



HAL
open science

Immunomonitoring du rituximab appliqué aux maladies auto-immunes : une aide pour la pratique clinique ?

Megane Giraud, Pascal Cathébras, X. Roblin, Damien Thibaudin, Sylvain Lamure, Christophe Mariat, S. Paul, Martin Killian

► To cite this version:

Megane Giraud, Pascal Cathébras, X. Roblin, Damien Thibaudin, Sylvain Lamure, et al.. Immunomonitoring du rituximab appliqué aux maladies auto-immunes : une aide pour la pratique clinique ?. La Revue de Médecine Interne, 2021, 42 (6), pp.384-391. 10.1016/j.revmed.2021.02.006 . hal-03203418

HAL Id: hal-03203418

<https://hal.science/hal-03203418>

Submitted on 29 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Utilisation du monitoring pharmacologique du rituximab appliqué aux maladies auto-immunes :
une aide pour la pratique clinique quotidienne ?**

**Therapeutic Drug Monitoring of rituximab in autoimmune diseases: a support tool in daily clinical
practice?**

M. Giraud^a, P. Cathébras^a, X. Roblin^b, D. Thibaudin^c, S. Lamure^d, C Mariat^c, S. Paul^e, M. Killian^a

^aService de Médecine Interne, Hôpital Nord, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, 42055 Saint-Etienne Cedex 02

^bService de Gastro-Entérologie, Hôpital Nord, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, 42055 Saint-Etienne Cedex 02

^cService de Néphrologie , Hôpital Nord, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, 42055 Saint-Etienne Cedex 02

^dDépartement d'Hématologie Clinique, Hôpital Saint Eloi, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, 34295 Montpellier Cedex 05

^eLaboratoire d'Immunologie et de Suivi des Biothérapies, Hôpital Nord, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, 42055 Saint-Etienne Cedex 02

Auteur correspondant :

Dr Martin KILLIAN
Service de Médecine Interne
Hôpital Nord, CHU de Saint-Etienne
42055 Saint-Etienne Cedex 02
Tel : 04 77 82 91 79
E-mail : martin.killian@chu-st-etienne.fr

RESUME

Introduction

Le monitoring pharmacologique (*Therapeutic Drug Monitoring*) des biothérapies représente une aide pour la prise en charge des patients sous anti-*Tumor Necrosis Factor- α* , en particulier en gastro-entérologie. En revanche, pour les autres biothérapies, dont le rituximab, pourtant utilisé depuis près de 15 ans en auto-immunité, les études évaluant l'intérêt de ce monitoring sont quasiment absentes. Notre laboratoire d'immunologie étant reconnu laboratoire de référence pour le suivi des biothérapies, nous avons mené une étude rétrospective de toutes les demandes concernant le rituximab.

Méthodes

Toutes les données cliniques, biologiques et thérapeutiques disponibles pour les demandes de *Therapeutic Drug Monitoring* du rituximab (dosages de la rituximabémie et des anticorps anti-rituximab par une technique *drug-sensitive* LISA-TRACKER Duo Rituximab®) reçues par notre laboratoire depuis 2015, ont été analysées rétrospectivement.

Résultats

Les 23 dossiers examinés impliquaient de nombreuses spécialités (néphrologie, hématologie, neurologie, rhumatologie, médecine interne), avec 43,5% de demandes liées à un effet indésirable (dont 8 suspicions de maladie sérique) et 56,5% pour échappement thérapeutique. Tous les patients dont la présentation était évocatrice de maladie sérique (n=6/8) étaient positifs pour les anticorps anti-rituximab, tout comme la moitié des 8 cas associés à un échappement secondaire.

Conclusion

L'analyse détaillée des différentes situations cliniques présentées ici, ayant conduit à une demande de *Therapeutic Drug Monitoring* du rituximab, suggère que cet examen (en particulier la recherche d'anticorps anti-rituximab) serait intéressant en cas de suspicion de maladie sérique et/ou d'échappement thérapeutique secondaire (notamment en l'absence de déplétion lymphocytaire B), et mériterait d'être étudié via des études prospectives de grande taille.

ABSTRACT

Introduction

Therapeutic Drug Monitoring of biologic drugs is a helpful tool in optimizing the management of patients treated with TNF blockers, especially in gastro-enterology. In contrast, studies evaluating the interest of such monitoring are lacking for other biologics used in autoimmune diseases, including rituximab despite its widespread use in the field for almost 15 years. As a reference laboratory for Therapeutic Drug Monitoring of biologics, we decided to conduct a retrospective study of all the requests we received about rituximab.

Methods

All the clinical, biological and therapeutic data attached to the Therapeutic Drug Monitoring of rituximab (measurements of rituximab serum levels and anti-rituximab antibodies using the drug-sensitive assay LISA-TRACKER Duo Rituximab®) we received (from 2015 onwards), were retrospectively reviewed.

Results

Many medical specialities (nephrology, haematology, neurology, rheumatology, internal medicine) were represented among the 23 records included in the study, 43.5% being related to the occurrence of adverse events (including 8 suspected serum sickness) and 56.5% to treatment failures. All the patients whose symptoms were consistent with the classical presentation of serum sickness (n=6/8), as well as half of the 8 patients who experienced a secondary treatment failure, were positive for anti-rituximab antibodies.

Conclusion

This detailed real-life case study illustrates the potential benefits of Therapeutic Drug Monitoring of rituximab (especially anti-rituximab antibodies) in autoimmune diseases, suggesting it could be helpful in case of serum sickness, as well as secondary treatment failures (B-cell non-depletion being an early red flag). Larger and disease-specific studies are warranted to support these findings.

