

Anti-Rituximab Antibodies Occurrence and Clinical Outcomes in Patients With Primary Membranous Nephropathy

Marco Allinovi · Maxime Teisseyre · Matteo Accinno · Cecilia Finocchi · Vincent-L.M. Esnault · Marion Cremoni · Tommaso Mazzierli · Daniela Lazzarini · Micaela Anna Casiraghi · Céline Fernandez · Kévin Zorzi · Vesna Brglez · Lorenzo Cosmi · Andrea Matucci · Leonardo Caroti · Giulia Antognoli · Calogero Lino Cirami · Alessandra Vultaggio · Barbara Seitz-Polski

Lien de la publication : [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(25\)00284-0/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(25)00284-0/fulltext)

DOI: [10.1016/j.ekir.2025.04.059](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.04.059)

Mots clés : Anticorps anti-médicament ; immunogénicité ; glomérulonéphrite extra-membraneuse ; rituximab

Introduction

Le rituximab est un traitement de première intention de la glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) dont l'efficacité et la sécurité sont démontrées. Cependant, il peut s'avérer inefficace ou perdre de son efficacité chez certains patients. Trois facteurs principaux peuvent compromettre l'efficacité du rituximab dans le traitement de la GEM : (i) la présence de lésions glomérulaires chroniques ; (ii) la fuite urinaire du médicament, qui peut entraîner une sous-exposition ; et (iii) la présence d'anticorps anti-rituximab. En effet, l'utilisation d'anticorps monoclonaux, comme le rituximab, peut entraîner la formation d'anticorps anti-médicament susceptibles d'interférer avec la réponse thérapeutique. Dans la GEM, il a été démontré que 23 à 43 % des patients traités par rituximab développaient des anticorps anti-rituximab. Ces anticorps pouvaient neutraliser la cytotoxicité du rituximab, augmentant ainsi le risque de rechute du syndrome néphrotique. Jusqu'à présent, la dynamique du taux d'anticorps anti-rituximab dans le temps et l'impact de ces anticorps sur le pronostic des patients atteints de GEM étaient mal documentés.

Hypothèse :

Les auteurs de cette étude ont cherché à clarifier le lien entre les anticorps anti-rituximab et le pronostic des patients atteints de GEM, ainsi qu'à évaluer l'impact clinique de leur taux et le moment le plus approprié pour les détecter.

Méthodes :

Il s'agit d'une étude internationale multicentrique menée dans les centres de Florence (Italie) et de Nice (France), qui a inclus des patients adultes atteints de GEM primitive ayant reçu un traitement par rituximab. Les patients inclus devaient être âgés de plus de 18 ans, présenter

une GEM confirmée par histologie ou par un test sérologique, et faire l'objet d'un suivi des anticorps anti-rituximab durant les 12 mois suivant le traitement. Tous les patients recevaient un traitement anti-protéinurique non immunosupresseur. Les paramètres cliniques et biologiques, dont la protéinurie, l'albuminémie, la créatinémie, le DFG, le taux d'anticorps anti-PLA2R, les anticorps anti-rituximab et la numération des cellules CD19+, ont été évalués au départ, puis tous les trois mois. Le rituximab a été administré sous forme de deux perfusions de 1 000 mg à deux semaines d'intervalle. Les anticorps anti-rituximab ont été recherchés par un test ELISA commercial, avec un suivi longitudinal avant le traitement, puis à 3, 6, 9 et 12 mois. La rémission complète était définie par une protéinurie inférieure à 0,3 g/24 h ou 0,3 g/g lors de deux visites consécutives, tandis que la rémission partielle correspondait à une protéinurie inférieure à 3,5 g/24 h ou 3,5 g/g, avec une réduction d'au moins 50 % par rapport à la valeur initiale. La rémission immunologique était définie par un taux d'anticorps anti-PLA2R inférieur à 14 AU/ml. La déplétion complète des cellules B correspondait à une numération de cellules CD19+ inférieure ou égale à 5/mm³. Enfin, une rechute était définie comme une augmentation de la protéinurie supérieure à 3,5 g/24 h ou 3,5 g/g après l'obtention d'une rémission clinique.

