

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières	1
Table des figures	6
Table des tableaux	7
Liste des abréviations.....	9
Introduction	10
1 État de la question	13
1.1 Le rituximab :	13
1.1.1 Historique :	13
1.1.2 Mode d'action :	14
1.1.2.1 Rôle de l'antigène CD20 :	14
1.1.2.2 Action pharmacologique du rituximab :	15
1.1.3 Pharmacocinétique et pharmacodynamie :	17
1.1.4 Indications et utilisations	18
1.1.4.1 Indications validées par les autorités.....	18
1.1.4.2 Indications pédiatriques retrouvées dans la littérature	21
1.1.5 Effets indésirables	27
1.2 Réactions à la perfusion sous rituximab.....	29
1.2.1 Généralités	29
1.2.2 Symptômes.....	30
1.2.3 Physiopathologie.....	30
1.2.4 Prise en charge	32

1.2.5	Cas particulier : anticorps anti-rituximab.....	32
1.3	Utilisation du rituximab au centre hospitalo-universitaire de Ste-Justine à Montréal	33
1.3.1	Patients concernés	33
1.3.2	Prescription du rituximab.....	33
1.3.3	Posologies.....	34
1.3.4	Préparation et conservation	34
1.3.5	Administration.....	34
1.3.5.1	Première dose d'un cycle.....	35
1.3.5.2	Doses suivantes du même cycle	35
1.3.6	Prémédications.....	35
1.3.7	Surveillance durant la perfusion	36
1.3.8	Conclusions.....	36
1.4	Perfusions rapides de rituximab.....	38
1.4.1	Perfusion rapide de rituximab sur 60 minutes.....	39
1.4.1.1	Description des études.....	39
1.4.1.2	Conclusions	44
1.4.2	Perfusions rapides de rituximab sur 90 minutes	45
1.4.2.1	Description des études.....	45
1.4.2.2	Conclusions	49
1.4.3	Autres publications	50
1.4.4	Limites de ces études	51
1.4.5	Conclusions.....	52
1.5	Conclusions générales	53

2	Étude rétrospective sur les réactions à la perfusion du rituximab à l'hôpital Ste-Justine	55
2.1	Introduction	55
2.2	Matériels et méthodes	55
2.2.1	Objectifs de l'étude	55
2.2.2	Population à l'étude	56
2.2.3	Méthode de recueil	57
2.2.4	Variables à l'étude	57
2.2.4.1	Autour de l'objectif principal :	57
2.2.4.2	Autour des objectifs secondaires :	58
2.2.4.3	Protocole de perfusion rapide projeté	58
2.2.5	Définitions	59
2.2.6	Analyse statistique	59
2.3	Résultats	60
2.3.1	Description de la population	60
2.3.2	Indications traitées par rituximab	61
2.3.3	Réactions à la perfusion	62
2.3.4	Analyse des facteurs de risque suspectés	68
2.3.5	Projection de l'application d'un protocole rapide à la cohorte étudiée.	69
2.4	Discussion	71
3	Mise en place des perfusions rapides au CHU Ste-Justine	74
3.1	Introduction	74
3.2	Matériels et méthodes	75
3.2.1	Objectifs de l'étude	75

3.2.2	Population à l'étude	75
3.2.3	Méthode de recueil des données	76
3.2.4	Modalités d'application des perfusions rapides	76
3.2.5	Variables à l'étude.....	78
3.2.5.1	Autour de l'objectif principal :	78
3.2.5.2	Autour des objectifs secondaires :.....	79
3.2.6	Estimation des gains de temps.....	79
3.2.7	Analyse statistique	80
3.3	Résultats	80
3.3.1	Description de la population à l'étude.....	81
3.3.2	Caractéristiques des patients bénéficiant des perfusions rapides et tolérance	82
3.3.3	Description des réactions aux perfusions rapides	84
3.3.4	Perfusions rapides « hors-protocole »	84
3.3.5	Facteurs de risque	85
3.3.6	Prémédications.....	85
3.3.7	Moment d'application des perfusions rapides au cours d'un cycle	86
3.3.8	Gains de temps de perfusion suite à la mise en place des perfusions rapides	87
3.3.9	Raisons d'exclusion aux perfusions rapides	89
3.4	Discussion	90
3.4.1	Tolérance des perfusions rapides en pédiatrie.....	90
3.4.2	Gains de temps de perfusion	91
3.4.3	Forces et faiblesses de l'étude	92

3.4.4 Exclusions du protocole	93
Conclusions générales et perspectives	95
Bibliographie	97
ANNEXES	106

TABLE DES FIGURES

1. Figure I : Structure du rituximab	p13
2. Figure II : Mécanismes d'action du rituximab	p16
3. Figure III : Évolution des consommations de rituximab au CHU Ste-Justine	p37
4. Figure IV : Symptômes des réactions à la perfusion	p64
5. Figure V : Traitements des réactions à la perfusion	p67
6. Figure VI : Nombre de perfusions par patient à l'étude	p69
7. Figure VII : Répartition des premières perfusions rapides en fonction de la dose du cycle	p86

TABLE DES TABLEAUX

1. Tableau 1 : indications validées du rituximab en France et au Canada p19
2. Tableau 2 : résumé des études portant sur les perfusions de rituximab sur 60 minutes p43
3. Tableau 3 : résumé des études portant sur les perfusions de rituximab sur 90 minutes p48
4. Tableau 4 : Caractéristiques démographiques p60
5. Tableau 5 : Indications du rituximab dans la population à l'étude p61
6. Tableau 6 : répartition des réactions à la perfusion en fonction des indications traitées p62
7. Tableau 7 : Gravité des réactions à la perfusion selon la classification *NCI-CTCAE* .
..... p63
8. Tableau 8 : incidence des réactions à la perfusion en fonction des caractéristiques de la perfusion administrée p64
9. Tableau 9 : Caractéristiques des patients ayant réagi à des « doses suivantes » ...
..... p66
10. Tableau 10 : comparaison statistique des taux de lymphocytes et de LDH entre les patients ayant réagi ou non à leur première perfusion de rituximab p69
11. Tableau 11 : Modalités d'administration du rituximab à compter du changement de pratiques p77

12. Tableau 12 : Caractéristiques démographiques post-changement de pratiques	p81
13. Tableau 13 : Indications traitées post-changement de pratiques	p82
14. Tableau 14 : Caractéristiques démographiques et tolérance à la perfusion de rituximab des patients ayant bénéficié des perfusions rapides	p83
15. Tableau 15 : Gain de temps pour chaque patient ayant bénéficié des perfusions rapides par rapport à l'ancien protocole	p88
16. Tableau 16 : Description de la population non éligible aux perfusions rapides, et critères d'exclusion	p89

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
AJI	Arthrite juvénile idiopathique
AMAN	Neuropathie axonale motrice aigüe
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
DJ	Dermatomyosite juvénile
EBV	Epstein-Barr virus
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GVHD	<i>Graft versus host disease</i> = maladie du greffon contre l'hôte
IV	Intraveineux (se)
LAL	Leucémie aigüe lymphoblastique
LDH	Lactate déshydrogénase
LED	Lupus érythémateux disséminé
LH	Lymphome de Hodgkin
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LNH	Lymphome non hodgkinien
MGJ	<i>Myasthenia gravis</i> juvénile
MTX	Méthotrexate
NK	<i>Natural killer</i>
PICD	Polyradiculoneuropathie inflammatoire chronique démyélinisante
PO	<i>Per os</i>
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PTI	Purpura thrombopénique immun
PTLD	<i>Post-transplant lymphoproliferative disease</i>
PTT	Purpura thrombotique thrombocytopénique
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>

INTRODUCTION

Le rituximab est un anticorps monoclonal approuvé dans le traitement du lymphome par la Food and Drug Administration (FDA) depuis 1997. Son utilisation s'est aujourd'hui étendue à de nombreuses indications. D'abord en oncologie, notamment pour traiter les leucémies lymphoïdes chroniques, mais également dans le domaine des maladies auto-immunes réfractaires comme la polyarthrite rhumatoïde, l'anémie hémolytique auto-immune ou encore le purpura thrombopénique immun. Il fait l'objet de recherches pour de nombreuses pathologies, dont la sclérose en plaque, et son usage se développe aussi bien en pratique adulte que pédiatrique.

Une cure de rituximab comporte de manière générale un cycle de 4 perfusions à la dose de 375 mg/m², espacées d'une semaine entre elles. La dose, le nombre de perfusions ou la fréquence d'administration peuvent cependant varier selon les pathologies. Ses conditions d'administration imposent un débit de perfusion relativement lent afin de prévenir le risque de réaction à la perfusion, ce qui, face à la consommation croissante de ce traitement, fait peser une lourde contrainte en termes de temps d'hospitalisation et de besoins en personnels soignants.

Face à cette contrainte, plusieurs protocoles d'administration dite « rapide » du rituximab ont vu le jour chez l'adulte. Les études autour de ces protocoles laissent penser que cette administration rapide est sécuritaire dès lors que la première administration de rituximab a été bien tolérée par le patient. Cette pratique s'est donc largement répandue, permettant de sauvegarder de manière substantielle les ressources hospitalières. Elle offre également un plus grand confort aux patients recevant ce traitement grâce aux diminutions de temps de perfusions et de durées d'hospitalisation associées, tout en maintenant la sécurité liée à l'usage de ce traitement pour les patients.

L'hôpital Ste-Justine est un CHU mère-enfant de 500 lits de la ville de Montréal (Québec, Canada). La prise en charge de diverses pathologies d'oncologie pédiatrique, et de nombreuses maladies auto-immunes touchant les enfants impose une utilisation conséquente du rituximab sur ce centre. Pour permettre une diminution de la charge de travail, et de la contrainte de durée d'hospitalisation liées à ce traitement, tout en s'assurant de la sécurité de la prise en charge des patients, il a été décidé d'opérer un changement de pratiques pour l'administration du rituximab afin d'implanter un protocole d'administration rapide chez cette population pédiatrique.

Devant l'absence de données probantes chez l'enfant concernant les perfusions rapides, nous avons procédé à une large revue de la littérature sur le sujet. Nous l'avons complétée par une étude rétrospective de notre population pédiatrique recevant cet anticorps monoclonal. Cette étude était axée sur le principal effet indésirable redouté avec ce changement de pratique : les réactions à la perfusion. Ces analyses ont permis de montrer la bonne tolérance du rituximab dans les suites d'une première perfusion et de dégager un rationnel pour le changement de pratiques. La sécurité de ce changement a ensuite été évaluée à chaque dose de rituximab administrée selon le protocole « rapide ».

La première partie de cette thèse s'attachera donc à décrire le rituximab au travers de son utilisation, son profil pharmacologique, ou encore ses effets indésirables. Nous reviendrons ensuite en détails sur les réactions à la perfusion. Nous analyserons enfin la littérature entourant les divers protocoles d'administration rapide du rituximab.

Dans une seconde partie, nous exposerons les résultats de notre étude rétrospective évaluant le risque de réaction à la perfusion dans la population pédiatrique du CHU Ste-Justine avant le changement de pratiques.

Dans une dernière partie, nous reviendrons sur la mise en place effective du protocole d'administration rapide du rituximab au CHU Ste-Justine, au travers de son aspect pratique, et de l'évaluation prospective de la tolérance qui en a découlée.

Nous tirerons les conclusions de l'ensemble de ces travaux afin d'en relever les points principaux et les perspectives que ceux-ci offrent dans le cadre du bon usage de ce traitement en pleine expansion.

1 État de la question

1.1 Le rituximab :

1.1.1 Historique :

Le rituximab est un anticorps monoclonal murin humanisé. Il fait partie des thérapies ciblées, qui permettent une cytotoxicité affectant une population précise de cellules dites « cibles » et épargnant les cellules saines de l'organisme. La cible du rituximab est l'antigène CD20 porté par les populations lymphocytaires B. Cet antigène constitue une cible privilégiée dans diverses pathologies avec lymphoprolifération ou dans le cadre de maladies auto-immunes où les lymphocytes B participent à l'activation des lymphocytes T ou à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires [1].

L'origine de cette thérapie remonte aux années 1980. Dès 1987 un anticorps murin anti-CD20, le clone 1F5 (IgG2a de souris) fut testé chez 4 patients atteints de lymphomes par la firme Oncogen (Seattle, États-Unis d'Amérique). Il fut observé une réduction de 90% du volume tumoral chez un des patients malgré des temps de rémission insuffisants [2]. Sur la base de ce clone, la société IDEC Pharmaceuticals a développé un anticorps humanisé, capable d'activer le système du complément et de recruter les cellules effectrices de l'immunité après liaison à son antigène. La version IgG1 humaine (ou C2B8) s'avéra la plus fortement lymphopéniante, le rituximab était né.

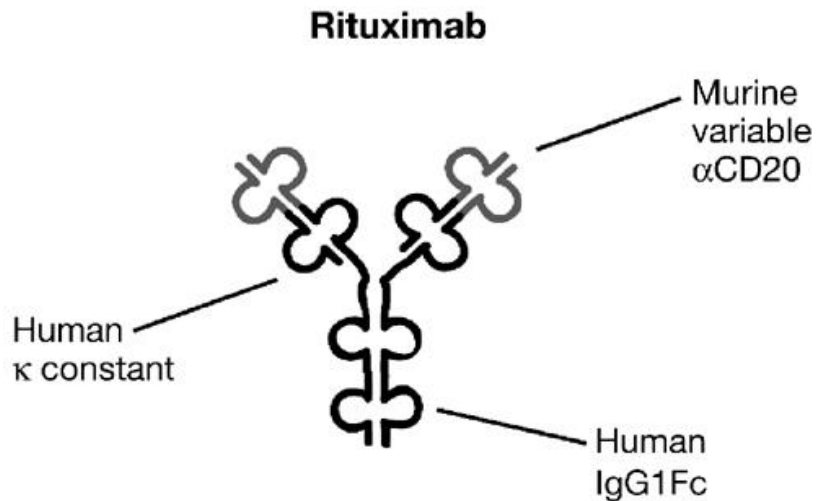


Figure I : Structure du rituximab [3]

Le premier essai de phase I a lieu en 1993, puis le rituximab a connu un développement rapide à partir de 1995 quand IDEC Pharmaceuticals s’est associé avec Genentech (laboratoire Roche). Il obtient sa première autorisation de mise sur le marché par la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis d’Amérique en 1997 pour le traitement des lymphomes non-hodgkiniens, ce qui en fait le premier anticorps monoclonal commercialisé en oncologie [4].