Mots clés : Monitoring pharmacologique ; Rituximab ; Maladies auto-immunes ; Maladie sérique

Key words: Therapeutic Drug Monitoring; Rituximab; Autoimmune Diseases; Serum Sickness

INTRODUCTION

Le rituximab (RTX) est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain se liant spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 situé sur les lymphocytes pré-B et B matures, dont il est capable d'entraîner la lyse via différents mécanismes [1,2]. Il a d'abord obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1997 pour le traitement des lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) B, puis dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) en 2006 et les vascularites à ANCA (VAA) en 2013. Le RTX est par ailleurs utilisé hors AMM dans de nombreuses maladies auto-immunes dont la physiopathologie implique une participation des lymphocytes B (LB), notamment la glomérulonéphrite extra-membraneuse idiopathique (GEM), le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), le lupus érythémateux systémique (LES), la sclérose en plaques (SEP) et le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

Le RTX, comme toutes les biothérapies (chimériques ou non), est la cible d'une réaction immunitaire avec une immunogénicité très variable selon les patients et les pathologies, allant de 0 à 65% [3]. Les anticorps anti-rituximab (AAR) produits ont ainsi été retrouvés chez environ 1% des patients traités pour un LMNH, 10% pour la GEM [4], 13% pour la PR, 23% pour les VAA, 33% pour le LES [5] et le SGS [6]. Parmi les éléments qui peuvent expliquer les différences d'immunogénicité, l'association à certains traitements (chimiothérapie des LMNH ou méthotrexate dans la PR) semble déterminante, mais aussi la prédominance de certains allèles HLA, comme dans la PR [7].

La pharmacocinétique du RTX a été essentiellement décrite dans les LMNH [8–12] et la PR [13,14], avec des demi-vies de distribution et d'élimination de l'ordre d'1,5 jours et de 20 jours, respectivement. Il existe cependant, une importante variabilité interindividuelle pouvant dépendre de facteurs liés au patient (poids et sexe, possible effet de l'âge, probable impact de certains polymorphismes génétiques, notamment des récepteurs liés aux immunoglobulines G [IgG], comme FcγRIIIA [15], FcγRIIA [16] ou FcRn [17]) et à la maladie (taille de la masse antigénique [8,14,18] ou fuite urinaire du RTX du fait d'un syndrome néphrotique [19]).

Ainsi, au vu de ces éléments, on comprend bien que le monitoring pharmacologique ou *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM), puisse être particulièrement intéressant avec les anticorps monoclonaux dont les déterminants en termes de pharmacocinétique/pharmacodynamie sont complexes [20]. Cette piste a été particulièrement exploitée par les gastro-entérologues pour optimiser l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-*Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α) dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [21]. Ainsi, les dosages des taux résiduels de médicament et des anticorps anti-médicament ont permis l'établissement d'algorithmes décisionnels

[22] pour mieux caractériser la non-réponse ou l'échappement thérapeutique, et personnaliser les traitements, avec des conséquences bénéfiques à l'échelle individuelle et en termes de couts de santé [23].

Concernant le TDM du RTX, c'est logiquement en hématologie qu'il existe le plus d'études, avec des données plutôt en faveur de son utilisation, sans qu'il n'existe de consensus en la matière. Dès l'étude pivot de McLaughlin *et al* [24] sur les LMNH CD20+, la rituximabémie médiane était plus élevée chez les patients répondeurs. On notait aussi que chez les 16 patients pour qui la déplétion lymphocytaire B n'avait pas été obtenue, 15 étaient non-répondeurs. Ces données ont été confirmées par d'autres publications depuis [8,9,25], avec des données allant dans le même sens dans la leucémie lymphoïde chronique [26,27] et les lymphomes diffus à grandes cellules B [12,28,29].

Dans le domaine de l'auto-immunité, les études s'étant intéressées à la question du TDM du RTX sont bien moins nombreuses et son utilisation reste jusqu'à présent marginale, avec quelques essais de faibles effectifs dans le LES [30,31] et le SGS [6], des résultats encourageants dans la GEM [32,33] et une étude *ad hoc* de l'essai RAVE plutôt décevante dans les VAA [34]. Ainsi, en l'absence de donnée permettant de conclure à l'utilité ou non du TDM du RTX dans le traitement des maladies auto-immunes, nous avons réalisé un état des lieux des demandes reçues par notre laboratoire, afin d'identifier des éléments pratiques pour avancer sur la question.

METHODES

Le dosage du RTX et des AAR est réalisé dans notre laboratoire d'immunologie depuis 2015, initialement dans le cadre d'un essai clinique (dont les résultats sont en cours d'analyse) visant à évaluer l'intérêt du TDM dans le traitement d'induction par RTX des VAA (MONITUX, NCT02474888), et depuis 2018 en routine. Ainsi, dès 2015 nous avons reçu des demandes de TDM du RTX, hors protocole, accompagnées de données clinico-biologiques (*e.g.* pathologie sous-jacente, motif de la demande, modalités de traitement par RTX, numération lymphocytaire B...) et parfois relatives au suivi (impact du TDM, décision thérapeutique).

Le test que nous avons utilisé est le test LISA-TRACKER Duo Rituximab® du laboratoire THERADIAG. Les échantillons dilués de sérum ont été déposés dans des puits contenant soit un anticorps anti-idiotype du RTX (pour la rituximabémie ; dilution du sérum au 1000^{ème}), soit du RTX (pour les AAR ; dilution du sérum au demi). Après 1H à température ambiante, et une 1^{ère} étape de lavage, un anticorps anti-IgG humaine biotinylé (pour la rituximabémie) ou du RTX biotinylé (pour les AAR) a été ajouté pendant 1H à température ambiante. Après une 2^{ème} étape de lavage, le conjugué streptavidine-péroxydase du Raifort a été ajouté pendant 30 min à température ambiante. Enfin, après une dernière étape de lavage, la quantification colorimétrique du RTX ($\mu\text{g/ml}$) ou des AAR (ng/ml) a pu se faire grâce à l'ajout de 3,3',5,5' tétraméthylbenzidine (TMB) pendant 15 min et lecture de la densité optique (une fois la réaction stoppée) à 450 nm. Il s'agit d'un test rapide et fiable, dont les limites de détection vont de 2 à 50 $\mu\text{g/ml}$ pour le RTX, et de 5 à 100 ng/ml pour les AAR. Le test LISA-TRACKER est dit *drug-sensitive*, c'est-à-dire qu'une rituximabémie importante peut sous-évaluer le dosage des AAR, du fait des complexes RTX/AAR circulants.

RESULTATS

Au total, nous avons recueilli et analysé 23 dossiers de demande de TDM du RTX.

