Monitoring du Rituximab, Immunisation

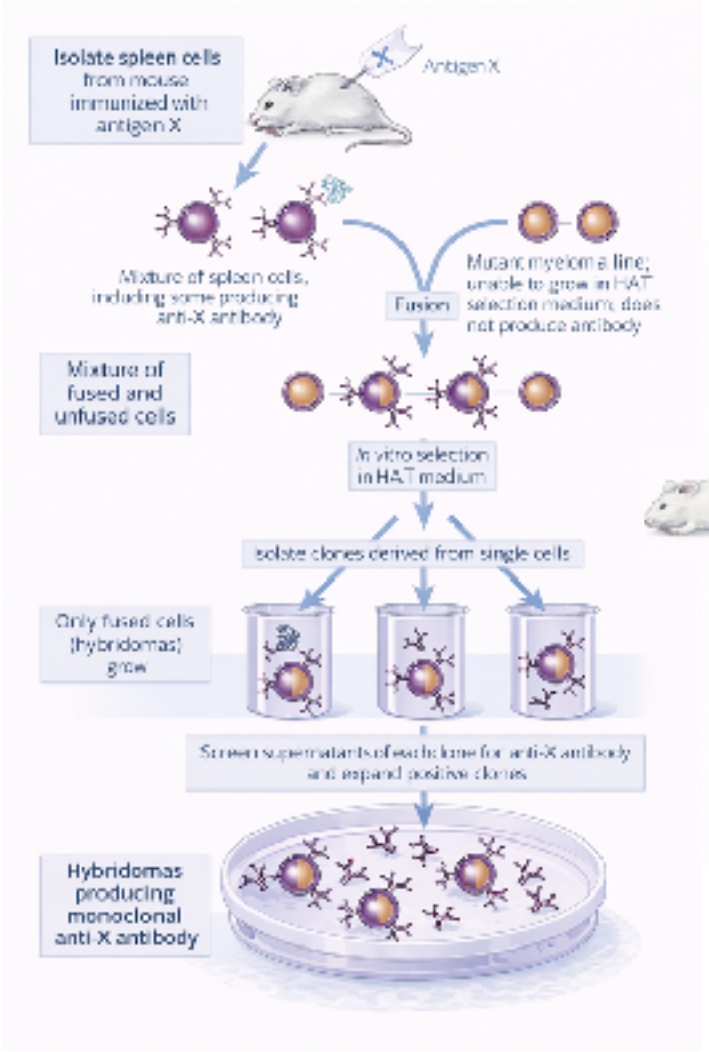
Pr Barbara Seitz-Polski

Service d'Immunologie et de Thérapie Cellulaire

CRMR SNI et GEM

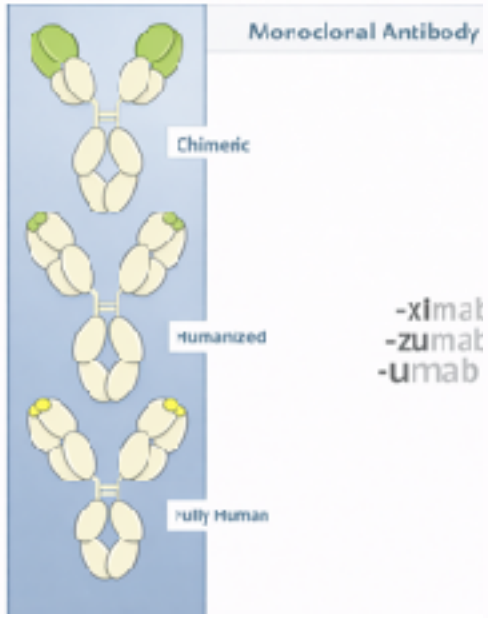
Immunopathology & Immunotherapy

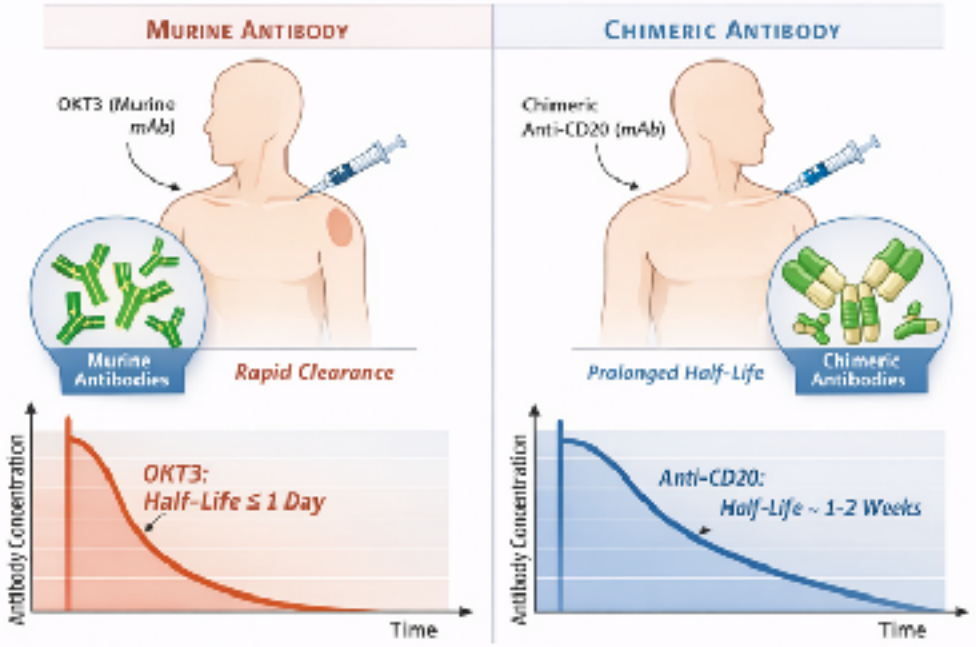
Rituximab: Anticorps monoclonal chimérique





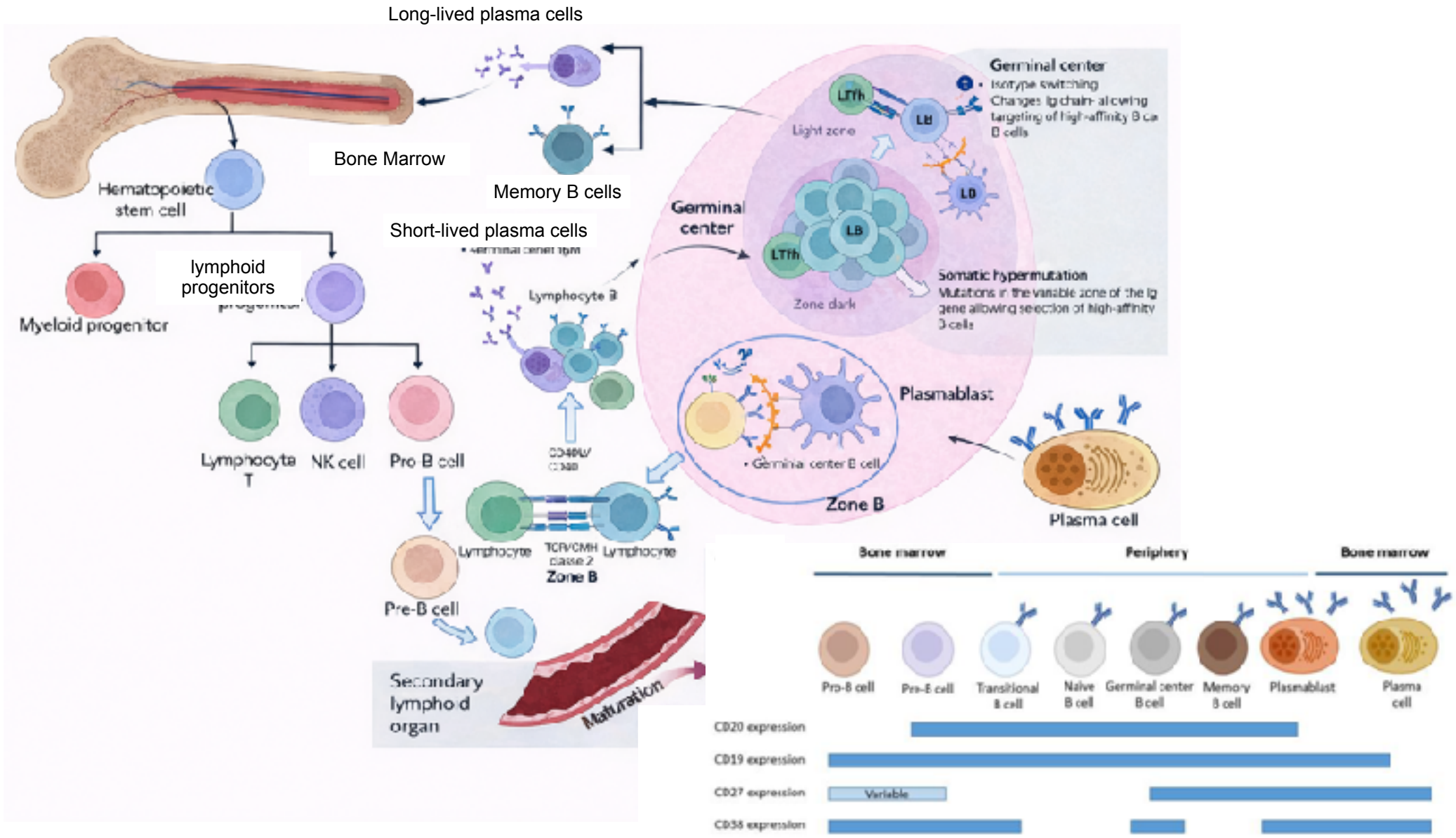
Molecular Engineering: Recombinant Antibodies