Résultats :

Au total, 74 patients atteints de GEM primitive et traités par rituximab, dont le suivi des anticorps anti-rituximab était disponible, ont été inclus dans cette étude. Parmi eux, 47 % ont développé des anticorps anti-rituximab. Les patients qui développaient des anticorps anti-rituximab présentaient un taux d'anticorps anti-PLA2R plus élevé au moment du traitement, un indice de masse corporelle plus élevé et étaient plus âgés que les patients qui n'avaient pas développé d'immunisation contre le rituximab.

Les anticorps anti-rituximab étaient détectés en moyenne 9 mois après l'administration du rituximab. Chez les patients traités pour la première fois par rituximab, les anticorps anti-rituximab apparaissaient à partir du 6e mois, atteignaient un pic au 12e mois, puis diminuaient. Chez les patients présentant des anticorps anti-rituximab préexistants au traitement, ces derniers disparaissaient après la perfusion, puis réapparaissaient avec un délai variable, atteignant un pic à 9 mois, avant de diminuer. Le titre d'anticorps anti-rituximab variait dans le temps et restait rarement stable. La recherche d'anticorps anti-rituximab à 9 et 12 mois après le traitement, ainsi qu'avant un nouveau traitement par rituximab, permettait d'identifier 88 % des patients immunisés contre le rituximab.

Concernant l'impact clinique, les patients qui développaient des anticorps anti-rituximab présentaient plus fréquemment une reconstitution des cellules B à 6 mois et la rémission immunologique était moins fréquente à 6 et 12 mois, sans que cela ne soit statistiquement significatif. La rémission clinique à 6 et 12 mois était significativement plus faible chez les patients développant des anticorps anti-rituximab (respectivement 31 % contre 56 % à 6 mois, $p = 0,03$, et 54 % contre 87 % à 12 mois, $p = 0,0017$). Le titre maximal d'anticorps anti-rituximab

n'affectait pas le taux de rémission clinique. La présence d'anticorps anti-rituximab était associée à un risque de rechute plus élevé (63 % contre 29 %, $p = 0,017$) et plus précoce (médiane de 22 contre 32 mois). Le développement d'anticorps anti-rituximab n'était pas associé à une augmentation des réactions d'hypersensibilité.

Ces résultats positionnent le dosage des anticorps anti-rituximab comme un outil pronostique majeur pour le suivi des patients atteints de GEM traités par rituximab. Ils confirment l'impact défavorable de l'immunisation contre le médicament sur l'évolution clinique et soulignent la nécessité d'un suivi immunologique et pharmacologique systématique.

Chez les patients immunisés, il faudrait envisager des alternatives thérapeutiques pour optimiser la réponse au traitement. Les anticorps anti-CD20 de nouvelle génération, comme l'obinutuzumab ou l'ofatumumab, sont notamment des options intéressantes.

Points forts :

- Étude multicentrique ;
- Il s'agit actuellement de la plus importante cohorte évaluant l'impact des anticorps anti-rituximab dans la GEM.
- Elle permet une meilleure compréhension de la cinétique de ces anticorps.
- Identifie la fenêtre optimale pour la recherche d'anticorps anti-rituximab afin de repérer les patients immunisés contre le rituximab.
- Confirme l'impact délétère des anticorps anti-rituximab et l'intérêt d'un suivi régulier de ces anticorps pour personnaliser la prise en charge.

Points faibles :

- Échantillon de petite taille.
- Étude rétrospective.
- Traitement symptomatique anti-protéinurique non standardisé.

Par Maxime Teisseyre (co-auteur du papier) pour la commission de Néphrologie Clinique.