Concernant les pathologies, on notait 11 (47,8%) patients avec une maladie rénale néphrotique (8 GEM, 1 hyalinose segmentaire et focale [HSF] et 2 syndromes néphrotiques idiopathiques), 3 (12,5%) patients avec un PTT, 2 (8,7%) patients avec une pathologie neurologique (1 SEP et 1 neuromyérite optique [NMO]) et 7 (30,4%) patients avec d'autres maladies auto-immunes (1 myosite nécrosante, 1 maladie des agglutinines froides, 1 SGS, 2 sclérodermies, 1 syndrome des anti-synthétases et 1 vascularite cryoglobulinémique).

Les motifs invoqués pour la réalisation du TDM du RTX étaient globalement de deux types : survenue d'un effet indésirable potentiellement lié au RTX dans 43,5% (n=10) des cas et échappement thérapeutique dans 56,5% (n=13) des cas. C'est cet angle que nous avons choisi pour la présentation des cas.

Patients ayant présenté un effet indésirable attribué au RTX (Tableau 1)

Réactions liées à la perfusion : Cas 1 et 2

Le **Cas 1**, atteint de SEP, a présenté une urticaire et un œdème du visage, 25 minutes après le début d'une 1^{ère} perfusion de RTX 1 g. La perfusion a été arrêtée et les explorations allergologiques étaient négatives à distance. Le TDM à 2 mois de la perfusion retrouvait une rituximabémie négative (en lien avec la faible dose administrée), et des AAR faiblement positifs à 17 ng/ml. Une 2^{ème} perfusion de RTX a été réalisée à 5 mois, sans complication, en rallongeant simplement le temps de perfusion.

Le **Cas 2**, atteint de sclérodermie systémique cutanée limitée, a présenté une éruption cutanée aspécifique le lendemain d'une 1^{ère} perfusion de RTX 1 g, dont l'évolution a été favorable sous antihistaminique. Le TDM à 2 mois retrouvait une rituximabémie logiquement positive (8,45 µg/ml) et des AAR négatifs.

Suspensions de maladie sérique avec clinique évocatrice : Cas 3 à 8

Le **Cas 3** a reçu une perfusion d'1 g de RTX pour un SGS primitif systémique (atteinte articulaire et purpura vasculaire), 9 jours avant de présenter un tableau compatible avec une maladie sérique (éruption cutanée, adénopathies, arthralgies et syndrome inflammatoire biologique). Ce dernier a évolué favorablement, et le dosage des AAR à 5 mois était très positif (>100 ng/ml), sans RTX détectable. Par la suite, un traitement par ofatumumab (anticorps monoclonal anti-CD20 humain) a été utilisé sans récurrence de maladie sérique.

Le **Cas 4** concerne une vascularite cryoglobulinémique mixte, traitée par RTX en 2010, avec une cure d'1 g à J1 et J15, puis une perfusion d'1 g à 6 mois. Un tableau évocateur (non détaillé) de maladie sérique est apparu entre J1 et J15 de la 1^{ère} cure et c'est un œdème de Quincke qui est survenu lors de la 2^{ème} cure. La patiente a ensuite été traitée par cyclophosphamide, jusqu'à une rechute en 2018 où la question des anti-CD20 s'est à nouveau posée. Le TDM retrouvait des AAR positifs à 55 ng/ml à 8 ans du dernier RTX. Ainsi, c'est l'ofatumumab qui a été utilisé avec succès, sans complication.

Le **Cas 5** concerne une GEM en rechute, avec indication de traitement par RTX. A 72H de sa 1^{ère} perfusion de 1 g, le patient a présenté un tableau compatible avec une maladie sérique (arthralgies, fièvre, syndrome inflammatoire biologique) d'évolution spontanément favorable en 10 jours. Le tableau a récidivé dès le début de la 2^{ème} perfusion. La rituximabémie était nulle à 2 mois (évoquant une clairance accélérée), et les AAR >100 ng/ml. Un traitement par protocole « Ponticelli » (corticoïdes/cyclophosphamide) a permis de contrôler la maladie par la suite.

Le **Cas 6** est une patiente atteinte de PTT qui a présenté un tableau compatible avec une maladie sérique (arthralgies inflammatoires et fièvre) à 1 semaine de sa 3^{ème} perfusion de RTX à 375 mg/m². La 4^{ème} perfusion a ainsi été décalée, s'est compliquée d'une récurrence de la symptomatologie et a entraîné une modification du traitement pour de la ciclosporine. Le rituximabémie était nulle à 10 mois et les AAR >100 ng/ml.

Le **Cas 7** concerne un PTT, mis en rémission par une cure de RTX à 375 mg/m²/semaine, pendant 4 semaines, puis traité préventivement par une perfusion annuelle. Une semaine après chaque perfusion annuelle, la patiente a présenté un tableau clinique évocateur de maladie sérique (asthénie, éruption cutanée, polyarthralgies inflammatoires et syndrome inflammatoire), malgré l'ajout systématique de corticoïdes. Les AAR étaient positifs à 35,59 ng/ml à 6 mois (sans RTX détectable).

Le **Cas 8** concerne aussi un PTT traité initialement par RTX à 375 mg/m²/semaine, qui a présenté une symptomatologie (non-détaillée) étiquetée maladie sérique à 2 jours de sa 3^{ème} perfusion. Une nouvelle perfusion a été réalisée à 6 mois, en raison d'une baisse de l'ADAMTS13, avec récurrence du tableau. La patiente est stable depuis (ADAMTS13 entre 20-40%), sans traitement. Après 4 ans, les AAR étaient positifs à 7,88 ng/ml.

Suspensions de maladie sérique avec clinique atypique : Cas 9 et 10

Le **Cas 9** est celui d'une vascularite cutanée, traitée par RTX compte-tenu de sa survenue dans un contexte de lymphome de la zone marginale. Le TDM du RTX a été demandé en raison de la survenue tardive (3 semaines post-RTX), de symptômes localisés (éruption cutanée du front et arthrite de la

cheville gauche), dont l'évolution a été favorable. A 6 mois, la rituximabémie était à 30,5 µg/ml (alors qu'elle est souvent négative à cette date), sans AAR ni argument pour une clairance accélérée.