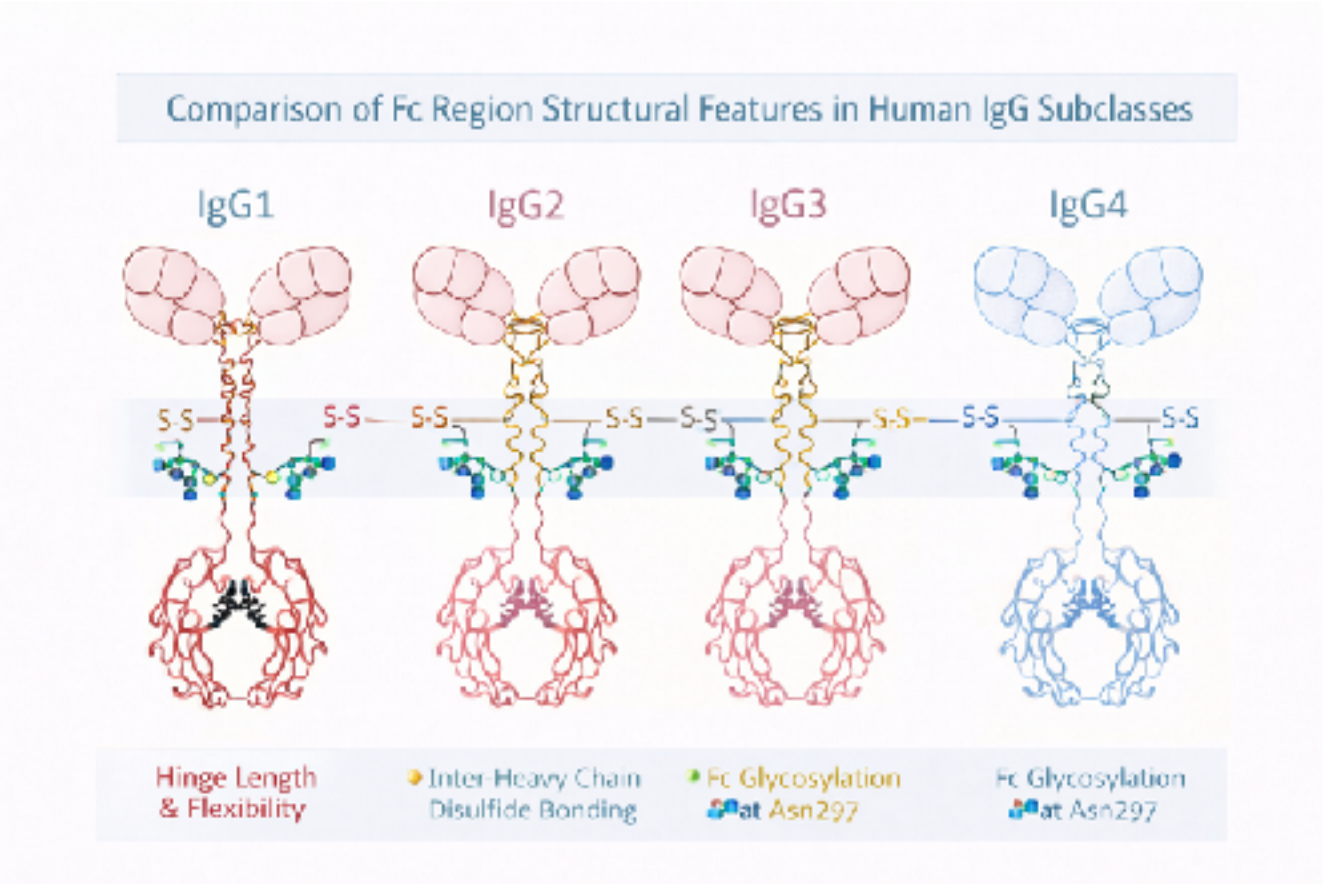


Kung et al. Science 1979 Reff et al. Blood 1994

Rituximab: Anticorps monoclonal anti-CD20



Rituximab: Anticorps monoclonal IgG1



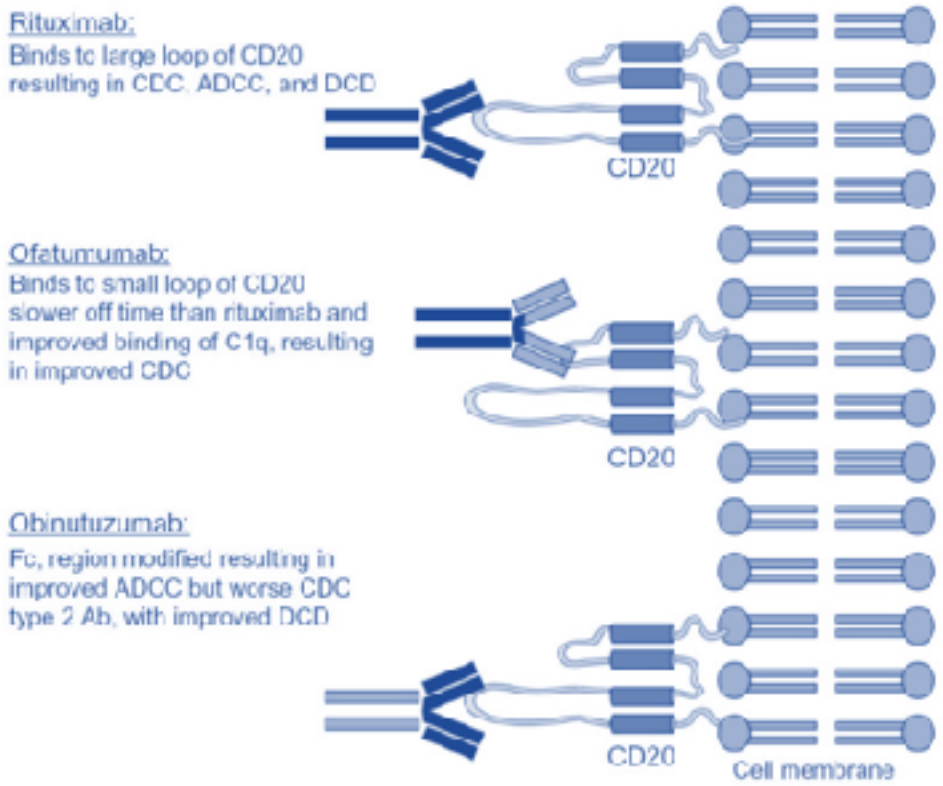
Subclass:

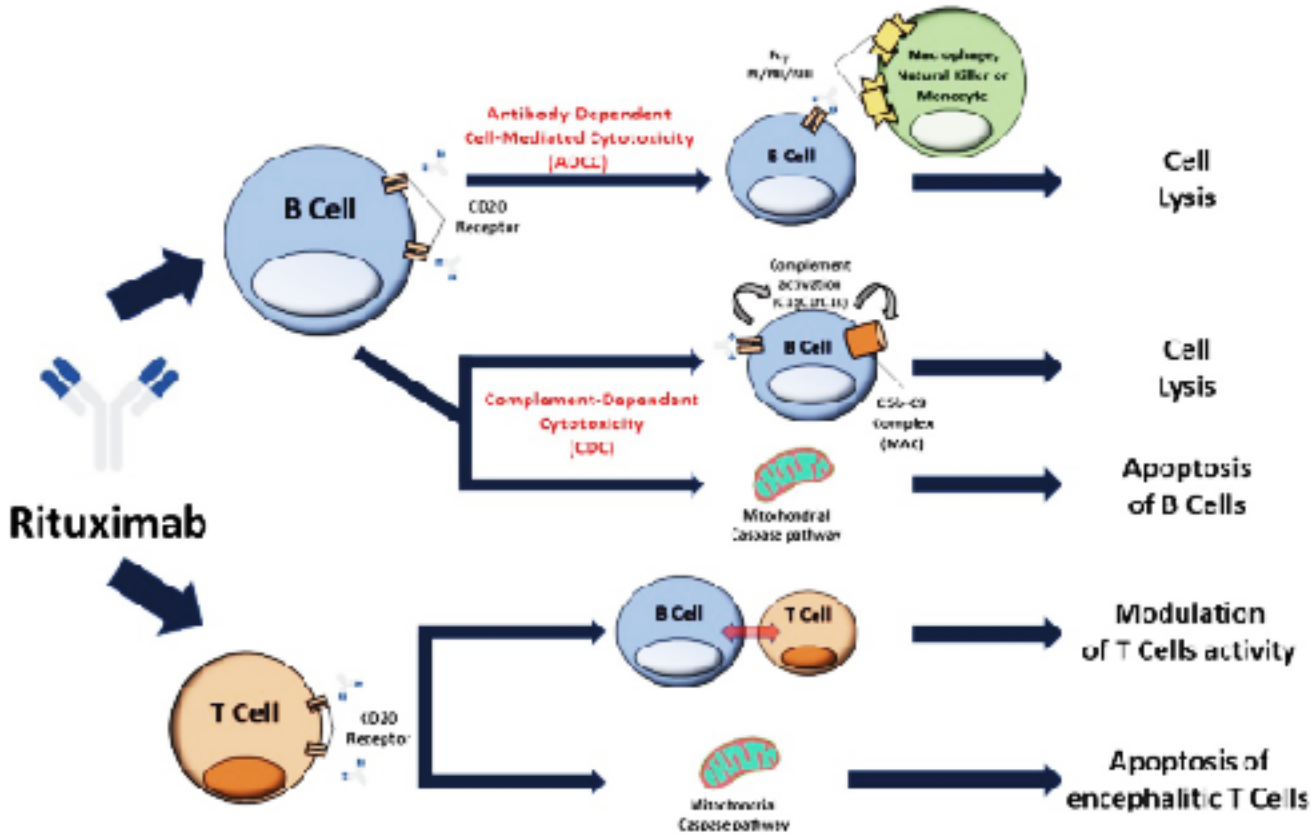
- Depleting: IgG1
- Neutralizing: IgG4

Manipulation of the Fc effector function

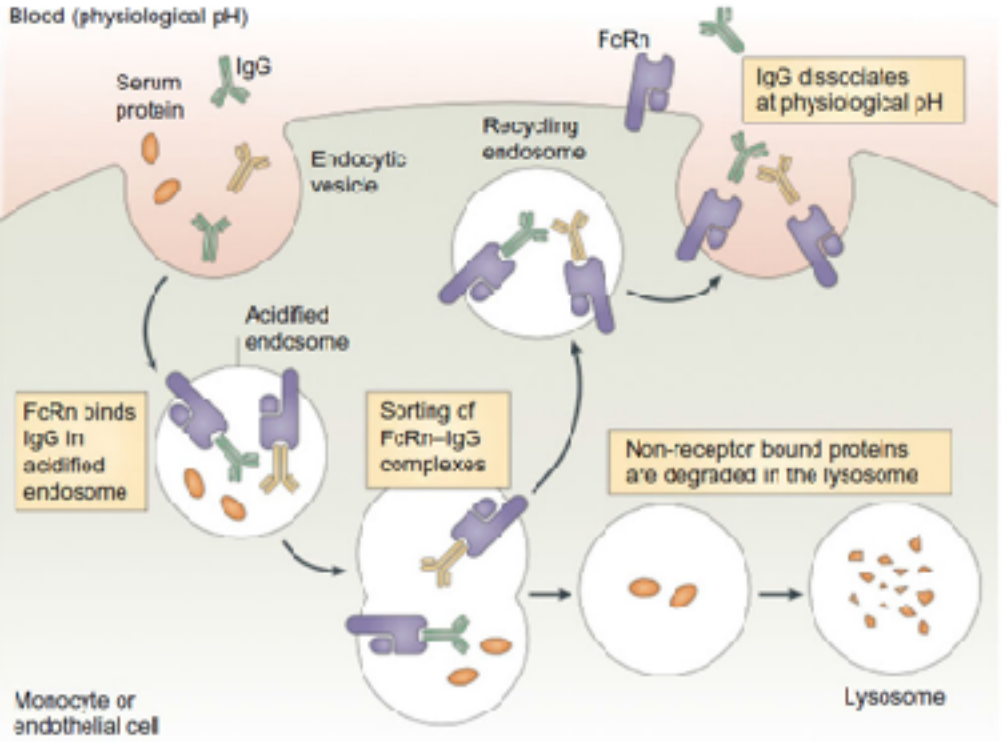
- Complement-Dependent Cytotoxicity (CDC)
- Antibodies dependent Cell Cytotoxicity (ADCC)
- Increase half-life (FcRn binding)
- Increase anti-inflammatory properties (sialylation)

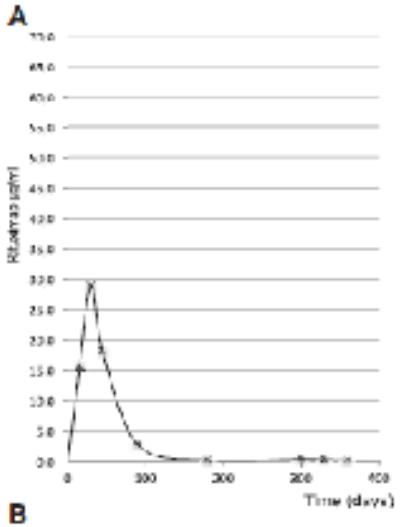
Différents Anti-CD20

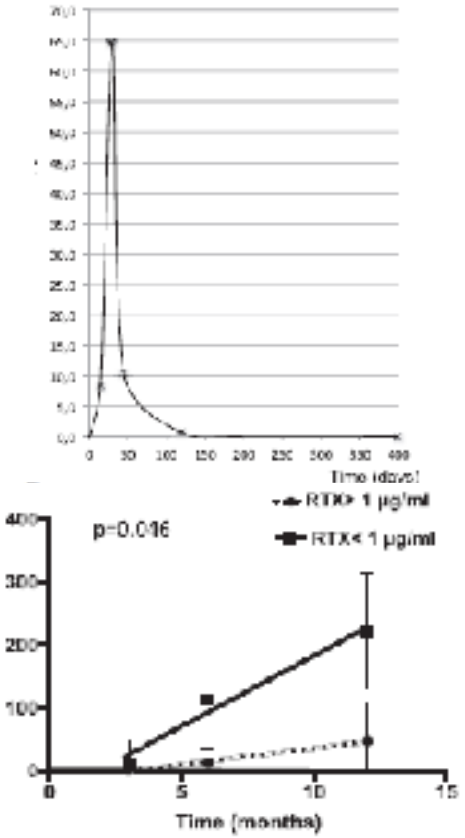


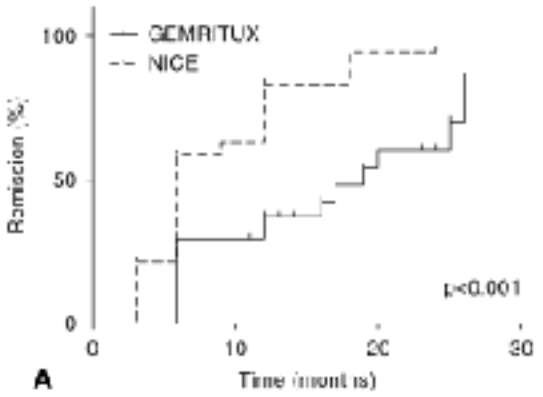


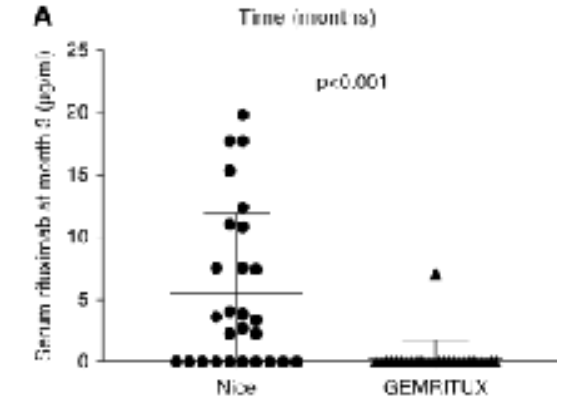
Pharmacocinétique du Rituximab

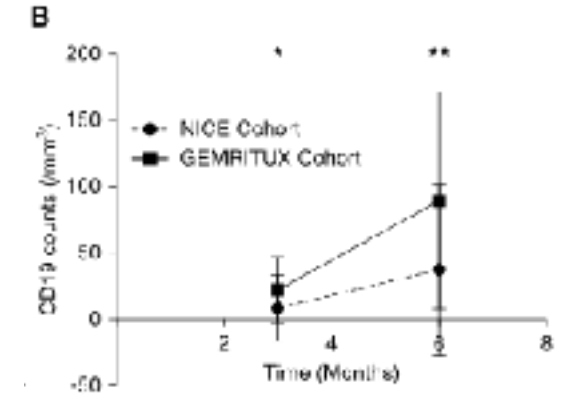












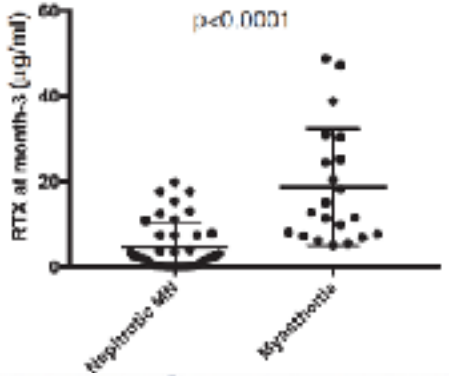
1. *Seitz-Polski et al. CJASN 2019*
2. *Boyer-Suavet et al.* ***NDT 2019***
3. *Boyer-Suavet et al.* ***Front Immunol***
4. *Teisseyre et al.* ***Front Immunol. 2021***
5. *Teisseyre et al.* ***Kidney International Report***
6. *Teisseyre et al.* ***CJASN***