Depuis cette date, son utilisation a connu une grande expansion. Les indications traitées se multiplient, dans des protocoles où il est utilisé aussi bien seul qu’en association.

1.1.2 Mode d’action :

1.1.2.1 Rôle de l’antigène CD20 :

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20.

Cet antigène est un marqueur spécifique des cellules B depuis leur stade de développement pré-B jusqu'aux lymphocytes B matures, mais il n'est pas retrouvé à la surface des plasmocytes [5].

Le CD20 est une protéine hydrophobe de 297 acides aminés (35 kDa) avec deux domaines transmembranaires. Son rôle spécifique n'est pas encore clairement élucidé, il serait impliqué dans des activités de régulation des flux calciques au sein des cellules B, mais aussi dans la régulation des étapes précoces de l'activation du cycle cellulaire [5, 6].

Enfin, le CD20 n'est pas retrouvé à l'état libre dans la circulation sanguine, et ne s'internalise pas lors de la liaison à son anticorps, permettant au fragment constant de celui-ci d'activer le complément et les cellules effectrices de l'immunité [5].

Il constitue donc une cible idéale dans le cadre d'une activité thérapeutique visant une déplétion en lymphocytes B.

1.1.2.2 Action pharmacologique du rituximab :

Le rituximab est formé des régions variables d'un anticorps murin anti-CD20 et des régions constantes d'une chaîne lourde humaine Ig-G1 associée à une chaîne légère kappa [1]. Les deux chaînes lourdes font 451 acides aminés, et les deux chaînes légères 213 acides aminés. Le poids moléculaire de cet anticorps est de 145 kDa [5].

Ses mécanismes de destruction cellulaire des lymphocytes CD20 sont de 3 types [7]:

⇒ Induction de l'apoptose par liaison directe à l'antigène CD20 :

Les mécanismes de cette cytotoxicité sont encore mal décryptés.

Des études suggèrent une activation des caspases par les voies intrinsèque et extrinsèque lors de la fixation du rituximab au CD20 [3]. Cette activation ferait suite à un afflux de calcium intracellulaire, favorisé par la réorganisation des complexes rituximab-CD20 au sein des radeaux lipidiques à la surface cellulaire [8].

La fixation du rituximab au CD20 induirait également une apoptose indépendante des caspases. Elle interviendrait par l'intermédiaire de facteurs régulateurs du cycle cellulaire, tels que Bcl2 et Bcl-xl ou bien *via* la p38 MAPkinase [8].

⇒ Activation du complément

La redistribution des complexes rituximab-CD20 au sein de rafts lipidiques de la membrane cytoplasmique des lymphocytes pourrait aboutir à une activation du complément par la fraction constante du rituximab, elle-même à l'origine d'une cytotoxicité pour le lymphocyte cible [6].

⇒ Cytotoxicité médiée par les cellules inflammatoires.

Le complexe antigène-anticorps (CD20 – rituximab) est à l'origine du recrutement des cellules effectrices de l'inflammation (cellules NK, monocytes, macrophages) dont l'activation va provoquer la lyse cellulaire du lymphocyte ainsi ciblé [6].

Ces différents mécanismes sont résumés dans le schéma suivant :

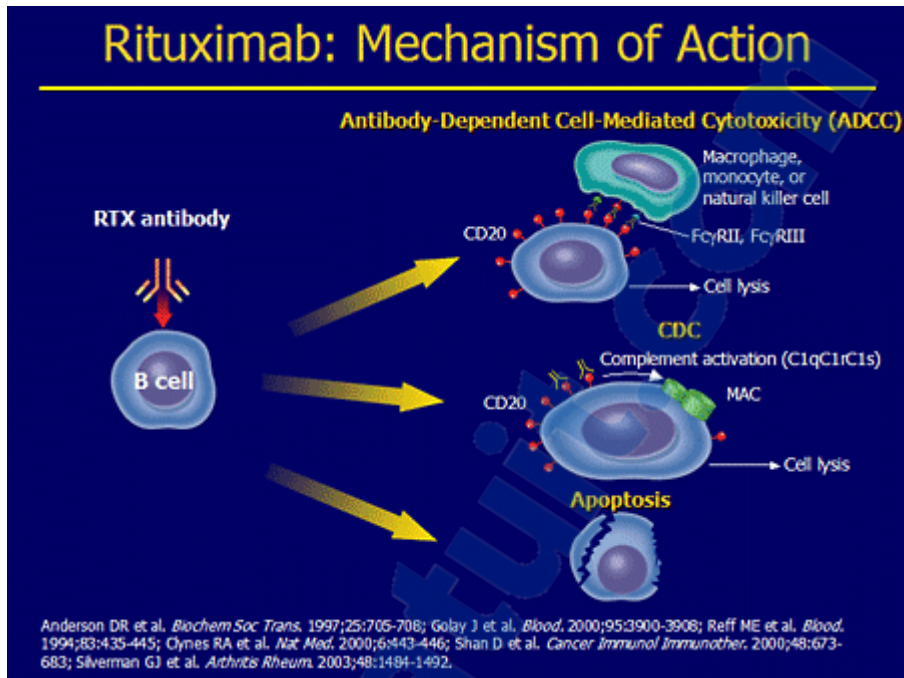


Figure II : Mécanismes d'action du rituximab. [9]

La relative importance de chacune de ces composantes reste difficile à définir, les mécanismes semblent intriqués entre eux, et complémentaires [3].

1.1.3 Pharmacocinétique et pharmacodynamie :

Après une première perfusion de rituximab (250 à 500 mg/m²), une déplétion en lymphocytes B périphériques de près de 90% en moins de 3 jours est observée pour une durée de 2 à 3 mois [10]. Après ce délai, la population lymphocytaire commence à se reconstituer. Le rituximab possède également la capacité de se fixer sur les lymphocytes au niveau des ganglions lymphocytaires et de la moelle osseuse [10].

Une cure d'une dose (375 mg/m²) par semaine pendant 4 semaines permet d'obtenir une déplétion lymphocytaire profonde pour laquelle une récupération s'observe après 9 à 12 mois [11].

Comme pour la plupart des anticorps monoclonaux, les propriétés pharmacocinétiques du rituximab peuvent varier en fonction de la pathologie traitée, de la masse tumorale, du nombre de cellules exprimant le CD20 (saines ou cancéreuses), et connaissent également une certaine variabilité interindividuelle. Cela influencera le volume de distribution de l'anticorps, mais aussi son métabolisme et son élimination, puisque le paramètre de variabilité individuelle du rituximab pour l'élimination est de 36% [12]. Il est à noter que l'on peut retrouver des taux détectables de rituximab jusqu'à 6 mois après la dernière perfusion [13]. Une étude sur 14 patients atteints de lymphome non-hodgkinien a montré une demi-vie d'élimination d'environ 76 heures (+/- 31 heures) après une première dose pour atteindre 206 heures (+/- 95 heures) après une 4^{ème} perfusion [14].

1.1.4 Indications et utilisations

Dans un premier temps, nous rappellerons les indications reconnues en France et au Canada. Nous reviendrons ensuite plus en détails sur les diverses pathologies dans lesquelles ce traitement est utilisé en pédiatrie sur la base de publications scientifiques ou dans le cadre d'essais cliniques.

1.1.4.1 Indications validées par les autorités

Le tableau suivant résume les indications validées par les autorités de santé en France et au Canada :

Tableau 1 : Indications validées du rituximab en France et au Canada

	France [15]	Canada [16]
Lymphome folliculaire non hodgkinien	<p>En monothérapie pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III ou IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie</p> <p>En association à une chimiothérapie dans le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.</p> <p>En traitement d'entretien chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.</p>	<p>Traitement des patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien de type B, CD20+, folliculaire ou de faible grade, réfractaire ou récidivant</p> <p>Traitement des patients atteints d'un LNH de type B, CD20+, folliculaire de stade III ou IV non traité auparavant, en association avec un protocole de chimiothérapie CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisolone)</p> <p>Traitement d'entretien des patients atteints d'un LNH folliculaire qui ont répondu au traitement d'induction par le protocole de chimiothérapie CHOP ou CHOP + rituximab</p> <p>Traitement d'entretien en monothérapie des patients atteints d'un LNH folliculaire avancé, non traité auparavant, dont la charge tumorale est forte et qui ont répondu au traitement d'induction par le protocole CHOP + rituximab ou CVP + rituximab</p>
Lymphomes diffus non hodgkiniens	<p>Traitement des patients atteints d'un LNH diffus à grandes cellules B, CD20+, en association avec un protocole de chimiothérapie CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone)</p>	
Leucémie lymphoïde chronique	<p>En association avec une chimiothérapie pour le traitement de patients atteints de LLC, non précédemment traités et en rechute ou réfractaire.</p>	
Polyarthrite rhumatoïde	<p>En association au méthotrexate (MTX), dans le traitement de la PR active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF)</p>	
Granulomatose avec polyangéite microscopique		<p>Indiqué chez l'adulte, en association aux glucocorticoïdes, comme traitement d'induction de la rémission de la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique actives et graves.</p>

En France, il a également reçu l'approbation dans divers protocoles thérapeutiques temporaires [17] :

- Lymphome diffus non-hodgkinien : protocole temporaire thérapeutique dans le lymphome non-hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en deuxième ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP.
- Vascularite : vascularites cryoglobulinémiques réfractaires aux antiviraux et/ou aux immunosuppresseurs et/ou échanges plasmatiques.
- Vascularite nécrosante systémique : vascularites à ANCA réfractaires ou en rechute après traitement immunosuppresseur chez les patients ne pouvant être inclus dans des études cliniques.
- Anémie hémolytique auto-immune (AHA) : traitement de dernière ligne de l'AHA cortico-résistante et en rechute après splénectomie.
- *Pemphigus* : *pemphigus* cortico-résistant, cortico-dépendant ou résistant aux immunosuppresseurs ou en cas de contre-indication aux corticoïdes.
- Réaction greffon contre l'hôte : maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique en échec d'une bithérapie immunosuppressive bien menée.
- Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) : PTI sévère (plaquettes < 30 000/mm³) en cas de contre-indication ou d'échec ou de rechute aux corticoïdes et/ou aux immunoglobulines IV et de contre-indication ou d'échec à la splénectomie.
- Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) : PTT auto-immun en phase aigüe réfractaire aux échanges plasmatiques, défini par l'absence d'augmentation des plaquettes au cinquième jour malgré des échanges

plasmatiques quotidiens et/ou par la rechute du taux des plaquettes à l'espace des échanges plasmatiques, après avis du centre de référence.

Au Québec, l'utilisation en dehors des indications officielles se fait au travers des formulaires que chaque hôpital rédige pour ces médicaments onéreux. Le chef du département Pharmacie est responsable du budget.

1.1.4.2 Indications pédiatriques retrouvées dans la littérature

Dans le cadre de notre étude, nous nous sommes particulièrement penchés sur l'usage qui est fait du rituximab en pédiatrie. Voici une revue non exhaustive des utilisations actuelles dans cette population, sur la base de publications scientifiques.

⇒ Usage en oncologie :

- Lymphome non-hodgkinien (LNH) :

Pour les lymphomes non-hodgkiniens à cellules B matures (exprimant le CD20), le rituximab a prouvé son efficacité dans plusieurs études chez l'enfant [18, 19]. Il est aujourd'hui utilisé de manière standard en protocole associant plusieurs chimiothérapies dans le traitement de ces lymphomes CD20 positifs.

- Leucémie aigue lymphoblastique (LAL) :

La LAL représente la forme la plus fréquente de cancer chez l'enfant et l'adolescent. Dans les formes de LAL avec marqueurs CD20 positifs, le rituximab offre

une possibilité de traitement intéressante notamment en cas de récurrence, ou de cancers réfractaires [20, 21].

- Lymphomes de Hodgkin (LH) :

Il y a environ 10 à 15% des maladies de Hodgkin avec une prédominance lymphocytaire caractérisée par des cellules malignes porteuses du CD20 en pédiatrie. Le rituximab présente une option de traitement de ces sous-types de lymphomes hodgkiniens [22].

- Lymphoprolifération post-transplantation :

La lymphoprolifération post-transplantation (PTLD) associée à une réactivation du virus Epstein-Barr est un problème majeur en greffe d'organe chez l'enfant. Une revue de la littérature datant de 2008 a permis de recenser 71 patients traités par rituximab dans cette indication, dont 12 enfants ayant développé un PTLD post greffe de moelle osseuse et ayant reçu du rituximab en première ligne de traitement [23]. Les autres cas de greffe comprenaient 5 greffes de sang de cordon, et 54 greffes d'organes solides. Parmi ces 71 enfants traités on a observé un taux de réponse complète de 70% sur une moyenne de 28 mois et un faible taux d'effets indésirables [23]. Une autre étude sur l'utilisation du rituximab dans cette indication semble démontrer une bonne efficacité et permet de diminuer l'usage de chimiothérapies plus agressives [24].

⇒ Usage dans les maladies auto-immunes :

- Anémie hémolytique auto-immune (AHAI) :

Quartier *et al.* [25] ont décrit en 2001 une cohorte de 6 patients de 7 mois à 3 ans traités pour des AHAI réfractaires aux traitements usuels par rituximab. Ils ont constaté une bonne efficacité avec une remontée des taux d'hémoglobine dans les semaines suivant le traitement, et une réponse soutenue avec un suivi à 21 mois. Ces résultats ont permis de diminuer fortement ou de sevrer les corticoïdes chez ces patients.

Zecca *et al.* [26] ont complété ces résultats en 2003 par une étude prospective sur 15 enfants de 4 mois à 14 ans. Ils ont constaté une réponse chez 87% de ces patients selon leurs critères (taux d'hémoglobine, taux de réticulocytes), avec une bonne tolérance au traitement.

Depuis, plusieurs rapports de cas ont confirmés ces résultats encourageants, on peut en conclure que dans le cadre des AHAI résistantes aux corticoïdes, ou chez des patients intolérants à ce traitement, l'usage du rituximab semble une alternative efficace et sécuritaire. Les récurrences répondent à une nouvelle cure de cet anticorps [23].