Le **Cas 10** concerne un syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique (par mutation du facteur I) compliqué d'un syndrome néphrotique, traité par RTX 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines. Durant les 5 mois qui ont suivi, elle a présenté un tableau de fièvre récurrente (1-2 épisodes/mois), avec syndrome inflammatoire, signes localisés (arthralgies de la main droite, éruption cutanée) et bilan étiologique négatif. Le TDM réalisé à 5 mois ne retrouvait pas d'argument pour une maladie sérique. Sept mois après le RTX, de l'ofatumumab, a été débuté.

Patients étiquetés non-répondeurs ou en échappement sous RTX (Tableau 2)

Cas de non-réponse ou de réponse partielle : Cas 11 à 15

Le **Cas 11** est une récurrence d'HSF sur greffon (sans rejet chronique par ailleurs) traitée par RTX à 375mg/m²/semaine, qui a continué à s'aggraver. Ainsi une nouvelle perfusion a été décidée précocement (à 2 mois), sans plus d'efficacité malgré la bonne déplétion des LB. Une semaine après cette nouvelle perfusion, la rituximabémie était logiquement élevée (>50 µg/ml), rendant l'analyse fiable des AAR impossible.

Le **Cas 12** est une GEM sévère, ayant modérément répondu à une cure de RTX 1 g à J1 et J15, et s'étant aggravée après 6 mois (protéinurie jusqu'à 32 g/24H et insuffisance rénale d'aggravation progressive). Le TDM ne retrouvait pas d'élément pouvant favoriser la mauvaise réponse (RTX habituellement négatif à 6 mois, *a fortiori* avec une protéinurie massive, et AAR négatifs). Ainsi un traitement par protocole « Ponticelli » a été mis en route, mais n'a pas permis d'enrayer l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

Les **Cas 13** et **14** concernent un syndrome néphrotique idiopathique et une GEM, traités par une cure de RTX (respectivement 375 mg/m²/semaine, pendant 4 semaines, et 1 g à J1 et J15), à chaque fois avec une réponse partielle. Du fait de la réapparition des LB à 8 mois dans le 1^{er} cas, et des anti-PLA2R à plus d'un an dans le 2^{ème}, un TDM a été demandé et ne retrouvait ni RTX ni AAR.

Le **Cas 15** concerne aussi une GEM, traitée par 2 perfusions d'1 g de RTX, avec persistance de la protéinurie à 3 mois, ce qui a entraîné une prescription précoce de TDM. La rituximabémie était >50 µg/ml et les AAR négatifs, avec des LB effondrés. Finalement, la réponse complète est arrivée 2 mois plus tard.

Cas d'échappement thérapeutique ou de rechute : Cas 16 à 23

Le **Cas 16** concerne une NMO, traitée au long cours par RTX 1 g/6 mois, ayant présenté une poussée, un mois après les 4^{ème} et 5^{ème} perfusions de RTX, sans facteur favorisant au TDM.

Les **Cas 17, 18 et 19** concernent des GEM ayant répondu complètement à une cure de RTX (à 2 perfusions de 1 g pour les Cas 14 et 18, et à 4 perfusions de 375 mg/m²/semaine pour le Cas 15) mais ayant rechuté (protéinurie et anti-PLA2R, avec des LB normalisés) après environ 2 ans pour les 2 premiers, et à 4 ans pour le dernier cas. Dans les trois cas une nouvelle cure de RTX a été réalisée et un TDM demandé précocement, avant toute réponse au traitement (dont l'action est connue pour être retardée), ne retrouvant pas d'élément anormal (rituximabémie adaptée, AAR négatifs, LB effondrés).

Le **Cas 20** concerne encore une GEM, ayant initialement répondu complètement à une cure de RTX 1 g à J1 et J15, puis rechuté (anti-PLA2R puis protéinurie). Après 13 mois, les AAR étaient positifs à 29,95 ng/ml, sans RTX détectable. Le traitement par RTX a tout de même repris avec une bonne réponse clinico-biologique, mais les LB ne sont jamais redescendus en-dessous de 10/mm³, indiquant peut-être un effet néfaste des AAR.

Le **Cas 21** est une patiente suivie pour un syndrome des anti-synthétases à anticorps anti-Jo1, avec atteinte pulmonaire, traitée initialement par 4 perfusions de RTX à 375 mg/m²/semaine. Du fait de l'amélioration de la fonction respiratoire, le RTX a été poursuivi avec une perfusion tous les 4 mois, mais lors du passage à 6 mois (inter-cure classique dans d'autres pathologies), la patiente s'est réaggravée (en parallèle d'une normalisation des LB). Ainsi, une cure complète de 1 g à J1 et J15 a été administrée, permettant de stabiliser la maladie et dépléter les LB. A 5 mois de cette cure le RTX était indétectable et les AAR faiblement positifs (7,02 ng/ml), ce qui pourrait indiquer une clairance accélérée du médicament.

Le **Cas 22** concerne une sclérodémie systémique cutanée diffuse avec atteinte pulmonaire, aussi traitée par RTX, initialement à 1 g à J1 et J15, puis en entretien à 500 mg/6 mois. A 3 mois de la 5^{ème} perfusion, le patient s'est réaggravé sur les plans cutané et respiratoire et 2 mois plus tard (alors que les LB étaient remontés à 74/mm³), la rituximabémie était nulle et les AAR à 80,64 ng/ml, pouvant aussi évoquer une clairance accélérée du RTX.

Le **Cas 23** est une myopathie nécrosante à anti-SRP sévère traitée par corticoïdes, méthotrexate, échanges plasmatiques et une cure de RTX. Les LB s'étaient normalisés (113/mm³) à 5 mois, et à un 1 an du RTX, alors que la patiente se réaggravait, la rituximabémie était nulle, et les AAR à 18 ng/ml. La gravité de la pathologie et l'inobservance thérapeutique, rendent difficile l'interprétation du rôle des

AAR, mais cet élément sera à prendre en compte en cas d'indication de nouveau traitement anti-CD20.