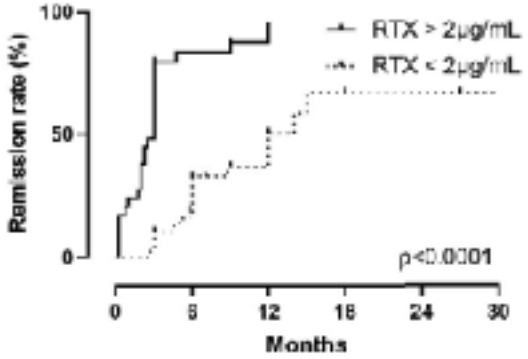
iRitux: Adapter la dose de Rituximab

Ministère des Solidarités et de la Santé

PHRC 2023
iRITUX Trial
Randomized controlled trial
NSN–130

Rituximab PK/PD





① Baseline albumin

Low albumin <22.5 g/L
5.66-fold higher risk of low/undetectable RTX at M3

Higher albumin

Albumin in patients achieving remission: 25.5 vs 16.6 g/L

② Rituximab at Month 3

RTX >2 µg/mL
n=30

RTX ≤ 2 µg/mL
n=38

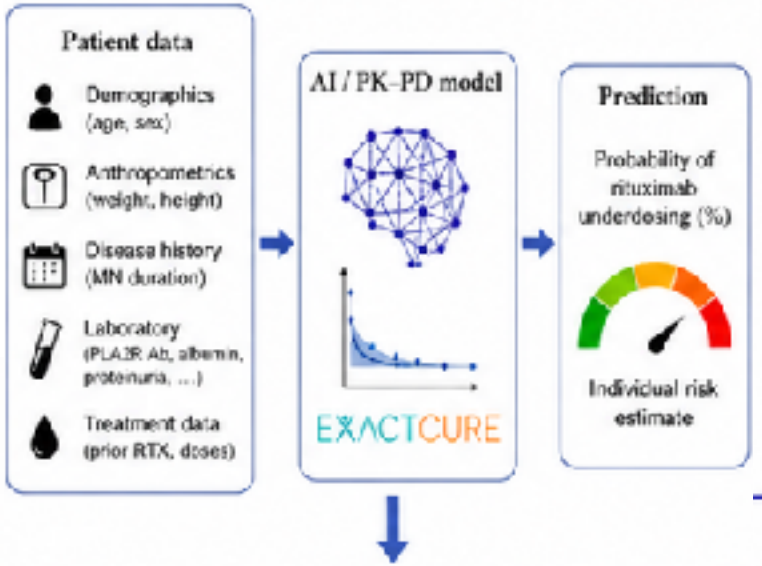
③ Clinical remission at Month 6

80%

32%

Low baseline albumin predicts rituximab underexposure, which is associated with lower remission at Month 6; therefore, the sickest patients are the most likely to be undertreated.

AI / model-informed dosing



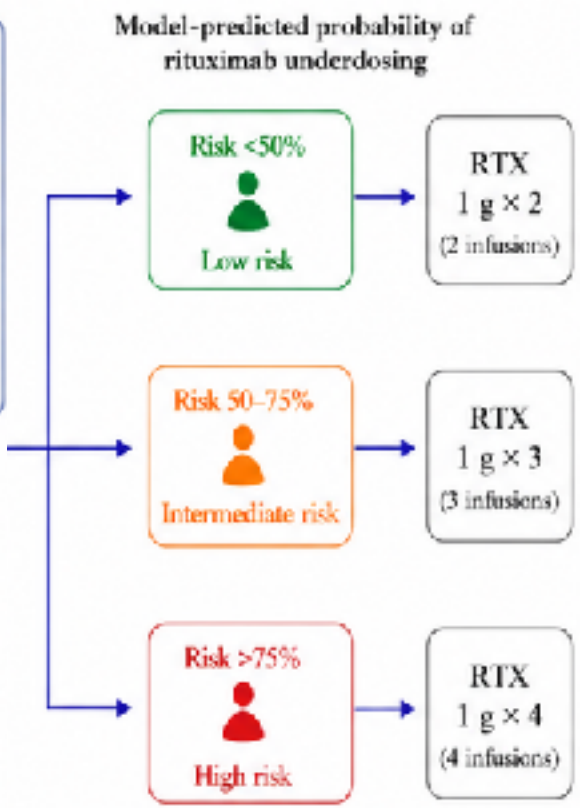
Model performance (internal validation)

Accuracy	Sensitivity	Specificity
79.4%	78.7%	81%

Accurate prediction of underdosing to guide personalized rituximab dosing

Boyer-Suavet et al. NDT 2019; Boyer-Suavet et al. Front Immunol 2021; Teisseyre et al. Front Immunol 2021; Teisseyre et al. KIR 2023; Teisseyre et al. CKJ 2025.

Risk-stratified dosing strategy

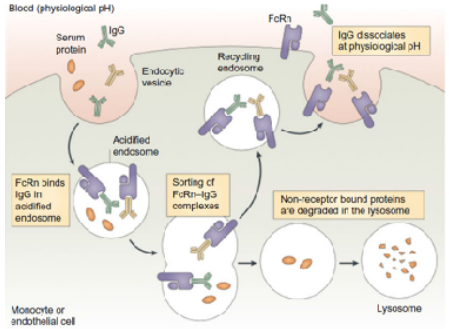


Tailored number of infusions according to individual risk of underdosing

Récepteurs Fc, exposition et réponse au rituximab

PHARMACOCINÉTIQUE

FcRn et recyclage des IgG



Fixation du Fc à pH 6

Libération du RTX à pH 7,4

Glomérulopathies, 30 patients et 35 cures

Demi-vie du RTX selon la protéinurie

Moyennes en jours, p < 0,001

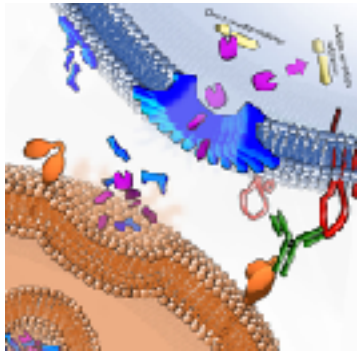
Aucun lien détecté entre le VNTR de FCGRT et la demi-vie du rituximab.

Dans les MICI, l'exposition aux anti-TNF est plus faible avec le génotype 2/3 de FCGRT qu'avec le 3/3.

Larrosa-García et al., 2025 (tab. 4) et Billiet et al., 2016

PHARMACODYNAMIE

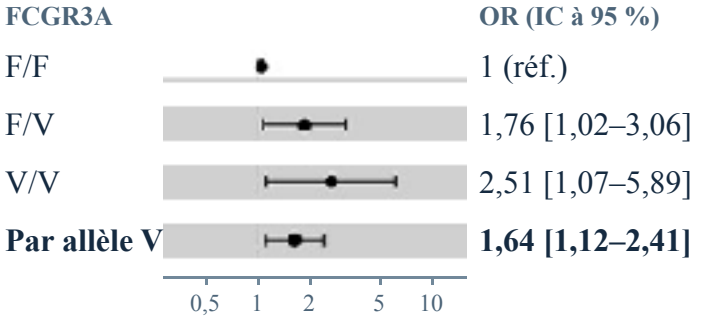
CD16a et cytotoxicité NK



Le CD16a reconnaît le Fc du RTX fixé au CD20. La cellule NK libère perforine et granzymes.

Lupus systémique, 262 patients sous RTX

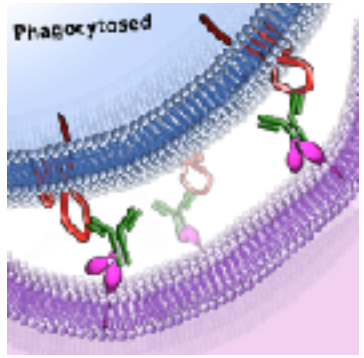
Réponse clinique majeure BILAG à M6



Chaque copie de 158V est associée à une meilleure réponse (p = 0,01).

Robinson et al., EBioMedicine, 2022, fig. 2b

CD32a et phagocytose



Le CD32a participe à la reconnaissance du lymphocyte B opsonisé par le RTX et à sa phagocytose.

Vascularites à ANCA, essai RAVE (n = 189)

Rémission complète sans prednisone à M6

Bras rituximab et cyclophosphamide réunis

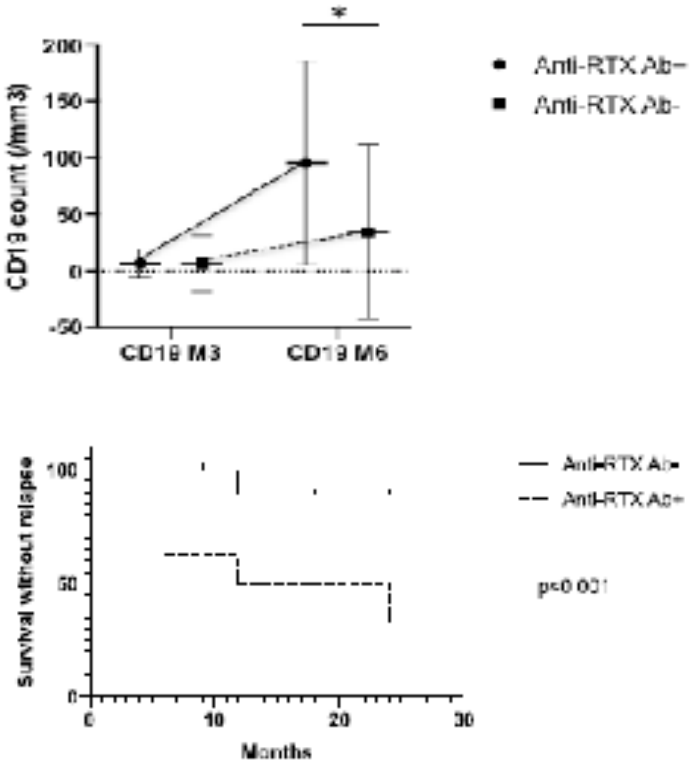
519AA, OR ajusté 2,61 [1,29–5,55].
Sous RTX seul, 78 % vs 61 % (p = 0,11).

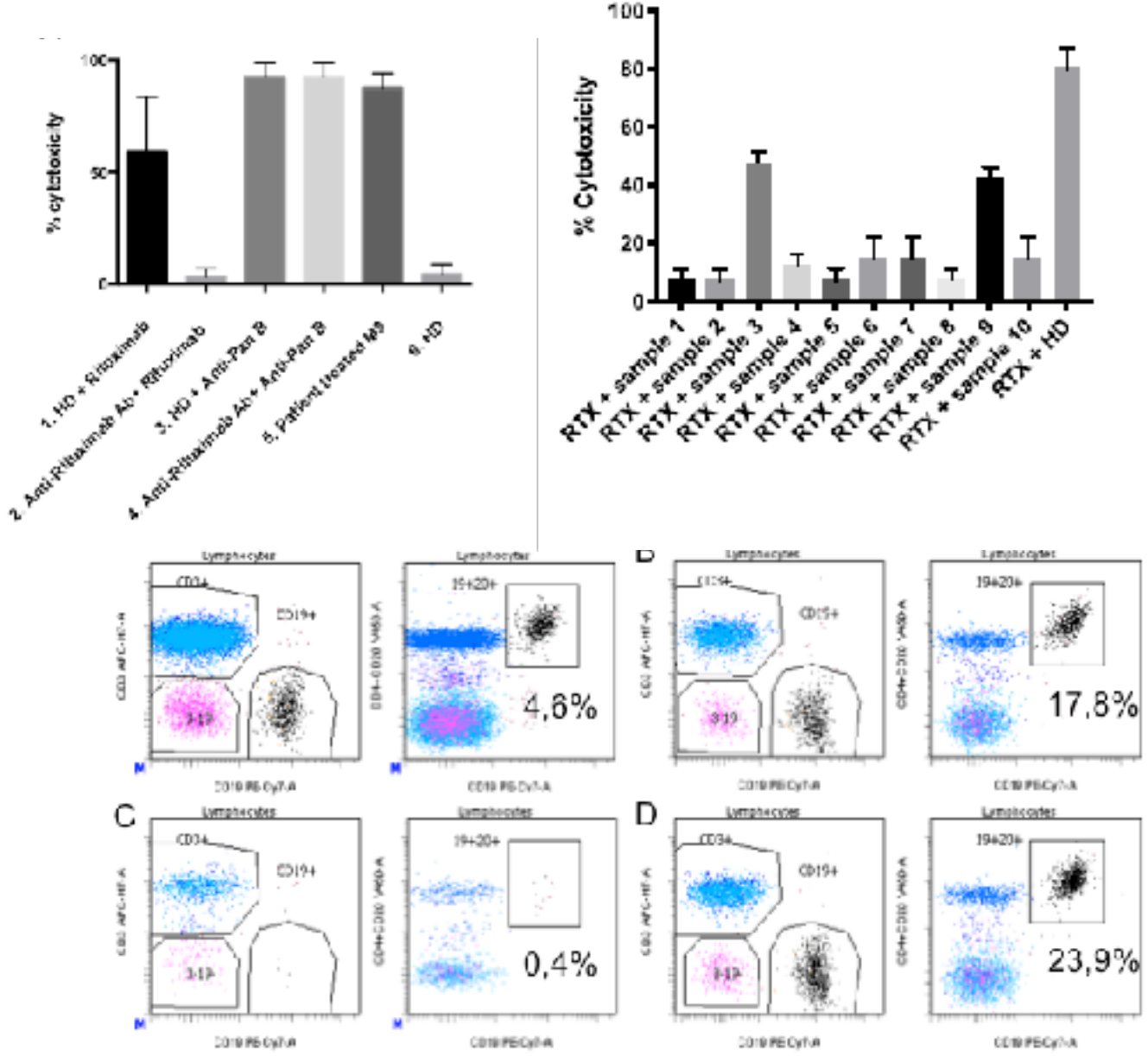
Cartin-Ceba et al., Arthritis Rheumatol, 2017, tab. 3–4

Immunisation contre le Rituximab

44 MN patients treated with RTX

40% of MN patients treated with Rituximab develop anti-RTX antibodies





Boyer-Suavet et al. ***Front in Immunol 2019***

Anticorps anti-Rituximab dans les maladies glomérulaires

La fréquence des anticorps dépend du moment du prélèvement, du nombre de cures et de la méthode de dosage.

