

Traitement de l'enfant par rituximab pour une maladie systémique ou une cytopénie auto-immune RECOMMANDATIONS

Les données concernant l'utilisation du rituximab chez l'enfant, dans le traitement des cytopénies auto-immunes et de certaines maladies systémiques réfractaires aux traitements usuels, montrent un bon rapport bénéfice risque, mais sont souvent encore préliminaires. Dans ces indications, pour la pédiatrie, ce traitement est utilisé en dehors de l'AMM et devrait faire l'objet d'une décision collégiale prise en concertation avec le centre de compétence/référence correspondant.

Les complications secondaires à un traitement par rituximab sont dominées par :

- 1. Le risque de survenue d'infections, d'autant plus grand que co-existent une neutropénie, une hypogammaglobulinémie, un traitement immunosuppresseur concomitant ou prescrit sur une longue période les mois précédents ou un antécédent de splénectomie.**
- 2. Le risque de survenue de réactions d'hypersensibilisation immédiate ou retardée.**
- 3. Le risque de survenue de neutropénie, précoce ou tardive.**

L'imputabilité du traitement par rituximab dans la survenue de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) est actuellement débattue ; aucun cas n'a été rapporté chez l'enfant. D'autres complications sont plus rarement observées : neurologiques (paresthésies, anxiété, syndrome dépressif, troubles du sommeil), respiratoires (rhinite, toux, infiltrat pulmonaire), hématologiques (thrombopénie, anémie hémolytique auto-immune), digestives (nausées/ vomissements, constipation/diarrhée, douleurs abdominales, anorexie, perte de poids), cutanées (vascularite). D'exceptionnels cas de décès ont été rapportés chez l'enfant dans un contexte de syndrome de détresse respiratoire aigu dans les 48h suivant une injection de rituximab.

Le patient, la famille et les correspondants doivent être informés du risque d'infection dans les mois qui suivent un traitement par rituximab.

Les risques associés à ce traitement ont conduit à établir ces recommandations dont l'objet est principalement d'essayer de limiter l'incidence et la gravité des complications observées. Celles-ci ont été rédigées sous l'égide des centres de référence « Cytopénies autoimmunes de l'enfant » et « Arthrite juvénile », et du « Club Rhumatisme et inflammation ». Ce document n'aborde pas les indications de ce traitement, mais seulement les recommandations pour l'utilisation de ce traitement ; il nécessitera des mises à jour régulières en fonction de l'évolution des données disponibles.

1) Avant traitement par rituximab

a) Evaluation clinique

Interrogatoire :

- ✚ Antécédents d'infections fréquentes, inhabituelles, sévères
- ✚ Statut vis-à-vis des virus varicelle/zona, herpès
- ✚ Recherche de facteurs de risque pour une infection par le virus de l'hépatite B ou le VIH.

Elimination d'une infection évolutive avant début de traitement par rituximab.

b) Examens biologiques

- ✚ NFS
- ✚ Dosage pondéral des Ig G, A, M
- ✚ Phénotypage lymphocytaire B (CD19, CD20). En cas de cytopénies auto-immunes isolée, un typage lymphocytaire des lymphocytes B naïfs et B mémoires et T est

conseillé pour éliminer un déficit immunitaire commun variable débutant pour lequel le rituximab pourrait s'associer à une hypogammaglobulinémie définitive.

- ✚ Transaminases
- ✚ Sérologie d'hépatite B chez les sujets non vaccinés ayant des facteurs de risque et/ou une élévation des transaminases
- ✚ Sérologie d'hépatite C chez les sujets ayant une élévation des transaminases
- ✚ Sérologie VIH chez les sujets ayant des facteurs de risque
- ✚ Sérologie VZV chez les sujets indemnes de l'infection par le VZV ou dont le statut est non déterminé
- ✚ La recherche systématique du virus JC par PCR n'est pas recommandée du fait de sa faible valeur prédictive positive pour la survenue de LEMP

c) Vaccinations

Si cela est possible, actualisation du calendrier vaccinal au moins un mois avant début du traitement par rituximab. La vaccination anti-pneumococcique est recommandée (à effectuer au moins un mois avant la perfusion de rituximab si possible), selon le schéma habituel. Si une splénectomie se discute en cas d'échec (cytopénie auto-immune), la vaccination antiméningococcique est également recommandée

2) Pendant la perfusion de rituximab

Les différentes modalités thérapeutiques proposées sont extrapolées des schémas utilisés chez l'adulte. Il n'existe pas de consensus sur le meilleur schéma à utiliser.