DISCUSSION

Notre étude rétrospective et la description détaillée des 23 cas qui la compose, permet d'appréhender, d'une part, la grande diversité des modalités d'utilisation et des indications (quasi-exclusivement hors AMM ici) du RTX, et d'autre part, différentes possibilités d'utilisation du TDM, envisagées par les cliniciens en charge des patients (en l'absence de donnée pour établir des recommandations claires, à ce stade).

Parmi les 10 demandes en lien avec la survenue d'un effet indésirable possiblement attribué au traitement, c'est pour les 8 suspicions de maladie sérique que le TDM du RTX (en particulier la recherche d'AAR) semble avoir été le plus utile. En effet, la maladie sérique est une réaction d'hypersensibilité de type III de la classification de Gell et Coombs, qui nécessite la production d'anticorps contre la molécule cible (ici le RTX), entraînant la formation de complexes immuns et notamment l'activation du complément. Il est donc logique que la recherche d'AAR soit informative dans cette situation. La physiopathologie de la maladie sérique permet de comprendre qu'elle ne peut survenir que de manière retardée en cas de 1^{ère} exposition au RTX (en générale 7 à 14 jours, parfois avant), et plus tôt (parfois immédiatement) pour les expositions ultérieures, comme ce fut le cas pour certains de nos patients. Le facteur temps est donc un élément majeur pour identifier une maladie sérique, son histoire naturelle étant aussi assez stéréotypée, avec une évolution spontanément favorable en 1 à 2 semaines en général, du fait de la clairance desdits complexes immuns. Au niveau clinico-biologique, le tableau typique (souvent incomplet) est systémique, impliquant fièvre, rash, polyarthralgies inflammatoires ou polyarthrites, plus rarement atteinte rénale glomérulaire ainsi qu'une réaction inflammatoire biologique avec consommation du complément. Quand un traitement est envisagé, la sensibilité aux corticoïdes et la règle [35]. Par ailleurs, la survenue d'une maladie sérique semble être plus fréquente chez les patients atteints de pathologies auto-immunes (en particulier SGS et LES) qu'en hématologie [35,36].

En tenant compte de ces éléments, 6 cas de notre série (Cas 3 à 8) avaient une cinétique et une symptomatologie évocatrices de maladie sérique (alors que les Cas 9 et 10 étaient plus atypiques, et que les Cas 1 et 2 correspondaient à des « réactions liées à la perfusion » bien connues avec le RTX et ne relevant pas d'une immunisation). Ces 6 cas étaient positifs pour les AAR avec des titres élevés (sauf dans un cas). Le délai de réalisation du TDM (à 2 mois) dans le cas 5, a par ailleurs permis de

mettre en évidence une clairance accélérée du RTX (avec les complexes immuns dont il fait partie) et l'absence de déplétion lymphocytaire B comme conséquence. On peut aussi noter que, dans ce cas, la mise en route d'une corticothérapie à forte dose associée à du cyclophosphamide, n'a pas permis de réduire le titre des AAR (qui a été recontrôlé à 4 et 6 mois).

En accord avec la littérature, la majorité de nos patients étaient des femmes, et la maladie sérique est survenue après la 1^{ère} perfusion de RTX dans 50% des cas [35,36]. Par ailleurs, parmi ces cas, tous les patients qui ont reçu une nouvelle perfusion de RTX ont récidivé.

Ainsi, en cas de suspicion clinique (qui reste l'élément central) de maladie sérique, la détection d'AAR à taux significatifs pourrait constituer une aide importante, et rapidement utilisable (du fait de la clairance accélérée du RTX, et, à l'avenir, grâce à l'utilisation de tests *drug-tolerant*, permettant de détecter les AAR en présence de RTX), dans la décision de poursuivre ou non avec le RTX. Une revue de la littérature de 2015 recensait 33 cas de maladie sérique, avec des AAR dans seulement 6 cas sur les 11 qui ont été testés, mais moins de la moitié de leurs cas présentait une symptomatologie typique [35]. Il faut par ailleurs savoir que la présence d'AAR n'est pas systématiquement associée à la survenue d'une maladie sérique, comme l'illustre notre étude, ou d'autres réalisées précédemment, notamment dans la PR [37] ou le LES [30]. Cependant, le fait que tous les AAR ne soient pas pathogènes, ou responsables des mêmes manifestations, n'est pas illogique, compte tenu des multiples facteurs entrant en ligne de compte : différences techniques liées au test de détection utilisé, spécificité antigénique ou fonctions effectrices variables selon le type d'anticorps, facteurs liés au patient (polymorphisme des récepteurs, présence d'auto-anticorps pouvant contribuer aux complexes immuns comme les facteurs rhumatoïdes...).

Dans notre série, plusieurs options thérapeutiques ont été explorées après la survenue (ou la récurrence) d'une maladie sérique, en particulier un switch pour d'autres immunosuppresseurs, mais aussi l'utilisation, avec succès (comme ça a pu être décrit précédemment [38]), d'un autre anti-CD20, l'ofatumumab, pour les Cas 3 et 4. En ce qui concerne le Cas 7, une approche encore plus originale, proche de la « désensibilisation » (rapportée à une reprise dans la littérature [39]) a été choisie et bien tolérée, avec le fractionnement de la dose de RTX sur 3 semaines, avec d'abord 100 mg, puis deux fois 500 mg.

L'autre volet de notre étude concerne l'utilisation du TDM en cas de mauvaise réponse au RTX, primaire (non-réponse ou réponse partielle après une 1^{ère} cure) dans 5 cas sur 13, ou secondaire (perte d'efficacité ou échappement après plusieurs cures) dans les 8 autres cas. Notre faible effectif, la grande diversité des situations décrites, en termes de pathologies (qui ont-elles mêmes une histoire naturelle complexe, faite de poussées et de rémissions, parfois spontanées, comme dans environ 1/3

des cas de GEM [40]) et de délais pour la réalisation du TDM, rend toute généralisation difficile, en particulier pour lier les résultats du TDM à l'efficacité du traitement.