Pathologie	Étude	Patients ADA+	Résultats cliniques ou biologiques
GEM primitive	**Wu et al., NDT 2026 Première cure de RTX**	**11/58 (19 %) délai médian de 9,3 mois**	Rechute chez 80 % des ADA+ contre 24,1 % des ADA− (p = 0,029). Sous obinutuzumab, les 4 patients ADA+ réfractaires ont répondu.
	Allinovi, Teisseyre et al. Kidney Int Rep, 2025	**35/74 (47 %) délai médian de 9 mois**	Rémission à M12 chez 54 % des ADA+ contre 87 % des ADA−. Rechute chez 63 % contre 29 %.
	Boyer-Suavet et al. Front Immunol, 2020	**10/44 (23 %)**	Rechutes plus fréquentes chez les ADA+. Neutralisation du rituximab in vitro chez 8 des 10 ADA+.
GEM réfractaire associée à PLA2R	Teisseyre et al. Kidney Int Rep, 2021	**4/8 patients réfractaires**	Les 4 ADA+ ont obtenu une rémission sous obinutuzumab ou ofatumumab. Les 4 ADA− ont répondu à une nouvelle cure de RTX.
Vascularites à ANCA	Faustini et al. Arthritis Res Ther, 2021	**0/22 (0 %) à 5,5 mois (médiane)**	Aucun ADA détecté au prélèvement suivant la première cure.
	Essai RAVE, GPA/PAM Données FDA	**23/99 (23 %) sur 18 mois**	La portée clinique de ces anticorps reste incertaine.
Lupus systémique	Faustini et al. Arthritis Res Ther, 2021	**25/66 (37,8 %) à 6 mois (médiane)**	Les ADA+ avaient davantage de lymphocytes B à M6. Réactions à la perfusion et maladies sériques lors du retraitement.
	Wincup et al. Rheumatology, 2023	**18/28 (64,3 %) avec ADA persistants**	Concentrations de RTX plus faibles et rechutes plus précoces.
Syndrome néphrotique de l'enfant	Angeletti et al. Kidney Int Rep, 2022	**14/54 (26 %) à M6**	La fréquence des rechutes était comparable entre groupes.
	Wang et al. Pediatr Nephrol, 2026	**16/33 (48,5 %)**	Déplétion B plus courte chez les ADA+ (58,5 contre 163 jours) et rechutes plus fréquentes à M12.

ADA = anticorps anti-rituximab. RTX = rituximab. GEM = glomérulonéphrite extramembraneuse.

Pourquoi les anticorps anti-rituximab peuvent être détectés tard

L’ELISA LISA-TRACKER mesure les anticorps anti-rituximab (ADA) libres. Le RTX peut masquer les ADA qui lui sont liés.

Ce que détecte l’ELISA

Rituximab ADA



RTX en excès

Les ADA peuvent déjà être présents, mais liés au RTX. Le test peut rester négatif.



Quand le RTX diminue

Les ADA deviennent détectables si leur fraction libre dépasse le seuil du test.

Exposition au rituximab dans RAVE

RTX restant en phase terminale (% de la valeur initiale)

Jours en phase terminale

ADA− 25,6 jours

ADA+ 19,0 jours

Demi-vies estimées chez 97 patients. Courbes illustratives calculées à partir de ces demi-vies.

Un test d’ADA libres négatif en présence de RTX peut masquer une immunisation. La concentration de RTX sur le même prélèvement aide à interpréter le résultat.

Boyer-Suavet et al., Front Immunol 2020. Wincup et al., Rheumatology 2023. RAVE, rapports EMA et TGA sur le rituximab.

Quelles études ont dosé le rituximab en même temps que les ADA ?

Pour interpréter un résultat d'ADA, on recherche la concentration de RTX dans le même prélèvement.

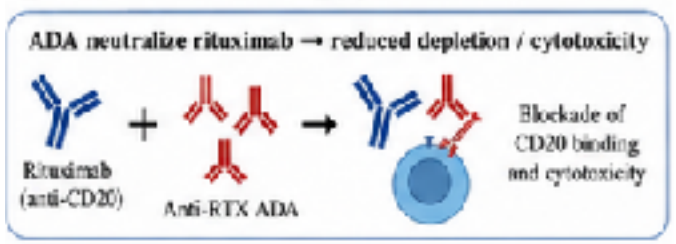
Étude et population	Dosage du RTX et des ADA	Ce que montrent les données
Boyer-Suavet, 2020 · GEM	**Mêmes visites à M3 et M6**	ADA libres chez 0/44 à M3 puis 10/44 à M6. À M6, le RTX médian est sous le seuil de détection (ELISA LISA-TRACKER).
Wincup, 2023 · Lupus	**Mêmes sérums (114 échantillons)**	RTX plus bas chez les ADA+ à M1–M3 et M6. Dissociation acide si le premier test ADA était négatif avec du RTX détectable.
RAVE · Vascularites à ANCA	**Visites communes à M4, M6, M9 et M18**	Demi-vie estimée de 19,0 jours chez les ADA+ et de 25,6 jours chez les ADA−. Le modèle utilise le statut ADA au cours du suivi.
Wang, 2026 · SN pédiatrique	**Les deux marqueurs ont été dosés**	RTX médian de 20,48 µg/mL chez les ADA+ contre 52,85 chez les ADA−. Le résumé ne précise pas si les dosages étaient simultanés.
Teisseyre, 2021 · GEM réfractaire	**Appariement partiel**	RTX indétectable à M3 chez les 4 répondeurs à une nouvelle cure. Les couples RTX/ADA ne sont disponibles que pour une partie de la série.
Allinovi et Teisseyre, 2025 · GEM	**Rituximabémie concomitante non rapportée**	Suivi trimestriel des ADA et des CD19. Les auteurs évoquent le masquage des ADA par le RTX pour expliquer leur détection tardive.
Wu, NDT 2026 · GEM	**Appariement non vérifié**	Le résumé décrit l'ELISA sérique des ADA. La concentration de RTX au premier prélèvement ADA+ reste inconnue.
Faustini, 2021 · Lupus/VAA **Angeletti, 2022 · SN pédiatrique**	**Rituximabémie concomitante non rapportée**	Les études décrivent les ADA et les lymphocytes B. Les lymphocytes B renseignent sur l'effet du traitement.

GEM = glomérulonéphrite extramembraneuse. SN = syndrome néphrotique. VAA = vascularites associées aux ANCA.

ADA limits Remission and drive Relapses

1. ADA emerge after rituximab and impair response

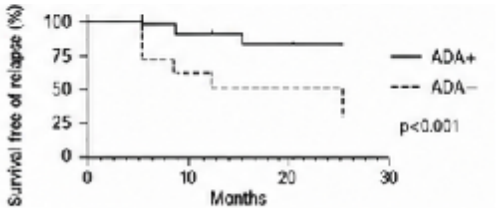
~40% of MN patients treated with RTX develop anti-RTX ADA



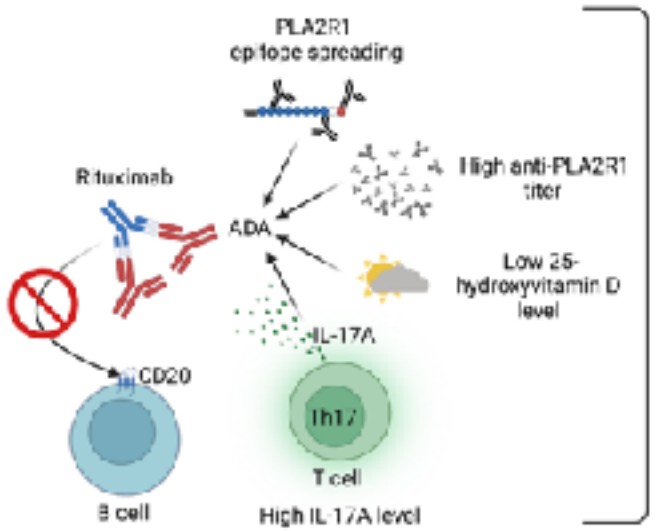
Boyer-Suavet et al. Front Immunol 2019

ADA+ vs ADA−

	ADA+ (n=35)	ADA− (n=39)	p-value
B-cell reconstitution at 6 months (%)	74%	39%	0.048
Clinical remission at 6 months (%)	31%	56%	0.03
Clinical remission at 12 months (%)	54%	87%	0.0017



2. ADA identify a more severe immunological phenotype



Highly immunologically active MN

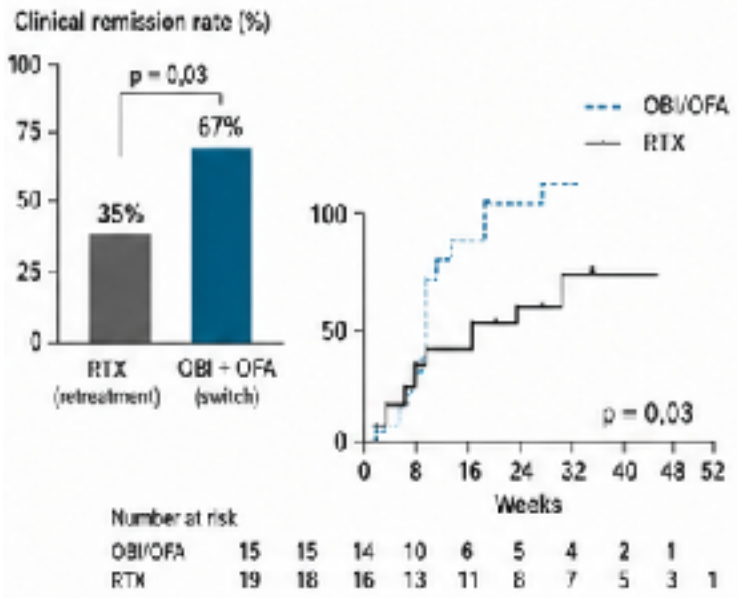
The most severe patients develop ADA

Allovino / Teisseyre et al., KIR 2025; Teisseyre et al., CJASN 2023

3. Therapeutic implication: switch to a humanized anti-CD20

In case of relapse with ADA, switch to a humanized anti-CD20 (obinutuzumab or ofatumumab)

MN patients with ADA and relapse (n=34)



In case of relapse with ADA, a humanized anti-CD20 can overcome immunization and significantly improve remission.

Teisseyre et al., KIR 2024

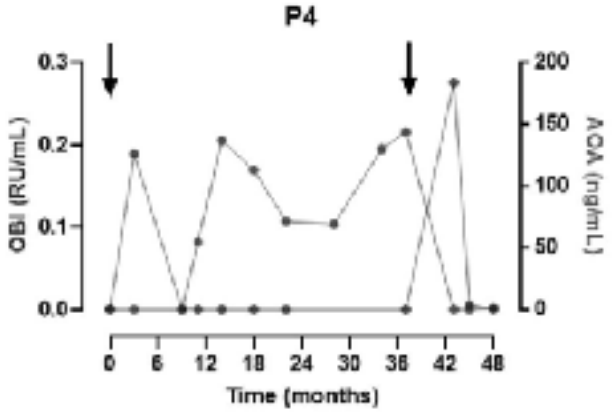
Anticorps anti-obinutuzumab (AOA) dans la GEM

Cohorte rétrospective de 55 patients. Dix ont reçu l'obinutuzumab après immunisation contre le rituximab.

Cinétique sérique

8 patients sur 10

avaient des AOA, détectés à 11 mois en médiane (IQR 9–12).



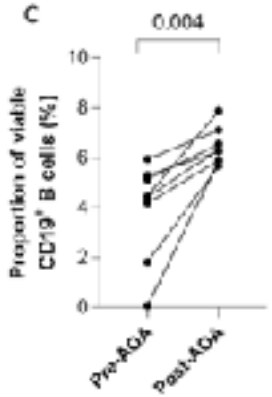
Obinutuzumab détectable pendant 6 mois en médiane (IQR 4–9).

Neutralisation in vitro

8 sérums AOA+ sur 8

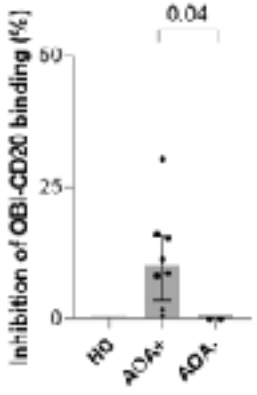
présentent une activité neutralisante.

