

## **Recommandations CEREVANCE pour les indications et l'utilisation pratique du rituximab (Mabthera®) chez les enfants et adolescents atteints de PTI**

*Les anticorps anti-CD20 (rituximab, ofatumumab) ont pour cible les lymphocytes B et sont utilisés dans de nombreuses pathologies auto-immunes de l'adulte et de l'enfant.*

*Dans le PTI il existe 2 profils de réponse, l'une « précoce » (dans les 4 semaines après début du traitement) et l'autre « retardée » (dans les 2 à 4 mois après début du traitement).*

*Le schéma classique d'administration est de 4 injections hebdomadaires de 375 mg/m.<sup>2</sup>*

*Les principales contre-indications au rituximab sont l'existence d'un ALPS ou d'une hypogammaglobulinémie et/ou DICV.*

### **RECOMMANDATIONS DU CEREVANCE**

Le rituximab peut être discuté en seconde ligne chez un enfant atteint de PTI persistant (PTIP) ou chronique (PTIC) confirmé, avec des signes de gravité cliniques ou hématologiques, après avoir réactualisé l'enquête étiologique à la recherche d'un diagnostic différentiel ou d'un PTI secondaire.

NB : dans le contexte actuel de la pandémie, privilégier si possible une alternative thérapeutique, pour permettre une vaccination optimale (discussions en RCP)

#### **Bons candidats pour le rituximab**

- Fille
- Age  $\geq$  10 ans
- PTI avec moins de 24 mois d'évolution
- Présence d'anticorps anti plaquettes positifs (MAIPA, surtout GPIIb/IIIa)
- Présence de facteurs anti-nucléaires (FAN)  $\geq$  1/160<sup>ème</sup>
- Contexte PTI/Evans, PTI/lupus biologique ou clinique, PTI/autre manifestation auto-immune
- Notion de bonne réponse aux corticoïdes (plaquettes > 50 G/L à J14 d'une cure)

#### **Contre-indications du rituximab**

- ALPS ou « ALPS-like »  
(lymphoprolifération, splénomégalie, hypergammaglobulinémie, élévation des CD3 double négatifs  $\alpha/\beta$ , élévation de la vitamine B12, élévation de l'IL10 ou du fas ligand circulant)  
Risque d'hypogammaglobulinémie non réversible
- Hypogammaglobulinémie ou « DICV »  
(infections ORL, bronchiques, digestives répétées, anomalies du dosage pondéral des Ig G, A, M et sous classes, des sérologies vaccinales et du phénotypage lymphocytaire (T, B, NK, sous populations B naïves et mémoires)  
Le rituximab est en fait efficace chez les patients ayant un « DICV » mais ce traitement risque de précipiter l'évolution vers une hypogammaglobulinémie symptomatique et non réversible dans certaines formes génétiques récemment décrites (CTLA4, LRBA) et de majorer le risque infectieux au court et long terme. Si l'indication du rituximab est validée en RCP, une substitution en immunoglobulines polyvalentes doit être proposée.
- Hépatite B active (Ag HBs+)
- Antécédent d'allergie au rituximab (alternative possible ofatumumab (Arzerra®)) à discuter au cas par cas en RCP

## Modalités d'utilisation du rituximab

<b>Présentation :</b>	Mabthera® : flacons 100 mg ou 500 mg Le produit ne doit pas être administré par voie sous cutanée Biosimilaire Truxima® : validation CEREVANCE / CERECAL de l'équivalence, sur libre choix du prescripteur, information du patient
<b>Posologie :</b>	4 doses de 375 mg/m <sup>2</sup> /semaine Si adolescent > 15 ans, schéma adulte possible soit 1000 mg/1,73m <sup>2</sup> (maximum 1000 mg/injection) à J1 et J15
<b>Précautions :</b>	Avant début du traitement : NFS, dosage d'immunoglobulines, créatininémie, bilan hépatique, sérologies VIH, VIH, VHB, VHC (RTU), et recherche d'anticorps anti plaquettes par MAIPA.  Mise à jour des vaccinations au minimum 1 mois avant (anti-pneumocoques, anti-méningocoques et anti- <i>Hemophilus influenzae</i> )  Réaliser les perfusions dans un service habilité Hospitalisation non indispensable, possible en hôpital de jour, avec surveillance 2h après la fin de la perfusion Surveillance continue de l'hémodynamique : scope, TA Prémédication selon VIDAL
<b>Délai de réponse :</b>	Si absence de réponse à 4 mois, échec Si réponse rapide en <20j, diminution du risque de rechutes
<b>Durée de traitement :</b>	Si réponse de durée ≥ 12 mois obtenue au 1 <sup>er</sup> cycle mais rechute ultérieure, un second cycle de rituximab pourra être proposé. En cas d'efficacité du second cycle identique au premier un traitement d'entretien peut être proposé avec 1 perfusion de 375 mg/m <sup>2</sup> , tous les 4 mois pendant 2 ans lors de la réapparition des lymphocytes B (à valider en RCP)