Comme nous l'avons évoqué en introduction, grâce à des études prospectives de grande taille, des seuils de taux résiduels de médicament ont pu être identifiés comme étant associés à une meilleure réponse dans le traitement des MICI par anti-TNF- α [21]. Mais ces seuils sont évidemment variables selon la maladie considérée, la molécule et la posologie utilisées, et le moment où le TDM a été réalisé. Ce dernier point est d'ailleurs un enseignement important qu'on peut tirer de l'analyse de nos données : la réalisation trop précoce d'un TDM, avant 1 mois (comme cela a été fait pour les Cas 11, 16 et 18), semble avoir un intérêt limité (sauf cas particulier, notamment en cas de suspicion de clairance accélérée du RTX), principalement du fait de l'action lente du RTX (qui met en général 2 à 3 mois pour agir, voire plus comme l'illustre le Cas 15) mais aussi car la présence d'une rituximabémie élevée ne permet pas de se prononcer de manière fiable sur la présence d'AAR ou non (mais il existe des tests plus complexes pour s'affranchir de cela). Ainsi, concernant l'établissement de seuils thérapeutiques « cibles » pour la rituximabémie, le délai qui semble être le plus intéressant pour la réalisation du TDM est probablement à 3 mois. Comme ici la période inter-cure est en générale de 6 mois, l'utilisation des taux résiduels, juste avant la nouvelle administration, ne semble pas adaptée à la réalité clinique. D'ailleurs, dans la GEM, la présence d'une rituximabémie plus élevée (2,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ versus 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$) à 3 mois de la cure de RTX était associée à la rémission à 6 mois [32]. Dans cette étude, ces taux plus élevés étaient obtenus dans le groupe traité par des perfusions d'1 g à J1 et J15, lui-même comparé à un protocole à 2 perfusions de 375 mg/m^2 , réalisé à 2 semaines d'intervalle. Les études dans la PR [37] et les VAA [34] qui se sont intéressées à la rituximabémie, ont confirmé la grande variabilité interindividuelle des taux de médicament (de 0,3 à 362 $\mu\text{g}/\text{ml}$ à 4 semaines, dans la PR), sans mettre en évidence de différence entre les répondeurs et les autres, même si l'analyse *ad hoc* réalisée sur la cohorte de l'étude RAVE [34] retrouvait une association entre la présence d'une rituximabémie plus élevée et une déplétion lymphocytaire B prolongée, élément précédemment associé à une bonne réponse au RTX dans la PR et LES [31].

Malgré la problématique de l'absence de seuil « cible » de rituximabémie, à laquelle notre étude ne peut pas répondre, le TDM semble avoir été utile aux cliniciens dans les situations de perte d'efficacité du RTX ou d'échappement thérapeutique, puisque dans 4 cas (Cas 20 à 23) des AAR ont été identifiés, avec d'autres éléments (notamment les LB) pour évoquer l'existence d'une clairance accélérée du RTX. Le même genre de situation (échappement thérapeutique et non déplétion B) a déjà été associée à la présence d'AAR chez des patients LES traités par RTX [31]. Dans la GEM, l'équipe de Nice a montré que le fait d'avoir des AAR (20% dans leur cohorte de 44 patients) était associé à une moindre efficacité clinique (nécessité de doses plus importantes de RTX, protéinurie

plus élevée et taux de rechute plus important) et biologique (taux plus élevés d'anti-PLA2R, reconstitution lymphocytaire B plus rapide) [33] . Les auteurs se sont même servis de la détection des AAR chez 17 patients en échec (primaire ou secondaire) du RTX pour personnaliser la suite de la prise en charge thérapeutique. Dans cette cohorte, parmi les 10 patients AAR négatifs, une nouvelle cure de RTX a permis l'obtention de la rémission dans 6 cas. Chez les patients AAR positifs, ils ont aussi évalué la capacité neutralisante anti-RTX et anti-ofatumumab des AAR pour décider de la conduite à tenir : RTX, ofatumumab ou arrêt des anti-CD20 pour un immunosuppresseur. Tous les patients ont été mis en rémission.

CONCLUSION

Bien que notre travail soit rétrospectif, nous pensons que la description détaillée des 23 cas associés aux demandes de TDM du RTX reçus par notre laboratoire, permet d'apporter des informations complémentaires des rares études qui existent dans la littérature, notamment pour la pratique clinique quotidienne. Il semble que la recherche d'AAR, secondaires à une immunisation vis-à-vis du RTX, soit particulièrement intéressante en cas de suspicion de maladie sérique, avec des implications en cas de nécessité de retraiter par anti-CD20 (d'autant plus qu'il existe maintenant des alternatives au RTX). Par ailleurs, ces AAR semblent pouvoir avoir un impact négatif sur le traitement, en accélérant sa clairance, et entrainer une perte d'efficacité voire un échappement thérapeutique, avec des conséquences cliniques et/ou biologiques (l'absence de déplétion lymphocytaire B pouvant en être un signe précoce).

Cependant des études prospectives, de plus grande taille et plus ciblées, par pathologie, sont nécessaires pour évaluer au mieux la place du TDM du RTX (et notamment en déterminer les seuils pertinents cliniquement) dans l'arsenal thérapeutique mis à la disposition du clinicien pour la prise en charge des maladies auto-immunes.

Conflit d'intérêts :

X.R. et S.P. Interventions ponctuelles : Société Theradiag.

S.L. Interventions ponctuelles : Société Roche.

