (for non-normally distributed data). Differences between semiquantitative data were tested using the Mann–Whitney U-test. Differences between qualitative results were compared using Fischer's exact test. Univariate survival analyses were performed using the log-rank test. Multivariate analyses of the patients' responses were performed using Cox's regression model. Variables that did not affect survival significantly were removed using a stepwise procedure according to a likelihood ratio. Results were expressed as hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI). Differences were considered significant if the *p*-value was <0.05. Analysis was performed using StatView statistical software (SAS Institute Inc.).

## Results

### *Baseline characteristics*

Clinical characteristics at baseline are summarized in Figure 1 and Table 1. Between March 2006 and September 2012, 56 patients with MCD and receiving rituximab therapy were followed-up in one of the seven renal units participating in this study. Among the 56 patients, 15 were excluded: nine had FSGS lesions on further renal histology and five had steroid-resistant MCD. Rituximab was given to one patient in another hospital, and the data were too sparse to allow adequate assessment on the response to rituximab.

Subsequently, the main cohort comprised 41 patients with MCD (male to female ratio 2.7:1). Median age at onset of nephrotic syndrome was 6 years [0.8–67], and rituximab was initially prescribed at a median age of 26 years (range: 15–83). The median time from onset of NS to rituximab therapy was 17 years (range: 0–29). All patients, except one, had received long-term steroid therapy before rituximab, and all were responsive to this therapy. All patients had achieved at least one complete response with the steroids. Thirty-eight patients required continuous use of steroids (95%). One patient was contraindicated for steroids use (severe bipolar disorder) and this patient received rituximab as a first-line therapy.

To prevent steroid-related complications, various ISs had been previously tested in this cohort. Calcineurin inhibitors (CNIs) were given to 36 patients (88%: i.e., cyclosporin-A (CsA)  $n=33$ , tacrolimus  $n=3$ ). Among these, 24 patients were dependent on CNIs. The mean duration of CNI therapy before rituximab therapy was  $8 \pm 6$  years. Mycophenolate mofetil (MMF) was given to 24 individuals (59%); this permitted steroid withdrawal or a decrease in five patients. Before rituximab therapy, 24 patients had also received at least one IS other than steroids, CNI, or MMF: i.e., alkylating agents (cyclophosphamide or chlorambucil:  $n=20$ ; levamisole:  $n=7$ ; azathioprine:  $n=5$ ).

Before rituximab therapy, 32 patients (78%) had adverse effects from IS, namely steroid-related complications in 25 patients (63%; hypertension, growth restriction, osteoporosis, obesity, diabetes, or cataracts), and CNI-related complications in 24 (64%; nephrotoxicity,  $n=20$ ).

At inclusion, mean serum creatinine and eGFR were  $92 \pm 26$   $\mu\text{mol/L}$  and  $93 \pm 25$   $\text{mL/min/1.73 m}^2$ , respectively. The median uPr/Cr ratio was 1.3 g/g (range: 0–23.0) and mean serum albumin was  $32 \pm 9$  g/L. Twenty-one patients (51%) had criteria for nephrotic syndrome.

### ***Rituximab regimen and early outcomes***

Doses of rituximab varied between patients. Twenty-one patients received 1 g on days 1 and 15, and 12 patients received 4 weekly infusions of 375  $\text{mg/m}^2$ . For eight others, one patient received 1 g once, five received 2 weekly infusions of 375  $\text{mg/m}^2$ , and two received 3 weekly infusions of 375  $\text{mg/m}^2$ . Nine patients received maintenance treatment of rituximab when CD19<sup>+</sup> B-cells reappeared. In all patients, rituximab infusions were preceded by an intravenous methylprednisolone bolus (2 mg/kg), acetaminophen (1 g), and hydroxyzine (50 mg).

Overall, a complete clinical response (see Patients and methods) was obtained in 25 patients (61%) and a partial response in 7 (17%). Nine patients (22%) did not respond to rituximab (Table 2).

For 20 patients, rituximab was given in an attempt to stop IS while still in remission (group 1). All patients received steroids (median dose 10 mg/day [range: 2.5–100]), 13 received CNIs (65%; CsA  $n=9$ , median dose 2.7 mg/kg/day [range: 1.9–5.6]), and 7 received MMF (35%). Among these 20 patients, all ISs could be withdrawn in 12 (60%). Steroids, CNIs, and MMF were stopped after median times of 6 months (range: 1–30), of 4 months (range: 0–19), and at 0 months (range: 0–36), respectively. In five patients (25%), CNIs and MMF were stopped, but NS relapsed while steroids were being tapered (partial clinical response). In three patients (15%) receiving on-going steroid therapy, but no other IS, rituximab could not prevent a NS relapse during steroid tapering (treatment failure). However, among these three, the minimal required dose of steroids did decline from 15–5 mg/day ( $n=1$ ), from 30–15 mg/day ( $n=1$ ), and MMF allowed complete steroid withdrawal ( $n=1$ ).