- Purpura chronique thrombocytopénique auto-immun (PTI) :

Wang *et al.* [27] ont effectué une étude permettant d'évaluer l'efficacité du rituximab dans le traitement du PTI. Ils ont recruté 24 enfants de 2 à 19 ans souffrant de PTI chronique peu ou pas répondeur aux traitements usuels. Leur critère de réponse se basait sur un taux de plaquettes supérieur à 150 G/L. Ils ont atteint cette réponse complète chez 63% de leurs patients (78% des patients étant au moins partiellement répondeurs). Cette réponse était soutenue dans le temps avec un temps médian sans rechute de 17 mois. Peu d'effets indésirables ont été constatés, principalement des réactions à la perfusion facilement prises en charge.

En 2006, Bennett *et al.* [28] ont publié une nouvelle étude portant sur 36 patients de 2,6 à 18,3 ans atteints de PTI chronique et sévère. Ils ont évalué la réponse en fonction du taux plaquettaire (réponse complète : taux > 50 G/L pendant 4 semaines

consécutives) et les saignements. Ils ont obtenu un taux de réponse de 31% pour ces patients avec une maladie sévère. Ils ont conclu que le rituximab s'avérait bénéfique pour certains patients atteints de PTI sévère et que la toxicité associée au traitement était acceptable dans la plupart des cas. Le suivi à 12 mois de ces patients, publié par Mueller BU, Bennett CM *et al.* en 2009 [29] a démontré que la réponse au rituximab était soutenue chez les répondeurs, et qu'on ne constatait pas d'effets indésirables durant ce suivi.

Ces résultats peuvent être complétés par les données publiées en 2005 par Taube *et al.* [30] qui démontrent qu'une dose unique de rituximab permet d'obtenir un taux de réponse de 32% (la réponse complète étant définie par un taux de plaquettes supérieur à 100 G/L) chez 22 patients âgés de 2,5 à 15,2 ans.

Ces résultats furent validés par la conférence de consensus sur le diagnostic et la prise en charge des PTI de 2010 [31] qui recommande d'utiliser le rituximab à 100 mg ou 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines pour les enfants atteints de PTI chronique ou réfractaire.

- Hémophilie avec inhibiteurs :

Divers rapports de cas ont été publiés sur cette indication. Une revue publiée en 2007 par Franchini *et al.* [32] a recensé 19 patients traités par rituximab dont 8 (42%) ont répondu au traitement. Collins, dans sa revue bibliographique publiée en 2011 [33] ne recommande pas l'utilisation du rituximab en 1^{ère} ligne en pédiatrie, mais estime que c'est une alternative intéressante en 2^{nde} ligne.

- Vascularites primitives systémiques (VPS) :

Les vascularites rassemblent un ensemble de maladies touchant les vaisseaux sanguins. On citera ici la maladie de Horton, la maladie de Takayasu, le syndrome de

Kawasaki, la maladie de Wegener, ou encore le syndrome de Churg et Strauss. Dans une revue de la littérature publiée en 2009, Eleftheriou *et al.* [34] ont rapporté l'utilisation du rituximab chez 10 patients avec une bonne réponse et une excellente tolérance, autorisant parfois la diminution des corticoïdes.

- Arthrite juvénile idiopathique (AJI) :

Les données sur le sujet restent éparses chez l'enfant [35]. Cependant, une étude publiée en 2011 Alexeeva *et al.* [36] a permis d'apporter plus de poids à cette option thérapeutique dans le cadre d'AJI sévères et résistantes aux traitements usuels. Ainsi, les auteurs ont évalué l'efficacité et l'innocuité du rituximab chez 55 patients de 2,3 à 17 ans atteints de cette maladie. Ils ont pu démontrer une efficacité importante de ce traitement notamment dans le cas de cures répétées, avec une bonne tolérance dans cette population.

- Lupus érythémateux disséminé (LED) :

De nombreux rapports de cas ont fait état de l'efficacité du rituximab dans le traitement du LED résistants aux traitements usuels chez l'enfant, avec une amélioration clinique importante, notamment au plan rénal et hématologique, et une très bonne tolérance au traitement. Dans un certain nombre de cas, l'usage du rituximab permettait le sevrage en corticoïdes. Ces résultats ont été soutenus dans le temps, les rechutes étaient traitées avec succès par de nouvelles cures de rituximab [37-40].

Cependant, deux essais cliniques randomisés, EXPLORER et LUNAR, étudiant le rituximab *versus* placebo dans le cadre du LED chez l'enfant ont fourni des résultats contradictoires avec ces rapports de cas, ne trouvant pas de supériorité du rituximab par rapport au placebo [41]. Ces résultats surprenants ouvrent la discussion quant au *design* de ces deux études, mais il est également probable que la plupart des cas publiés

correspondent à des succès thérapeutiques, et que les échecs connaissent un déficit de publication. Au regard de cette littérature, le rituximab ne devrait trouver sa place qu'en seconde ligne de traitement après échec des thérapies usuelles dans le cadre du LED chez l'enfant. La bonne tolérance au traitement et une efficacité importante chez certains patients incitent à l'optimisme en attendant de nouvelles études sur le sujet.

- Pathologies neuromusculaires auto-immunes :

- Polyradiculoneuropathie inflammatoire chronique démyélinisante (PICD) :

La littérature reste très pauvre sur le sujet, deux rapports de cas de succès de traitements chez l'enfant ayant été publiés [42]. Les quelques cas chez l'adulte sont encourageants dans le cadre de PICD réfractaires [43].

- *Myasthenia gravis* juvénile (MGJ) (ou myasthénie acquise) :

Une revue de la littérature assortie de la présentation d'un cas, publiée par Koul *et al.* en 2012 [44] a permis de recenser 9 cas de MGJ traités par rituximab avec un succès au moins partiel chez 7 patients. Ces résultats prometteurs dans le cadre de MGJ sévères demandent à être complétés par de plus amples études.

- Dermatomyosite juvénile (DJ) :

L'administration de rituximab dans les suites d'échecs aux traitements usuels de la DJ s'est avérée bénéfique chez 9 patients sur 12 étudiés [45]. Ces résultats encourageants devraient être complétés par des essais cliniques en cours dans cette indication.

⇒ Syndrome néphrotique

Iijima K., dans sa revue de littérature sur l'usage du rituximab dans cette indication, publiée en 2011 [46], suggère son efficacité sur la base de divers rapports de cas et de petites cohortes, avec une bonne tolérance du traitement, cela dans le cas de syndromes néphrotiques réfractaires avec dépendance aux corticoïdes et rechutes fréquentes chez l'enfant. Des cas de rémissions de longues durées ont été observés.

1.1.5 Effets indésirables

Le rituximab peut-être à l'origine d'un certain nombre d'effets indésirables.

Le plus fréquent de ceux-ci est le risque de réaction à la perfusion, survenant majoritairement à la première injection [47]. Cet effet indésirable fera l'objet d'une partie détaillée de ce manuscrit dans le chapitre 1.2.

- Effets cardio-vasculaires

Des réactions cardio-vasculaires ont été observées chez près de 19% des patients lors d'essais cliniques du rituximab en monothérapie, les plus fréquents étant des hyper ou des hypotensions artérielles. Des cas d'arythmies, de fibrillation auriculaire, d'insuffisance ventriculaire, ou d'ischémie cardiaque ont été rapportés sous traitement. Ces évènements graves sont très rares [15].

- Effets dermatologiques

Les plus fréquents sont les suivants : rash cutané, prurit ou sueurs nocturnes. Il a été observé de manière exceptionnelle des troubles très graves (notamment de syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson) [48].

- Effets musculo-squelettiques

Des troubles musculo-squelettiques ont été rapportés, notamment des arthralgies et des myalgies [49].

- Effets neurologiques

Diverses atteintes neurologiques peuvent accompagner un traitement par rituximab. Des migraines, insomnies, paresthésies ou encore des neuropathies sensorielles ont été constatées. On citera également le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive, effet extrêmement rare mais gravissime [49].

- Effets gastro-intestinaux

On observe de manière fréquente des effets gastro-intestinaux avec des douleurs abdominales, mais aussi des nausées et vomissements, ou encore des diarrhées [15].

- Effets hépatiques

Sur le plan hépatique, il n'est pas rare d'observer une augmentation des transaminases sous rituximab. Un effet indésirable particulièrement redouté est le risque de réactivation d'une hépatite B ancienne [49].

- Effets respiratoires

On constate de manière fréquente des troubles à type de bronchospasme, douleurs thoraciques, dyspnée, toux, ou rhinite. Des cas de maladie interstitielle pulmonaire ont été rapportés, ils sont très rares mais peuvent être fatals [50].

- Effets hématologiques

Risque d'effets hématologiques avec des déplétions cellulaires observées sur toutes les lignées sanguines et augmentation du risque infectieux [48]. Des thrombopénies, neutropénies ou anémies sévères ont été rapportées à des fréquences respectives de 1,7%, 4,2% et 1,1% [50].

- Effets immunologiques

Les infections opportunistes restent rares sous rituximab grâce à sa sélectivité pour les lymphocytes B CD20+ [50]. Des cas de maladies sériques ont été observés sous rituximab, notamment chez des patients traités pour purpura thrombopénique immun [51]. On peut également observer des hypogammaglobulinémies, des épisodes de fièvre, des angioedèmes, ou encore un risque de syndrome de lyse tumorale [49].

1.2 Réactions à la perfusion sous rituximab

1.2.1 Généralités

Les réactions à la perfusion peuvent avoir différentes natures. Ne seront abordées ici que les réactions aux perfusions d'agents cytotoxiques.

Les plus fréquentes réactions aux agents de chimiothérapie courants vont être des réactions d'hypersensibilité de type I (selon la classification de Gell et Coombs) [52]. Les réactions anaphylactoïdes seront immédiates et non médiées par les IgE, alors que les réactions de type anaphylactiques nécessiteront une exposition préalable et seront médiées par les IgE [53]. Ces hypersensibilités de type I vont provoquer une dégranulation des mastocytes tissulaires et des basophiles circulants avec un relargage d'histamine, de leukotriènes et de prostaglandines donnant un tableau d'urticaire, de rash, d'angioedème, de bronchospasme ou encore d'hypotension [54]. Ces réactions sont qualifiées d'« immédiates » et surviennent généralement dans les minutes qui suivent le début de l'exposition à l'allergène [55]. Elles peuvent être gravissimes et entraîner le décès du patient.

D'autres types de réactions durant une perfusion d'anticancéreux peuvent survenir. La réaction la plus courante associée avec les anticorps monoclonaux va

consister en un relargage de cytokines à l'origine d'un tableau clinique très similaire à celui des réactions de type I.

Le risque de réactions à la perfusion sous rituximab est élevé. Son incidence à la première perfusion peut atteindre jusqu'à 77% chez des patients atteints de lymphomes non-hodgkinien indolents dont 7% de grade III ou IV [47]. Ce risque est particulièrement redouté dans le cadre des protocoles de perfusion rapide. C'est notamment à cause de ce risque que ces protocoles ne sont pas appliqués lors de la première perfusion de rituximab.

1.2.2 Symptômes

La réaction à la perfusion du rituximab apparaît classiquement dans les 30 minutes à 2 heures suivant le début de la perfusion [56]. Elle est caractérisée par les symptômes suivants : rash cutané, rougeur du visage, fièvre, tremblements, frissons, dyspnée, hypotension, douleurs diffuses [52].

Sa gravité va de 1 à 5 selon la table du *National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Effects v4.03* [57] (annexe I). Cette gravité s'étend de réactions bénignes et transitoires ne nécessitant qu'une surveillance simple jusqu'à une réaction fatale entraînant le décès du patient.

1.2.3 Physiopathologie

Le mécanisme des réactions à la perfusion sous rituximab n'est pas encore clairement élucidé. Quelques cas d'anaphylaxie vraie au rituximab ont été rapportés, cependant la majorité des réactions à cet anticorps survient à la première dose, et peu

de récurrences sont observées par la suite lors de la réintroduction de cet agent [47, 50]. Ceci laisse à penser qu'un mécanisme autre qu'une hypersensibilité de type I est à l'origine des symptômes observés.

L'hypothèse la plus généralement acceptée est qu'un relargage de cytokines au cours de la perfusion provoquerait le tableau clinique constaté [50]. En effet, lorsqu'un anticorps monoclonal se lie à son antigène, il va entraîner l'activation d'un certain nombre d'effecteurs du système immunitaire. Comme décrit dans les mécanismes d'action (partie 1.1.2) le complexe rituximab-CD20 va ainsi provoquer le recrutement des monocytes, des macrophages ou encore des cellules NK dont l'activation va libérer des cytokines pro-inflammatoires dans la circulation. De plus, la fraction constante du rituximab possède la propriété d'activer directement le système du complément. Enfin, l'action du rituximab aboutit à la lyse des lymphocytes B, phénomène lui-même à l'origine d'un relargage de cytokines [55]. Une étude publiée par Winkler *et al.* en 2001 [58] fait état d'une augmentation des cytokines pro-inflammatoires TNF- α et IL-6 au cours de la perfusion de rituximab. Bienvenu *et al.* [59] ont également constaté une augmentation du TNF- α et une activation du complément chez les patients recevant du rituximab dans le cadre d'un protocole R-CHOP (protocole de chimiothérapie composé de rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) comparés à des patients recevant un CHOP (sans rituximab).

Il n'existe pas de facteurs de risque clairement identifiés de ce type de réactions en dehors de la première perfusion. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que des taux élevés de lymphocytes ou de lactate déshydrogénase (LDH) pouvaient être prédictifs de réactions à la perfusion [60, 61]

Après une première perfusion de rituximab, les perfusions suivantes seraient moins à risque, le nombre de lymphocytes CD20 circulant ayant déjà drastiquement diminué.

1.2.4 Prise en charge

Un débit de perfusion lent à la première dose et l'administration de prémédications (paracétamol, antihistaminiques et éventuellement corticoïdes) préviennent la survenue des réactions à la perfusion [47].

Un arrêt de la perfusion temporaire, avec reprise à un débit diminué permet de lutter contre cet effet indésirable dans les cas peu sévères. Il sera parfois nécessaire de recourir à l'administration de paracétamol, d'antihistaminiques (voie orale, parfois IV), ou de corticoïdes en intraveineuse.

Si les symptômes sont plus graves, le recours à des mesures de soins de support doit être envisagé. En cas d'hypotension majeure, il faudra effectuer un remplissage vasculaire, et éventuellement administrer un vasopresseur. Si une atteinte bronchique ou des difficultés respiratoires sont constatées, on aura recours à l'oxygène et à l'utilisation de broncho-dilatateurs [52].