M.G., D.T., C.M., P.C. et M.K. : aucun conflit d'intérêt.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* 2004;104:2635–42. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1110>.
- [2] Janas E, Priest R, Wilde JI, White JH, Malhotra R. Rituxan (anti-CD20 antibody)-induced translocation of CD20 into lipid rafts is crucial for calcium influx and apoptosis. *Clin Exp Immunol* 2005;139:439–46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02720.x>.
- [3] Stas P, Lasters I. [Immunogenicity of therapeutic antibodies]. *Med Sci (Paris)* 2009;25:1070–7. <https://doi.org/10.1051/medsci/200925121070>.
- [4] Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, Irazabal MV, Eirin A, Specks U, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2188–98. <https://doi.org/10.2215/CJN.05080610>.
- [5] Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004;50:2580–9. <https://doi.org/10.1002/art.20430>.
- [6] Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FKL, Roodenburg JLN, Wolbink GJ, Mansour K, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren’s syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2740–50. <https://doi.org/10.1002/art.21260>.
- [7] Van Walle I, Gansemans Y, Parren PWHL, Stas P, Lasters I. Immunogenicity screening in protein drug development. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:405–18. <https://doi.org/10.1517/14712598.7.3.405>.
- [8] Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, et al. Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin’s lymphoma. *Ann Oncol* 1998;9:995–1001.
- [9] Tobinai K, Kobayashi Y, Narabayashi M, Ogura M, Kagami Y, Morishima Y, et al. Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab) in relapsed B-cell lymphoma. The IDEC-C2B8 Study Group. *Ann Oncol* 1998;9:527–34.
- [10] Iacona I, Lazzarino M, Avanzini MA, Rupolo M, Arcaini L, Astori C, et al. Rituximab (IDEC-C2B8): validation of a sensitive enzyme-linked immunoassay applied to a clinical pharmacokinetic study. *Ther Drug Monit* 2000;22:295–301.
- [11] Regazzi MB, Iacona I, Avanzini MA, Arcaini L, Merlini G, Perfetti V, et al. Pharmacokinetic behavior of rituximab: a study of different schedules of administration for heterogeneous clinical settings. *Ther Drug Monit* 2005;27:785–92.
- [12] Tout M, Casasnovas O, Meignan M, Lamy T, Morschhauser F, Salles G, et al. Rituximab exposure is influenced by baseline metabolic tumor volume and predicts outcome of DLBCL patients: a Lymphoma Study Association report. *Blood* 2017;129:2616–23. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-744292>.
- [13] Ng CM, Bruno R, Combs D, Davies B. Population pharmacokinetics of rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in rheumatoid arthritis patients during a phase II clinical trial. *J Clin Pharmacol* 2005;45:792–801. <https://doi.org/10.1177/0091270005277075>.
- [14] Lioger B, Edupuganti SR, Mulleman D, Passot C, Desvignes C, Bejan-Angoulvant T, et al. Antigenic burden and serum IgG concentrations influence rituximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pharmacol* 2017. <https://doi.org/10.1111/bcp.13270>.
- [15] Tout M, Gagez A-L, Leprêtre S, Gouilleux-Gruart V, Azzopardi N, Delmer A, et al. Influence of FCGR3A-158V/F Genotype and Baseline CD20 Antigen Count on Target-Mediated Elimination of Rituximab in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Study of FILO Group. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:635–47. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0470-8>.
- [16] Weng W-K, Levy R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3940–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.05.013>.

- [17] Ternant D, Arnoult C, Pugnière M, Dhommée C, Drocourt D, Perouzel E, et al. IgG1 Allotypes Influence the Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies through FcRn Binding. *J Immunol* 2016;196:607–13. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501780>.
- [18] Maloney DG, Grillo-López AJ, Bodkin DJ, White CA, Liles TM, Royston I, et al. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;15:3266–74. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.10.3266>.
- [19] Fogueri U, Cheungapaitporn W, Bourne D, Fervenza FC, Joy MS. Rituximab Exhibits Altered Pharmacokinetics in Patients With Membranous Nephropathy. *Ann Pharmacother* 2019;53:357–63. <https://doi.org/10.1177/1060028018803587>.
- [20] Goupille P. Immunogénicité des biomédicaments : quelles conséquences au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde ? *La Revue de Médecine Interne* 2016;37:343–9. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.09.014>.
- [21] Castele NV, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.031>.
- [22] Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, et al. Development of an Algorithm Incorporating Pharmacokinetics of Adalimumab in Inflammatory Bowel Diseases. *American Journal of Gastroenterology* 2014;109:1250–1256. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.146>.
- [23] Martelli L, Olivera P, Roblin X, Attar A, Peyrin-Biroulet L. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Gastroenterol* 2017;52:19–25. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1266-1>.
- [24] McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825–33.
- [25] Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M, Kinoshita T, Ohtsu T, Sasaki Y, et al. Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann Oncol* 2002;13:928–43.
- [26] O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:2165–70. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2165>.
- [27] Li J, Zhi J, Wenger M, Valente N, Dmoszynska A, Robak T, et al. Population pharmacokinetics of rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Pharmacol* 2012;52:1918–26. <https://doi.org/10.1177/0091270011430506>.
- [28] Rozman S, Grabnar I, Novaković S, Mrhar A, Jezeršek Novaković B. Population pharmacokinetics of rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma and association with clinical outcome. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:1782–90. <https://doi.org/10.1111/bcp.13271>.
- [29] Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kobayashi Y, Taniwaki M, Ogura M, et al. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2004;15:821–30.
- [30] Smith KGC, Jones RB, Burns SM, Jayne DRW. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:2970–82. <https://doi.org/10.1002/art.22046>.
- [31] Md Yusof MY, Shaw D, El-Sherbiny YM, Dunn E, Rawstron AC, Emery P, et al. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2017. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211191>.
- [32] Seitz-Polski B, Dahan K, Debiec H, Rousseau A, Andreani M, Zaghrini C, et al. High-Dose Rituximab and Early Remission in PLA2R1-Related Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:1173–82. <https://doi.org/10.2215/CJN.11791018>.

- [33] Boyer-Suavet S, Andreani M, Lateb M, Savenkoff B, Brglez V, Benzaken S, et al. Neutralizing Anti-Rituximab Antibodies and Relapse in Membranous Nephropathy Treated With Rituximab. *Front Immunol* 2019;10:3069. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03069>.
- [34] Cornec D, Kabat BF, Mills JR, Cheu M, Hummel AM, Schroeder DR, et al. Pharmacokinetics of rituximab and clinical outcomes in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:639–50. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex484>.
- [35] Karmacharya P, Poudel DR, Pathak R, Donato AA, Ghimire S, Giri S, et al. Rituximab-induced serum sickness: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:334–40. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.014>.
- [36] Bayer G, Agier M-S, Lioger B, Lepelley M, Zenut M, Lanoue M-C, et al. Rituximab-induced serum sickness is more frequent in autoimmune diseases as compared to hematological malignancies: A French nationwide study. *Eur J Intern Med* 2019;67:59–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.06.009>.
- [37] Thurlings RM, Teng O, Vos K, Gerlag DM, Aarden L, Stapel SO, et al. Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimaeric antibodies, and synovial tissue response to rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:409–12. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.109041>.
- [38] Crowley MP, McDonald V, Scully M. Ofatumumab for TTP in a Patient with Anaphylaxis Associated with Rituximab. *N Engl J Med* 2018;378:92–3. <https://doi.org/10.1056/nejmc1714146>.
- [39] Fajt ML, Petrov AA. Desensitization protocol for rituximab-induced serum sickness. *Curr Drug Saf* 2014;9:240–2.
- [40] Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:85–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199307083290203>.

