

11

Conduite à tenir en cas de chirurgie et soins dentaires

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

La réalisation d'une intervention chirurgicale après un traitement par rituximab peut, théoriquement, exposer à une complication infectieuse et/ou un retard de cicatrisation, en raison de la déplétion lymphocytaire B. Toutefois, ce risque n'est pas clairement évalué dans la littérature (aucune recommandation précise dans le RCP) et les recommandations présentées ici sont fondées sur des avis d'experts prenant en compte, en particulier, le risque septique du geste chirurgical.

Données disponibles

- **Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques** ^(1, 2)

Les études de pharmacocinétique ont montré que le rituximab n'était plus détectable dans le sang périphérique 48 semaines après l'administration. Après deux perfusions intraveineuses de 1000 mg à 14 jours d'intervalle, la demi-vie terminale moyenne était de 20,8 jours (8,58 à 35,9 jours). Après l'administration intraveineuse de doses de 500 et 1000 mg à deux reprises, à deux semaines d'intervalle, les demi-vies moyennes étaient respectivement de 17,9 jours (12,3 à 31,3) et 19,7 jours (12,3 à 34,6). Une déplétion immédiate en lymphocytes B périphériques est observée après deux perfusions de 1g effectuées à 14 jours d'intervalle ; celle-ci commence habituellement à se corriger dans un délai de 6 mois, la majorité des patients ayant une normalisation en 9 à 12 mois.

- **Données de la littérature**

- De rares données sont disponibles concernant des patients ayant reçu du rituximab avant transplantation hépatique par donneur ABO-incompatible, contexte toutefois particulier difficilement extrapolable aux patients atteints de PR ^(3, 4). Trois patients ont été traités par une perfusion hebdomadaire de rituximab (375 mg/m²) pendant 3 semaines, associée à divers immunosuppresseurs et des échanges plasmatiques ; les trois patients ont eu une infection à cytomégalo-virus et un a eu un abcès intra-abdominal ayant conduit au décès ⁽³⁾. Dans une autre série, un patient a été traité par rituximab sept jours après l'intervention et deux autres en post-opératoire immédiat, les trois recevant divers immunosuppresseurs, et aucune complication n'a été observée ⁽⁴⁾.

- Dans une première étude, 13/40 patients ont eu une ou plusieurs interventions chirurgicales (au nombre de 18); la majorité d'entre elles était orthopédique (14/18) ⁽⁵⁾. Les patients avaient tous reçu une ou plusieurs cures de rituximab et recevaient en moyenne 7,5 ± 2,5 mg/j de prednisone en association avec un DMARD qui était arrêté transitoirement avant la chirurgie ⁽⁵⁾. Le délai moyen

entre l'intervention chirurgicale et la dernière perfusion de rituximab était de 6 ± 4 mois. Le nombre de lymphocytes B circulants était nul ou faible au moment de l'intervention chez la majorité des patients. Aucune infection sévère n'a été observée après l'opération. Un cas d'infection des parties molles et une infection urinaire ont été signalés. Des retards de cicatrisation, rapidement résolus après adaptation thérapeutique, ont été observés chez trois patients ⁽⁵⁾. Cet abstract n'est toujours pas publié à ce jour et est donc à considérer avec précaution.

- Godot S et al ont évalué le risque de complications chirurgicales chez les patients atteints de PR à partir du registre AIR-PR comprenant 1 972 patients en août 2010. Parmi les 140 interventions chirurgicales recensées [94 interventions orthopédiques (67%) et 23 chirurgies abdominales (16,5%)], 8,5% (n=12) d'entre elles ont été suivies de complications généralement infectieuses : 8 infections au site opératoire, 1 décès par choc septique ⁽⁶⁾. Le délai médian entre l'arrêt du rituximab et la chirurgie était de 6,4 (4,3-8,7) mois, sans différence entre les patients ayant eu ou non une complication post-opératoire ⁽⁶⁾. Ces complications survenaient dans 4,3% après une chirurgie abdominale et dans 7,4% après une intervention orthopédique ⁽⁶⁾. Enfin, le risque de complications post-opératoires semblait plus élevé en cas de chirurgie rachidienne sans rapport avec le délai d'interruption du rituximab ⁽⁶⁾.

