

16

Conduite à tenir en cas de situations particulières (dialyse, hémoglobinopathie, splénectomie)

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

DIALYSE

Que faire avant le traitement chez un patient dialysé ?

Un traitement par rituximab n'est pas contre-indiqué en cas de dialyse mais il y a différentes mesures à prendre :

- Il convient de s'assurer avant de débiter un traitement par rituximab que la **fistule artério-veineuse** permettant la dialyse est saine et ne nécessitera pas d'intervention à court terme, car il existe un risque de retard de cicatrisation et un sur-risque infectieux.
- **Le rituximab doit être dilué**, soit dans du chlorure de sodium (NaCl à 0,9%), soit dans du glucose à 5% (G5) afin d'obtenir une concentration de médicament comprise entre 1 et 4 mg/ml. Le risque de surcharge vasculaire et de décompensation cardiaque suite à une perfusion IV de rituximab doit être pris en compte chez le patient hémodialysé car le volume de NaCl reçu pour 1g de rituximab est de 250 ml. Chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel, la dilution dans du G5 est souhaitable.
- En l'absence de donnée sur la **dialysance du rituximab**, il est recommandé de l'administrer après la séance les jours d'hémodialyse ⁽¹⁾. Le risque de soustraire une partie du produit lors de l'épuration sanguine est quasi-nul en cas d'hémodialyse mais est certain en cas d'échange plasmatique.

En cas de dialyse, la prescription concomitante d'un **traitement de fond conventionnel** (méthotrexate) avec le rituximab sera à discuter au cas par cas en raison des risques accrus d'effets indésirables chez ces patients. A noter que le léflunomide n'aurait pas d'effet délétère en cas de dialyse, comme l'indiquent plusieurs publications ⁽²⁾. L'accumulation du médicament immunosuppresseur et/ou de ses métabolites doit impérativement en faire adapter sa posologie chez le patient dialysé ⁽¹⁾.

Conduite à tenir en cas d'indication à une dialyse chez un patient traité par rituximab

Un patient traité par rituximab doit être **considéré comme un patient immunodéprimé**. Selon les recommandations de l'HAS ⁽³⁾, il peut donc bénéficier d'une hémodialyse, technique d'épuration extra-rénale de référence, ou d'une dialyse péritonéale. Il faudra être attentif au risque d'infection accru de ces patients, qui peut être plus

important en cas de dialyse péritonéale. Une coordination optimale entre le néphrologue et le rhumatologue du patient est nécessaire.

Quand reprendre le traitement par rituximab chez un patient dialysé ?

Chez un patient ayant été dialysé, la reprise du traitement par rituximab sera à poursuivre en fonction de l'activité du rhumatisme ayant conduit à sa prescription.

Pour en savoir plus

Par analogie avec le catabolisme des immunoglobulines G endogènes, les anticorps monoclonaux semblent catabolisés dans les cellules endothéliales du lit vasculaire via le récepteur FcRn ⁽¹⁾.

L'évaluation pharmacocinétique sur 8 semaines des taux sériques de rituximab chez un patient dialysé traité pour un lymphome de bas grade, a montré que ces taux étaient comparables à ceux de patients sans dysfonction rénale ⁽⁴⁾.

Plusieurs cas de patients hémodialysés au long cours et traités par rituximab ont été décrits, notamment au cours du lupus érythémateux systémique ⁽⁵⁾, de lymphomes ^(6, 7) ou lors de conditionnement pré-greffe pour réduire la charge en anticorps anti-HLA ⁽⁸⁾. Les auteurs rapportent une bonne efficacité et une tolérance satisfaisante du traitement dans ces cas particuliers. Le cas d'un patient traité par rituximab pour une maladie de Castleman, puis dialysé temporairement est aussi rapporté, sans qu'une diminution d'efficacité du traitement n'ait été constatée ⁽⁹⁾.

En pratique :

- **Chez un patient dialysé**, le traitement par rituximab n'est pas contre-indiqué mais il faudra :
 - s'assurer que la fistule artério-veineuse permettant la dialyse est saine ;
 - diluer le RTX dans du NaCl et l'administrer après la séance les jours d'hémodialyse.
- **Chez un patient traité par RTX**, considéré comme immunodéprimé, on pourra procéder à l'hémodialyse, en surveillant les risques d'infection accrus.
- La reprise du traitement par RTX sera poursuivie en fonction de l'activité du rhumatisme.