Cytotoxicité anti-B



B CD19^{+} viables
3,9 % avant, 6,5 % après
p = 0,004

Liaison au CD20

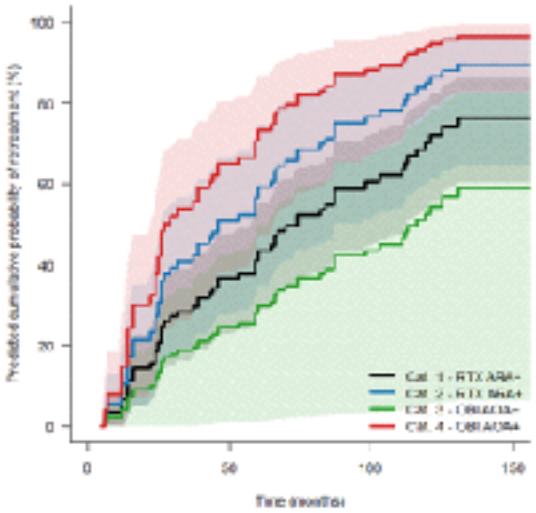


Inhibition moyenne
de 12 % (± 9 %)
p = 0,04

Retraitement anti-CD20

HR 3,75

Sous obinutuzumab, AOA+ vs AOA−
IC 95 % [1,46–9,67], p = 0,012.

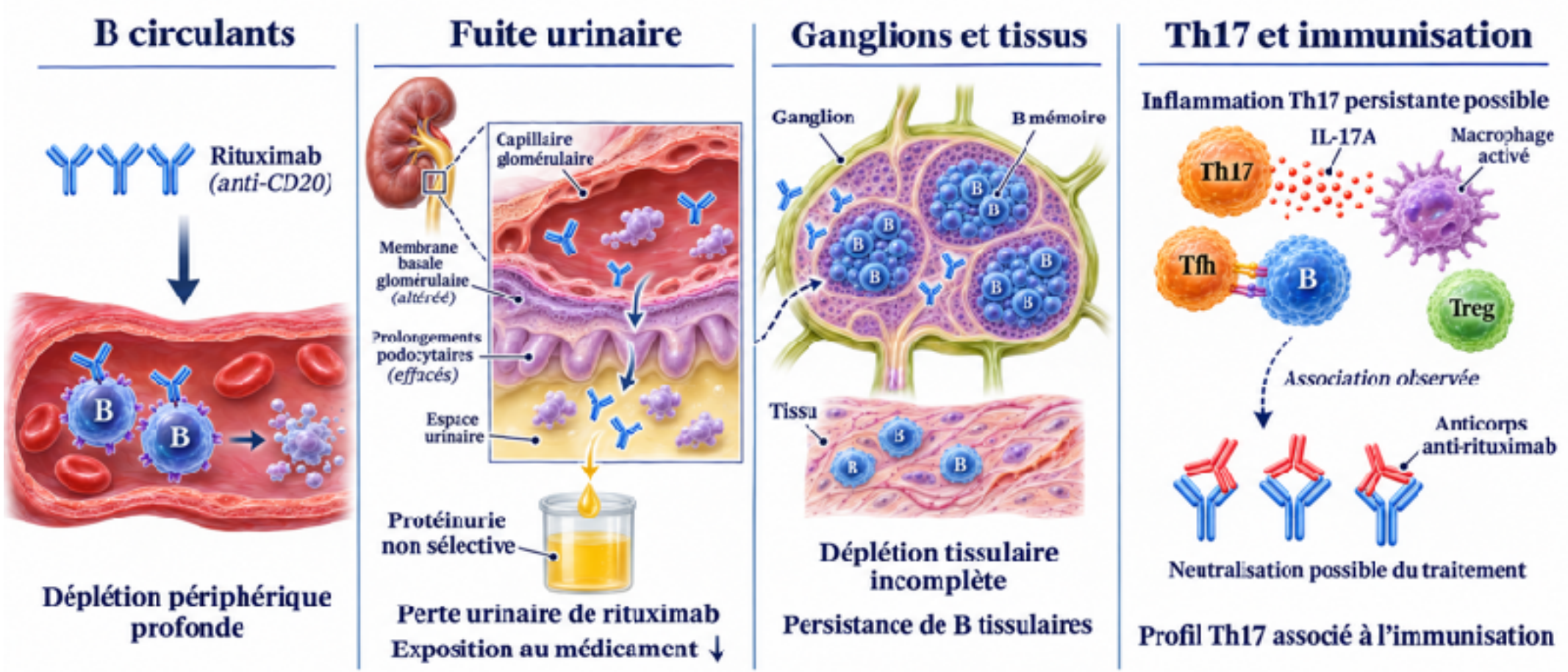


Projections du modèle d'Andersen–Gill

À M6 et M12, les taux de rémission clinique ne différaient pas significativement selon le statut AOA.

Teisseyre M, Di Martino C, Benito S, Brglez V, Seitz-Polski B. Figures 2 (P4), 3C, 4B et 5. Manuscrit en révision majeure à NDT.

Limites de la déplétion B



La déplétion B ne garantit pas la restauration de la tolérance

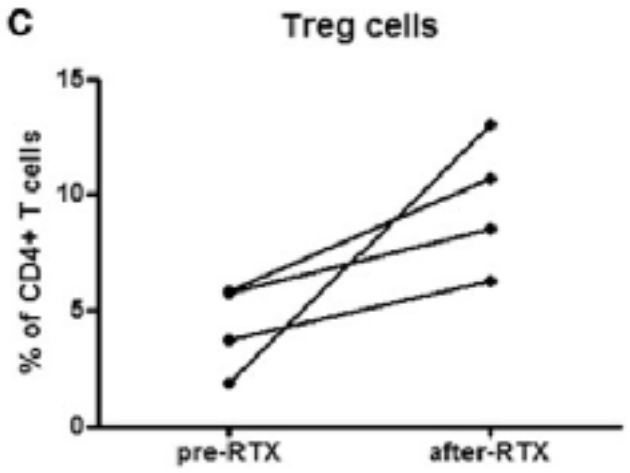
Schéma conceptuel : déplétion tissulaire variable, effets indirects possibles sur les réponses T ; association Th17–immunisation non causale à ce stade.

Cremoni et al., 2020 ; Teisseyre et al., 2023 ; Allinovi et al., 2025 ; Ramwadhdoebe et al., 2019.

Treg circulants et rémission dans les vascularites à ANCA

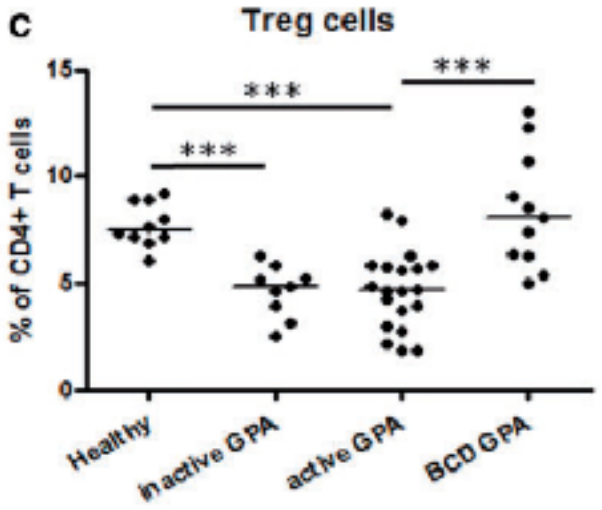
Après rituximab dans la granulomatose avec polyangéite

Suivi individuel



Un mois après la seconde perfusion, la proportion de Treg a augmenté chez les 4 patients.

Comparaison entre groupes

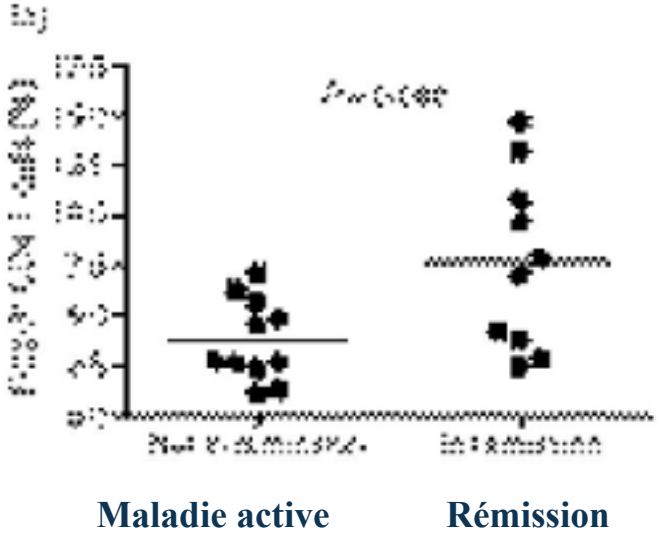


Après rituximab, 8,36 % des $CD4^+$ (n = 11), contre 4,67 % en GPA active (n = 20), p = 0,0004.

Zhao et al. Rheumatology. 2014, 53, 621–630. Figures 3C et 2C.