## Surveillance spécifique sous rituximab

Enregistrement dans la cohorte observationnelle OBS'CEREVANCE  
Recommandation de suivi M1, M3, M6, M12 puis tous les 6 mois si le traitement est prolongé avec relai après la transition dans l'équipe d'adultes.  
Déclaration des effets indésirables en pharmacovigilance

- **Surveillance des effets indésirables**
  - o Risque infectieux, d'hypogammaglobulinémie, de neutropénie tardive (dans les 6 premiers mois, délai médian autour de 120 jours)

- Suivi et éradication des foyers infectieux chroniques ORL (amygdales, végétations, tympan séreux), bronchopathie chronique / DDB
- Suivi biologique M1 M3 M6 M12 puis / 6 mois: NFS plaquettes réticulocytes, Ig G, A, M et phénotypage B (lymphopénie B CD19 pendant 9-15 mois)
- Conduite à tenir en cas de fièvre, dans l'année qui suit le traitement:
  - Prévenir patient/parents et les correspondants du risque de neutropénie décalée
  - Evaluer la gravité, documenter le foyer infectieux, chercher une primo-infection virale (CMV, EBV...), contrôler la NFS
  - Antibiothérapie curative probabiliste rapide des infections de collectivité ou saisonnières, ORL, bronchiques, digestives, PO ou IV selon la gravité
- Conduite à tenir en cas de diarrhée dans l'année qui suit le traitement :
  - Rechercher entérovirus, norovirus ; discuter la substitution en immunoglobulines polyvalentes
- **Substitution en immunoglobulines polyvalentes, IV ou SC**
  - Par analogie avec les recommandations pour les déficits immunitaires humoraux primitifs (recommandations CEREDIH 2012)
  - En cas d'hypogammaglobulinémie profonde, durable et symptomatique, < -2DS/âge et d'infections bactériennes répétées
  - Maintenir un dosage résiduel d'IgG ≥8 g/l par une substitution IV ou SC.
  - Traitement au minimum saisonnier de Septembre à Mai, à réévaluer chaque année.

## ASPECTS REGLEMENTAIRES

### RTU pour le PTI de l'enfant et de l'adulte, Mars 2019

Traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) sévère, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines IV)

[https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/e90365eb516ff3dd2feb52173dd1e2e6.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e90365eb516ff3dd2feb52173dd1e2e6.pdf)

## COÛT

Pour 1 mois, pour un enfant de 1m2=30 kg : 2118 euros HT (141.195 euros HT/100 mg)

Rédacteur : S. Ducassou

Relecteurs : N. Aladjidi, V. Barlogis, M. Fahd, S. Héritier, T. Leblanc, G. Leverger, M. Pasquet.

