

Recommandations CEREVANCE pour les indications et l'utilisation pratique du sirolimus (Rapamune®) chez les enfants et adolescents atteints de PTI

Le sirolimus (Rapamune®) est un immunosuppresseur (IS) utilisé dans la prévention du rejet de greffe d'organe en association à d'autres IS, et dans certains maladies auto-immunes ou inflammatoires.

Il est devenu le médicament de référence des cytopénies auto-immunes en contexte de syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS) et c'est son efficacité dans cette indication qui a conduit récemment à le proposer dans le PTIP/PTIC compte tenu de sa bonne tolérance en monothérapie

RECOMMANDATIONS DU CEREVANCE

Le sirolimus 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.

Bons candidats pour le sirolimus (Rapamune®)

- PTIC avec des signes d'auto-immunité ALPS ou « ALPS-like » (lymphoprolifération, hypergammaglobulinémie, élévation des CD3 double négatifs α/β , élévation de la vitamine B12)
- PTIC dans un contexte PTI/Evans, PTI/autre manifestation auto-immune

Contre-indications au sirolimus (Rapamune®) (VIDAL)

- Hypersensibilité à la substance active
- Allergie au soja ou à l'arachide

Modalités d'utilisation

Bilan pré-thérapeutique : NFS, bilan lipidique, tension artérielle

Présentation : CP 0.5mg, 1mg, 2mg; solution buvable 1 mg/ml

Posologie : 2 à 2.5mg/m²/j en 1 prise PO quotidienne (dose max : 4mg/jour)
Débuter à 2mg/m²/j
A prendre à heure fixe, pendant ou à distance des repas

Précautions : Adaptation selon le dosage résiduel. Cf ci-dessous

Dans le PTIC, le sirolimus ne doit pas être associé à un autre immunosuppresseur (AZA, MMF, ciclosporine...)

Exposition au VZV, chez les patients non immunisés :

- En cas de contagion VZV : immunisation passive Ig anti-VZV

- En cas d'infection VZV : traitement antiviral
- Proposer la vaccination à la fratrie (Varilrix®)

Prévention de la pneumocystose (sulfaméthoxazole-triméthoprime)

- Inutile en monothérapie
- Indispensable si corticothérapie prolongée associée
- A discuter si déficit immunitaire sous-jacent

Attention interactions médicamenteuses : Les concentrations de sirolimus sont augmentées par les inhibiteurs des CYP3A (ciclosporine, azolés) ou de la Pgp (diltiazem) ; elles sont diminuées par les inducteurs des CYP3A (rifampicine).

Délai de réponse : 4 semaines, arrêt si inefficacité à 3 mois après ajustement sur la PK

Durée de traitement : En cas de RC persistante à 2 mois de l'initiation, il est licite de tenter de trouver la plus petite dose efficace, même si le dosage de sirolimus passe en zone infra-thérapeutique : il convient alors de baisser la posologie de 0.5 mg par prise, par paliers de 3 semaines, tant que la réponse thérapeutique est maintenue.

Après 12 mois de RC persistante sous traitement à l'équilibre, tenter une diminution progressive en 6-12 mois, pour une durée totale d'environ 2 ans

Après 12 mois de RP avec impression de réponse maximale obtenue, malgré ajustement de la posologie sur la PK, il est licite de tenter une baisse progressive avec arrêt en 3 mois

Surveillance spécifique sous sirolimus (Rapamune®)

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

- Suivi thérapeutique pharmacologique

○ Dosage résiduel de sirolimus

A l'équilibre, à 7 jours de l'initiation et de toute modification, et tous les 6 mois si le traitement est prolongé. La posologie initiale ne doit pas être augmentée au cours des 3 premières semaines, ce premier dosage permet de vérifier que le t0 n'est pas en zone de toxicité (> 15ng/ml). En cas de t0 > 15ng/ml le traitement doit être suspendu et un contrôle doit être réalisé à 48h de l'arrêt, avant de le reprendre en baissant la dose de moitié.