In 21 patients, rituximab was given at the same time as a relapse of NS in order to avoid cumulative IS toxicity (group 2). In three patients (one with frequent relapses, two with a contraindication to steroids because of severe bipolar disorder or unbalanced diabetes mellitus), rituximab was used alone. A complete clinical response was observed in these three after a median time of 60 days (range: 30–75). Eighteen patients continued to receive transient doses of other ISs in addition to rituximab: steroids ( $n=17$ , 94%), CNIs ( $n=8$ , 44%), and MMF ( $n=4$ , 22%). Among these 18 patients, 10 (56%) achieved a complete clinical response (median time, 32 days; range: 15–90). A partial clinical response was obtained in two patients (11%): CNIs were continued in one, whereas CNIs and MMF could be withdrawal in the other. However, in this latter patient, NS relapsed immediately after steroid withdrawal, but a new infusion of rituximab led to a complete clinical response. Six patients (33%) did not respond to rituximab: three patients suffered a relapse while being tapered off steroids and CNIs; one patient had a partial remission from NS despite concomitant use of steroids, CNIs, and MMF; and two patients still had NS despite steroid ( $n=2$ ) or MMF ( $n=1$ ) use.

In all tested patients, complete B-cell depletion was obtained at one month after the last infusion of rituximab.

### ***Long-term outcomes : relapses, maintenance***

Among the 41 individuals included in our cohort, 32 had a complete or partial clinical response after rituximab therapy within a median follow-up time of 44 months (range: 6–82). Relapses occurred in 18 patients (56%). The median time between rituximab and a relapse was 18 months (range: 3–36) (Table 3). The presentations at relapse were NS ( $n=12$ ) or non-nephrotic proteinuria ( $n=6$ ). Sixteen patients (89%) had a positive CD19<sup>+</sup> B-cell count at the time of a relapse. The median time between CD19<sup>+</sup> B-cell recovery until a relapse was 2 months (range: 0–14).

For all patients that had a relapse after a previous complete clinical response ( $n=13$ ), rituximab was resumed alone ( $n=4$ ) or associated with a short-course of steroids ( $n=8$ ), or with CNIs and a short-course of steroids ( $n=1$ ). All 13 patients obtained a complete response

in a median time of 34 days (range: 0–70). Steroids were withdrawn in all patients after a median time of 3 months (range: 1–7), whereas CNIs were continued in one individual.

Five patients with a partial clinical response had a relapse during IS tapering or withdrawal. Consequently, two individuals received another course of rituximab with high-dose steroids (1 mg/kg/day), one received only steroids (1 mg/kg/day), and two received rituximab alone or a similar dose of steroids. A partial clinical response was obtained in four. None achieved a complete clinical response and steroids were continued for all of five patients.

Among patients that obtained a complete clinical response ( $n=25$ ), eight received rituximab once, 11 received two courses, one received three courses, and one individual received five courses of rituximab. At the last follow-up (i.e., 39 months after the first infusion (range: 6–71) and at 18 months after the last infusion (range: 1–58), all these patients had achieved a complete clinical response. In nine patients, CD19<sup>+</sup> B-cell recovery was observed for 14 months (range: 7–30) without any evidence of a relapse (Table 4).

### ***Predictive factors for a complete clinical response***

From univariate analyses, the concomitant use of MMF with rituximab was the only factor that was significantly associated with no complete clinical response (Table 5). Previous use of CNIs and MMF, and concomitant use of steroids and rituximab seemed to be also associated with the response to rituximab, but significance was not reached ( $p \leq 0.10$ ). Nephrotic syndrome at the time of rituximab therapy was not predictive of treatment failure. These factors were added to the multivariate analyses, which showed that concomitant use of MMF with rituximab still predicted the lack of a complete clinical response (OR 0.07; CI95% [0.01–0.04],  $p=0.003$ ).

### ***Tolerance to rituximab***

No patient presented with a severe adverse effect from rituximab therapy. Two patients had mild dyspnea soon after an infusion but no further complications. One patient



reported transient thoracic pain with mildly elevated serum troponin levels during the first infusion, but no recurrence during the second infusion. Two patients developed urinary-tract infections, but they did not require hospitalization. No patient developed neutropenia ( $<500/\text{mm}^3$ ).

## Discussion

In this study, we show that 61% of patients with steroid-dependent MCD had a very good response to rituximab therapy (remission of NS and withdrawal of all ISs) and 78% had a complete or partial clinical response.

Despite much published literature on the treatment of MCD, no consensual criteria for treatment responses have emerged. Moreover, the natural history of MCD is highly heterogeneous (4,68), and the need for other ISs apart from steroids may be required because of complications, contraindications, or treatment failures. Most previous studies have included patients with mixed causes of NS (MCD or FSGS) (51,53,56,69), or have had various responses to steroids (from steroid-dependency to steroid-resistance) (69,70). Hence, complete remission is reported to have occurred in 25–83% of patients, with data varying according to criteria and renal pathology (51–56). Altogether, no definitive conclusions can be made from these studies. In our study, we used highly selective criteria for a complete clinical response in order to assess the ability of rituximab to treat MCD and to prevent a relapse. In our cohort of patients, with a long history of MCD relapses and IS regimens, the outcomes were excellent.