Rémission à 14 semaines

$CD4^+FoxP3^+$ à l'inclusion

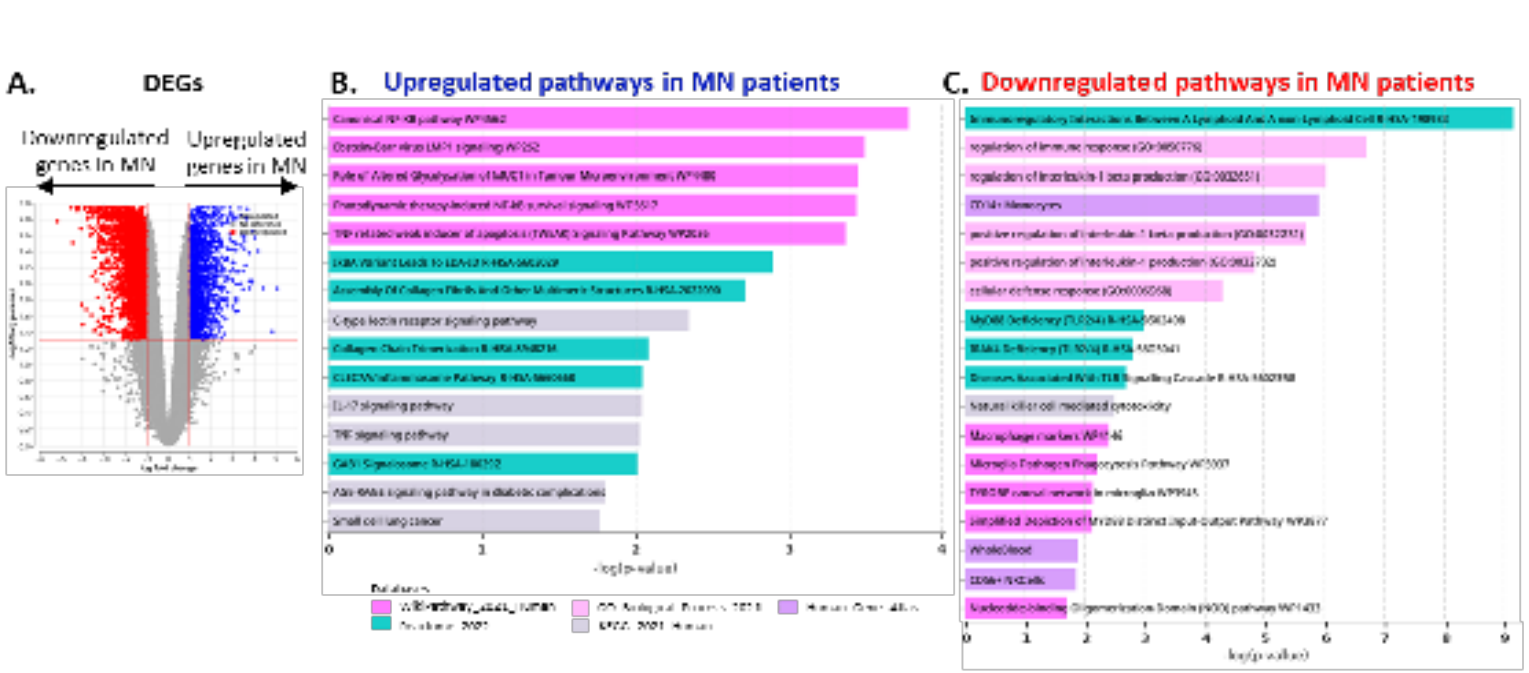


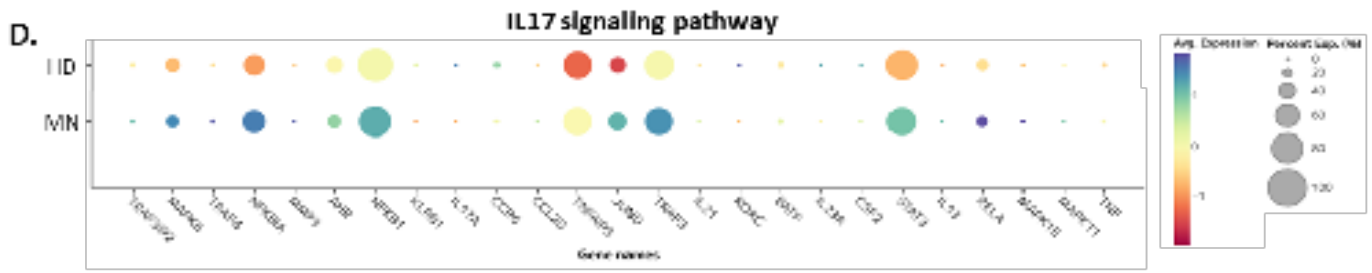
Maladie active **Rémission**

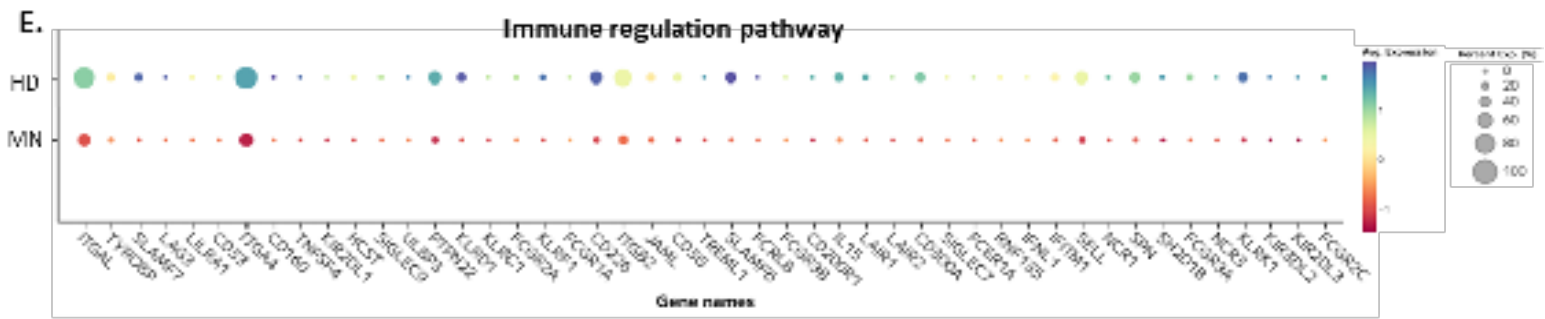
La proportion initiale est plus élevée chez les 10 patients en rémission à S14 que chez les 11 encore actifs.

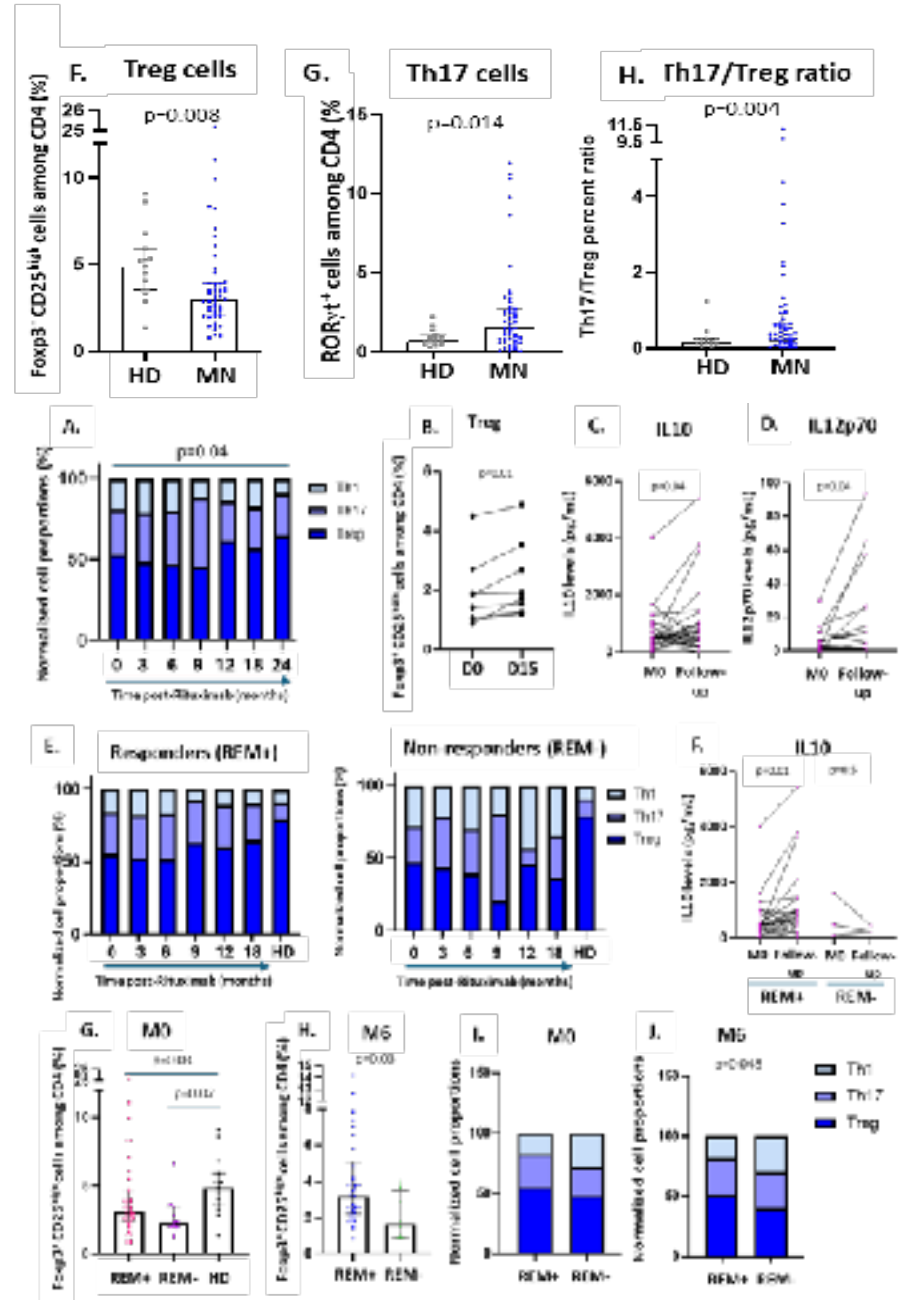
Morgan et al. Immunology. 2010, 130, 64–73. Fig. 2a.

Rôle des Treg

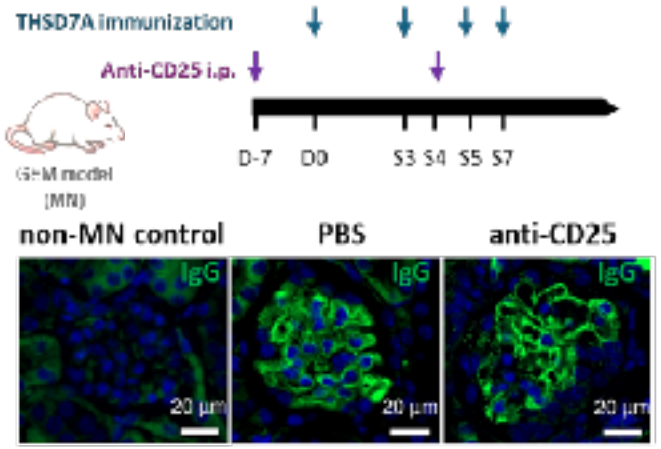


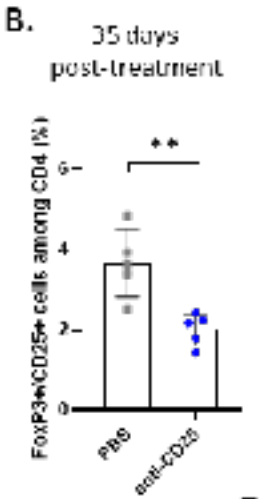


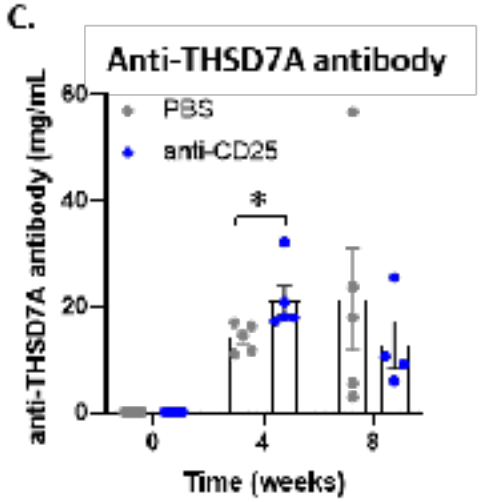


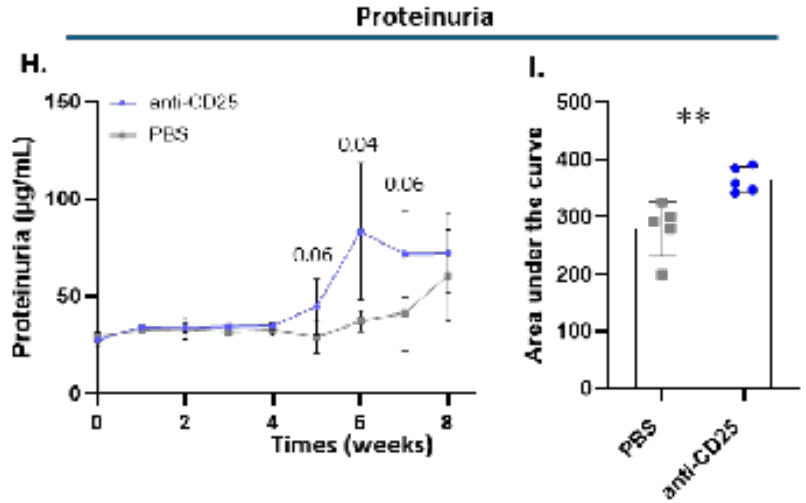


Rôle des Treg dans la GEM

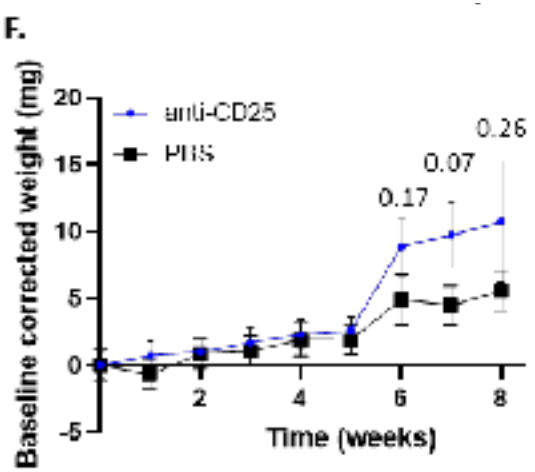


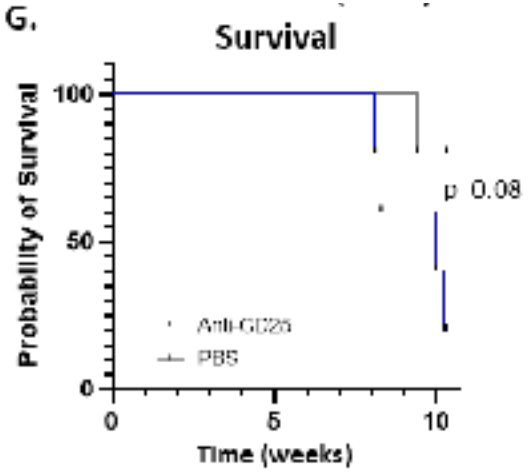








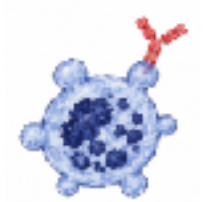




Les Treg participent à la protection rénale sous anti-CD20

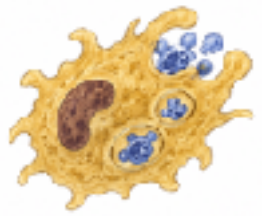
Glomérulonéphrite expérimentale à ANCA anti-MPO chez la souris

De la déplétion B à la réponse T régulatrice



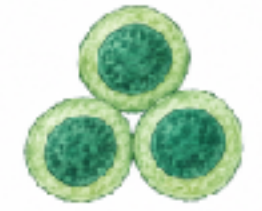
L'anti-CD20 induit l'apoptose des lymphocytes B.

↓



Les macrophages de la zone marginale splénique captent les cellules apoptotiques.

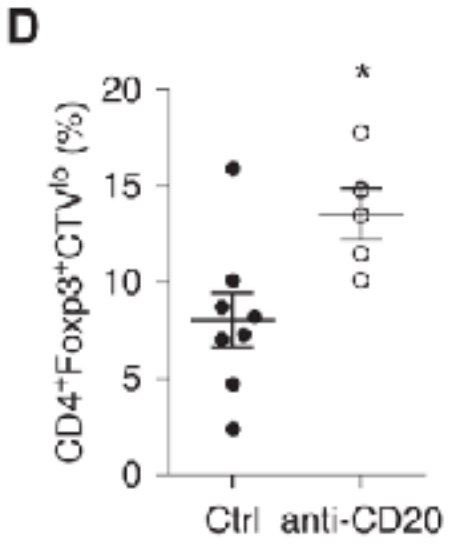
↓



Les Treg spécifiques de la MPO prolifèrent.

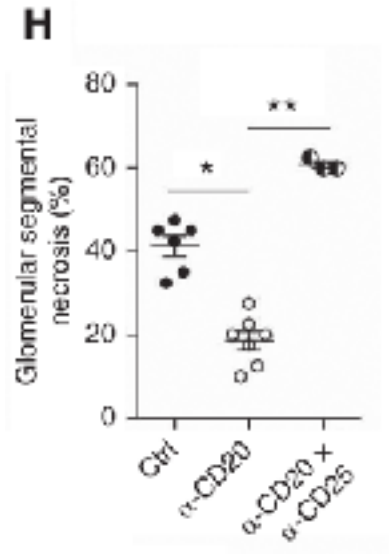
Effets de l'anti-CD20 sur les Treg et le glomérule

Treg spécifiques de la MPO



À J6, les Treg prolifèrent alors que le titre des ANCA anti-MPO reste stable.