HEMOGLOBINOPATHIE

A ce jour, il n'y a pas de recommandation spécifique ni d'avis d'experts publié concernant l'usage du rituximab dans le cadre d'un rhumatisme inflammatoire chronique, chez des patients atteints d'hémoglobinopathie. Des cas d'utilisation du rituximab dans la prévention des hémolyses post-transfusionnelles chez les patients drépanocytaires ou thalassémiques préalablement immunisés sont décrits, mais son utilisation dans cette indication n'est pas codifiée et d'autres alternatives existent en 1^{ère} intention (corticothérapie, Ig intraveineuses..).

Que faire avant le traitement par rituximab en cas d'antécédent d'hémoglobinopathie (drépanocytose, thalassémie...)?

A ce jour, il y a trop peu de données publiées pour affirmer soit une aggravation, soit une amélioration des manifestations (aiguë ou chronique) d'une hémoglobinémie associée à un rhumatisme inflammatoire traité par rituximab.

En cas d'hémoglobinopathie, il est nécessaire de **contrôler au mieux l'anémie et ses éventuels facteurs déclenchant** (déshydratation...) avant de démarrer le traitement.

L'utilisation du rituximab chez un patient atteint de drépanocytose sévère pourrait accroître le risque infectieux en raison d'un fréquent asplénisme fonctionnel. Il est souhaitable de suivre les recommandations habituelles concernant la prise en charge de la drépanocytose de l'adulte ⁽¹⁰⁾:

- **L'antibioprophylaxie au long cours par oracilline** (2.000.000 UI/j) chez l'adulte n'étant pas systématique, elle doit être discutée au cas par cas avec le centre de compétence dont relève le patient.
- **La vaccination** par un vaccin conjugué contre le pneumocoque (Prevenar13[®]), Haemophilus influenzae de type b (act HIB[®]) et le méningocoque (Méningitec[®], Menjugatekit[®] ou Neisvac[®]) est recommandée. Le schéma de vaccination anti-pneumococcique a été validé et comprend, chez les patients non encore vaccinés ou vaccinés depuis plus de 3 ans, une dose de vaccin conjugué 13-valent PCV13 (Prevenar13[®]) suivi 2 mois plus tard d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent PSV23 (Pneumo23[®]). Ce schéma permet une meilleure réponse immunitaire, sans nécessité - selon nos connaissances actuelles - de rappel vaccinal dans cette indication ^(11, 12). Le vaccin conjugué 13-valent est aujourd'hui recommandé chez les patients âgés de 50 ans et plus traités par immunosuppresseurs, biothérapie et /ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ⁽¹²⁾ (Voir fiche « Vaccination »).

- **La vaccination antigrippale annuelle** est également souhaitable et peut se faire le même jour que celle contre le pneumocoque en deux points d'injection différents.
- Une éventuelle **carence en folates** dont les réserves sont consommées lors des crises hémolytiques devra être corrigée, à plus forte raison en cas de traitement associé par méthotrexate.

Un suivi clinique et biologique (NFS) systématique et rapproché s'impose actuellement par précaution chez les patients atteints de drépanocytose ou de thalassémie et traités par rituximab.

Dans le cadre de la prémédication par méthylprednisolone associée au rituximab, il est important de tenir compte du risque de déclenchement d'une crise vaso-occlusive ou d'un syndrome thoracique aiguë par la cortisone.

Conduite à tenir en cas de découverte d'hémoglobinopathie sous rituximab

Si le traitement par rituximab a induit une crise d'anémie hémolytique révélant une hémoglobinopathie, sa reprise sera contre-indiquée par précaution.

En cas de découverte fortuite d'une hémoglobinopathie sous rituximab, un suivi clinique et biologique (NFS) systématique et rapproché s'impose donc actuellement par précaution.

Le risque infectieux doit être réévalué notamment en raison de l'asplénisme fonctionnel souvent associé à la drépanocytose.

Pour en savoir plus

La drépanocytose et la thalassémie sont des hémoglobinopathies héréditaires, à transmission autosomique récessive. Elles sont dues à une mutation du gène d'une des chaînes de la globine (β pour la drépanocytose, α ou β pour la thalassémie). L'électrophorèse de l'hémoglobine en assure le diagnostic.