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques des patients ayant eu un TDM en raison de la survenue d'un effet indésirable attribué au RTX.

Cas N°	Origine	Sexe	Age	Diagnostic	Nombre de perfusions de RTX avant le 1 ^{er} évènement	Délai entre le plus proche RTX et l'évènement	Justification de la demande de TDM	Clinique	Délai entre le dernier RTX et le TDM	RTX (µg/ml)	AAR (ng/ml)	Récidive (clinique)
1	CHU Besançon	M	37	Sclérose en plaques	1 (incomplète)	25 min	Réaction allergique	Urticaire, œdème du visage	2 mois	< 2	17,46	Non
2	CHU Grenoble	F	78	Sclérodémie	1	1 jour	Réaction allergique	Eruption cutanée	2 mois	8,45	< 5	N/A
3	CHU Nîmes	F	29	Syndrome de Gougerot-Sjögren	1	9 jours	Maladie sérique	Rash, adénopathie, arthralgies	5 mois	< 2	100,1	N/A
4	CHU Bordeaux	F	66	Vascularite cryoglobulinémique	1	7 jours	Maladie sérique/réaction allergique	Dite compatible avec une maladie sérique	8 ans	< 2	55,2	Oui (Quincke)
5	CHU Saint Etienne	M	63	Glomérulonéphrite extra-membraneuse	1	3 jours	Maladie sérique	Arthralgies inflammatoires diffuses, fièvre	2 mois	< 2	100	Oui (idem)
6	CH Perpignan	F	37	Purpura thrombotique thrombocytopénique	3	7 jours	Maladie sérique	Arthralgies inflammatoires diffuses, fièvre	10 mois	< 2	100,1	Oui (idem)
7	CHU Montpellier	F	48	Purpura thrombotique thrombocytopénique	5	1 jour	Maladie sérique	Asthénie, éruption cutanée, polyarthrite	6 mois	< 2	35,59	Oui (idem)
8	CHU Paris	F	28	Purpura thrombotique thrombocytopénique	3	2 jours	Maladie sérique	Dite compatible avec une maladie sérique	4 ans	< 2	7,88	Oui (idem)
9	CHU Montpellier	F	55	Vascularite cutanée	1	3 semaines	Maladie sérique	Lésion cutanée du front, arthrite cheville gauche	6 mois	30,49	< 5	N/A
10	CHU Marseille	F	9	Syndrome néphrotique sur SHU atypique	4	6 jours	Maladie sérique	Fièvre récurrente, arthralgies main droite	5 mois	< 2	< 5	N/A

Tableau 2 : Résumé des

Cas N°	Lieu	Sexe	Age	Diagnostic	Justification de la demande de TDM	Histoire clinique	Délai entre le dernier RTX et le TDM	RTX (µg/mL)	AAR (ng/mL)	Suspicion de clairance accélérée
11	CHU Grenoble	F	51	Hyalinose segmentaire et focale	Non-réponse	Récidive de la maladie rénale sur greffon, sans effet du RTX	7 jours	> 50	< 5	Non
12	CHU Saint Etienne	M	73	Glomérulonéphrite extra-membraneuse	Non réponse	Aggravation progressive sur 2 ans, jusqu'à l'insuffisance rénale terminale	6 mois	< 2	< 5	Possible
13	CHU Grenoble	M	39	Syndrome néphrotique idiopathique	Réponse partielle	Persistance de la protéinurie sans aggravation	8 mois	< 2	< 5	Non
14	CH Aix en Provence	F	68	Glomérulonéphrite extra-membraneuse	Réponse partielle	Persistance de la protéinurie sans aggravation	12 mois	< 2	< 5	Non
15	CHU Saint Etienne	M	68	Glomérulonéphrite extra-membraneuse	Suspicion de non-réponse	Non-réponse à 3 mois, mais réponse à 5 mois	3 mois	> 50	< 5	Non
16	CHU Besançon	M	70	Neuromyéélite optique	Perte d'efficacité	Deux poussées à 1 mois de perfusions de RTX	1 mois	42,32	< 5	Non
17	CHU Grenoble	F	24	Glomérulonéphrite extra-membraneuse	Suspicion d'échappement	Rechute tardive (2 ans), à nouveau traitée	3 mois	> 50	< 5	Non
18	CHU Saint Etienne	M	75	Glomérulonéphrite extra-membraneuse	Suspicion d'échappement	Rechute tardive (2 ans), à nouveau traitée	7 jours	> 50	< 5	Non
19	CH Aix en Provence	M	80	Glomérulonéphrite extra-membraneuse	Suspicion d'échappement	Rechute tardive (4 ans), à nouveau traitée	4 mois	2,21	< 5	Non
20	CH Aix en Provence	F	69	Glomérulonéphrite extra-membraneuse	Suspicion de perte d'efficacité	Rechute à 1 an, retraitée efficacement, mais déplétion B incomplète	13 mois	< 2	29,94	Possible
21	CHU Lyon	F	45	Syndrome des anti-synthétases à anti-Jo-1	Perte d'efficacité	Perte d'efficacité clinico-biologique, nécessitant une intensification du RTX	5 mois	< 2	7,02	Oui
22	CHU Lyon	M	40	Sclérodémie systémique cutanée diffuse	Perte d'efficacité	Perte d'efficacité clinico-biologique à 3 mois d'une cure de RTX d'entretien	5 mois	< 2	80,64	Oui
23	CHU Saint Etienne	F	25	Myopathie nécrosante à anti-SRP	Echappement thérapeutique	Aggravation clinico-biologique à 1 an, probablement multifactorielle	12 mois	2	18	Possible