In a large cohort of 16 children with biopsy-proven MCD (51), long-term remission was observed in 12 (75%) but all other ISs could only be withdrawn in four children (25%). In 2011, Ravani et al. showed that rituximab plus low-dose steroids and CsA was non-inferior to a combination of higher doses of steroids plus CsA to obtain a complete clinical response (71). More recently, Tellier et al. reported on a cohort of 15 children with steroid-dependent MCD who received rituximab: 22% of children maintained sustained remission without a relapse after rituximab therapy; in addition, at the end of the follow-up, ~45% of patients were free of other ISs (56). In 17 adult patients with MCD, 11 (67%) did not relapse after a mean follow-up of 26.7 months, and 12 patients (70%) achieved complete remission (57). Overall, our study and the literature suggest a trend towards rituximab having better efficacy to treat MCD in adulthood. One can hypothesize that non-immunological genetic NSs are probably more frequent in childhood than in adulthood. In our study, we selected patients with a high probability of having an underlying immune dysfunction (i.e., steroid sensitivity, biopsy-proven MCD, adult patients, and lack of a family history of renal disease). In these patients, rituximab would thus be considered an effective therapeutic option.

Our cohort is the largest so far to address the efficacy of rituximab to treat MCD in adulthood. Unfortunately, we failed to identify the main factors that predict a response to treatment. The use of rituximab plus MMF seems to be associated with a lack of a complete clinical response. Because MMF acts through the blockade of B-cell activation and proliferation (72), one can hypothesize that the lack of response to MMF was due to MCD being partly or entirely independent of B-cells and, thus, subsequent B-cell depletion. However, a response to MMF before rituximab therapy was not predictive of rituximab treatment failure in our cohort.

Whether repeated infusions of rituximab should be proposed to patients with a complete clinical response following rituximab (maintenance) remains a matter of debate. Terrier et al. have suggested that such maintenance may decrease relapses in NS. This finding was confirmed in a large cohort of 46 children (73). However, our data suggest that 1) a relapse may occur long after B-cell recovery in some patients, and 2) that almost all patients achieved a complete clinical response when rituximab was resumed after a relapse. Hence, further studies are needed to compare prophylactic and pre-emptive strategies, particularly with regards to both the benefits–risks and benefits–costs balances.

Other uncertainties include clarification of the optimal dose of rituximab that should be given. Two main protocols were used (1 g on days 1 and 15, or four weekly infusions of 375 mg/m<sup>2</sup> each). Some preliminary studies suggest that a single 375-mg/m<sup>2</sup> dose may induce long-term remission of NS and steroid withdrawal (61,74–76). In a German registry, the duration of remission after patients received one or two infusions of rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) was significantly shorter than for those that received three or four infusions (10.3 ± 3.5 vs. 23.3 ± 18.7 months) (54). In our cohort, various regimens of rituximab were used but no definitive conclusion could be made on which was best. In our opinion, both the usual protocols probably had similar effects.

It is also not known if complete remission should be obtained (with the help of steroids) before rituximab infusion, in order to avoid excessive urinary loss of rituximab (51). In our study, rituximab was infused while patients had nephrotic proteinuria ( $n=13/41$ ). Among these patients, seven (53%) achieved a complete clinical response. Moreover, three

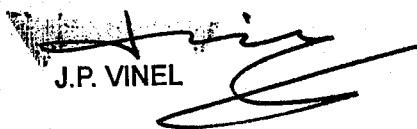
(7%) did not receive concomitant steroids and achieved a complete clinical response. Thus, this suggests that rituximab alone may be sufficient to induce remission.

In our cohort, tolerance to rituximab was excellent. Despite the long-term history of IS intake in most patients, no serious adverse events occurred. Especially, in contrast to previous studies (77,78), no patient developed pulmonary complications (i.e., interstitial lung disease or pneumocystosis) or progressive multifocal leukoencephalopathy. Of note, no patient received prophylactic prevention for pneumocystosis.

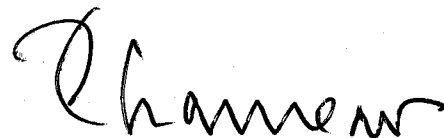
Some limitations to our study warrant discussion. It was a retrospective study that used several rituximab regimens, concomitant to IS use and tapering, which all prevented accurate assessment of rituximab efficiency. However, the lack of a consensual treatment strategy for MCD and the phenotypic heterogeneity of this disease prevent such homogeneity. Hence, the percentage of complete clinical responses (61%), despite the high level of steroid requirements at baseline, indubitably suggests a beneficial effect of rituximab for patients receiving steroids and/or CNIs for MCD.

In summary, rituximab led to a complete or partial response in most adults with steroid-dependent MCD. Further studies are needed to define which subgroups of patients may benefit most from rituximab therapy as a first-line therapy, as a salvage therapy, a maintenance therapy, or as a steroid/CNI-sparing therapy.