L'utilisation de morphiniques peut s'avérer nécessaire face à des symptômes douloureux importants [52].

1.2.5 Cas particulier : anticorps anti-rituximab

Dans de rares cas, certains patients peuvent développer des anticorps anti-rituximab. Ceux-ci sont dirigés contre la partie humaine ou la partie murine du rituximab. Bien qu'en théorie de tels anticorps laisseraient présumer un risque accru de réactions à la perfusion, une corrélation entre leur apparition et un tel risque n'est pas démontrée [52].

1.3 Utilisation du rituximab au centre hospitalo-universitaire de Ste-Justine à Montréal

1.3.1 Patients concernés

Le Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine de Montréal est un hôpital mère-enfant de près de 550 lits regroupant l'ensemble des spécialités de pédiatrie et de gynécologie-obstétrique.

Le rituximab y est prescrit principalement par les spécialités d'oncologie, d'immunologie et de néphrologie. Les patients d'oncologie recevant du rituximab sont hospitalisés sur de longs séjours, alors que les patients d'immunologie et de néphrologie reçoivent le plus souvent leur perfusion dans le cadre d'une hospitalisation de jour.

1.3.2 Prescription du rituximab

La prescription s'effectue sur une feuille d'ordonnance pré-rédigée (FOPR) présentée en annexe II. Cette ordonnance est ensuite faxée à la pharmacie où elle est numérisée dans le logiciel pharmaceutique GESPHARx8 (CGSI @Solutions-TI Inc. – Québec – Canada) pour validation pharmaceutique. L'ordonnance reste ensuite dans le dossier patient où les infirmières pourront se référer pour l'administration.

1.3.3 Posologies

La posologie du rituximab est de 375 mg/m² par dose. Les doses sont espacées d'une semaine entre elles, sauf dans le cas des syndromes néphrotiques où elles sont espacées de deux semaines.

La dose peut être adaptée sur justification médicale. Le nombre de doses par cycle sera également adapté.

1.3.4 Préparation et conservation

La préparation est effectuée le jour de l'administration par la pharmacie d'oncologie du CHU Ste-Justine. Cette préparation suit la dose prescrite accessible *via* le logiciel pharmaceutique.

La préparation de la poche de rituximab au CHU Ste-Justine fait l'objet d'un protocole. La solution mère de rituximab est diluée dans le chlorure de sodium 0,9% jusqu'à une concentration finale de 2 mg/mL. Cette solution est stable 24 heures à 4°C et 12 heures à température ambiante [62].

1.3.5 Administration

La perfusion de rituximab est soumise à des recommandations en termes d'administration du produit. En effet, face à la crainte de réactions à la perfusion, le fabricant conseille une augmentation progressive du débit de perfusion en fonction de la tolérance du patient à l'anticorps [47].

Ce schéma d'administration est ici adapté à une population pédiatrique :

1.3.5.1 Première dose d'un cycle

La première administration débute à un débit de 0,5 mg/kg/h (avec un maximum de 50 mg/h) pendant 1 heure. Le débit est ensuite augmenté de 0,5 mg/kg/h (maximum 50 mg/h) toutes les 30 minutes jusqu'à un débit maximum de 400 mg/h.

1.3.5.2 Doses suivantes du même cycle

Si une réaction à la perfusion survient lors de cette première administration, la perfusion suivante sera administrée au même débit que la première dose. Mais dès qu'une perfusion est bien tolérée, la suivante pourra suivre un « débit de dose suivante ». La perfusion est alors débutée à 1 mg/kg/h (pour un maximum de 100 mg/h) pendant 1 heure, le débit est ensuite augmenté de 1 mg/kg/h (maximum 100 mg/h) toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

1.3.6 Prémédications

Au CHU Ste-Justine, les prémédications administrées avant la perfusion comprennent du paracétamol par voie orale (10 mg/kg/dose maximum 650 mg/dose) et du diphenhydramine par voie intraveineuse (1 mg/kg/dose, maximum 50 mg/dose) pour prévenir les réactions à la perfusion. Elles sont administrées dans l'heure précédant le début de la perfusion de rituximab. Des médicaments sont également prévus au chevet du patient pour traiter rapidement une réaction éventuelle : hydrocortisone IV, diphenhydramine IV, et adrénaline pour administration sous-cutanée.

1.3.7 Surveillance durant la perfusion

Le personnel infirmier prend les signes vitaux de manière rapprochée durant toute la perfusion de rituximab (toutes les 15 minutes pendant 30 minutes, puis toutes les 30 minutes pendant une heure, puis toutes les heures pendant la perfusion et durant l'heure suivant la fin de la perfusion).

Toutes ces informations se retrouvent dans la feuille d'ordonnance pré-rédigée (FOPR) du rituximab en annexe II.

1.3.8 Conclusions

Un patient subit des durées de perfusion longues, et le personnel infirmier fait face à une grosse contrainte en termes de temps et d'organisation pour le suivi de cette perfusion. En effet, la première dose dure environ 6 heures, alors que les doses suivantes durent environ 3 heures et 30 minutes (si la première dose a été bien tolérée).

Ces contraintes sont d'autant plus présentes que les administrations de rituximab sont en pleine expansion, notamment au CHU Ste-Justine, et comme le laissent suggérer les nombreuses indications recensées. Nous avons ainsi constaté une augmentation régulière de la prescription du rituximab depuis la première dose administrée au CHU Ste-Justine, en 2000.

Pour l'année 2012, 153 doses ont été administrées à 46 patients, ce qui constitue en termes de doses une augmentation de près de 50% par rapport à l'année 2011.

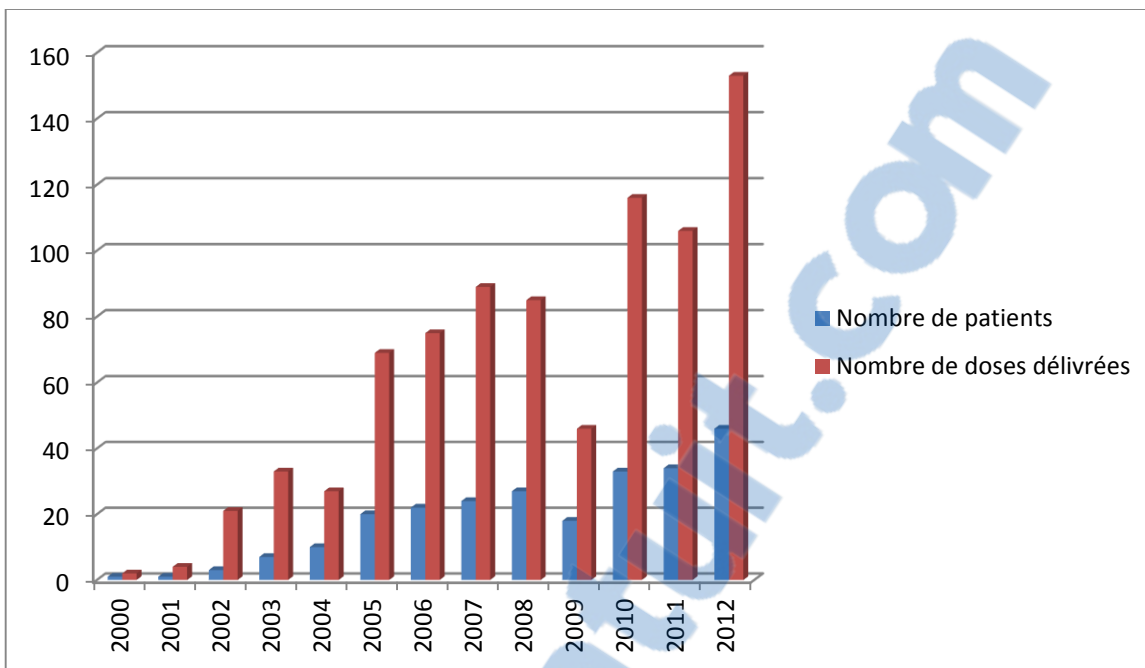


Figure III : Évolution des consommations de rituximab au CHU Ste-Justine

La contrainte s'avère particulièrement criante au sein du centre de jour où une majorité des doses de rituximab est administrée, d'autant plus que dans certains cas le patient doit être hospitalisé pour achever sa perfusion, pour cause de fermeture du centre de jour.

Ce contexte a amené la pharmacie d'oncologie du CHU Ste-Justine à la réflexion de pratiquer des perfusions rapides de rituximab.

La partie suivante consistera à détailler cette pratique des perfusions rapides, par une revue de la littérature, avant d'exposer nos conclusions et une proposition de mise en application au sein de notre établissement.

1.4 Perfusions rapides de rituximab

La pratique de la perfusion rapide de rituximab est déjà relativement ancienne, puisqu'on trouve la trace de la première publication en 2001 par Byrd *et al.* [63].

Depuis, cette pratique s'est étendue à de nombreux centres, donnant lieu à diverses évaluations de la tolérance de ces protocoles rapides.

Nous avons donc effectué une revue de la littérature pour obtenir une description de l'application pratique et de la tolérance de ce mode d'administration. Cette revue s'est appuyée sur une recherche dans les bases de données PubMed® et Google Scholar®. Nous avons utilisé les mots clés suivants : « rituximab », « rapid », « accelerated » et « infusion ». Elle a été réalisée au cours de la première semaine de juin 2012. La recherche PubMed® nous a permis de sortir 52 articles pour lesquels nous n'avons conservé que 12 articles sur la base des résumés. La recherche Google Scholar® s'est avérée redondante à celle effectuée sur PubMed®.

Les articles étaient sélectionnés en fonction de leur pertinence avec le sujet des perfusions rapides de rituximab, que cela soit en milieu adulte ou pédiatrique, et quelles que soient les indications traitées. Nous avons rassemblé de la littérature supplémentaire en nous appuyant sur les références citées dans les articles sélectionnés ce qui a permis de retenir 13 études supplémentaires.

Nous avons pu dégager deux protocoles d'administration rapide du rituximab. Un premier préconise une administration sur 60 minutes, alors que le second s'effectue sur 90 minutes.

L'évaluation de la tolérance a majoritairement porté sur le risque de réactions à la perfusion, cet effet indésirable étant probablement le plus à craindre lors d'une augmentation de débit de perfusion de cet anticorps [64].

1.4.1 Perfusion rapide de rituximab sur 60 minutes

L'administration sur 60 minutes peut s'effectuer selon deux modalités.

Un premier protocole préconise de démarrer la perfusion à 50 mg/h pendant 15 minutes, puis de passer le restant de la dose sur 45 minutes à débit constant si ce premier quart d'heure s'est déroulé sans incident.

Le second protocole consiste en une administration à débit constant sur 60 minutes.

Quatre publications ont évalué les perfusions rapides de rituximab sur 60 minutes. Nous les décrivons en détails ci-après, les résultats principaux étant résumés dans le tableau 2.

1.4.1.1 Description des études

- Étude de Byrd *et al.* [63] publiée en 2001

○ Inclusions :

Les auteurs ont recruté une cohorte de 23 patients recevant une dose de 375 mg/m² sur 60 minutes au régime de 3 fois par semaine pendant 4 semaines. L'âge moyen était de 66 ans (50 à 80 ans), les pathologies traitées étaient des lymphomes non-hodgkiniens.

○ Protocole de perfusion :

Les patients de cette cohorte recevaient une première dose de rituximab de 100 mg sur 4h (25 mg/h). Le second traitement était administré à 50 mg/h pendant 30 minutes puis le débit était augmenté de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un

maximum de 400 mg/h. Enfin, à partir de la 3^{ème} dose et pour toutes les doses suivantes, ces patients recevaient le rituximab à un débit initial de 50 mg/h pendant 15 minutes et le reste de la dose sur 45 minutes pour un total d'une heure de perfusion.

- Tolérance :

Pour ces patients, aucune réaction à la perfusion (selon les critères du *National Cancer Institute - NCI*) n'a été observée après la seconde perfusion, notamment pendant le protocole de perfusion rapide sur 60 minutes.

- Prémédications :

Les prémédications comprenaient paracétamol et diphenhydramine.

- Étude de Provencio *et al.* [65] publiée en 2006

- Inclusions :

Provencio *et al.* ont inclus une cohorte de 40 patients. L'âge moyen était de 60 ans (de 29 à 87 ans). Les patients étaient atteints pour 24 d'entre eux (60%) de lymphome diffus à grandes cellules B, pour 15 (38%) de lymphome de bas grade, et 1 patient (2%) atteint de maladie d'Hodgkin. Les auteurs ont recruté les patients n'ayant pas développé une réaction d'hypersensibilité majeure après une première perfusion de rituximab selon le schéma du fabricant. Au total, 233 perfusions de rituximab ont été administrées à ces 40 patients.

- Protocole de perfusion :

Après une première perfusion selon le schéma du fabricant, tous les patients inclus ont reçu des doses de rituximab administrées sur 60 minutes à la posologie de 375 mg/m².

- Tolérance :

Les auteurs ont pu montrer que ce schéma sur 60 minutes était bien toléré, même chez des patients ayant développé une réaction à la perfusion mineure (ne nécessitant qu'une diminution du débit) lors de la première perfusion. Ils n'ont ainsi relevé qu'un épisode de fièvre chez un patient, des frissons pour 2 patients, et une réaction cutanée mineure chez 2 autres patients, toutes ces réactions étant de grade I selon l'échelle de classification des effets indésirables des chimiothérapies de la *Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute* (NCI-CTCAE) [57] (annexe I).

- Prémédications :

Les prémédications comprenaient des corticoïdes (inclus dans le protocole de chimiothérapie des patients).

- Étude de Siano *et al.* [66] publiée en 2008

- Inclusions :

Siano M. *et al.* ont recruté des patients atteints de lymphomes à grandes cellules B, n'ayant pas fait de réactions majeures à des perfusions précédentes de rituximab, et sans atteinte cardiaque. Ils avaient tous reçu au moins une dose de rituximab selon le schéma du fabricant de première perfusion dans les trois mois précédant l'administration de la dose à débit rapide. L'âge médian était de 57,5 ans (24-77 ans).