La drépanocytose entraîne une anémie falciforme, particulièrement en cas d'hypoxie. Elle peut se compliquer d'asplénie fonctionnelle en cas de micro-infarctus spléniques répétés. **Des cas de patients drépanocytaires atteints de PR, d'arthrite juvénile idiopathique et de lupus érythémateux systémique ont été décrits avec exacerbation des épisodes hémolytiques au décours de la survenue du rhumatisme** ^(13, 14). Des stratégies d'épargne cortisonique sont préconisées chez ces patients dont le taux d'infections et la mortalité sous corticoïdes et/ou méthotrexate sont élevés.

A ce jour, il y a peu de description de patients atteints de drépanocytose et traités par rituximab. **Cependant, plusieurs auteurs décrivent l'efficacité du rituximab chez**

des patients drépanocytaires ayant présenté des hémolyses post-transfusionnelles sévères ^(15, 16). Celles-ci peuvent engager le pronostic vital car elles affectent à la fois les érythrocytes qui ont été transfusés mais aussi les propres érythrocytes du patient. Elles sont dues à une immunisation post-transfusionnelle et compliquent ensuite toutes les futures transfusions. Le traitement concomitant par rituximab au cours des transfusions de ces patients a ainsi permis de prévenir la survenue de cette complication et a été bien toléré ^(15, 16).

En outre, les données disponibles sont trop peu nombreuses actuellement pour permettre une appréciation raisonnable du risque d'induire ou de la possibilité de prévenir une éventuelle crise vaso-occlusive chez un patient drépanocytaire qui serait traité par rituximab.

La β thalassémie est la forme la plus fréquente de thalassémie, conduisant à une réduction (forme dite « bêta + ») ou une absence totale (« bêta 0 ») de synthèse de celle-ci. La thalassémie conduit à une anémie hémolytique chronique qui peut être sévère dans les formes homozygotes (thalassémie « majeure ») dont le traitement repose sur la triade transfusion, chélation du fer et éventuellement splénectomie. L'association PR / thalassémie est rare ^(17, 18).

Il y a peu de descriptions de patients traité par rituximab et souffrant d'une thalassémie majeure ou mineure. Comme au cours de la drépanocytose, son utilisation a été décrite, avec ⁽¹⁹⁾ et sans ⁽²⁰⁾ succès afin de prévenir l'apparition d'une hémolyse post-transfusionnelle chez un patient adulte ⁽¹⁹⁾ et une enfant ⁽²⁰⁾ atteints de β -thalassémie et immunisés par des transfusions préalables.

En pratique :

- **En cas d'hémoglobinopathie**, il faudra :

- contrôler au mieux anémie et éventuels facteurs déclenchant (déshydratation...)
avant de débiter le traitement par rituximab ;
- limiter les risques infectieux :
 - discuter une antibioprophylaxie par oracilline (2.000.000 UI/j) au cas par cas ;
 - prescrire les vaccinations recommandées (pneumocoque, méningocoque, grippe).

- **Dans le cas de la découverte d'une hémoglobinopathie sous traitement par RTX** : la reprise sera contre-indiquée par précaution.

SPLENECTOMIE

Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de splénectomie ?

A ce jour, il existe peu de données ayant rapportée l'utilisation du rituximab chez des patients splénectomisés, mais sa tolérance dans un contexte à risque (lymphome) fut bonne ^(21, 22). Cette situation rare nécessite donc une attitude prudente en raison du risque infectieux associé.

En cas d'antécédent de splénectomie, un traitement par rituximab n'est pas contre-indiqué. Cependant, la splénectomie expose à un risque accru d'infection et il conviendra donc d'être très vigilant sur deux points principaux :

- **L'antibioprophylaxie au long cours.**

Son but est de limiter le risque infectieux du patient combinant la splénectomie et l'utilisation du rituximab. La pénicilline V (Oracilline, 2 000 000 UI/j) est le traitement le plus souvent utilisé, au moins dans les 2 ans suivant la splénectomie. En l'absence d'allergie, cette antibioprophylaxie devrait être poursuivie ou reprise en cas de traitement par rituximab. Attention, le recours au cotrimoxazole est contre-indiqué si le patient est déjà sous méthotrexate (augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate).