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Purpan

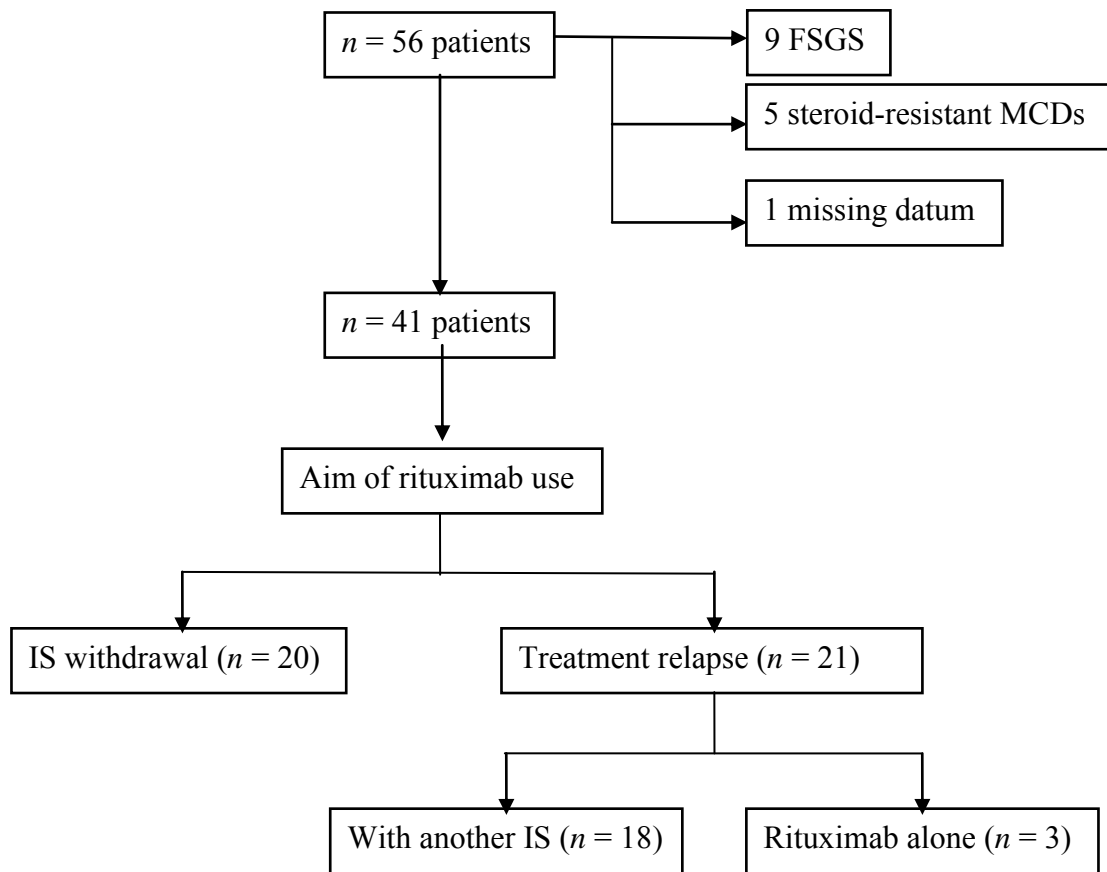


J.P. VINEL



Professeur Dominique CHAUVEAU  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
Département de Néphrologie - Immunologie Clinique  
CHU Toulouse - Hôpital Rangueil  
1, avenue Jean Poulhès  
TSA 50032 - 31059 TOULOUSE Cedex 9  
Tél. 05 61 32 32 79 - Fax 05 61 32 23 51

## **Annexes**



**Figure 1: Flow chart of the study.**

*FSGS*, Focal segmental glomerulosclerosis; *MCD*, minimal change disease; *IS*, immunosuppressors.

**Table 1:** Clinical characteristics of 41 patients with minimal-change disease (MCD) and receiving rituximab.

|   | <b>n = 41</b>  |
|---|----------------|
| <b>Age at onset (years)</b>                               | 6 [0.8 - 67]   |
| Onset before 15 years old ( <i>n</i> (%))                 | 28 (68%)       |
| <b>Male (<i>n</i> (%))</b>                                | 30 (73%)       |
| <b>Age at rituximab therapy (years)</b>                   | 26 [15 - 83]   |
| <b>Time from MCD onset to rituximab therapy (years)</b>   | 17 [0 - 29]    |
| <b>Serum creatinine before rituximab therapy (µmol/L)</b> | 92 ± 26        |
| <b>eGFR before rituximab (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>  | 93 ± 25        |
| <b>Other ISs used before rituximab therapy</b>            |                |
| Steroids  | 40 (98%)       |
| Steroid-dependency  | 38 (95%)       |
| Steroid-dependency level (mg/day)                         | 10 [2.5 - 100] |
| Steroid adverse effect                                    | 25/40 (63%)    |
| Calcineurin inhibitors (CsA or tacrolimus)                | 36 (88%)       |
| CsA dependency  | 24 (59%)       |
| Duration of treatment (years)                             | 8 ± 6          |
| Adverse effects   | 23/36 (64%)    |
| Nephrotoxicity  | 20/36 (57%)    |
| MMF   | 24 (59%)       |
| Cyclophosphamide or chloraminophene                       | 20 (49%)       |
| Azathioprine  | 5 (12%)        |
| Other   | 9 (29%)        |

CsA, cyclosporin; eGFR, estimated glomerular-filtration rate; IS, immunosuppressors; CNI, calcineurin inhibitors; MMF, mycophenolate mofetil.

