



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de réactions à la perfusion : intolérance immédiate et retardée ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Les perfusions de rituximab sont susceptibles d'induire des réactions d'intensité variable, mais qui sont le plus souvent bénignes. Ces réactions ont été largement étudiées et font l'objet de mesures préventives efficaces, notamment une prémédication par administration intraveineuse de glucocorticoïdes.

Description des réactions à la perfusion

L'incidence globale des réactions liées à la perfusion dans les essais cliniques a été d'environ 20% lors de la première perfusion et a diminué lors des perfusions ultérieures. Les réactions graves liées à la perfusion sont peu fréquentes (0,5% des patients) et ont été observées principalement lors du 1^{er} cycle.

Ces réactions justifient une surveillance médicale au cours de l'administration du produit, et des mesures préventives qui seront décrites plus loin.

Elles peuvent comporter :

- Fièvre, frissons et tremblements
 - Fatigue, céphalées
 - Erythème, rash urticarien, angio-œdème
 - Nausées, vomissements
 - Irritation laryngée, rhinite, toux, bronchospasme
 - Hypo ou hypertension
- Une prémédication par glucocorticoïdes est conseillée de façon systématique, en association avec un antipyrétique (par exemple paracétamol) et un antihistaminique avant chaque perfusion de rituximab, et plus particulièrement avant la 1^{ère} perfusion de chaque cycle. La posologie conseillée est de **100 mg de méthylprednisolone** par voie intraveineuse **30 minutes avant** la perfusion de rituximab. Cette corticothérapie n'est pas prescrite pour améliorer l'efficacité du traitement, mais seulement sa tolérance.
- L'intérêt de la corticothérapie pour diminuer les réactions aiguës à la première perfusion est démontré alors que celui des antipyrétiques et antihistaminiques est simplement justifié par le fait que toutes les études les ont utilisés, mais sans preuve scientifique de leur apport (1).
En effet, l'étude DANCER (2) a comparé la tolérance du rituximab selon que **100 mg de méthylprednisolone** ont été ou non administrés par voie intraveineuse **30 minutes avant** la perfusion de rituximab : 37% des patients non prémédiqués ont présenté une réaction aiguë liée à la 1^{ère} perfusion contre 29% de ceux ayant reçu une prémédication par glucocorticoïde IV (Tableau 1). Cette différence est suffisamment significative pour que la prémédication intraveineuse soit conseillée.

Tableau 1 - Réaction à la 1^{ère} perfusion selon la posologie de rituximab et la prémédication par glucocorticoïdes IV (2)

Réaction à la perfusion	Placebo	Rituximab 2x500mg	Rituximab 2x1g
Sans corticoïde	14%	32%	37%
Avec corticoïde	19%	19%	29%

- Au cours ou après la 2^{ème} perfusion, les réactions sont moins fréquentes (Tableau 2)

Tableau 2 - Incidence des réactions à la perfusion selon le nombre de traitements (2)

	1 ^{er} Traitement (n = 1053)	2 ^{ème} Traitement (n = 684)	3 ^{ème} Traitement (n = 400)	4 ^{ème} Traitement (n = 142)	5 ^{ème} Traitement (n = 41)
1^{ère} Perfusion	26% dont 5 ES*	14% dont 1 ES	10%	11%	10%
2^{ème} Perfusion	9% dont 2 ES	5% dont 1 ES	2%	2%	2%

ES : événement sérieux ; * une seule réaction anaphylactoïde

- En cas de pathologie associée (par exemple diabète mal équilibré) pour laquelle une injection de 100 mg de méthylprednisolone représenterait un risque thérapeutique, le rituximab peut être injecté sans corticoïdes, même pour une 1^{ère} injection.