- **Les vaccinations par vaccins conjugués.**

La réponse aux vaccins à base de polysaccharides des bactéries encapsulées est altérée (vaccin polysaccharidique de type Pneumo 23[®]) et n'induit pas de formation d'anticorps chez le patient splénectomisé ⁽²³⁾. Dans ce cas particulier, l'utilisation de vaccins conjugués est vivement recommandée :

- Prevenar13[®] contre le pneumocoque (cf. supra) ;
- Act HIB[®] contre *Haemophilus influenzae* de type b ;
- Méningitec[®], Menjugatekit[®] ou Neisvac[®] contre le méningocoque (*Neisseria meningitidis*).

La vaccination antigrippale annuelle est également souhaitable ⁽²⁴⁾.

Conduite à tenir en cas de splénectomie sous rituximab

Les patients traités par rituximab devant subir une splénectomie sont en théorie à haut-risque d'infection post-interventionnelle.

La splénectomie peut s'envisager dans deux circonstances :

- **En cas d'urgence (traumatisme...)** : l'arrêt de toute nouvelle perfusion de rituximab est alors justifié dès que l'indication de splénectomie est posée. Les patients encore sous l'effet du rituximab lors de l'intervention seront considérés à haut-risque infectieux.

- **De façon différée** : ceci nécessitera d'arrêter le rituximab avec un délai qui dépendra de sa demi-vie.

Les infections potentielles sont dues à des « bactéries cibles » de l'antibioprophylaxie habituellement recommandée dans ce type de chirurgie par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.

Une attention particulière devra être apportée au décours immédiat de l'opération car il existe une majoration du risque infectieux et un possible retard de cicatrisation. Ainsi, une antibioprophylaxie par cefazoline (2g IV avant l'intervention suivie d'une réinjection d' 1g si l'intervention dure plus de 4h) est recommandée pour prévenir les complications infectieuses immédiates ⁽²⁵⁾. En cas d'allergie à la cefazoline, l'association d'une dose unique de gentamicine (5 mg/kg) associée à la clindamycine (600mg, à réinjecter si l'intervention dure plus de 4h) est recommandée.

Quand reprendre le traitement par rituximab ?

Le traitement par rituximab pourra être repris après cicatrisation complète. Une antibioprophylaxie au long cours par oracilline (2 000 000 UI/j) associée aux vaccinations par vaccins conjugués est alors recommandée.

Pour en savoir plus

En France, 6 à 9 000 nouveaux patients sont splénectomisés tous les ans. L'ensemble des patients splénectomisés est estimé à 250 000 patients. Le taux d'incidence est de l'ordre de 10 à 15 pour 100 000 habitants ⁽²⁶⁾.

Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est responsable de plus de 50% des cas d'infections invasives sévères (« écrasantes ») post-splénectomie (OPSI pour overwhelming post splenectomy infection), souvent à point de départ respiratoire, et qui évoluent rapidement vers une défaillance multiviscérale avec CIVD et sont associées à une mortalité précoce élevée ⁽²⁷⁾.

En pratique :

- **En cas d'antécédent de splénectomie**, le traitement par rituximab n'est pas contre-indiqué mais le risque d'infection accru imposera :
 - de prescrire une antibioprophylaxie au long cours (oracilline 2.000.000 UI/j) ;
 - de vacciner le patient par les vaccins conjugués (pneumocoque, méningocoque, *Haemophilus*) et par le vaccin contre la grippe.
- **Chez les patients traités par RTX**, la splénectomie peut s'envisager :
 - en cas d'urgences traumatiques (attention aux risques infectieux élevés) ;
 - de façon différée : arrêt du RTX.