**Table 2:** Early outcomes of 41 patients with minimal-change disease (MCD) after rituximab infusion.

|   | All patients<br><i>n</i> = 41 | Group 1<br>IS discontinuation<br><i>n</i> = 20 | Group 2<br>Remission<br><i>n</i> = 21<br>With another IS<br><i>n</i> = 18 | With rituximab alone<br><i>n</i> = 3 |
|---|-------------------------------|--|---|--------------------------------------|
| <b>Biological parameters</b>                |                               |  |   |                                      |
| Urine Pr/Cr ratio (g/g)                     | 1.3 [0-23.0]                  | 0.08 [0-0.53]                                  | 3.0 [0.65-27.0]   | 3.9 [2.1-12.2]                       |
| Serum albumin (g/L)                         | 32 ± 9                        | 39 ± 4   | 27 ± 8  | 23 +/-5                              |
| Serum creatinine (µmol/L)                   | 92 ± 26                       | 88 ± 16  | 90 ± 22   | 80 +/-11                             |
| eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )          | 93 ± 25                       | 98 ± 18  | 92 ± 26   | 91 +/-30                             |
| <b>Associated immunosuppressors</b>         |                               |  |   |                                      |
| Steroids                                    | 37 (90%)                      | 20 (100%)                                      | 17 (94%)  | -                                    |
| CNIs  | 21 (51%)                      | 13 (65%)                                       | 8 (44%)   | -                                    |
| MMF   | 11 (27%)                      | 7 (35%)  | 4 (22%)   | -                                    |
| <b>Response</b>                             |                               |  |   |                                      |
| Complete clinical response                  | 25 (61%)                      | 12 (60%)                                       | 10 (56%)  | 3 (100%)                             |
| <i>Time to remission (days)</i>             | -                             | -  | 32 [15-90]  | 60 [30-75]                           |
| <i>Time to treatment IS discontinuation</i> |                               |  |   |                                      |
| Steroids (months)                           | -                             | 6 [1-30]                                       | 1 [0-1]   | -                                    |
| CNIs (months)                               | -                             | 4 [0-19]                                       | 6 [1-6]   | -                                    |
| MMF (months)                                | -                             | 0 [0-36]                                       | 8.5 [0-17]  | -                                    |
| Partial responders                          | 7 (17%)                       | 5 (25%)  | 2 (11%)   | 0                                    |
| Steroid maintenance                         | -                             | 5 (25%)  | 1 (6%)  | -                                    |
| Non-responders                              | 9 (22%)                       | 3 (15%)  | 6 (33%)   | 0                                    |

IS, Immunosuppressors; Urine Pr/Cr ratio, urine protein/creatinine ratio; eGFR, estimated glomerular-filtration rate; CNI, calcineurin inhibitors, MMF, mycophenolate mofetil.



**Table 3:** Characteristics and treatments of relapses of nephrotic syndrome (NS).

|  | <b>Complete and partial responders</b><br><i>n</i> = 32 | <b>Complete responders</b><br><i>n</i> = 25 | <b>Partial responders</b><br><i>n</i> = 7 |
|--|---|---|---|
| <b>Relapse</b>                                   | 18 (56%)  | 13 (52%)                                    | 5 (71%)                                   |
| <b>Time to relapse (months)</b>                  | 18 [3-36]   | 21 [9-36]                                   | 8 [6-18]                                  |
| <b>Type of relapse</b>                           |   |   |   |
| Nephrotic syndrome                               | 12  | 8   | 4   |
| Proteinuria                                      | 6   | 5   | 1   |
| <b>CD19+ B-cells at relapse</b>                  |   |   |   |
| Positive   | 16  | 13  | 3   |
| CD-19 count (/mm <sup>3</sup> )                  | 117 [0-641]   | 267 [21-641]                                | 70 [0-133]                                |
| Time between CD19+ recovery and relapse (months) | -   | 4 [0-14]                                    | 1 [0-3]                                   |
| <b>IS at relapse</b>                             |   |   |   |
| Steroids ( <i>n</i> )                            | 3   | -   | 3   |
| Median daily dose (mg/day)                       | 2.5 [2.5-12.5]  | -   | 2.5 [2.5-12.5]                            |
| CNIs   | 0   | -   | 0   |
| MMF  | 0   | -   | 0   |
| <b>Treatment relapse</b>                         |   |   |   |
| Rituximab  | 17 (94%)  | 13 (100%)                                   | 4 (80%)                                   |
| Steroids   | 12 (67%)  | 8 (62%)                                     | 4 (80%)                                   |
| CNI  | 1 (6%)  | 1 (8%)                                      | 0   |
| MMF  | 0   | 0   | 0   |
| <b>Response to treatment</b>                     | 17 (94%)  | 13 (100%)                                   | 4 (80%)                                   |
| Time to complete remission (days)                | 30 [0-70]   | 34 [0-70]                                   | 30 [15-30]                                |
| Steroid discontinuation                          | 8 (67%)   | 8 (100%)                                    | 0   |
| Time to discontinuation (months)                 | 3 [1-7]   | 3 [1-7]                                     |   |

IS, Immunosuppressors; CNI, calcineurin inhibitors, MMF, mycophenolate mofetil.