Des cohortes d'au moins 3 patients étaient ouvertes pour recevoir le rituximab à un débit augmentant graduellement. Si aucun effet indésirable sérieux (grade III ou plus selon la *Common Toxicity Criteria* de la *NCI*) ne survenait, une nouvelle cohorte était ouverte pour recevoir le traitement à un débit initial supérieur de 100 mg/h. Si un événement indésirable majeur survenait, trois autres patients étaient recrutés pour étudier de nouveau la tolérance. Si deux patients sur trois faisaient l'expérience d'un effet indésirable majeur, la cohorte dont ils étaient issus était considérée comme la cohorte représentant le débit maximal tolérable. Ce débit était fixé à 700 mg/h. Ils ont

ainsi pu recruter 32 patients recevant le rituximab sur 60 minutes (dose jusqu'à 700 mg) dès la seconde perfusion.

- Protocole de perfusion :

La dose prescrite était de 375 mg/m² perfusée sur 60 minutes en continu.

- Tolérance :

Aucun effet indésirable majeur pour un total de 86 perfusions de 60 minutes n'a été constaté.

- Prémédications :

Le régime de pré-médications comprenait paracétamol et diphenhydramine et un soin tout particulier était apporté au fait que les corticoïdes éventuellement pris par les patients dans le cadre de leur protocole de chimiothérapie soient administrés après la perfusion de rituximab.

- Étude de Tuthill *et al.* [67] publiée en 2009

- Inclusions :

Les auteurs ont recruté 54 patients (49 lymphomes et 5 thrombocytopénies auto-immunes). L'âge médian était de 60 ans (20-86 ans). Les patients recrutés devaient avoir bien toléré (pas de réaction de grade III ou IV) la première administration de rituximab selon le schéma recommandé par le fabricant.

- Protocole de perfusion :

La dose administrée était de 375 mg/m² sur 60 minutes.

- Tolérance :

Ils n'ont pas observé d'évènements indésirables (même de grade I ou II) après 105 perfusions rapides chez cette cohorte de patients.

- Prémédications :

Les patients recevaient en prémédication du paracétamol, du diphenhydramine mais également des corticoïdes.

- Remarque :

A noter que les auteurs ont également procédé à une enquête sur les pratiques de vingt centres de lutte contre le cancer en Grande-Bretagne. Ils ont recensés quatorze centres (70%) qui pratiquaient l'administration de rituximab sous le protocole 90 minutes (décrit ci-après), et un centre pratiquant le protocole rapide de 60 minutes en routine.

Tableau 2 : résumé des études portant sur les perfusions de rituximab sur 60 minutes

Noms des auteurs (référence)	Age des patients (ans)	Indications	Nombre de patients recrutés	Nombre de doses de rituximab étudiées	Administration	Réactions grade I et II	Réactions grade III et IV	Pré médications par corticoïdes
Byrd JC <i>et al.</i> (63)	50 à 80	26 leucémies lymphoïdes chroniques 7 lymphomes à petites cellules	23	NA	50 mg/h pendant 15 min puis totalité de la dose sur 45 min	0	0	non
Provencio <i>et al.</i> (65)	Adultes de 29 à 87 (m=63)	Lymphome à grandes cellules B Lymphome de bas grade Maladie de hodgkin	40	233	NA	5	0	oui
Siano M. <i>et al.</i> (66)	24 à 77	Lymphome cellule B	32	128	700 mg/h de débit	10	0	non
Tuthill <i>et al.</i> (67)	20 à 86	Lymphomes 1 Thrombocytopénie idiopathique	54	105	NA	4	0	oui

1.4.1.2 Conclusions

Ces quatre études rassemblent un total de 149 patients et de plus de 466 perfusions (l'étude de Byrd *et al.* [63] ne fournit pas le nombre de perfusions rapides de sa cohorte III). Il n'a été relevé aucune toxicité de grade III ou IV selon le *NCI-CTCAE* dans les suites de l'ensemble de ces perfusions rapides.

Les perfusions rapides n'avaient jamais lieu lors d'une première administration, mais toujours lors des perfusions suivantes.

Nous pouvons remarquer que les populations de ces quatre études présentent des caractéristiques semblables : ce sont tous des adultes, et la pathologie traitée est en grande majorité des lymphomes à cellules B. De même, la dose administrée a toujours été de 375 mg/m².

Deux études ne comportaient pas de corticoïdes dans le régime de prémédications [63, 66], et celle-ci ne semble pas s'accompagner d'une augmentation du nombre de réactions à la perfusion.

Nous avons constaté que pour ces études, une mauvaise tolérance de la première dose consistait en un critère d'exclusion à la perfusion rapide (excepté pour Byrd *et al.* [63]), la population à l'étude était donc sélectionnée parmi des patients tolérant bien le traitement.

Enfin, il faut noter que dans chacune de ces études, bien que la durée de perfusion soit toujours de 60 minutes, les schémas d'administration variaient entre eux.

1.4.2 Perfusions rapides de rituximab sur 90 minutes

Le schéma d'administration sur 90 minutes comporte deux phases.

Une première période durant laquelle on perfuse 20% de la dose totale de rituximab sur 30 minutes. Cette période permet d'observer la tolérance au traitement en évitant d'administrer une dose trop importante.

La seconde période consiste à administrer le restant de la dose sur 60 minutes à débit constant, si la tolérance durant les 30 premières minutes a été satisfaisante.

Nous avons recensés huit publications s'intéressant à la faisabilité et à la sécurité de ce protocole d'administration. Elles sont résumées dans le tableau 3.

1.4.2.1 Description des études

- Études de Chiang *et al.*, Al Zahrani *et al.*, Lang D *et al.*, Salar *et al.*, El-Agnaf *et al.* et Atay *et al.* [68-73]

Ces auteurs ont conçu des études recrutant des patients n'ayant pas développé de réactions de grade III ou plus après la première perfusion de rituximab. Leurs populations représentaient des adultes de 18 à 87 ans.

En quasi-totalité, les pathologies traitées étaient des lymphomes et la dose administrée de 375 mg/m². Au total, ces études ont rassemblé 327 patients pour 1402 perfusions administrées.

Seule l'étude de Chiang *et al.* interdisait l'usage de corticoïdes en prémédication de la perfusion de rituximab, alors que les études d'Al Zahrani *et al.*, de Salar *et al.* et d'Atay *et al.* ne les incluait que s'ils étaient présents dans le régime de

chimiothérapie. Les deux autres études ont adjoint les corticoïdes au régime de prémédication usuel (paracétamol + diphenhydramine).

Sur l'ensemble de ces études, il a été constaté une réaction à la perfusion de grade III et aucune de grade IV.

- Étude de Sehn *et al.* [74]

Les auteurs ont recruté deux cohortes de patients atteints de lymphomes non-hodgkiniens après avoir opéré un changement de pratiques dans leur centre pour le schéma d'administration sur 90 minutes à partir de la seconde perfusion. Ils ne s'imposaient donc pas de critère de tolérance à la première perfusion pour leur recrutement.

La première cohorte recevait des corticoïdes selon leur protocole de chimiothérapie en prémédications (en plus de paracétamol et diphenhydramine).

Dans cette cohorte, 150 patients furent inclus (19 à 92 ans, âge médian : 60 ans) et reçurent un total de 473 perfusions rapides pour une dose de 375 mg/m². Aucune réaction de grade III ou IV n'a été constatée. Dix patients qui avaient présenté des réactions de grade I ou II à la première perfusion (débit « lent ») n'ont pas récidivé sous le protocole rapide à partir de la seconde perfusion.

La seconde cohorte comprenait des patients recevant le rituximab en traitement d'entretien et ne prenant pas de corticoïdes. Elle était composée de 56 patients (35 à 81 ans, âge médian 58 ans) qui ont reçu un total de 92 perfusions rapides. Aucune réaction de grade III ou IV n'a été observée. Deux réactions de grade I ont été constatées.

- Étude de Larsen et Jacobsen [75]

Ces auteurs ont étudié le protocole de perfusion rapide de 90 minutes, mais chez une population atteinte exclusivement de maladies auto-immunes.

Les prémédications comprenaient l'ajout de corticoïdes au régime usuel. La dose administrée était de 1000 mg de rituximab.

Les effets indésirables étaient cotés selon le *CTCAE v3.0*.

Un total de 54 patients a été recruté. Deux patients ayant présenté une réaction de grade III à la première perfusion ont récidivé sous le protocole rapide, mais à chaque fois la perfusion a pu être achevée après un arrêt temporaire et un traitement symptomatique. Un patient a présenté une réaction de grade I à la première perfusion et à la perfusion rapide. Aucune réaction de grade IV ou V n'a été observée.

Ces études sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 3 : résumé des études portant sur les perfusions de rituximab sur 90 minutes

Noms des auteurs (référence)	Age des patients (ans)	Indications	N patients recrutés	N doses rituximab étudiées	Méthode d'administration	Réactions grade I et II	Réactions grade III et IV	Prémédications par corticoïdes
Chiang J et al. (68)	Adultes	LNH	79	269	Schéma 1 (a)	4	0	Non
Al Zahrani A et al. (69)	28 à 68	Lymphomes	21	126	Schéma 1	0	0	Oui pour 67% des patients, non pour les 33% restants
Lang D et al. (70)	18 à 85	Lymphomes 84% LLC 11% Autres 5%	65	243	Schéma 1	6	1	Oui
Salar A et al. (71)	28 à 87	Lymphomes	70	319	Schéma 1	3	0	Oui pour 40% des perfusions étudiées, non pour les 60% restants
El-Agnaf MR et al. (72)	44 à 87	Lymphomes	17	73	Schéma 1	0	0	Oui
Atay S et al. (73)	20 à 80	LNH	75	372	Schéma 1	Non renseigné	0	Oui
Sehn et al. (74)	19 à 92	LNH	206	565	Schéma 1	Non renseigné	0	Oui dans la cohorte 1 (150 patients) non dans la cohorte 2 (56 patients)
Larsen et Jacobsen (75)	Adultes	Maladies auto-immunes	54	Non renseigné	Schéma 2 (b)	8	2	Oui

(a) Schéma 1 : 20% de la dose sur 30 minutes puis 80% restants sur 60 minutes si absence de réaction

(b) Schéma 2 : 1^{ère} injection : 100mg/h augmenté de 100mg/h toutes les 30 min jusqu'à un maximum de 400mg/h (195 minutes). Si bien tolérée : injections suivantes : 400 mg/h pendant 30 minutes puis 800 mg/h maximum.

1.4.2.2 Conclusions

Le protocole en 90 minutes rassemble une littérature plus étoffée que celui sur 60 minutes. Deux schémas d'administration se rapprochant sont décrits :

- 20% de la dose sur 30 minutes puis les 80% restants sur 60 minutes,
- 400 mg/h pendant 30 minutes puis 800 mg/h.

Cependant, on constate encore que cette littérature ne porte que sur des patients adultes, et en large majorité atteints de lymphomes. Il est intéressant de constater la sécurité de ce protocole chez une population atteinte exclusivement de maladies auto-immunes et recevant des doses de 1000 mg de rituximab [75].

Les perfusions rapides n'étaient jamais réalisées lors d'une première dose.

Les corticoïdes n'étaient pas forcément inclus au régime de prémédications, et leur absence ne semble pas augurer d'une augmentation des réactions à la perfusion.

De plus, les études de Sehn *et al.* [74] et Larsen et Jacobsen [75] ont conclu à la bonne tolérance de ce schéma thérapeutique chez des patients ayant réagi à une première dose de rituximab.

L'avantage de ce protocole réside également dans le fait qu'il impose une période de 30 minutes au cours de laquelle le rituximab est administré à un débit relativement faible, ce qui permet de constater une réaction anaphylactique (observée dans les premières minutes de perfusion [50]) avec une faible quantité de traitement administrée.

1.4.3 Autres publications

Sur la base des références des publications précédemment citées, un certain nombre de résumés sur le sujet ont été retrouvés [76-85].

Deux de ces résumés portaient sur des administrations de rituximab sur une heure.

Aurran-Schleinitz *et al.* [76] ont traité 68 patients atteints de lymphomes et un patient atteint de PTI avec 115 perfusions de rituximab et n'ont constaté aucune toxicité de grade III ou IV pour l'ensemble des perfusions (première dose selon recommandations, doses suivantes à débit rapide). Une seule réaction de grade I a été constatée au cours des perfusions rapides.

Ghielmini *et al.* [77] ont pu administrer 7 cycles de rituximab sur une heure sans effets indésirables majeurs, sans prémédication par corticoïdes. Les patients concernés étaient atteints de lymphomes.

La majorité des résumés publiés se penchaient sur l'administration du rituximab sur 90 minutes.

Milone J *et al.* [78], Corey P *et al.* [79], Brice P *et al.* [80], Peinert S *et al.* [81], Ramadan K *et al.* [82] ont ainsi traité un total de 245 patients adultes atteints de lymphomes avec 592 perfusions rapides. Seulement une réaction de grade III et 7 réactions de grade I-II ont été observées, suggérant une très bonne tolérance de ce protocole rapide dans les populations étudiées.

Soria B *et al.* [83] et Wenger M *et al.* [84] ont également conclu à la sécurité de l'administration sur 90 minutes chez des patients adultes atteints de lymphomes.

Enfin, Gibbs *et al.* [85] ont démontré que les perfusions rapides de rituximab chez des adultes atteints de lymphomes à cellules B avaient une efficacité comparable aux perfusions lentes. Les critères d'efficacité étaient la réponse au traitement et la survie globale.

Ces études utilisaient dans leur majorité des corticoïdes dans leur régime de prémédications.

A ces données dans les services d'oncologie, il convient d'ajouter la revue de littérature effectuée par Faraawi *et al.* [86] dans laquelle on retrouve trois études sur les perfusions rapides effectuées chez des patients atteints de maladies auto-immunes au sein d'unités de rhumatologie. Ces perfusions, effectuées sur 60 minutes, 90 minutes ou 120 minutes chez un total de 65 patients pour 118 perfusions ont retrouvé deux réactions de grade I chez ces patients.

Enfin, nous citerons également deux revues de la littérature sur le sujet, publiées par Lang *et al.* [87] et Amar J. [64]. Elles ont regroupé les études citées ci-dessus pour aboutir aux mêmes conclusions quant à la sécurité des perfusions rapides de rituximab à partir de la seconde perfusion chez des patients adultes ayant bien toléré une première perfusion.

1.4.4 Limites de ces études

Ces études s'intéressent en grande majorité à des patients atteints de lymphomes, et il existe une littérature plus limitée pour le cas des maladies auto-immunes. Elles ne traitent que de patients adultes.