En l'absence de réponse à 3 semaines de l'initiation et si le taux résiduel reste inférieur à 4ng/ml, il est possible d'augmenter la posologie à 2.5mg/m²/j (sans dépasser 4mg/ prise) en contrôlant le T0 à 7 jours de chaque augmentation de dose

- Il n'existe pas chez l'enfant de corrélation posologie/concentration définie en fonction de l'âge, ni de cible efficace et non toxique validée dans l'indication PTI. La détermination du dosage résiduel permet d'apprécier la compliance et d'éviter les concentrations toxiques. A titre indicatif, dans les cytopénies liées à un syndrome ALPS, la fourchette thérapeutique se situe entre 4 et 14 ng/ml, mais il est fréquent d'obtenir une efficacité alors que le dosage est à un taux infra-thérapeutique, auquel cas il est inutile d'augmenter la posologie

- **Surveillance des effets indésirables**

- Hypertension artérielle : à surveiller à chaque consultation
- Aphtes : très fréquents, nécessitant parfois l'arrêt du traitement
Prévention : hygiène buccale stricte, bains de bouche
- Digestifs : troubles du transit fréquent, à type de diarrhées et douleurs abdominales
- Infections: rares en monothérapie. Consulter en urgence en cas de fièvre, pour documentation microbiologique, traitement probabiliste adapté.
- Angio-oedèmes, épanchements péricardiques : rares, régressent à l'arrêt
- Hématologiques (leucopénie, anémie, thrombopénie) : rares
- Troubles lipidiques (cholestérol, triglycérides) : suivi M1, M3, M6, M12 puis annuel
- Penser à réaliser un dosage pharmacologique résiduel du sirolimus en cas d'effet indésirable pour documenter une corrélation concentration / toxicité

- **Vaccinations (voir fiche Recommandations vaccinales CEREVANCE, Mai 2020)**

Contre-indication vaccins vivants, mise à jour des vaccins non vivants au cas par cas

ASPECTS REGLEMENTAIRES

Hors AMM pour le PTI de l'enfant et de l'adulte

AMM Mars 2001

Prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré, recevant une transplantation rénale

COUT

Pour 1 mois, pour un enfant de 1m²=30 kg : 220 euros (*Solution buvable.1mg/ml FL/60ml*)