**Table 4:** Parameters at last follow-up of complete clinical responders.

| <i>n</i> = 21  |              |
|--|--------------|
| <b>Number of Rituximab infusions</b>                     |              |
| 1  | 8 (38%)      |
| 2  | 11 (52%)     |
| >= 3   | 2 (10%)      |
| <b>Follow-up</b>   |              |
| From first Rituximab infusion (months)                   | 39 [6 - 71]  |
| Delay from last Rituximab infusion (months)              | 18 [1 - 58]  |
| CD19+ B-cell recovery                                    | 9 (43%)      |
| Delay from CD19 positivity to last follow-up (months)    | 14 [7 - 30]  |
| Serum creatinine at last follow-up ( $\mu\text{mol/L}$ ) | 72 $\pm$ 13  |
| eGFR at last follow-up ( $\text{mL/min/1,73m}^2$ )       | 109 $\pm$ 16 |

---

eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate

**Table 5:** Univariate analysis of predictive factors of complete clinical response in 41 individuals with minimal change disease (MCD).

|  | <b>Complete<br/>clinical response<br/>(n=25)</b> | <b>Partial /<br/>No response<br/>(n=16)</b> | <b>P</b>      |
|--|--|---|---------------|
| Age at the onset of MCD (years)                          | 18.9 ± 4.3                                       | 13.0 ± 4.3                                  | 0.36          |
| Gender (female/male)                                     | 5/20   | 6/10  | 0.21          |
| Hypertension   | 21/2   | 11/1  | 0.97          |
| Diabetes mellitus  | 19/4   | 10/2  | 0.96          |
| <b>Treatments before Rituximab</b>                       |  |   |               |
| CNI (n/o)  | 5/20   | 0/16  | <b>0.06</b>   |
| CNI toxicity (n/o)                                       | 6/12   | 5/11  | 0.90          |
| CNI dependency   | 4/13   | 2/9   | 0.74          |
| MMF (n/o)  | 14/11  | 3/13  | <b>0.10</b>   |
| MMF efficiency (n/o)                                     | 6/3  | 4/7   | 0.18          |
| Maximal length of steroids withdrawal (months)           | 2.3 ± 1.1  | 0.1 ± 0.1                                   | 0.19          |
| Minimal dose of steroid intake to avoid relapse (mg/day) | 14.9 ± 4.0                                       | 14.9 ± 2.1                                  | 0.99          |
| <b>Rituximab use</b>                                     |  |   |               |
| Time between MCD onset and Rituximab use (years)         | 15.6 ± 1.8                                       | 14.5 ± 1.9                                  | 0.67          |
| Age at the time of Rituximab use (years)                 | 34.0 ± 3.5                                       | 27.6 ± 2.9                                  | 0.20          |
| Serum creatinine (µmol/L)                                | 91.6 ± 5.2                                       | 93.7 ± 6.5                                  | 0.80          |
| Nephrotic syndrome (n/o)                                 | 18/7   | 10/6  | 0.52          |
| Concomitant steroids (n/o)                               | 4/21   | 0/16  | <b>0.09</b>   |
| Concomitant MMF (n/o)                                    | 23/2   | 7/9   | <b>0.0007</b> |
| Concomitant CNI (n/o)                                    | 13/12  | 7/9   | 0.6           |
| Maintenance with Rituximab                               | 20/5   | 12/4  | 0.70          |

MMF, mycophenolate mofetil; CNI, calcineurin inhibitors

# Bibliographie

1. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol JASN*. mai 1997;8(5):769-776.
2. Cameron JS. Nephrotic syndrome in the elderly. *Semin Nephrol*. juill 1996;16(4):319-329.
3. Zech P, Colon S, Pointet P, Deteix P, Labeeuw M, Leitienné P. The nephrotic syndrome in adults aged over 60: etiology, evolution and treatment of 76 cases. *Clin Nephrol*. mai 1982;17(5):232-236.
4. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. mai 2007;2(3):445-453.
5. Benoit G, Machuca E, Antignac C. Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. sept 2010;25(9):1621-1632.
6. Agrawal V, Prasad N, Jain M, Pandey R. Reduced podocin expression in minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis is related to the level of proteinuria. *Clin Exp Nephrol*. 2 févr 2013;
7. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet*. 7 sept 1974;2(7880):556-560.
8. Araya C, Diaz L, Wasserfall C, Atkinson M, Mu W, Johnson R, et al. T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. sept 2009;24(9):1691-1698.
9. Garin EH, Blanchard DK, Matsushima K, Djeu JY. IL-8 production by peripheral blood mononuclear cells in nephrotic patients. *Kidney Int*. mai 1994;45(5):1311-1317.
10. Garin EH, Laflam PF, Muffly K. Proteinuria and fusion of podocyte foot processes in rats after infusion of cytokine from patients with idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Nephron Exp Nephrol*. 2006;102(3-4):e105-112.
11. Lai K-W, Wei C-L, Tan L-K, Tan P-H, Chiang GSC, Lee CGL, et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol JASN*. mai 2007;18(5):1476-1485.
12. Grimbert P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. févr 2003;18(2):245-248.
13. Kemper MJ, Meyer-Jark T, Lilova M, Müller-Wiefel DE. Combined T- and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. oct 2003;60(4):242-247.