Références

1. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal (GPR Immunosuppresseurs). 2006.
2. Bergner R, Peters L, Schmitt V, Löffler C. Leflunomide in dialysis patients with rheumatoid arthritis—a pharmacokinetic study. *Clin Rheumatol*. 2013;32:267-70.
3. HAS. Indications et non-indications de la dialyse péritonéale chronique chez l'adulte. Consensus formalisé. Juin 2007.
4. Jillella AP, Dainer PM, Kallab AM et al. Treatment of a patient with end-stage renal disease with Rituximab: pharmacokinetic evaluation suggests Rituximab is not eliminated by hemodialysis. *Am J Hematol* 2002;71:219-22.
5. Lee SY, Hsu PY, Juan KC et al. Successful treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura with rituximab in a dialysis patient with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol* 2010;10:632-4.
6. Niscola P, Palumbo R, Scaramucci L et al. Successful treatment with a rituximab-based regimen of a splenic marginal zone lymphoma with villous lymphocytes in a very frail patient on maintenance dialysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:759-60.
7. Morita Y, Matsuda M, Yamaguchi T et al. Efficacy of rituximab monotherapy for an elderly hemodialysis patient with primary cardiac lymphoma. *Intern Med* 2010;49:2163-6.
8. Vieira CA, Agarwal A, Book BK et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation* 2004;77:542-8.
9. Lee JP, Kim DK, Oh DY et al. Successfully treated multicentric Castleman's disease with renal thrombotic microangiopathy using rituximab and corticosteroids. *Clin Nephrol* 2011;75:165-70.
10. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K et al. Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. *La Revue de Médecine Interne* 2015;36:5S3-5S84
11. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Avis du 25 Avril 2013.
12. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Prevenar13® . Avis du 10 juillet 2013.
13. Michel M, Habibi A, Godeau B et al. Characteristics and outcome of connective tissue diseases in patients with sickle-cell disease: report of 30 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:228-40.
14. Nistala K, Murray KJ. Co-existent sickle cell disease and juvenile rheumatoid arthritis. Two cases with delayed diagnosis and severe destructive arthropathy. *J Rheumatol* 2001;28:2125-8.
15. Bachmeyer C, Maury J, Parrot A et al. Rituximab as an effective treatment of hyperhemolysis syndrome in sickle cell anemia. *Am J Hematol* 2010;85:91-2.
16. Noizat-Pirenne F, Habibi A, Mekontso-Dessap A et al. The use of rituximab to prevent severe delayed haemolytic transfusion reaction in immunized patients with sickle cell disease. *Vox sanguinis* 2015;108:262-7.

17. Caporali R, Bugatti S, Rossi S, et al. Rheumatoid arthritis in beta-thalassemic trait: clinical, serologic and immunogenetic profile. *Joint Bone Spine* 2004;71:117-20.
18. Giakoumi X, Tsironi M, Floudas C et al. Rheumatoid arthritis in thalassemia intermedia: coincidence or association? *Isr Med Assoc J* 2005;7:667-9.
19. Littera R, Arras M, Ledda A et al. Long-term efficacy and tolerance of rituximab for post-transfusional alloimmune haemolytic anaemia in a thalassaemia patient. *Br J Haematol* 2008;140:114-5.
20. Hannema SE, Brand A, van Meurs A et al. Delayed hemolytic transfusion reaction with hyperhemolysis after first red blood cell transfusion in child with beta-thalassemia: challenges in treatment. *Transfusion* 2010;50:429-32.
21. Debiasi M, Hehnemann M, Garicochea B. Rituximab monotherapy for splenic marginal zone lymphoma with villous lymphocytes: report on long-term disease control for two patients with recurrence after splenectomy. *Sao Paulo Med J* 2010;128:375-7.
22. Iriyama N, Horikoshi A, Hatta Y et al. Localized, splenic, diffuse large B-cell lymphoma presenting with hypersplenism: risk and benefit of splenectomy. *Intern Med* 2010;49:1027-30.
23. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H et al. Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med* 2003;197:939-45.
24. Di Carlo I, Primo S, Pulvirenti E et al. Should all splenectomised patients be vaccinated to avoid OPSI? Revisiting an old concept: an Italian retrospective monocentric study. *Hepatogastroenterology* 2008;55:308-10.
25. Société Française d'anesthésie et de Réanimation. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (Patients adultes). Actualisation 2010.
26. Legrand A, Bignon A, Borel M et al. Perioperative management of asplenic patients. *Ann Fr Anest Reanim* 2005;24:807-13.
27. Jones P, Leder K, Woolley I et al. Postsplenectomy infection - strategies for prevention in general practice. *Aust Fam Physician* 2010;39:383-6.