30/03/2021

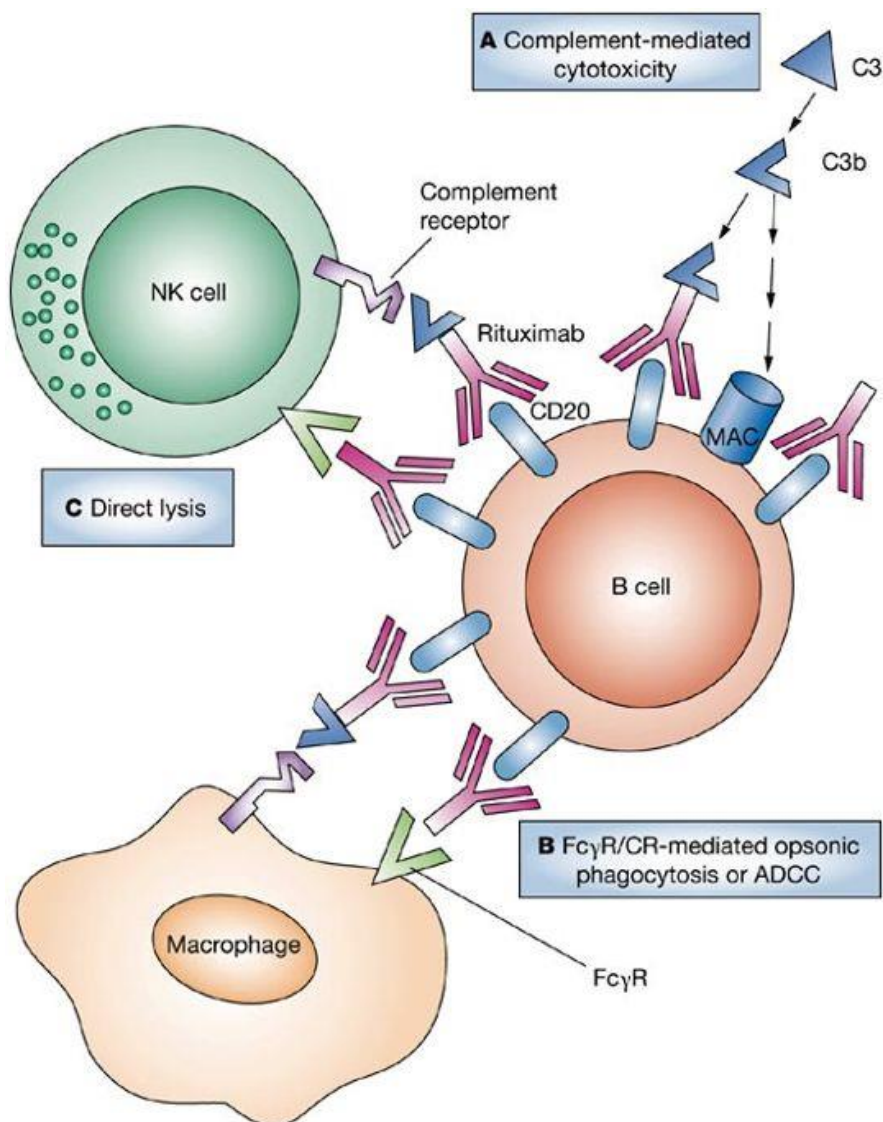
## ANNEXE 1

### Mécanisme d'action du RITUXIMAB

Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures.

Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B, et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont :

- une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q,
- une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs des récepteurs Fc $\gamma$  de la surface des granulocytes et des macrophages.
- une mort cellulaire par apoptose en se liant directement à l'antigène CD20 des lymphocytes B.



## ANNEXE 2 : BIBLIOGRAPHIE

Les anticorps anti-CD20 (rituximab, ofatumumab) ont pour cible les lymphocytes B et sont utilisés dans plusieurs pathologies auto-immunes de l'enfant, tout particulièrement pour le lupus, le syndrome néphrotique, les cytopénies auto-immunes. Pour l'utilisation du rituximab dans le PTI, des résultats encourageant ont été publiés dans la littérature [1-3] avec un taux de réponse complète ou partielle variant de 30 à 68% en fonction des études qui semble cependant s'estomper dans le temps [4] [5].

Il existe 2 types de profil de réponse au rituximab [4]:

- *précoce* survenant dans les 4 semaines après le début du traitement par opsonisation des lymphocytes B qui bloque le récepteur Fc des macrophages et diminue la séquestration splénique des plaquettes
- *retardé* survenant dans les 2 à 4 mois après le début du traitement secondaire à la diminution des auto-anticorps.

Le nombre de doses et la posologie du rituximab sont variables selon les études pour le PTI

La posologie la plus fréquemment utilisée est de 375mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines [2, 3, 5]. Par analogie avec la polyarthrite rhumatoïde, chez l'adulte, l'efficacité comparable de doses de 1000 mg à J1 et J15 a été validée [6].

Dans certaines pathologies, tel que le syndrome néphrotique, un traitement d'entretien a pu être proposé en fonction de l'évolution de la lymphocytose B selon les modalités suivantes : ?

- Montante et al, 2019, (*Cost-effectiveness of Rituximab Versus Azathioprine for Maintenance Treatment in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis*) : Perfusion de 500 mg de rituximab à M6, M12 et M18 après 2 doses de 500 mg à 15j d'intervalle en induction.
- Cassia et al, 2019 (*Rituximab as Maintenance Treatment for Systemic Lupus Erythematosus: A Multicenter Observational Study of 147 Patients*) : 1 cycle de rituximab (4x 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines ou 2x 500 mg /15j) tous les 4 à 8 mois pour une durée médiane de 24 mois.