De plus, la plupart des études s'intéressaient à une population sélectionnée. En effet, les critères d'inclusion pour les perfusions rapides, quand ils étaient présents, ne permettaient de recruter que des patients ayant bien toléré une première perfusion, et avec une charge tumorale faible. Difficile d'extrapoler ces données à une population plus globale par conséquent, bien que la multiplicité de ces études et les rapports d'une utilisation assez large des perfusions rapides en oncologie chez l'adulte laissent suggérer une application possible à large échelle après une première perfusion bien tolérée.

Il ne se dessine pas de consensus autour de l'utilisation des corticoïdes en prémédications dans l'ensemble de ces études.

Enfin, aucune étude ne compare de manière prospective la tolérance aux perfusions rapides de rituximab par rapport aux perfusions selon les recommandations du fabricant.

1.4.5 Conclusions

Les protocoles de perfusion rapide de rituximab pour les perfusions suivantes chez l'adulte ont fait la preuve d'une excellente tolérance, autant que le schéma de perfusion recommandé par le fabricant, pour des populations ayant préalablement bien toléré une première perfusion de rituximab. Cette bonne tolérance semble parfaitement démontrée pour des patients atteints de lymphome, et les résultats pour les patients atteints de maladies auto-immunes sont encourageants même si les données dans cette population sont plus limitées.

1.5 Conclusions générales

Cet état de la question concernant le rituximab, les perfusions rapides et le risque de réaction à la perfusion permet plusieurs constats, et soulève plusieurs interrogations.

Le rituximab est un traitement qui d'une manière générale, et notamment au CHU Ste-Justine, connaît une utilisation croissante qui s'accompagne d'une difficulté logistique liée à ses temps de perfusion particulièrement longs. Ces délais sont imposés par le risque de réaction à la perfusion relativement fréquent avec ce traitement.

Cependant, depuis plusieurs années de nombreux centres ont appliqué des protocoles de perfusion rapide chez l'adulte permettant des gains substantiels de temps pour les patients et le personnel soignant, tout en garantissant la sécurité d'emploi du rituximab.

Ce constat laisse suggérer que l'application d'un tel protocole serait bénéfique au CHU Ste-Justine. Sur la base de cette revue de la littérature, deux protocoles de perfusions rapides se dégagent : les perfusions sur 60 minutes ou sur 90 minutes. Malgré un gain de temps majoré avec une administration sur 60 minutes, il semble préférable dans notre établissement de s'orienter vers des perfusions sur 90 minutes sur la base des arguments suivants :

- Période de 30 minutes à débit lent permettant de détecter une réaction anaphylactique avec un faible volume administré ;
- Meilleur recul clinique que le schéma sur 60 minutes : nombre de publications plus important avec des cohortes plus conséquentes ;
- Plusieurs études portant sur des populations atteintes de maladies auto-immunes ce qui représente la majorité des patients traités par rituximab au CHU Ste-Justine comme cela sera décrit dans la partie suivante.

Malheureusement, les études sur la question ne portent que sur des patients adultes, atteints en majorité de lymphomes. Il nous paraît donc important de compléter notre état des lieux de l'utilisation du rituximab à Ste-Justine par une étude portant sur la tolérance du rituximab dans notre population en mettant l'accent sur le principal risque redouté par la mise en place des perfusions rapides : les réactions à la perfusion.

2 Étude rétrospective sur les réactions à la perfusion du rituximab à l'hôpital Ste-Justine

2.1 Introduction

La revue de la littérature permet de constater un certain recul sur l'efficacité et la tolérance du rituximab dans de nombreuses indications en pédiatrie (15 – 46). Le rituximab y apparaît bien toléré. Cependant, ces études restent éparses, et plusieurs maladies rares traitées à Ste-Justine n'apparaissent pas dans cette revue des indications. De même, aucune de ces études ne s'intéressait spécifiquement aux réactions à la perfusion au sein d'une population pédiatrique hétérogène, aussi bien sur le plan démographique que dans la variété des pathologies traitées.

Il apparaissait donc nécessaire de faire un état des lieux de la tolérance du rituximab au sein de notre institution, en axant celui-ci sur les réactions à la perfusion, avant de procéder à la mise en place des perfusions rapides.

2.2 Matériels et méthodes

Nous avons procédé à une étude rétrospective descriptive sur dossiers des patients.

2.2.1 Objectifs de l'étude

Objectif principal :

L'objectif principal de cette étude était de décrire l'incidence des réactions à la perfusion dans la population à l'étude, leur présentation, leur gravité, et leur prise en charge. Nous avons stratifié cette analyse en fonction des caractéristiques de la perfusion administrée : dose, débit, numéro de cycle et de dose, et prémédications.

Objectifs secondaires :

Décrire la population à l'étude sur le plan démographique et des indications traitées par rituximab.

Décrire les caractéristiques des perfusions de rituximab en termes de doses administrées, et de débits utilisés.

Comparer les taux de lymphocytes ou de LDH à la première perfusion (reflets de la masse tumorale) entre les patients ayant réagi ou non, afin de vérifier la pertinence de ces facteurs de risque controversés dans la littérature [60, 61].

Déterminer les critères d'inclusion ou d'exclusion des patients à la prise en charge par des perfusions rapides.

2.2.2 Population à l'étude

Nous avons effectué un recueil sur l'ensemble des patients traités par du rituximab au CHU Ste-Justine sur une période de 2 ans, du 1^{er} juillet 2010 au 1^{er} juillet 2012. Aucun patient n'était exclu afin d'avoir un échantillon suffisamment conséquent et représentatif de la population traitée par rituximab à Ste-Justine.

2.2.3 Méthode de recueil

Les patients étaient identifiés à l'aide du logiciel pharmaceutique GESPHARx8 (CGSI @Solutions-TI Inc. – Québec – Canada). Les données étaient collectées à partir du dossier du patient, du logiciel pharmaceutique, et du logiciel des laboratoires de biologie (SoftLab® - SSC Soft Computer). L'ensemble de ce recueil était effectué par l'assistant de recherche de juillet 2012 à septembre 2012 et les données saisies dans une base Excel (Microsoft. Microsoft Excel. Redmond, Washington: Microsoft, 2010. Computer Software).

2.2.4 Variables à l'étude

Pour tous les patients inclus, nous avons fait le recueil de toutes les données de leurs perfusions de rituximab au CHU Ste-Justine sans limite de temps.

2.2.4.1 Autour de l'objectif principal :

- Données relatives à une réaction à la perfusion :
 - signes cliniques,
 - gravité selon la classification *NCI-CTCAE v4.03* [57] (annexe I),
 - temps d'arrêt de la perfusion,
 - traitements de la réaction,
 - récurrence à la reprise de la perfusion.
- Données relatives à chaque perfusion de rituximab :
 - date de perfusion,
 - dose administrée,

- numéro de cycle et de dose,
- débit de perfusion,
- prémédications.

2.2.4.2 Autour des objectifs secondaires :

- Données démographiques :
 - âge,
 - sexe,
 - taille,
 - poids.
- Indication du traitement
- Données relatives à d'éventuels facteurs de risque de réaction à la perfusion :
 - taux de lymphocytes avant la perfusion [60],
 - taux de lactate déshydrogénase (LDH) avant la perfusion [61].

2.2.4.3 Protocole de perfusion rapide projeté

Nous avons cherché à effectuer une projection de l'application d'un protocole de perfusion rapide à cette population pour mettre en évidence ses avantages potentiels en termes de temps de perfusion.

Protocole de perfusion sur 90 minutes :

- Première dose à débit inchangé : débit de « 1^{ère} dose »
- Si réaction à la dose précédente, dose suivante administrée au débit de « 1^{ère} dose »
- Si dose précédente bien tolérée, dose suivante administrée sur 90 minutes.

2.2.5 Définitions

- Débit de « 1^{ère} dose » : la perfusion est débutée à un débit de 0,5 mg/kg/h (avec un maximum de 50 mg/h) pendant 1 heure. Le débit est ensuite augmenté de 0,5 mg/kg/h (maximum 50 mg/h) toutes les 30 minutes jusqu'à un débit maximum de 400 mg/h.
- Débit de « dose suivante » : la perfusion est débutée à 1 mg/kg/h (pour un maximum de 100 mg/h) pendant 1 heure, le débit est ensuite augmenté de 1 mg/kg/h (maximum 100 mg/h) toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
- Cycle : ensemble des doses de rituximab espacées de moins d'un mois entre la précédente et la suivante.

2.2.6 Analyse statistique

Les variables qualitatives sont exprimées par leurs moyennes, médianes, et valeurs extrêmes. Les variables quantitatives sont exprimées par leur proportion et leur intervalle de confiance selon la méthode de Clopper-Pearson au risque $\alpha = 5\%$.

Après vérification que les populations suivaient la loi normale par le test de Shapiro-Wilk au risque $\alpha = 5\%$, les comparaisons des moyennes étaient effectuées par un test de Mann-Whitney pour les populations ne suivant pas la loi normale, et par un t-test de Student pour les populations suivant la loi normale.

Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

Les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel SPSS 19.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, IL, États-Unis).

Le recueil de toutes ces données a été approuvé par le Comité d'Éthique du CHU Ste-Justine.

2.3 Résultats

2.3.1 Description de la population

La population étudiée se composait de 32 filles et 35 garçons, soit un sex-ratio de 1,1.

Les données démographiques de l'ensemble des patients recrutés sont indiquées dans la table suivante :

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques

CRITERES	N	Moyenne	Médiane	min	max
Age (en années)	67	11,93	13,20	0,75	21
Taille lors de la première perfusion (en cm)	67	140,6	150,0	65,0	183,0
Poids lors de la première perfusion (en kg)	67	46	47,7	7,5	120,0

2.3.2 Indications traitées par rituximab

Le rituximab a été prescrit au total dans 17 indications différentes, dont 58,2% de maladies auto-immunes. Les lymphoproliférations liés à l'Epstein-Barr Virus (EBV) étaient l'indication la plus fréquente (24,6%) suivie par les lymphomes (10,1%), les syndromes néphrotiques (8,7%) et l'arthrite juvénile idiopathique (8,7%). Voici le résumé de ces indications :

Tableau 5 : Indications du rituximab dans la population à l'étude

INDICATIONS *	N	Pourcentage
⇒ Maladies autoimmunes :	39	58,2
○ Arthrite juvénile idiopathique	6	8,7
○ Anémie hémolytique autoimmune	6	8,7
○ Purpura thrombocytopénique immun	5	7,2
○ Réaction de rejet de greffe	5	7,2
○ Alloimmunisation	3	4,3
○ Réaction du greffon contre l'hôte	2	2,9
○ Myasthénie acquise	2	2,9
○ Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique	2	2,9
○ Lupus	2	2,9
○ Colite inflammatoire	1	1,4
○ Vascularite de Churg-Strauss	1	1,4
○ Immunodéficience acquise	1	1,4
○ Syndrome de Guillain-Barré	1	1,4
○ Pemphigus	1	1,4
○ Indéfinie (maladie autoimmune non étiquetée)	1	1,4
⇒ Oncologie	24	35,8
○ Lymphoprolifération induite par l'EBV	17	24,6
○ Lymphomes	7	10,1
⇒ Syndrome néphrotique	6	8,7

* 2 patients ont reçu du rituximab pour 2 indications différentes chacun

2.3.3 Réactions à la perfusion

Soixante-sept patients et 282 perfusions ont pu être évaluées.

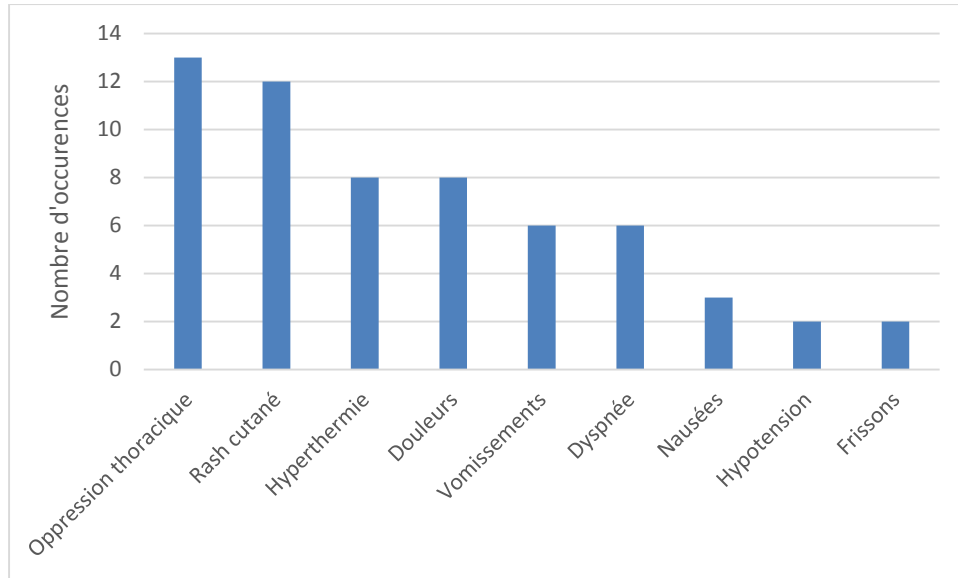
Nous avons constaté un total de 43 réactions à la perfusion chez 30 patients.

Le tableau suivant résume l'incidence des réactions à la perfusion en fonction des indications du rituximab :

Tableau 6 : répartition des réactions à la perfusion en fonction des indications traitées

Indication traitée	N patients ayant réagi	N patients par indication	Incidence des réactions par indication (CI 95%)
Lupus	2	2	100,0 (15,8 – 100)
Vascularite de Churg-Strauss	1	1	100,0 (2,5 – 100)
Arthrite juvénile idiopathique	4	6	66,7 (22,3 – 95,7)
Syndrome néphrotique	4	6	66,7 (22,3 – 95,7)
Anémie hémolytique auto-immune	3	6	50,0 (11,8 – 88,2)
Myasthénie acquise	1	2	50,0 (1,3 – 98,7)
Réaction du greffon contre l'hôte	1	2	50,0 (1,3 – 98,7)
Lymphome	3	7	42,9 (9,9 – 81,6)
Réaction de rejet de greffe	2	5	40,0 (5,3 – 85,3)
Purpura thrombocytopénique immun	2	5	40,0 (5,3 – 85,3)
Lymphoprolifération induite par l'EBV	6	17	35,3 (14,2 – 61,7)
Alloimmunisation	1	3	33,3 (0,8 – 90,6)

Les symptômes observés lors de ces réactions sont résumés dans la figure suivante :



Remarque : un même patient peut présenter plusieurs symptômes

Figure IV : Symptômes des réactions à la perfusion

La gravité de ces réactions était répartie comme suit :

Tableau 7 : Gravité des réactions à la perfusion selon la classification NCI-CTCAE [57] :

Gravité de la réaction	N
Grade I	17
Grade II	23
Grade III	3
Grade IV ou V	0

On constate trois réactions de grade III, aucune de grade IV ou V. Ces réactions ont nécessité des arrêts de perfusion relativement longs (environ 2 heures) et l'administration de corticoïdes par voie intraveineuse.