14. Audard V, Zhang S -y., Copie-Bergman C, Rucker-Martin C, Ory V, Candelier M, et al. Occurrence of minimal change nephrotic syndrome in classical Hodgkin lymphoma is closely related to the induction of c-mip in Hodgkin-Reed Sternberg cells and podocytes. *Blood*. 3 mars 2010;115(18):3756-3762.
15. Zhang S y., Kamal M, Dahan K, Pawlak A, Ory V, Desvaux D, et al. c-mip Impairs Podocyte Proximal Signaling and Induces Heavy Proteinuria. *Sci Signal*. 18 mai 2010;3(122):ra39-ra39.
16. Ali AA, Wilson E, Moorhead JF, Amlot P, Abdulla A, Fernando ON, et al. Minimal-change glomerular nephritis. Normal kidneys in an abnormal environment? *Transplantation*. 15 oct 1994;58(7):849-852.
17. Zimmerman SW. Increased urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. *Clin Nephrol*. juill 1984;22(1):32-38.
18. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int*. sept 1991;40(3):453-460.
19. Clement LC, Avila-Casado C, Macé C, Soria E, Bakker WW, Kersten S, et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med*. janv 2011;17(1):117-122.
20. Bakker WW, van Dael CML, Pierik LJWM, van Wijk JAE, Nauta J, Borghuis T, et al. Altered activity of plasma hemopexin in patients with minimal change disease in relapse. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. oct 2005;20(10):1410-1415.
21. Lennon R, Singh A, Welsh GI, Coward RJ, Satchell S, Ni L, et al. Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes. *J Am Soc Nephrol JASN*. nov 2008;19(11):2140-2149.
22. Cheung PK, Klok PA, Baller JF, Bakker WW. Induction of experimental proteinuria in vivo following infusion of human plasma hemopexin. *Kidney Int*. avr 2000;57(4):1512-1520.
23. Garin EH, Diaz LN, Mu W, Wasserfall C, Araya C, Segal M, et al. Urinary CD80 excretion increases in idiopathic minimal-change disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. févr 2009;20(2):260-266.
24. Cho MH, Hong EH, Lee TH, Ko CW. Pathophysiology of minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Carlton Vic*. déc 2007;12 Suppl 3:S11-14.
25. Birmele B, Thibault G, Nivet H, de Agostini A, Girardin EP. In vitro decrease of glomerular heparan sulfate by lymphocytes from idiopathic nephrotic syndrome patients. *Kidney Int*. mars 2001;59(3):913-922.
26. Sahali D, Audard V, Rémy P, Lang P. [Pathogenesis and treatment of idiopathic nephrotic syndrome in adults]. *Néphrologie Thérapeutique*. juin 2012;8(3):180-192.

27. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, Ikeda K, Tanaka H, Fujimi S. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mars 2002;39(3):503-512.
28. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med.* sept 2008;14(9):931-938.
29. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1993;8(12):1326-1332.
30. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int.* mai 2002;61(5):1801-1805.
31. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mars 2008;23(3):910-913.
32. Li X, Li H, Chen J, He Q, Lv R, Lin W, et al. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* juin 2008;23(6):1919-1925.
33. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* déc 2003;42(6):1114-1120.
34. Bagga A, Sharma A, Srivastava RN. Levamisole therapy in corticosteroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* août 1997;11(4):415-417.
35. Riley JK, Sliwkowski MX. CD20: a gene in search of a function. *Semin Oncol.* déc 2000;27(6 Suppl 12):17-24.
36. Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* avr 2003;14(4):520-535.
37. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 15 mai 2003;101(10):3827-3834.
38. Monson NL, Cravens P, Hussain R, Harp CT, Cummings M, de Pilar Martin M, et al. Rituximab therapy reduces organ-specific T cell responses and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *PloS One.* 2011;6(2):e17103.

39. Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O, Portales-Pérez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R83.
40. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, Evangelista ML, Trawinska MM, Cooper N, et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 15 oct 2007;110(8):2924-2930.
41. Stroopinsky D, Katz T, Rowe JM, Melamed D, Avivi I. Rituximab-induced direct inhibition of T-cell activation. *Cancer Immunol Immunother CII.* août 2012;61(8):1233-1241.
42. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 15 sept 1997;90(6):2188-2195.
43. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* mai 2012;64(5):625-639.
44. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* janv 2010;62(1):222-233.
45. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* avr 2012;64(4):1215-1226.
46. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med.* janv 2012;40(1):104-111.
47. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 15 juill 2010;363(3):211-220.
48. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 15 juill 2010;363(3):221-232.
49. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguilon-Prada R, Jauregui AN, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med.* 1 juin 2011;3(85):85ra46.



50. Gilbert RD, Hulse E, Rigden S. Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* nov 2006;21(11):1698-1700.
51. Guignonis V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* août 2008;23(8):1269-1279.
52. Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* juill 2009;24(7):1321-1328.
53. Sellier-Leclerc A-L, Baudouin V, Kwon T, Macher M-A, Guérin V, Lapillonne H, et al. Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood--follow-up after CD19 recovery. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mars 2012;27(3):1083-1089.
54. Kemper MJ, Gellermann J, Habbig S, Krmar RT, Dittrich K, Jungraithmayr T, et al. Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mai 2012;27(5):1910-1915.
55. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, et al. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* févr 2013;28(2):257-264.
56. Tellier S, Brochard K, Garnier A, Bandin F, Llanas B, Guignonis V, et al. Long-term outcome of children treated with rituximab for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* juin 2013;28(6):911-918.
57. Muniyentwali H, Bouachi K, Audard V, Remy P, Lang P, Mojaat R, et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int.* mars 2013;83(3):511-516.
58. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. *Rheumatol Oxf Engl.* 11 août 2013;
59. Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol JASN.* déc 2002;13(12):3005-3015.
60. Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 28 juin 2007;356(26):2751-2752.
61. Smith GC. Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol Berl Ger.* juin 2007;22(6):893-898.
62. François H, Daugas E, Bensman A, Ronco P. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult: first case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* janv 2007;49(1):158-161.