- ✚ En hématologie ou en rhumatologie : 3 à 4 perfusions hebdomadaires à la dose de 375 mg/m² (schéma utilisé dans le traitement des hémopathies de l'adulte).
- ✚ En rhumatologie : 2 perfusions de 1 g à 2 semaines d'intervalle (schéma utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte).

La perfusion de rituximab peut s'accompagner de :

- ✚ Réactions d'hypersensibilité immédiate : fièvre, frissons, asthénie, céphalée, érythème, urticaire, angiooedème, nausées, vomissements, toux, irritation laryngée, bronchospasme, hypotension ou hypertension, choc anaphylactique, qui peuvent survenir durant les premières heures de perfusions
- ✚ Maladie sérique (fièvre, urticaire, arthralgies, arthrites), qui peut survenir 3 à 10 jours après une perfusion.

Pour prévenir les réactions d'hypersensibilités immédiates, il est recommandé pour chaque cure :

- ✚ Une prémédication par voie intraveineuse associant paracétamol, méthylprednisolone et polaramine avant la perfusion
- ✚ Un débit de perfusion initial lent (25 mg/h), doublé progressivement par palier de 30 mn en cas de bonne tolérance, jusqu'à une dose de 100 mg/h, puis une augmentation de 50 à 100 mg/h par demi-heure jusqu'à un maximum de 400 mg/h (dilution avec G5% ou sérum physiologique pour concentration finale de 1 à 4 mg/ml)

La perfusion doit être réalisée sous surveillance des paramètres hémodynamiques. Le matériel permettant une injection rapide d'adrénaline et une intubation doit être préparé à proximité

Toute réaction d'intolérance sévère (choc, bronchospasme) impose l'arrêt immédiat et définitif du traitement et la mise en œuvre urgente d'un traitement symptomatique approprié (injection d'antihistaminique, d'adrénaline et de corticoïdes en cas d'anaphylaxie)

En cas de réaction minime ou modérée, la diminution du débit de perfusion de moitié et l'injection éventuelle de paracétamol et d'anti-histaminique sont souvent efficaces. La persistance des symptômes impose l'arrêt de la perfusion. Celle-ci pourra être reprise à faible débit après résolution complète de la symptomatologie.

La perfusion peut être faite en hospitalisation de jour, et justifie une surveillance minimale de 2 heures, avant retour à domicile.

3) Après le traitement par rituximab

a) Examens systématiques

- ✚ NFS 3 et 6 mois après la perfusion de Rituximab, ou en cas d'infection(s) sévère(s) et/ou à répétition.
- ✚ Dosage du taux sérique d'IgG, A, M :
 - ✓ Au moins 6 mois et un an après la première perfusion de rituximab et/ou avant nouvelle cure de rituximab, pour s'assurer de la reconstitution immunitaire.
 - ✓ S'il persiste une diminution du taux d'immunoglobulines sériques, ou selon le contexte (infections à répétition, nourrissons ou jeunes enfants, immunosuppression associée), des contrôles réguliers peuvent être poursuivis jusqu'à normalisation :
- ✚ Typage lymphocytaire B (CD19, CD20)
 - ✓ A 6 mois à 1 an après la première perfusion de rituximab et/ou avant nouvelle cure de rituximab.
 - ✓ S'il persiste une déplétion B, ou selon le contexte, les contrôles peuvent être répétés jusqu'à normalisation.

b) Conduite à tenir en cas de fièvre et/ou d'infection : évaluation URGENTE

- ✚ Une fièvre survenant au décours d'un traitement par rituximab doit faire rechercher une maladie sérieuse (dans les 3 à 12 jours suivant la perfusion), mais principalement une infection.
- ✚ Le rituximab peut se compliquer d'une neutropénie/agranulocytose, qui peut survenir quelques jours à plusieurs mois après le traitement.
- ✚ Les signes de gravité sont à évaluer en urgence pour juger de la nécessité d'une hospitalisation : frissons, hypotension, polypnée et toux, diarrhée, cellulite péri-orificielle.
- ✚ Examens à effectuer :
 - ✓ NFS à la recherche d'une neutropénie
 - ✓ Hémoculture : autres prélèvements bactériologiques en fonction du contexte
 - ✓ Sérologies et PCR virales en fonction du contexte (les sérologies peuvent être faussement négatives en cas de diminution de la fonction anticorps liée au traitement par rituximab)
 - ✓ Radiographie pulmonaire
 - ✓ Dosage pondéral des Ig G, A, M
 - ✓ Etude de la fonction anticorps (titres d'anticorps anti pneumococcique et anti-vaccinaux) chez les patients ayant des infections répétées avec un taux normal d'Ig G, A, M
- ✚ En fonction du contexte clinique et biologique :
 - ✓ Antibiothérapie précoce, intraveineuse ou per os
 - ✓ Traitement par G-CSF à discuter en milieu spécialisé, en cas de neutropénie précoce et/ou tardive associées à une infection