Les résultats de l'analyse en fonction des caractéristiques de la perfusion sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 8 : incidence des réactions à la perfusion en fonction des caractéristiques de la perfusion administrée

	N (%)	N réactions	Incidence (CI 95%)
En fonction du numéro de dose :			
- Première dose	97 (34,4)	38	39,2 (29,4 – 49,6)
- Doses suivantes	185 (65,6)	5	<u>2,7 (0,9 – 6,2)</u>
En fonction du débit administré :			
- Débit « 1 ^{ère} dose » *	141 (50,0)	38	26,9 (19,8 – 35,1)
- Débit « dose suivante »**	141 (50,0)	5	<u>3,5 (1,2 – 8,1)</u>
En fonction des prémédications :			
- Dose sous couverts de corticoïdes	26 (9,2)	3	11,5 (2,5 – 30,1)
- Dose sans corticoïdes	256 (90,8)	40	15,6 (11,4 – 20,7)
En fonction du régime administré			
⇒ 375 mg/m ²	242 (85,8) dont 74 "1 ^{ère} dose"	36	14,9 (10,6 – 20,0)
⇒ 500 mg/m ²	18 (6,4) dont 11 "1 ^{ère} dose "	4	22,2 (6,4 – 47,6)
⇒ < 375 mg/m ²	12 (4,3) dont 7 "1 ^{ère} dose "	3	25,0 (5,5 – 57,2)
⇒ > 500 mg/m ²	10 (3,5) dont 5 "1 ^{ère} dose "	0	0,0 (0,0 – 30,8)

* 0,5 mg/kg/h (avec un maximum de 50 mg/h) pendant 1h. Le débit est ensuite augmenté de 0,5 mg/kg/h (maximum 50 mg/h) toutes les 30 minutes jusqu'à un débit maximum de 400 mg/h.

** 1 mg/kg/h (pour un maximum de 100 mg/h) pendant 1h, le débit est ensuite augmenté de 1 mg/kg/h (maximum 100 mg/h) toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Nous avons constaté que 88,4% (CI 95% 74,9 – 96,1) des réactions à la perfusion survenaient pour une 1^{ère} dose.

Il y a eu autant de doses administrées au débit de 1^{ère} dose qu'au débit de dose suivante, avec un taux de réactions inférieur pour ce débit plus rapide. La majorité (67,4%) des doses administrées au débit de 1^{ère} dose étaient des premières doses d'un cycle.

Deux premières doses ont été administrées hors-protocole à un débit de dose suivante. Elles ont provoqué des réactions à la perfusion de grade II.

Cinq patients ont présenté des réactions à la perfusion pour des doses suivantes. Leurs caractéristiques démographiques, et les indications de leur traitement sont résumées ci-après :

Tableau 9 : Caractéristiques des patients ayant réagi à des « doses suivantes » :

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Sexe	G	G	G	F	G
Age (ans)	12	2	9	15	9
Pathologie traitée	Polyarthrite rhumatoïde chez un patient atteint de maladie de Sotos	Lymphoprolifération liée à l'EBV chez un patient ayant reçu une greffe d'organe solide	Lupus	Lymphome non hodgkinien	Syndrome néphrotique
Numéro de perfusion donnant réaction	4 ^{ème} perfusion du 1 ^{er} cycle	4 ^{ème} perfusion du 1 ^{er} cycle	4 ^{ème} perfusion du 1 ^{er} cycle	6 ^{ème} perfusion du 1 ^{er} cycle	3 ^{ème} perfusion du 1 ^{er} cycle
Dose administrée (mg/m²)	375	375	375	375	375
Débit	« dose suivante »	« 1 ^{ère} perfusion »	« dose suivante »	« 1 ^{ère} perfusion »	« dose suivante »
Symptômes et gravité	Erythème du visage et des membres supérieurs Grade II	Légère hypotension Grade I	Erythème cutané des mains. Prurit Grade II	Erythème cutané du cou Grade II	Sensation de chaleur Grade I
Taux de lymphocytes (G/L)	1,8	3,2	0,7	Non mesuré	3,1
Réaction à la 1^{ère} perfusion et gravité	OUI Grade I	OUI Grade II	NON	OUI Grade II	NON
Tolérance doses suivantes	4 doses bien tolérées, trois et quatre ans plus tard	3 doses bien tolérées, dont la première une semaine plus tard	Dernière dose	Dernière dose	2 nouvelles réactions mineures lors des 1 ^{ères} perfusions des cycles 3 et 4

La perfusion des patients ayant réagi a été stoppée durant un temps d'arrêt moyen de 39 minutes (médiane : 30 minutes ; min : 0 ; max : 120 minutes) avant de poursuivre l'administration.

Une seule perfusion a été arrêtée définitivement après deux réactions successives. Il s'agissait de la 6^{ème} dose d'un même cycle, le patient a présenté une rougeur au niveau du cou en cours de perfusion, celle-ci a été arrêtée et un traitement par diphenhydramine et hydrocortisone a été administré. Cependant, à la reprise de la perfusion cette réaction a récidivé, l'érythème s'est étendu au visage, et le patient a présenté une oppression thoracique qui a motivé l'arrêt définitif de la perfusion. C'était sa dernière dose et il n'y a pas eu de rechallenge chez ce patient. Pour tous les autres patients, il n'y a pas eu de contre-indication au rituximab dans les suites d'une réaction à la perfusion.

Nous avons noté 3 récurrences de réactions à la perfusion dans un même cycle chez 3 patients différents. Six autres patients ont connu plus d'une réaction à la perfusion, cependant celles-ci se sont produites pour des premières doses de cycle. De plus, bien que le protocole en vigueur préconisait que dans le cas d'une réaction à la perfusion, la perfusion suivante devait être administrée au « débit de 1^{ère} dose », 7 patients ont reçu leur dose suivante au débit supérieur malgré une réaction à la perfusion précédente, et aucun d'entre eux n'a présenté de récurrence de réaction.

Les traitements des réactions à la perfusion sont résumés dans le graphique suivant :

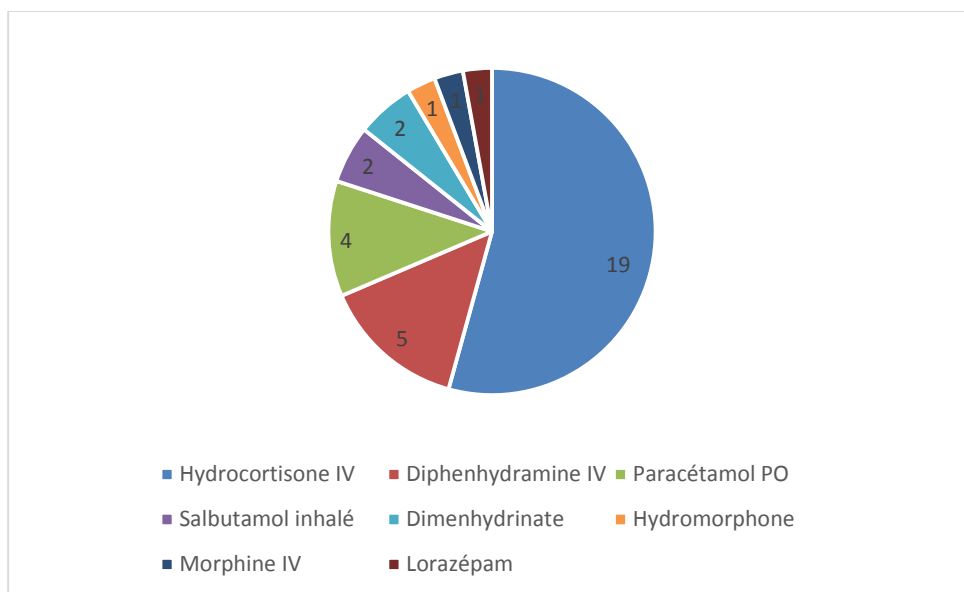


Figure V : Traitements des réactions à la perfusion

2.3.4 Analyse des facteurs de risque suspectés

Pour l'ensemble des perfusions, le taux de lymphocytes moyen avant chaque perfusion était de 2,36 G/L (N = 91; écart-type : 1,66 G/L; min = 0,1 G/L; max = 9,7 G/L), et le taux de LDH moyen avant chaque perfusion était de 277 UI/L (N = 20; écart-type : 123 UI/L; min = 92 UI/L; max = 966 UI/L).

Nous avons comparé ces paramètres biologiques supposés prédictifs d'une réaction à la perfusion pour la première perfusion (principale pourvoyeuse de réactions à la perfusion).

Tableau 10 : comparaison statistique des taux de lymphocytes et de LDH entre les patients ayant réagi ou non à leur première perfusion de rituximab

	Médiane	Moyenne	p-value
Taux lymphocytaires avant la 1^{ère} perfusion			
⇒ Patients ayant réagi	2,8 G/L	3,0 G/L	p < 0,001 (Test de Mann-Whitney)
⇒ Patients n'ayant pas réagi	1,5 G/L	2,0 G/L	
Taux de lactate déshydrogénase (LDH) avant la 1^{ère} perfusion			
⇒ Patients ayant réagi	229,5 UI/L	275,0 UI/L	p = 0,97 (Test de Mann-Whitney)
⇒ Patients n'ayant pas réagi	259,0 UI/L	277,0 UI/L	

Pour la première perfusion, on constate des taux lymphocytaires avant perfusion significativement plus élevés chez les patients ayant réagi à la première perfusion.

Les taux de LDH dans les deux groupes n'étaient pas significativement différents.

2.3.5 Projection de l'application d'un protocole rapide à la cohorte étudiée

Le protocole de perfusion rapide ne peut être appliqué qu'à compter d'une perfusion de rituximab bien tolérée. Nous avons donc recensé le nombre de perfusions par cycle nos patients recevaient :

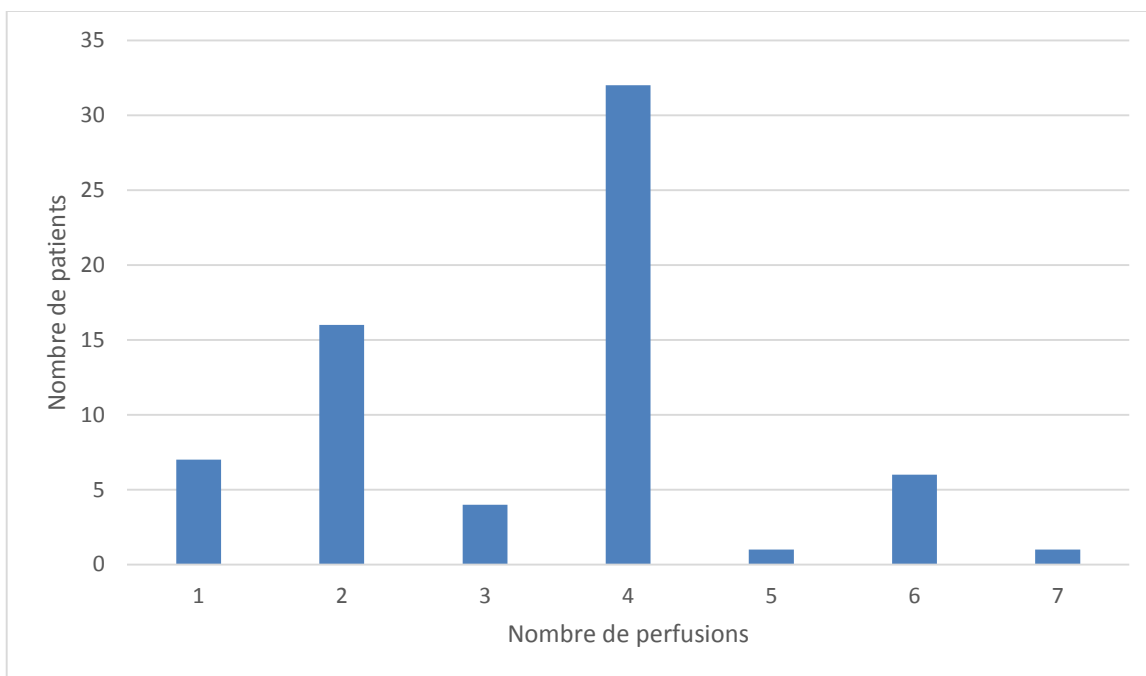


Figure VI : Nombre de perfusions par patient à l'étude

Nous avons constaté que près de 10% des patients étaient inéligibles, ne recevant qu'une seule perfusion. Une majorité de patients recevaient 4 perfusions de rituximab par cycle, à la dose de 375mg/m². A cette dose, la durée de perfusion des doses suivantes était d'environ 3h30 avec le protocole en vigueur au « débit de doses suivantes ».

Nous avons observé que 39,2% des patients réagissaient à la première perfusion et recevaient donc une seconde perfusion à débit de « 1^{ère} dose ». Chez ceux-ci, la première perfusion rapide ne pourrait avoir lieu qu'à la 3^{ème} dose (nous avons négligé ici les 2,7% de patients réagissant à une dose suivante). La durée totale d'administration du rituximab pour un cycle de 4 perfusions serait donc de 15h avec les perfusions rapides contre 19h actuellement. Pour les 60,8% n'ayant pas réagi à la première dose, cette durée serait alors de 10h30 contre 16h30 actuellement, avec une première perfusion rapide dès la 2^{ème} dose.

2.4 Discussion

Au travers de cette étude, nous avons pu détailler les réactions à la perfusion du rituximab chez une population pédiatrique très hétérogène, aussi bien au niveau démographique que clinique. A notre connaissance, il s'agit de la première étude de ce genre.