Rédacteur : V. Barlogis

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

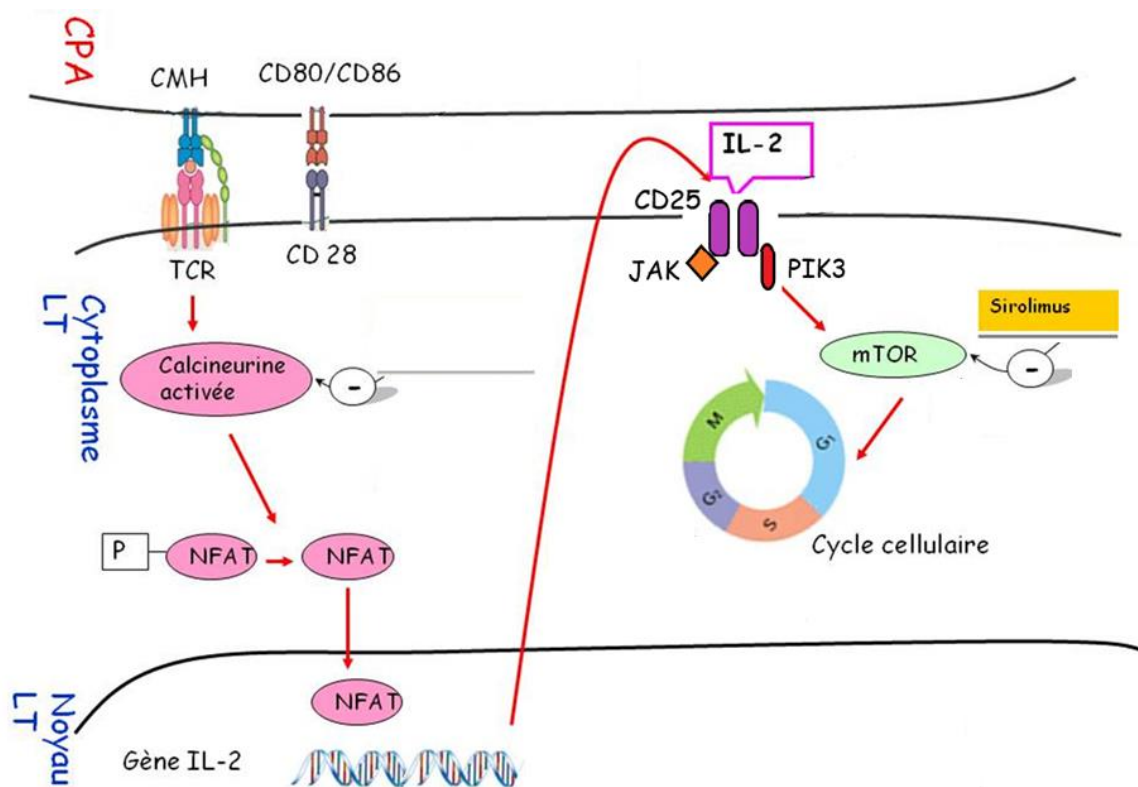
30/03/2021

Annexe 1

MECANISME D'ACTION DU SIROLIMUS (RAPAMUNE®)

Mécanismes:

Le sirolimus inhibe la prolifération LB & LT et favorise l'expansion des LT régulateurs par inhibition de la voie mTOR (AKT/PIK3/mTOR)



Annexe 2 : BIBLIOGRAPHIE

Le sirolimus est principalement utilisé en greffe d'organe, en particulier dans les stratégies d'épargne en anticalcineurine (tacrolimus/ciclosporine). Dans les cytopénies autoimmunes liées à un syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS), il est devenu le traitement de référence (Klemann 2017). En monothérapie, dans ce contexte, il présente un rapport bénéfice/risque satisfaisant d'autant que son délai d'efficacité est rapide.

Dans le PTIC de l'enfant, peu d'études, une étude du CEREVANCE débute en Mai 2020.

Suivi thérapeutique pharmacologique : Dans un essai prospectif multicentrique de 12 enfants atteints d'ALPS sous sirolimus en monothérapie, une réponse complète durable des cytopénies auto-immunes et une régression de la lymphoprolifération étaient obtenues dans les 1 à 3 mois suivant le début du sirolimus. Le traitement a été bien toléré. La réponse était dite optimale pour des résiduels de 5.2 à 13.9 ng/ml, sub-optimale pour des résiduels entre 2.9 et 4.6 ng/ml (Bride et al, Blood 2016)

Référence	Nb patients	Age median (années)	R : réponse RC : réponse complète	Délai réponse	Commentaires
Bride et al, 2016	4/30	Enfants, hors ALPS	4 NR		Efficacité moins bonne que pour PTI/Evans ou les PTI/ALPS
Jazinski et al, 2017	12	Enfants	83% RC	63% <3 mois	Durée réponse 22 mois
Miano et al, 2018	10	Enfants	50%R	ND	Durée réponse 15 mois

REFERENCES

Bride KL, Vincent T, Smith-Whitley K, Lambert MP, Bleasing JJ, Seif AE, et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. Blood 2016;127:17–28.

Klemann C, Esquivel M, Magerus-Chatinet A, Lorenz MR, Fuchs I, Neveux N, et al. Evolution of disease activity and biomarkers on and off rapamycin in 28 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. Haematologica 2017;102:e52–6.

Jasinski S, Weinblatt ME, Glasser CL. Sirolimus as an Effective Agent in the Treatment of Immune Thrombocytopenia (ITP) and Evans Syndrome (ES): A Single Institution's Experience. J Pediatr Hematol Oncol 2017;39:420–4.

Miano M, Rotulo GA, Palmisani E, Giaimo M, Fioredda F, Pierri F, et al. Sirolimus as a rescue therapy in children with immune thrombocytopenia refractory to mycophenolate mofetil. Am J Hematol 2018;93:E175–7.