- ✓ Perfusion d'immunoglobulines intraveineuses à dose substitutive (400 mg/Kg) en cas de diminution du taux sérique d'Ig G associée à une infection.

c) Conduite à tenir en cas d'atteinte neuropsychiatrique : évaluation URGENTE

Devant tout symptôme neuropsychiatrique (confusion/désorientation, des troubles de la coordination, du langage, de la vision et un déficit moteur), une infection doit être recherchée prioritairement, notamment une infection par le JC virus.

d) Mesures prophylactiques

- ✚ Substitution en immunoglobulines intraveineuses : elle n'est pas systématique pendant la durée de la déplétion B. Elle peut être proposée en cas :
 - ✓ d'hypogammaglobulinémie avec IgG < 5 g
 - ✓ d'une fonction anticorps absente ou diminué (titres d'anticorps vaccinaux et/ou anti pneumococcique non protecteurs)
 - ✓ chez le nourrisson et le jeune enfant.
- ✚ Varicelle/zona : prophylaxie à effectuer après contagion chez les patients sans antécédent d'infection par le virus.
- ✚ Patients infectés par le virus de l'hépatite B, hépatite C ou HIV : un avis spécialisé est nécessaire avant d'initier le traitement par rituximab.

e) Vaccinations

- ✚ Les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant la durée de l'immunosuppression.
- ✚ Certaines réponses anticorps post-vaccinales peuvent être absentes ou diminuées, notamment après vaccination antipneumococcique.
- ✚ Pour les maladies systémiques : poursuite du calendrier vaccinal recommandé (comportant la vaccination antigrippe), à distance de la dernière injection de rituximab
- ✚ Pour les cytopénies auto-immunes chroniques : les rappels sont décalés le plus possible. Les vaccinations qui paraissent nécessaires doivent être discutées en tenant compte du traitement en cours (corticoïdes, immunosuppresseurs), du rapport bénéfice/risque du vaccin, des taux sériques d'anticorps post-vaccinaux.

f) Contraception

Pour les jeunes filles en âge de procréer, il est recommandé d'utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par rituximab et pendant 12 mois après son arrêt.

g) Déclaration en pharmacovigilance de tout effet indésirable grave ou inattendu

Références

Looney RJ, Srinivasan R, Calabrese LH. The effects of rituximab on immunocompetency in patients with autoimmune disease. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):5-14

Pham T, Fautrel B, Gottenberg JE, Goupille P, Hachulla E, Masson C et al. Rheumatic Diseases & Inflammation Group (Club Rhumatismes et Inflammation, CRI) of the French Society for Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR). Rituximab (MabThera) therapy and safety management. Clinical tool guide. *Joint Bone Spine.* 2008 Jun;75 Suppl 1:S1-99

Gürcan HM, Keskin DB, Stern JN, Nitzberg MA, Shekhani H, Ahmed AR. A review of the current use of rituximab in auto-immune diseases. *Int Immunopharmacol* 2009 Jan : 9(1) : 10-25

Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab therapy in HIV negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Event and Reports (RADAR) project. *Blood.* 2009 Mar 5

Chaumais MC, Garnier A, Chalard F, Peuchmaur M, Dauger S, Jacqz-Agrain E, Deschênes G. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol.* 2009 Apr 25

Juillet 2009

Rédactrices :

Dr B. Bader-Meunier, Centre de référence « Arthrites juvéniles », Immuno-Hématologie-Rhumatologie pédiatriques, Paris

Dr N. Aladjidi, CEREVANCE, Centre de référence « Cytopénies auto-immunes de l'enfant », Hématologie pédiatrique, Bordeaux

Relecteurs

Dr N. Mahlaoui, Immuno-Hématologie-Rhumatologie pédiatriques, Paris

Dr P. Quartier, Immuno-Hématologie-Rhumatologie pédiatriques, Paris

Dr C. Wouters, Immuno-Hématologie-Rhumatologie pédiatriques, Paris

Pr R. Salomon, Néphrologie pédiatrique, Paris

Pr J. Sibilia, Rhumatologie, Strasbourg

Pr E. Hachulla, Médecine interne, Lille

Pr G. Leverger, Hématologie Pédiatrique, Paris

Dr T. Leblanc, Hématologie Pédiatrique, Paris,

Pr P. Rohrlach, Hématologie Pédiatrique, Besançon

Pr P. Lutz, Hématologie Pédiatrique, Strasbourg