Attitude pratique

- **Délai entre la dernière perfusion de rituximab et la réalisation d'une chirurgie programmée**

Le délai d'arrêt sera adapté et prolongé, au cas par cas, en fonction du :

- ▷ Type de chirurgie (risque infectieux post-opératoire variable) :
Chirurgie en « milieu stérile » (exemple : cataracte), chirurgie en « milieu septique » (exemple : sigmoïdite) ou situation à « risque septique » (exemple : prothèse articulaire)
- ▷ Terrain et risque infectieux propres au patient :
Antécédents infectieux, prothèses articulaires, diabète, corticothérapie associée...
- ▷ Sévérité de l'affection rhumatologique et de son contrôle par le traitement.

Schématiquement, deux situations cliniques peuvent être rencontrées chez les patients traités par rituximab :

- ▷ Réponse inadéquate au traitement :
L'absence de contrôle de la maladie rhumatismale incite à recourir à une autre thérapeutique imposant, le plus souvent, un report du geste chirurgical programmé
- ▷ Contrôle satisfaisant de la maladie rhumatismale :
Compte tenu de sa demi-vie d'élimination, le délai qui pourrait être proposé entre la dernière perfusion de rituximab et l'acte chirurgical est de 6 mois (délai correspondant à cinq demi-vies en prenant une valeur maximale de 36 jours, cinq demi-vies permettant d'éliminer 97% d'un produit en cinétique linéaire)

Pour toutes ces raisons, il semble logique de respecter un délai d'**au moins 6 mois après la réalisation de la dernière perfusion de rituximab avant d'autoriser une chirurgie programmée**. Toutefois, si la maladie reste bien contrôlée au-delà de ce délai de six mois, il est envisageable d'attendre la durée nécessaire à l'élimination complète du rituximab et à la normalisation du taux de lymphocytes B (de l'ordre de 48 semaines). La reprise du traitement par rituximab ne sera autorisée qu'après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

● **Chirurgie en urgence**

Lorsque le geste chirurgical ne peut être différé, les recommandations d'experts sont : **la non réalisation de la 2^{ème} perfusion de rituximab si la chirurgie doit intervenir entre 2 perfusions**.

Si le cycle de deux perfusions a déjà été effectué, il faudra alors :

- ▷ **Discuter une antibiothérapie prophylactique de couverture** en cas de chirurgie à risque septique (exemple : péritonite) ⁽⁷⁾.
- ▷ **Effectuer une surveillance rigoureuse post-opératoire.**
- ▷ **Reprendre le traitement uniquement après cicatrisation** (et arrêt d'une éventuelle antibiothérapie) et en l'absence d'infection.

● **Soins dentaires**

Il est recommandé une hygiène bucco-dentaire et des soins réguliers.

En cas d'état bucco-dentaire défectueux, des soins appropriés devront être effectués avant de débuter un traitement par rituximab.

- ▷ Soins usuels (caries, détartrage) :

On peut proposer une antibioprofylaxie.

- ▷ Soins à risque infectieux (extraction, granulome apical, abcès ...) :

Non réalisation de la 2^{ème} perfusion de rituximab si le soin doit intervenir entre 2 perfusions. Mais le plus souvent, le médicament ne pourra être arrêté car le cycle de deux perfusions aura été réalisé avec des conséquences sur l'immunité pendant au moins 6 mois. Il est alors recommandé de proposer une antibioprofylaxie ⁽⁸⁾.

- ▷ Implants :

Il n'y a **pas de précaution particulière** à prendre tout en restant vigilant sur la survenue potentielle d'infections.

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Mabthera® .
2. Cartron G, Blasco H, Piantaud G et al. Pharmacokinetics of rituximab and its clinical use: thought for the best use? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;62:43-52.
3. Usui M, Isaji S, Mizuno S et al. Experiences and problems pre-operative anti-CD20 monoclonal antibody infusion therapy with splenectomy and plasma exchange for ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2007;21:24-31.
4. Kawagishi N, Satoh K, Enomoto Y et al. New strategy for ABO-incompatible living donor liver transplantation with anti-CD20 antibody (rituximab) and plasma exchange. *Transplant Proc* 2005;37:1205-6.
5. Saech J, Maizus K, Owczarczyk K et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and surgical intervention. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl3):443.
6. Godot S, Gottenberg JE, Paternotte S et al. Safety of surgery after rituximab therapy in 133 patients with rheumatoid arthritis: data from the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65:1874-9.
7. Martin C et al. Antibioprophylaxie en chirurgie. In Bergogne-Berezin E, Dellamonica P. *Antibiothérapie en pratique clinique*. Abrégés Masson, 2ème édition, Paris 1999.
8. Tong DC, Rothwell BR. Antibiotic prophylaxis in dentistry: a review and practice recommendations. *J Am Dent Assoc* 2000;131:366-74.