Le rituximab est un traitement bien toléré mais certaines complications ont été rapportées :

- *Réaction allergique* nécessitant une surveillance hémodynamique sous scope lors de la perfusion
- *Lymphopénie B secondaire* quasi systématique et de durée variable (3 à 9 mois) mais ne s'accompagnant que rarement d'épisodes infectieux sévères [6,7] et/ou d'une hypogammaglobulinémie [2, 9]. La durée de cette lymphopénie semble liée à la réponse au rituximab (durée significativement plus courte chez les patients rechutant après traitement[Patel et al., abstract N° 72, ASH 2010]).
- *Des cas de neutropénies*, plus rares, ont été rapportés. Elles surviennent de manière précoce (<1mois) ou retardée (>1 mois) [10,11] et sont de gravité variable (5% de décès infectieux). Ceci justifie une information claire du patient et une NFS systématique en cas d'épisode fébrile post rituximab. Ces complications semblent survenir dans des contextes plus complexes qu'un PTI isolé, Evans ou lymphomes [10, 12].
- *La Leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP)* associée au rituximab n'a pas été décrite chez l'enfant.

Les facteurs de réponses rapportées dans la littérature ont été :

- Age médian au moment du traitement  $\geq 10$  ans [13 ;14].
- Sexe féminin [13 ;14].
- Durée du PTIc < 24 mois [14]
- Bonne réponse initiale aux corticoïdes (> 50 G/L à J14) [15]
- La présence d'anticorps anti-plaquettes (MAIPA) et notamment la présence d'Ac anti GIIb-IIIa [16 ;17].

**Une étude du CEREVANCE a étudié l'intérêt du rituximab chez les enfants atteints de PTI, publiée [18]**

L'analyse rétrospective (2010) de 32 enfants ayant un PTI traité par rituximab dont 20 étaient chronique avait montré un taux de RC ou RP de 31,25% avec un taux de réponse durable de 30%. Son utilisation avait permis dans 11 cas (34%) de différer voire de sursoir à la splénectomie et de suspendre ou de diminuer le traitement précédemment utilisé. Le traitement par rituximab semble pouvoir être répété avec des résultats similaires à ceux obtenus lors du 1<sup>er</sup> cycle.

## REFERENCES

1. Wang, J., et al., *Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment*. J Pediatr, 2005. 146(2): p. 217-21.
2. Bennett, C.M., et al., *Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura*. Blood, 2006. 107(7): p. 2639-42.
3. Parodi, E., et al., *Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment*. Int J Hematol, 2006. **84**(1): p. 48-53.
4. Liang Y, et al., Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. PLoS One. 2012;7(5)
5. Patel et al., Outcomes 5 years after response to **rituximab** therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. Blood. **2012** Jun 21;119(25):5989-95.
4. Stasi, R., et al., *Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura*. Blood, 2002. 99(10): p. 3872-3.
5. Taube, T., et al., *Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood*. Haematologica, 2005. **90**(2): p. 281-3
6. Mahevas et al., Efficacy and safety of **rituximab** given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. Am J Hematol. **2013** Oct;88(10):858-61
7. Provan, D. et al., *Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults.*, Haematologica. 2007 Dec;92(12):1695-8.
8. Bader-Meunier B et al., *Tolerance of biological agents in children*, Arch Pediatr. 2010 Jun;17(6):962-3.

9. Rao, A., et al., *Safety, efficacy, and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias*. *Pediatr Blood Cancer*, 2008. 50(4): p. 822-5.
10. Voog E., et al., *Neutropenia in patients treated with rituximab.*, *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2691-4; discussion 2691-4.
11. Chaiwatanatorn, K., et al. *Delayed-onset neutropenia associated with rituximab therapy*, *Br J Haematol*. 2003 Jun;121(6):913-8.
12. Larrar, S., et al., *Severe hematological side effects following Rituximab therapy in children*. (*Haematologica*. 2006 Aug;91
13. Parodi et al., *Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response*. *Br J Haematol*. 2009 Feb;144(4):552-8
14. Oved et al., *Treatment of Children with Persistent and Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: 4 Infusions of Rituximab and Three 4-Day Cycles of Dexamethasone*. *J Pediatr*. 2017 Dec;191:225-231
15. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. *Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia*. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780-3817.
16. Porcelijn et al., *Lack of detectable platelet autoantibodies is correlated with nonresponsiveness to rituximab treatment in ITP patients*. *Blood*. 2017 Jun 22;129(25):3389-3391.
17. Liu et al., *GPIIb/IIIa autoantibody predicts better rituximab response in ITP*. *Br J Haematol*. 2018 Jul;182(2):305-307
18. Ducassou, S., et al, *Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: what is its place?* *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Apr;54(4):632.