Nécrose glomérulaire

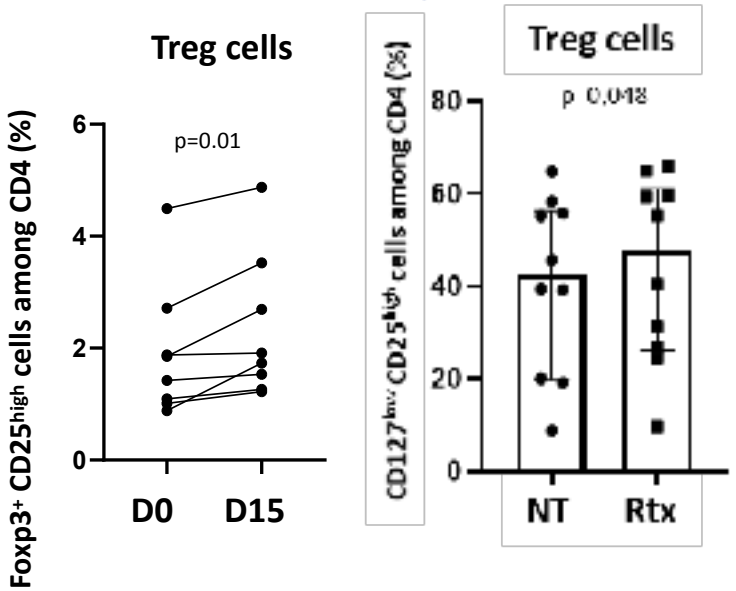


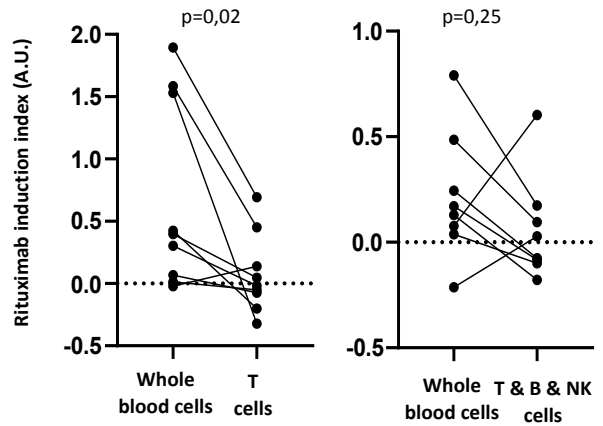
L'ajout d'un anti-CD25 abolit la protection glomérulaire conférée par l'anti-CD20.

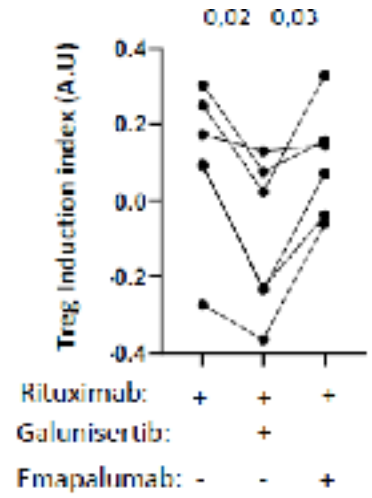
Gan et al. J Am Soc Nephrol. 2021, 32, 1071–1083. Figures 2D et 4H.

Rituximab inducteur de TReg

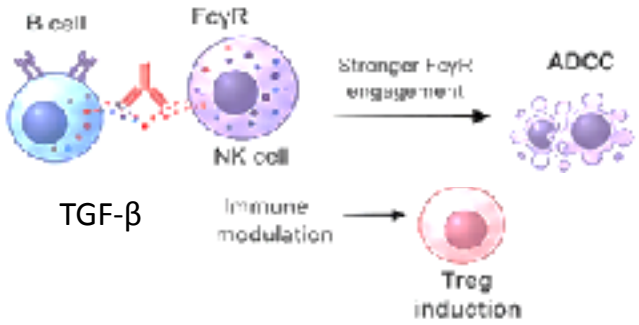
1. Induction TReg ADCC

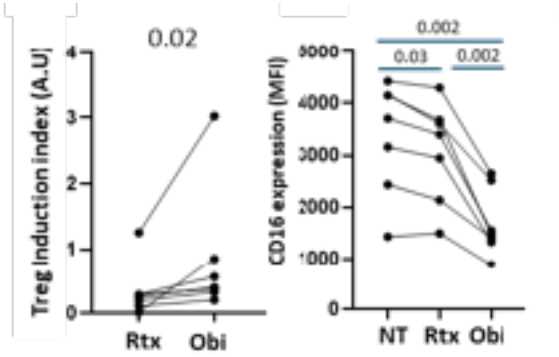


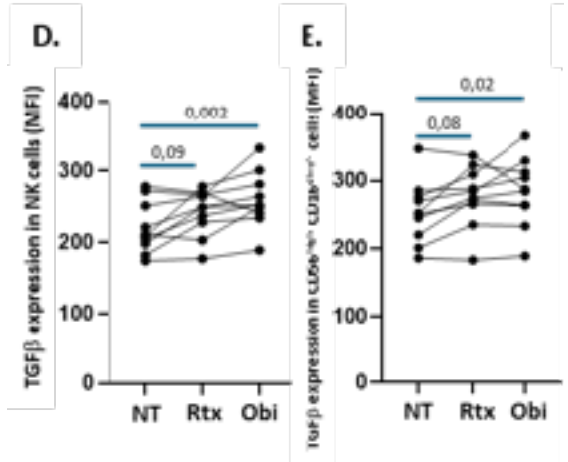


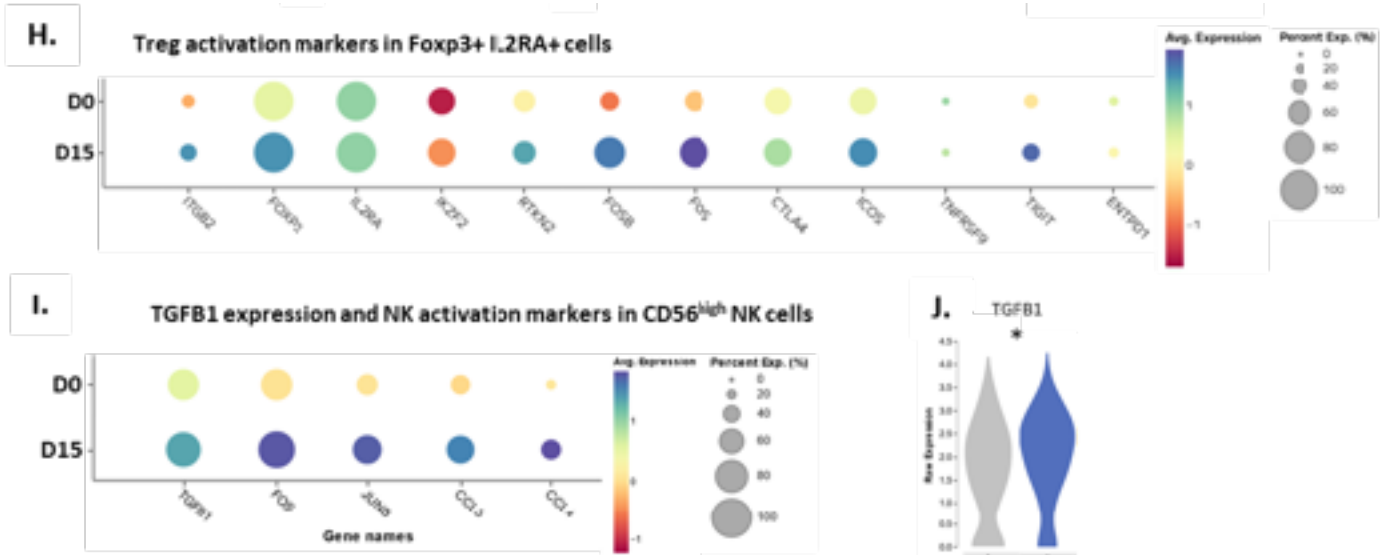


2. Role de l'Obinutuzumab

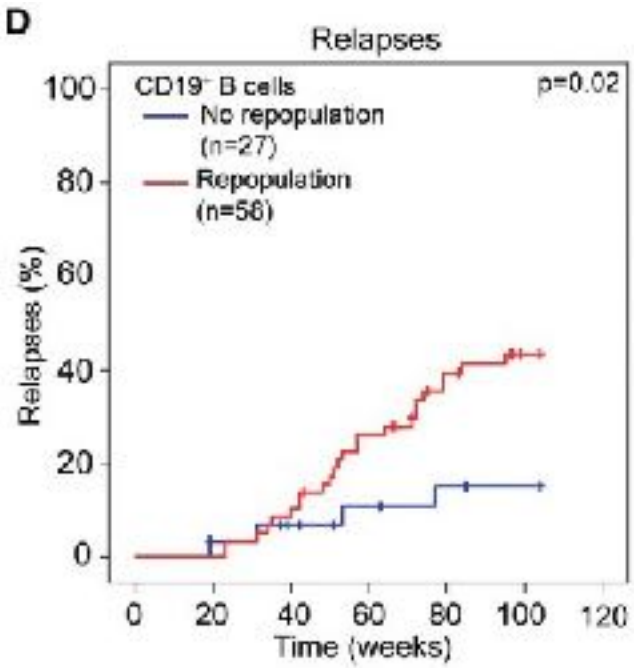








Reconstitution B et Rechutes



Cohorte de Leyde · 110 patients traités en induction · 85 évaluables pour la repopulation B

Rechutes cliniques à 2 ans

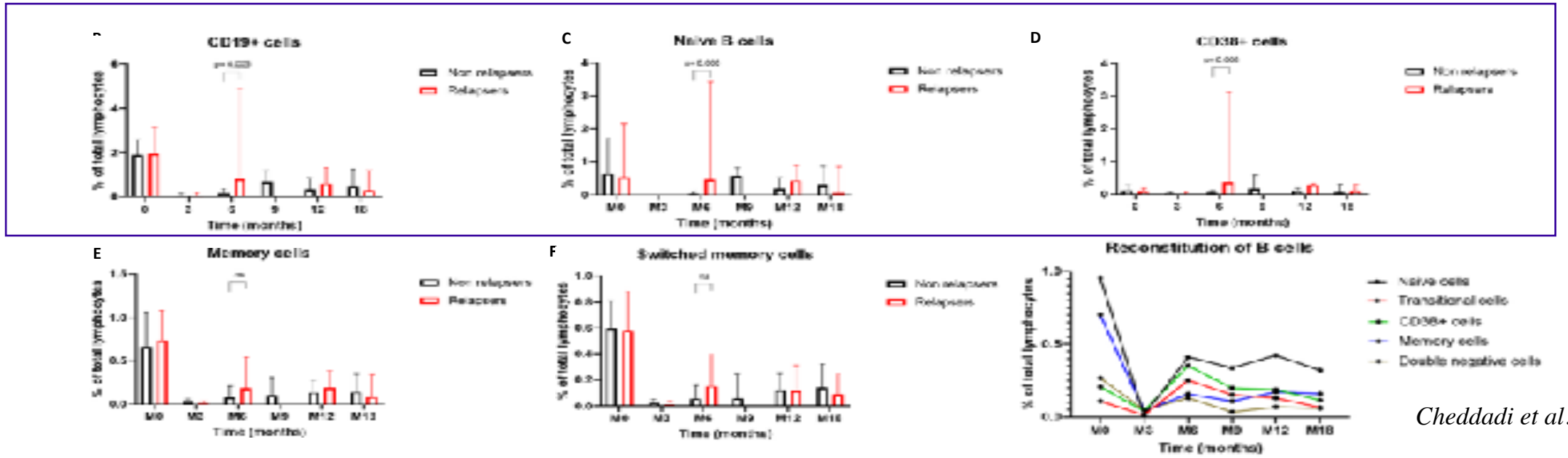
B CD19^{+} circulants	Patients en rechute
Repopulation (≥ 2 cellules/µL)	**24/58 (41 %)**
Déplétion persistante	**4/27 (15 %)**