Mécanisme des réactions à la perfusion

Ces réactions à la perfusion ont été attribuées à deux phénomènes :

- Un relargage cytokinique induit par la lyse cellulaire des lymphocytes B. Au cours des maladies inflammatoires, comme la PR, le phénomène de lyse cellulaire est moins massif que dans un lymphome mais suffisant pour pouvoir entraîner des réactions. Ce syndrome de relargage cytokinique apparaît fréquemment pendant la première ou la deuxième heure qui suit le début de la première perfusion.
- L'administration intraveineuse de protéines peut provoquer des réactions anaphylactoïdes ou d'autres réactions d'hypersensibilité. En opposition au syndrome de relargage, une réelle hypersensibilité apparaît habituellement dans les minutes qui suivent le

début de la perfusion. Le rôle du développement d'anticorps anti-anticorps chimériques (HACA) a été discuté. Aucune relation n'a cependant été trouvée entre ces réactions et la présence d'anticorps humains anti-chimériques (HACA), observés chez 10% des patients. S'il est peu vraisemblable que de tels anticorps interviennent dans la grande majorité des réactions, qui surviennent rappelons le majoritairement lors de la première administration du produit, ces anticorps ont plus probablement un rôle dans les phénomènes allergiques ultérieurs survenant plusieurs jours après les perfusions suivantes (réactions de type maladie sérique).

Prévention des réactions à la perfusion

Les réactions à la perfusion peuvent dans une large mesure être prévenues ou atténuées par les mesures suivantes :

● **Administration 1 heure avant la perfusion d'une prémédication qui comporte :**

- Antihistaminiques IV : par exemple, 5 mg IV de maléate de dexchlorphéniramine
- Paracétamol : 1g IV
- Méthylprednisolone : 100 mg IV
- Paracétamol et anti-histaminiques peuvent être donnés *per os*.

● **Débit de perfusion très progressif :**

- Le RCP du rituximab précise qu'il est recommandé de débiter la première perfusion à une vitesse de 50 mg/h ; après les 30 premières minutes, la vitesse de la perfusion peut être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h. Pour la deuxième perfusion de chaque traitement, la vitesse initiale peut être de 100 mg/h, puis augmentée par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

On peut proposer un débit de perfusion plus lent pour la première perfusion, par exemple 25 ml/h pendant 30 minutes, puis multiplier par deux le débit de perfusion toutes les 30 minutes en l'absence de réaction allergique, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

L'administration se fera sous surveillance médicale rapprochée, avec mesure du pouls et de la pression artérielle toute les 30 minutes (ou dynamap).

Que faire devant une réaction au cours d'une perfusion de rituximab ?

La conduite à tenir dépend de la nature et de l'importance de la réaction :

● **Devant des réactions mineures ou modérées :**

Les réactions sont le plus souvent réversibles à la simple diminution de vitesse de la perfusion. On proposera donc successivement :

- Diminution par deux du débit de perfusion (par exemple : diminution de 100 ml/h à 50ml/h)
- Avec éventuellement administration d'un antipyrétique IV (paracétamol) ou d'un anti-histaminique
- Arrêt de la perfusion si la diminution ne suffit pas à faire céder les symptômes
- Reprise de la perfusion à un débit inférieur après sédation complète de la symptomatologie

- **Devant des réactions sévères** (choc, réaction anaphylactique, bronchospasme), on proposera :
 - Arrêt immédiat et définitif de la perfusion
 - Mesures de réanimation appropriées
 - Adrénaline, anti-histaminiques et glucocorticoïdes en cas de réaction anaphylactique
 - Pas de reprise ultérieure du produit

Les réactions d'hypersensibilité retardée

Des réactions d'hypersensibilité retardée à type de maladie sérique ont été décrites au cours de traitements par rituximab. Ces réactions, exceptionnelles après la première perfusion, surviennent entre le 3^{ème} et le 12^{ème} jour après une perfusion ultérieure, et associent une fièvre, un rash urticarien, des arthralgies et parfois des arthrites. Ces réactions cèdent le plus souvent spontanément en quelques jours.

Elles ont essentiellement été décrites dans le traitement de maladies systémiques : lupus, syndrome de Sjögren, cytopénies auto-immunes (3, 4).

Références

1. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Group on the Rituximab Consensus Statement. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143-50.
2. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-400.
3. Todd DJ, Helfgott SM. Serum Sickness Following Treatment with Rituximab. *J Rheumatol* 2007;34:430-3.
4. Seror R, Sordet C, Guillevin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66:351-7.