63. Peters HPE, van de Kar NCAJ, Wetzels JFM. Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: report of four cases and review of the literature. *Neth J Med.* nov 2008;66(10):408-415.
64. Hofstra JM, Deegens JKJ, Wetzels JFM. Rituximab: effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* juill 2007;22(7):2100-2102.
65. Sawara Y, Itabashi M, Kojima C, Tabata H, Kamei D, Kawanishi K, et al. Successful therapeutic use of a single-dose of rituximab on relapse in adults with minimal change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* juill 2009;72(1):69-72.
66. Beco A, Castro-Ferreira I, Coentrao L, Neto R, Sampaio S, Pestana M. Rituximab for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* oct 2010;74(4):308-310.
67. Hoxha E, Stahl RAK, Harendza S. Rituximab in adult patients with immunosuppressive-dependent minimal change disease. *Clin Nephrol.* août 2011;76(2):151-158.
68. Kyrieleis HAC, Löwik MM, Pronk I, Cruysberg HRM, Kremer JAM, Oyen WJG, et al. Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* oct 2009;4(10):1593-1600.
69. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* déc 2010;5(12):2207-2212.
70. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM. Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* mai 2011;26(5):733-737.
71. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* juin 2011;6(6):1308-1315.
72. Eickenberg S, Mickholz E, Jung E, Nofer J-R, Pavenstadt HJ, Jacobi AM. Mycophenolic acid counteracts B cell proliferation and plasmablast formation in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R110.
73. Ravani P, Ponticelli A, Siciliano C, Fornoni A, Magnasco A, Sica F, et al. Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 5 juin 2013;
74. Amemiya N, Takei T, Kojima C, Nokiba H, Itabashi M, Nitta K. Induction of remission following a single dose of rituximab alone in a patient with minimal change nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* déc 2011;15(6):933-936.

75. Sugiura H, Takei T, Itabashi M, Tsukada M, Moriyama T, Kojima C, et al. Effect of single-dose rituximab on primary glomerular diseases. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(2):c98-105.
76. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K, Ito S, Ohtomo Y, et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol Berl Ger. mars* 2010;25(3):539-544.
77. Bitzan M, Anselmo M, Carpineta L. Rituximab (B-cell depleting antibody) associated lung injury (RALI): a pediatric case and systematic review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* sept 2009;44(9):922-934.
78. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood.* 14 mai 2009;113(20):4834-4840.
79. Glasscock RJ. Therapy of relapsing minimal-change disease in adults: a new approach? *Kidney Int.* mars 2013;83(3):343-345.
80. Chan AC. Rituximab's new therapeutic target: the podocyte actin cytoskeleton. *Sci Transl Med.* 1 juin 2011;3(85):85ps21.

## **UTILISATION DU RITUXIMAB DANS LE SYNDROME NEPHROTIQUE A LESIONS GLOMERULAIRES MINIMES DE L'ADULTE**

---

### **RESUME EN FRANÇAIS :**

Des études récentes, principalement pédiatriques, suggèrent que le Rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) permettrait une mise en rémission prolongée des syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimales (SNLGM). Néanmoins, les données d'efficacité et de tolérance restent parcellaires, en particulier chez l'adulte.

Afin d'évaluer l'efficacité du Rituximab chez des adultes présentant un SNLGM, nous avons mené une étude multicentrique rétrospective portant sur 41 individus présentant un SNLGM cortico-dépendant. La réponse complète était définie par la rémission complète du SN et l'arrêt de tous IS. La réponse partielle était définie par une rémission complète du SN et l'arrêt d'au moins un IS.

Le suivi médian était de 39 mois [6 - 71]. Une déplétion lymphocytaire B complète a été obtenue chez tous les patients. Une réponse complète a été obtenue chez 25 patients (61%) et une réponse partielle chez 7 patients (17%). Parmi les 32 patients répondeurs, 18 (56%) ont présenté une rechute du syndrome néphrotique (délai médian 18 mois [3 - 36]). Une seconde perfusion de Rituximab a été réalisée chez 17 d'entre eux et a permis l'obtention d'une rémission complète 16 patients. Aucun effet secondaire significatif du Rituximab n'a été observé. L'utilisation concomitante du Rituximab et de mycophénolate mofetil était associée à un plus fort taux de non réponse au traitement.

En conclusion, nous montrons ici qu'une réponse clinique objective est obtenue chez environ 2/3 des patients présentant un SNLGM cortico-dépendant et recevant du Rituximab. La place du traitement d'entretien par Rituximab reste à définir.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Rituximab use in adults minimal change disease

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée clinique

---

**MOTS-CLES :** Rituximab, syndrome néphrotique, lésions glomérulaires minimales, corticostéroïdes, lymphocytes B

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073

Toulouse Cedex 7

---

**Directeur de thèse :** Docteur Stanislas FAGUER