Test du log-rank, p = 0,02

Délai médian de repopulation B de 47 semaines

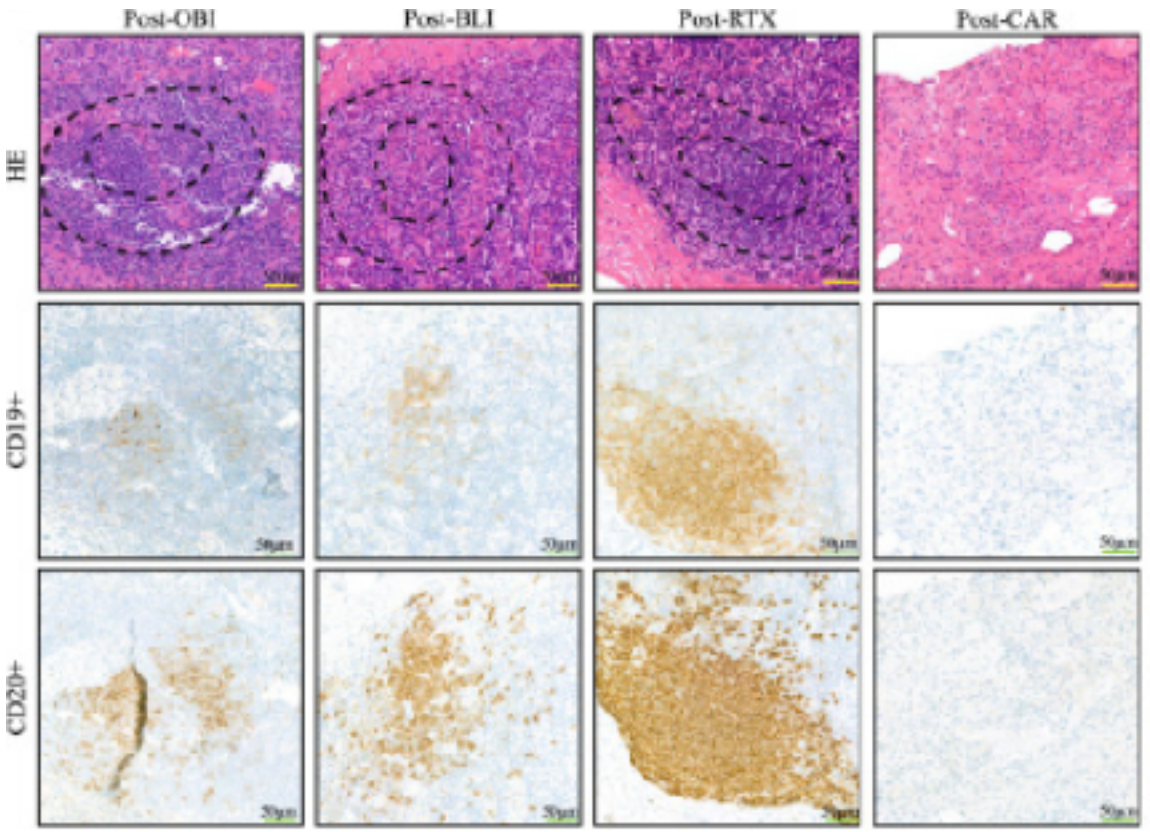
van Dam LS et al. Nephrol Dial Transplant. 2021.

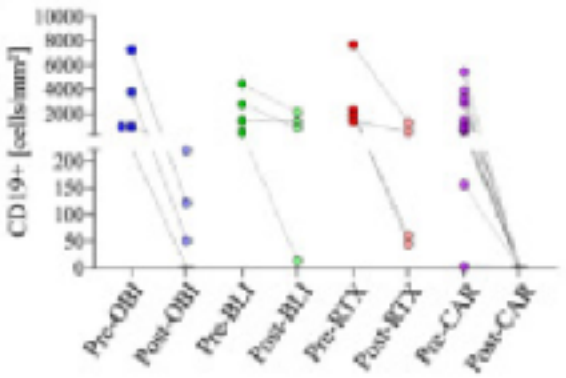
39 MN patients were included from a randomized, multicentre, prospective trial PMMN

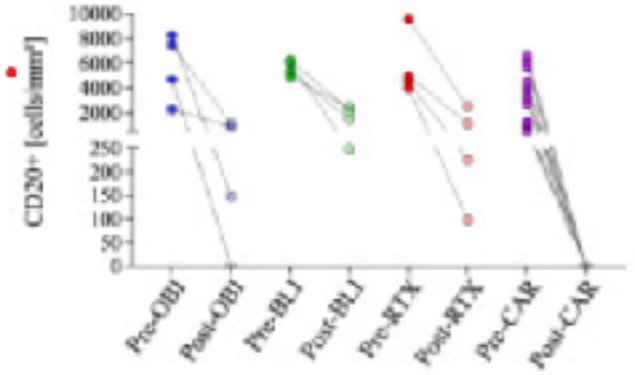


Cheddadi et al. KIR 2026

Limite de l'utilisation des monoclonaux dans la GEM
Déplétion tissulaire





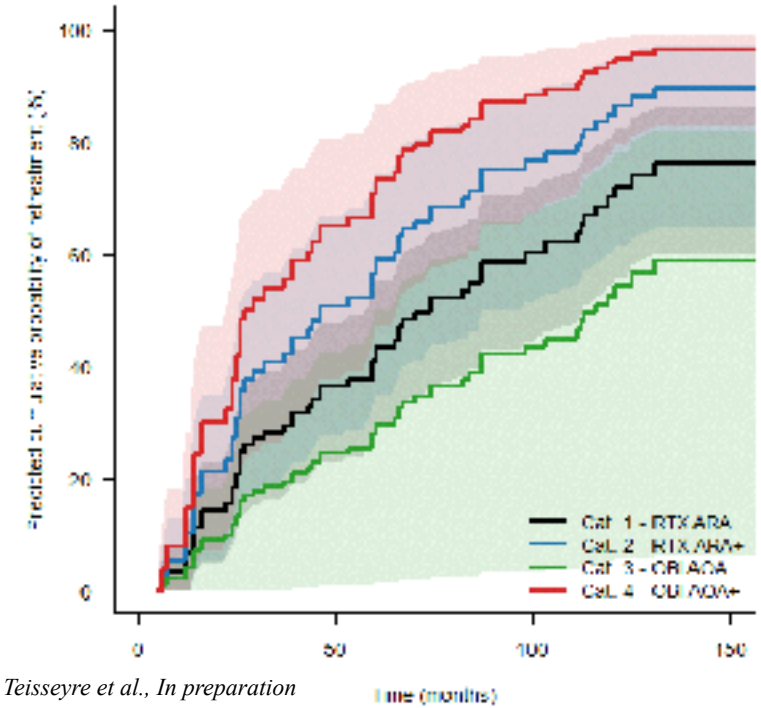


→ *Intérêt de la Thérapie Cellulaire*

Tur et al. Annals of the Rheumatic 2025

CART-cells

Anti-drugs immunization limits anti-CD20

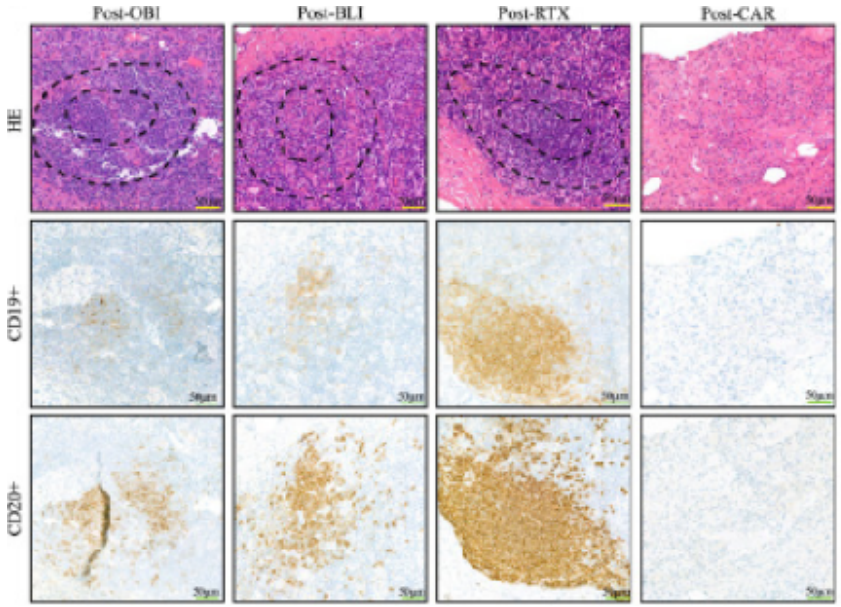


Teisseyre et al., In preparation

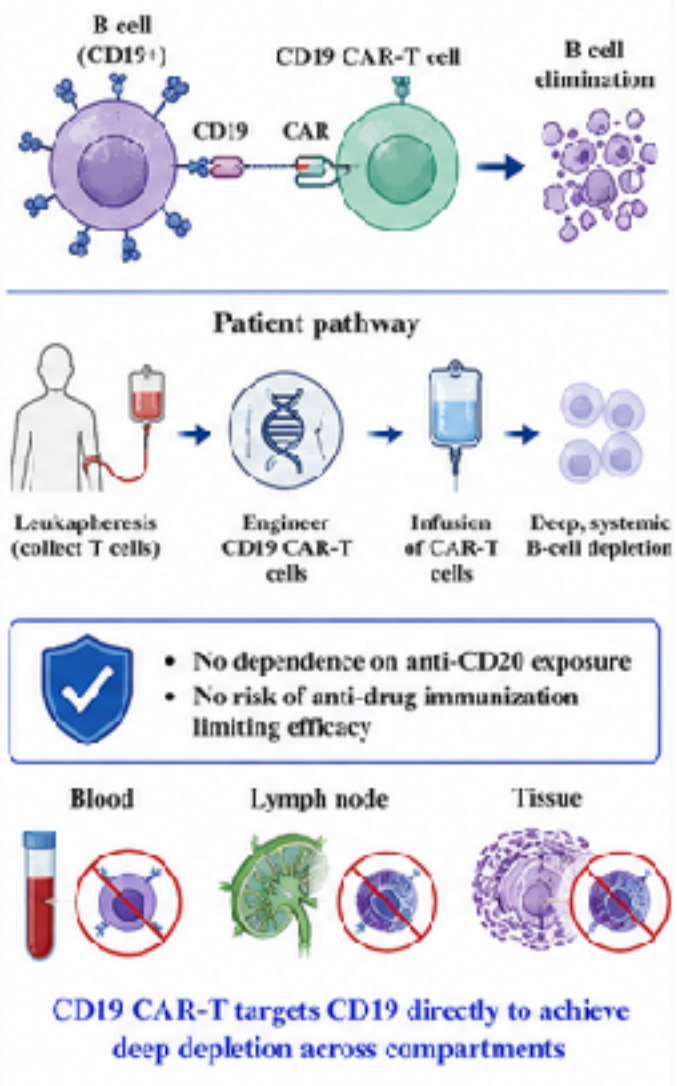
Comparison	HR	95% CI	p value
2 vs 1	1.59	0.81 – 3.10	0.13
3 vs 1	0.63	0.15 – 2.64	0.33
4 vs 1	2.36	1.09 – 5.08	0.0010
4 vs 3	3.76	1.45 – 9.75	0.013

Dual anti-RTX / anti-OBI immunization = highest relapse risk

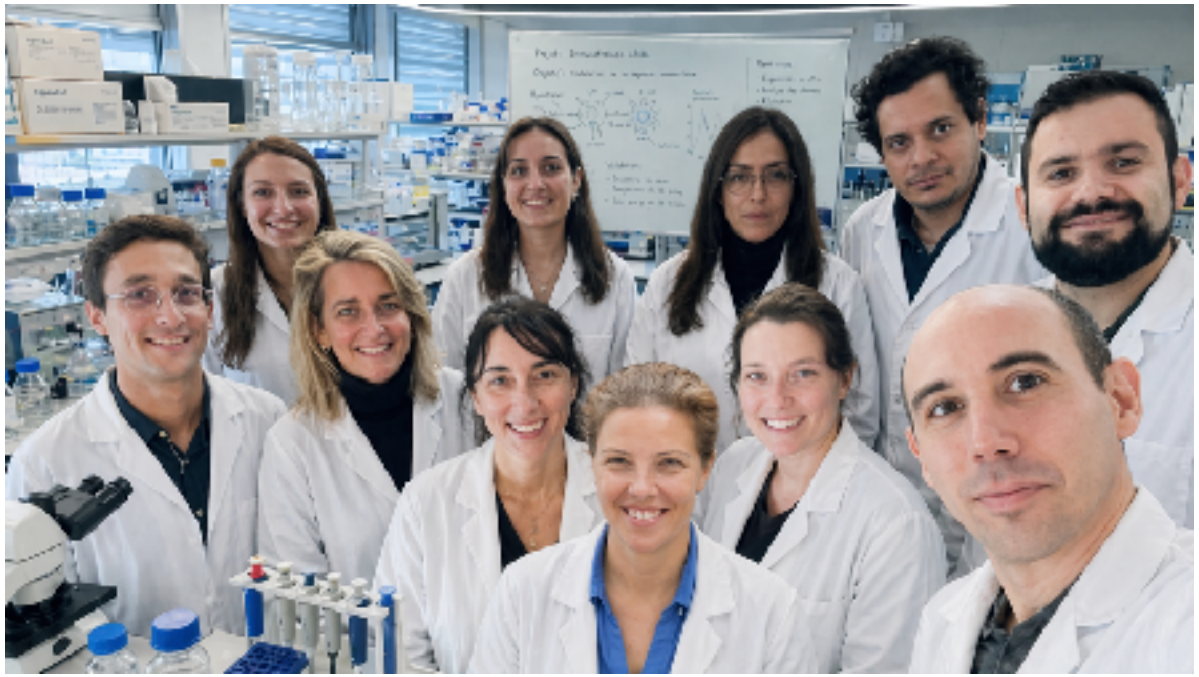
Deeper tissue B cells depletion



Tur et al. Annals of the Rheumatic 2025



IHRC-N



Association des Malades d'un Syndrome Néphrotique

anr agence nationale de la recherche

ALPES-MARITIMES LE DÉPARTEMENT DE

Controversies Conference on Therapies Targeting B Cells in Immune-Mediated Kidney Diseases

PANAMA CITY, PANAMA JUNE, 2025



KDIGO

GLOMCON HERMES

The Premier Global Convening in Glomerular Disease

centre de référence maladies rares

ORKiD EUROPEAN ORPHAN KIDNEY DISEASES

chu de Nice

IRCAN

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR