



Société Française de
Pharmacologie
et de Thérapeutique

Groupe
Suivi Thérapeutique Pharmacologique

**RECOMMANDATIONS POUR LE SUIVI THERAPEUTIQUE
PHARMACOLOGIQUE DU RITUXIMAB
DANS LES CYTOPENIES AUTO-IMMUNES DE L'ENFANT.
(jan. 2012)**

D. Ternant et G. Paintaud⁽¹⁾ ; pour le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique.

(1) CHU de Tours.

Cet article a pour objectif de proposer des modalités de suivi thérapeutique Pharmacologique (STP) du rituximab dans le contexte des cytopénies auto-immunes.

RITUXIMAB

CONTACT :

Pr Gilles Paintaud ou Dr David Ternant ; paintaud@med.univ-tours.fr; david.ternant@free.fr

Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie
Hôpital Bretonneau
CHRU de Tours
2 Bd Tonnelé
37044 TOURS Cedex 9, FRANCE
Tel : +33(0)247476008

Rituximab et PTI

Les thrombopénies auto-immunes représentent un groupe de pathologies diverses associées à la production d'anticorps réagissant contre des auto-antigènes plaquettaires. Elles peuvent se développer sous la forme de thrombopénies isolées, de cause inconnue, et sont alors appelées purpura thrombopénique idiopathique. Dans d'autres cas, les thrombopénies autoimmunes se développent durant un désordre lymphoprolifératif, le plus souvent une leucémie lymphoïde chronique ou une maladie de système. De nombreuses publications sont en faveur de l'utilisation du rituximab chez ces patients, lorsque les traitements conventionnels (splénectomie, immunosuppresseurs, antimétabolites et stéroïdes) ont échoué. Son action passerait par une destruction des lymphocytes B, dont les cellules productrices d'anticorps anti-plaquettaires.

Etat des connaissances de la pharmacocinétique du rituximab

La pharmacocinétique du rituximab a été peu décrite, et l'essentiel des travaux a porté sur les lymphomes malins non Hodgkiniens folliculaires (FL) (Berinstein, 1998, Tobinai, 1998, Iacona, 2000, Igarashi, 2001, Regazzi, 2005). Dans la polyarthrite rhumatoïde, la variabilité pharmacocinétique a été explorée par analyse de population (Ng, 2005). Dans l'ensemble, ces études ont montré que la pharmacocinétique du rituximab semblait bi-compartimentale, et ont rapporté des demi-vies de distribution et d'élimination de 1.5 jour et 19 jours, respectivement. Cependant, une large variabilité interindividuelle était rapportée, puisque la demi-vie d'élimination pouvait varier notamment de 2 à 25 jours (Tobinai, 1998). Or, chez les patients atteints de FL, il a été montré que la réponse clinique était meilleure chez les patients dont les concentrations sériques de rituximab étaient les plus élevées (Berinstein, 1998, Igarashi, 2002). Donc, la variabilité pharmacocinétique influence, au moins en partie, la variabilité de l'effet.

Dans les PTI, la pharmacocinétique du rituximab n'a été décrite que dans une seule étude dans laquelle 20 patients ont été inclus (Zaja, 2002), et aucune donnée sur la relation concentration-effet du rituximab n'est disponible. Chez l'enfant atteint de PTI, aucune donnée sur la pharmacocinétique ou la relation concentration-effet du rituximab n'est disponible.

Facteurs de variabilité de la relation concentration-effet des anticorps thérapeutiques

L'influence des polymorphismes des gènes codant les récepteurs de la portion Fc des immunoglobulines a été étudiée pour le rituximab. En particulier, le gène *FCGR3A* qui code le récepteur FcγRIIIA présente un polymorphisme génétique qui conduit à une phénylalanine (F) ou une valine (V) en position 158. Il avait été montré que les IgG humaines se fixent avec une plus grande affinité sur les cellules NK provenant de sujets homozygotes VV que sur celles provenant de porteurs de l'allèle F (Koene, 1997). L'interaction entre la portion Fc d'un anticorps et le FcγRIIIA permettant la lyse de la cellule cible par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, ce polymorphisme génétique ne semble influencer que les anticorps agissant, au moins en partie, par cytotoxicité. Ainsi,

il a été montré que les patients VV répondaient mieux au traitement par rituximab (Cartron, 2002, Weng, 2004), le cetuximab (Zhang, 2007) et le trastuzumab (Musolino, 2008). Par ailleurs, quelques travaux ont rapporté une influence du *FCGR2A*, qui code pour le récepteur FcγRIIA, sur l'efficacité de certains anticorps (Miescher, 200X, Musolino, 2008). Les génotypes *FCGR2A* et *FCGR3A* pourraient donc influencer la variabilité de la relation concentration-effet du rituximab dans les PTI.

La pharmacocinétique des Ac monoclonaux, qu'il s'agisse de leur clairance ou de leur biodistribution, est directement sous l'influence du récepteur néonatal pour le Fc des IgG ou FcRn. Celui-ci protège en effet les anticorps de la dégradation, ce qui explique leur longue demi-vie sérique, et permet leur passage dans différents compartiments cellulaires et tissulaires. La variabilité interindividuelle de l'activité du FcRn liée à son expression cellulaire pourrait donc être un élément expliquant la variabilité pharmacocinétique du trastuzumab. Dans ce contexte, un polymorphisme fonctionnel dans l'intron 1 du gène *FCGRT* codant le FcRn a été décrit comme associé, *ex vivo* et *in vivo* à certaines variations fonctionnelles du FcRn (Sachs, 2006). Il s'agit d'une séquence minisatellite de 37 paires de bases qui peut être répétée 1 à 5 fois et que nous proposons d'étudier dans cette cohorte, en association avec un autre polymorphisme situé à distance qui sera utilisé comme marqueur génétique pour les analyses d'haplotypes. Les résultats de génotypage permettront l'étude d'une association éventuelle entre le polymorphisme génétique du gène codant pour le FcRn et les paramètres pharmacocinétiques du rituximab mesurés chez les patients.

Ces polymorphismes (*FCGR3A*, *FCGR2A*, *FCGRT*) pourraient également influencer l'effet des anticorps pathogènes présents chez les sujets, ce qui justifie leur étude également chez les patients traités par Imurel.

EN PRATIQUE

Description technique de l'analyse

Mesure des concentrations de rituximab :

La mesure repose sur une technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). La limite de détection de la technique est de 0,043 µg/mL. Les limites inférieures et supérieures de quantification sont respectivement de 0,089 µg/mL et 14 µg/mL.

Modalités de prélèvement et de préparation sur site

Génotypages FCGR3A, FCGR2A et FCGRT :

A l'inclusion, un prélèvement sanguin de 5 mL sur tube EDTA (plastique) sera réalisé et accompagné du consentement éclairé d'analyse génétique signé par le patient.

Le tube ne doit pas être centrifugé, mais retourné doucement une dizaine de fois juste après le prélèvement. Après retournement, le tube sera congelé à $\leq -20^{\circ}\text{C}$ dans la journée (au moins une heure après le prélèvement).

Mesures de concentration de rituximab :

- Avant et 2 heures après la fin de la perfusion, prélever 2 à 5 mL de sang sur tube sec.
- Conserver 10-15 min à température ambiante en position verticale pour laisser le sang coaguler.
- Centrifuger 10 min à 2000 g^* .
- Prélever le sérum et faire 2 aliquots de 0,3 à 0,5 mL dans deux cryotubes.
- Placer les cryotubes dans un congélateur $\leq -20^{\circ}\text{C}$.

$$* g = 11.26 \times (\text{RPM}/1000)^2 \times \text{radius (cm)}$$

RPM: Vitesse de rotation du rotor de votre centrifugeuse (en Tour par Minute).

Radius : Distance en centimètre entre l'axe de votre rotor et le fond des tubes centrifugés.

Références

1. Berinstein NL, Grillo-Lopez AJ, White CA, 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.
2. Cartron G, Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P, Colombat P, Watier H. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 2002;99:754-8.
3. Iacona I, Lazzarino M, Avanzini MA, 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.
4. Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M 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.
5. Koene HR, Kleijer M, Algra J, et al. Fc γRIIIa-158V/F polymorphism influences the binding of IgG by natural killer cell Fc γRIIIa, independently of the Fc γRIIIa-48L/R/H phenotype. *Blood* 1997;90:1109-14.
6. Miescher S, Spycher MO, Amstutz H, et al. A single recombinant anti-RhD IgG prevents RhD immunization: association of RhD-positive red blood cell clearance rate with polymorphisms in the FcγRIIIA and FcγRIIIA genes. *Blood* 2004;103:4028-35.
7. Musolino A, Naldi N, Bortesi B, et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with HER-2/neu-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 26 (2008), 1789-96.
8. 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.
9. Regazzi MB, Iacona I, Avanzini MA, et al. Pharmacokinetic behaviour of rituximab. A study of different schedules of administration for heterogenous clinical settings. *Ther Drug Monit* 2005;27:785–92.
10. Sachs UJ, Socher I, Braeunlich CG, Kroll H, Bein G, Santoso S. A variable number of tandem repeats polymorphism influences the transcriptional activity of the neonatal Fc receptor alpha-chain promoter. *Immunology*. 2006 Sep;AA9(1):83-89.
11. Tobinai K, Kobayashi Y, Narabayashi M, et al. Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab) in relapsed B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 1998;9:527–34.
12. Weng WK, 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.
13. Zaja F, Iacona I, Masolini P, et al. B-cell depletion with rituximab as treatment for immune hemolytic anemia and chronic thrombocytopenia. *Haematologica* 2002; 87:189-195.
14. Zhang W, Gordon M, Schultheis AM, et al. *FCGR2A* and *FCGR3A* polymorphisms associated with clinical outcome of epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal cancer patients treated with single-agent cetuximab. *J Clin Oncol* 2002;25:3712-8.