Il apparaissait que dans l'ensemble de cette population ces réactions survenaient pour une première perfusion, et que ce taux chutait par la suite pour devenir un effet indésirable rare (2,7% de risque pour les perfusions suivantes). De plus, ces réactions étaient globalement peu graves, et leur prise en charge était peu agressive. Ces différents aspects nous ont semblé rassurants dans l'optique de la mise en place des perfusions rapides à partir d'une première perfusion bien tolérée.

Cependant, quelques incertitudes ne peuvent être levées au travers de cette étude rétrospective. En effet, cette hétérogénéité dans la population à l'étude ne permet pas d'établir un profil de tolérance en stratifiant par pathologie. Nous avons notamment plusieurs enfants atteints de maladies rares pour lesquelles peu de références existent sur la tolérance du rituximab. Les patients atteints de syndrome néphrotique et d'arthrite juvénile idiopathique étaient les plus à risque dans notre étude avec une incidence de 66,7% de réactions à la perfusion dans ces deux populations. Ces résultats allaient à l'encontre d'études sur de plus importantes cohortes suggérant des taux de réaction à la perfusion habituellement plus faibles dans ces populations [36, 88]. Nous n'avions qu'un patient atteint de vascularite de Churg-Strauss et seulement deux atteints de lupus. Le fait qu'ils aient réagi ne permet pas de conclure sur le risque de réactions à la perfusion dans ces indications.

Une numération lymphocytaire avant perfusion significativement plus élevée était retrouvée chez les patients ayant réagi à leur première dose comparée aux

patients n'ayant pas réagi ($p < 0,001$). Devant le faible échantillon de réactions à la perfusion, cette comparaison n'a pas pu être établie pour les doses suivantes. Il reste difficile d'établir une limite acceptable de taux lymphocytaire autorisant l'administration d'une perfusion de rituximab sans risque, *a fortiori* une perfusion rapide. On peut cependant se baser sur les recommandations de la FDA pour l'administration rapide du rituximab chez l'adulte pour estimer qu'une numération lymphocytaire supérieure à 5 G/L avant perfusion doit être considérée comme à risque [89].

Malgré ces limites, cette étude a permis de mettre en exergue quelques caractéristiques intéressantes sur les perfusions de rituximab dans une population pédiatrique. Nos résultats suggéraient que la dose administrée n'influe pas sur le risque de réactions à la perfusion, comme cela avait été constaté précédemment chez l'adulte [90]. Une cohorte plus importante serait cependant nécessaire pour affirmer cette hypothèse chez l'enfant. De même, en termes de débit administré, à l'exclusion des premières doses, nous n'avons constaté que 3 réactions à la perfusion pour 139 perfusions suivantes administrées au « débit suivant » et 2 réactions à la perfusion pour 46 perfusions suivantes administrées au « débit 1^{ère} dose ». Il semblait donc que pour les perfusions suivantes, un débit plus rapide n'ait pas entraîné plus de réactions à la perfusion. Enfin, aucune de ces réactions n'a contre-indiqué le rituximab.

En conséquence, un protocole d'administration rapide du rituximab pour les perfusions suivant une première perfusion bien tolérée semblait envisageable dans une population pédiatrique hétérogène. Les bénéfices de ce protocole seraient substantiels puisque 90% des patients à l'étude seraient éligibles et même après une première réaction à la perfusion, la perfusion rapide pourrait être appliquée dès la 3^{ème} perfusion devant le faible taux de récurrence. Il ne se dégageait pas de profil de patients avec un taux inhabituel de réactions à la perfusion devant être exclus de ce type de protocole, cependant face aux limites de cette étude, il convient de conserver une attitude

prudente chez des patients présentant un tableau clinique compliqué, ou avec un taux lymphocytaire jugé élevé avant la perfusion.

3 Mise en place des perfusions rapides au CHU Ste-Justine

3.1 Introduction

Dans les suites de cette étude rétrospective, et de notre revue de la littérature sur le sujet, il a été décidé de procéder au changement de pratiques pour mettre en place les perfusions rapides sur 90 minutes au CHU Ste-Justine.

Ce changement a débuté au mois de novembre 2012 en accord avec les médecins référents en immunologie et oncologie. Des rencontres furent organisées courant octobre avec les équipes infirmières d'oncologie (hospitalisation et centre de jour) et du centre de jour d'immunologie et néphrologie afin d'exposer ce nouveau protocole et de répondre aux éventuelles interrogations le concernant. Une information aux prescripteurs a été transmise auprès des praticiens prescrivant le rituximab pour expliquer ces nouvelles modalités de prescription et d'administration. Enfin, une présentation a été faite auprès des pharmaciens pour exposer le nouveau protocole.

La pratique en pédiatrie souffre d'un manque d'études cliniques. Notamment, malgré le recul évoqué chez l'adulte, aucune étude à notre connaissance n'a été publiée sur la tolérance des perfusions accélérées de rituximab chez l'enfant. Ce changement de pratiques a donc donné lieu à cette étude sur la faisabilité et la tolérance des perfusions rapides chez l'enfant.

3.2 Matériels et méthodes

Il s'agissait d'une étude prospective descriptive.

3.2.1 Objectifs de l'étude

Objectif primaire :

Evaluer la tolérance des perfusions rapides de rituximab en pédiatrie en termes de réactions à la perfusion.

Objectifs secondaires :

Décrire la population à l'étude.

Evaluer le taux d'application du protocole.

Exposer les raisons d'exclusion aux perfusions rapides dans une population pédiatrique.

3.2.2 Population à l'étude

La nouvelle modalité d'administration du rituximab était applicable à tous les enfants traités par rituximab au CHU Ste-Justine, pour toutes les indications et pour toutes les doses. Il n'y avait pas de limite d'âge dans l'application du protocole.

- Critères d'inclusion :

Tous les patients recevant un cycle complet de rituximab à l'hôpital Ste-Justine entre le 1^{er} novembre 2012 et le 3 mai 2013 ont été inclus.

- Critères d'exclusion :

Les patients pour lesquels les cures de rituximab étaient initiées ou poursuivies à l'extérieur ont été exclus, ainsi que les patients ayant débuté ou achevant leur cycle en dehors de la période à l'étude. Seuls les patients recevant un cycle complet dans la période d'étude étaient inclus.

3.2.3 Méthode de recueil des données

Les patients étaient identifiés en direct des unités de soins, ou à l'aide du logiciel pharmaceutique GESPHARx8 (CGSI @Solutions-TI Inc. – Québec – Canada) où les prescriptions sont effectuées à l'avance. Les données étaient collectées à partir du dossier patient, du logiciel pharmaceutique, et du logiciel des laboratoires de biologie (SoftLab® - SSC Soft Computer). L'ensemble de ce recueil était effectué par l'assistant de recherche et les données saisies dans une base Excel (Microsoft. Microsoft Excel. Redmond, Washington: Microsoft, 2010. Computer Software).

3.2.4 Modalités d'application des perfusions rapides

Les perfusions rapides étaient contre-indiquées en cas de première dose, ou de mauvaise tolérance à la perfusion précédente. Elles n'étaient pas recommandées en cas de sévérité du tableau clinique du patient ou de taux lymphocytaire élevé. Ces critères étaient laissés à l'appréciation du médecin prescripteur.

Le déroulement d'un cycle classique de 4 perfusions se produisait comme résumé dans le tableau suivant :

Tableau 11 : Modalités d'administration du rituximab à compter du changement de pratiques

	1 ^{ère} dose	2 ^{ème} dose	3 ^{ème} dose	4 ^{ème} dose
Examens de laboratoire avant perfusion		Numération formule sanguine Créatinine, urée Ionogramme complet Populations lymphocytaires (dont CD19 et CD20) Sérologie hépatite B : si positive, PCR hépatite B et consultation en hépatologie et infectiologie		
Pré-médications avant rituximab		Paracétamol : 10 mg/kg/dose, maximum 650 mg per os Diphenhydramine : 1 mg/kg/dose, maximum 50 mg en IV		
Médicaments au chevet pendant la perfusion		Diphenhydramine IV Hydrocortisone IV Adrénaline SC		
Prise des signes vitaux par l'infirmière	Avant le début de la perfusion, puis 2 fois aux 15 minutes, puis 2 fois aux 30 minutes, puis 1 fois par heure, et une fois 1h après la fin de perfusion		Avant le début de la perfusion, puis 2 fois aux 15 minutes, puis toutes les 30 minutes jusqu'à la fin de la perfusion, et une fois 1h après la fin de la perfusion	
Débit de perfusion	0,25 mL/kg/h , max 25 mL/h pendant 1h En cas de bonne tolérance : augmenter de 0,25 mL/kg/h (max 25 mL/h) toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 200 mL/h		Si perfusion précédente bien tolérée : 20% de la dose sur 30 minutes, puis si pas de réaction, 80% restant sur 60 minutes. Si réaction à la perfusion précédente : même débit que la 1 ^{ère} dose	

Remarque : dilution du rituximab à 2 mg/mL

Si le cycle durait plus de quatre perfusions, les modalités des 2^{ème} à 4^{ème} doses s'appliquaient aux perfusions suivantes.

Les ordonnances pré-remplies pour la perfusion lente et la perfusion rapide sont respectivement en annexes II (inchangée par rapport à l'ancien protocole) et III.

Nous avons recueilli chaque nouvelle prescription de rituximab sur le logiciel pharmaceutique, puis vérifié dans son dossier si le patient était éligible ou non au protocole de perfusion rapide en fonction de sa tolérance à la perfusion précédente. Si c'était le cas et qu'une perfusion lente était prescrite, un rappel téléphonique ou par courriel était effectué auprès du médecin pour avoir la justification de cette prescription ou suggérer d'appliquer une perfusion rapide si cela était justifié.

3.2.5 Variables à l'étude

Les données recueillies étaient les suivantes :

3.2.5.1 Autour de l'objectif principal :

- Données relatives à chaque perfusion de rituximab :
 - date de perfusion,
 - dose administrée,
 - numéro de cycle et de dose,
 - débit de perfusion,
 - prémédications.
- Données relatives à une éventuelle réaction à la perfusion :
 - description des symptômes,
 - gravité selon la classification NCI-CTCAE v4.03 [57] (annexe I),
 - temps d'arrêt de la perfusion,
 - traitements de la réaction,

- éventuelle récurrence à la reprise de la perfusion.
- Données relatives à d'éventuels facteurs de risque de réaction à la perfusion :
 - taux de lymphocytes avant la perfusion [60],
 - taux de lactate déshydrogénase (LDH) avant la perfusion [61].

3.2.5.2 Autour des objectifs secondaires :

- Données démographiques :
 - date de naissance,
 - sexe,
 - taille,
 - poids
- Indication du traitement
- Raison d'exclusion en cas de non-application du protocole de perfusion rapide

Le recueil de toutes ces données a été approuvé par le Comité d'Éthique du CHU Ste-Justine.

3.2.6 Estimation des gains de temps

Pour chaque perfusion rapide nous avons estimé le temps de perfusion selon l'ancien protocole au débit de « dose suivante » : la perfusion est débutée à 1 mg/kg/h (pour un maximum de 100 mg/h) pendant 1 heure, le débit est ensuite augmenté de 1 mg/kg/h (maximum 100 mg/h) toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Nous avons ignoré les variations de dose et de poids qui étaient minimales pour chaque patient.

3.2.7 Analyse statistique

Les variables qualitatives sont exprimées par leurs moyennes, médianes, et valeurs extrêmes. Les variables quantitatives sont exprimées par leur proportion et leur intervalle de confiance selon la méthode de Clopper-Pearson au risque $\alpha = 5\%$.

Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

Les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel SPSS 19.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, IL, États-Unis).

3.3 Résultats

Du 1^{er} novembre 2012 au 3 mai 2013, 25 patients traités par du rituximab à l'hôpital Ste-Justine ont été inclus pour un total de 84 perfusions retenues dans l'étude. Un patient n'ayant reçu que sa première dose à Ste-Justine avant de poursuivre son cycle à l'extérieur a été exclu.

Sur ces 25 patients, 17 ont pu bénéficier d'au moins une perfusion rapide, soit une proportion de 68% (CI 95% : 46,5% - 85,1%) de patients admis au protocole sur 6 mois.

Pour les 84 perfusions recensées, 25 étaient des premières doses, et 59 des doses suivantes. Sur ces 59 doses pour lesquelles la perfusion rapide était en théorie

applicable, 37 doses ont été administrées au débit rapide, soit un taux d'application du protocole de 62,7% (CI 95% : 49,1% - 75,0%).

3.3.1 Description de la population à l'étude

La population étudiée se composait de 11 filles et 14 garçons, soit un sex-ratio de 1,3.

Les données démographiques de l'ensemble des patients recrutés sont indiquées dans la table suivante :

Tableau 12 : Caractéristiques démographiques post-changement de pratiques

CRITERES	N	Moyenne	Médiane	min	max
Age (en années)	25	10,9	13,7	0,6	23,0
Taille lors de la première perfusion (en cm)	25	134,1	148,3	68,0	178,0
Poids lors de la première perfusion (en kg)	25	41,8	32,8	6,4	111,0

Les indications traitées et leur fréquence sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 13 : Indications traitées post-changement de pratiques

Indications	N	Pourcentage
Lymphoprolifération induite par l'EBV	4	16,0
Lymphome à cellules B	2	8,0
Syndrome néphrotique	2	8,0
GVH cutanée	2	8,0
Anémie hémolytique auto-immune	2	8,0
Purpura thrombotique thrombocytopénique	1	4,0
Purpura thrombopénique immun	1	4,0
Syndrome d'Evans	1	4,0
Narcolepsie auto-immune	1	4,0
Myasthénie acquise	1	4,0
Atteinte auto-immune avec EBV chronique	1	4,0
Rejet de greffe de CSH	1	4,0
Syndrome des antiphospholipides	1	4,0
Encéphalopathie auto-immune	1	4,0
Syndrome opsomyoclonique	1	4,0
Immunomodulation pour maladie de Pompe	1	4,0
Maladie auto-immune non étiquetée	2	8,0

La population est encore très hétérogène.

Les maladies auto-immunes représentent 68,0% des indications. Les lymphoproliférations induites par l'EBV sont l'indication majoritaire.

3.3.2 Caractéristiques des patients bénéficiant des perfusions rapides et tolérance :

Neuf patients sur 17 ont connu une réaction à la perfusion avant de bénéficier des perfusions rapides. Une de ces réactions est survenue pour une deuxième perfusion, les autres sont survenues à la première perfusion.

Il n'y a pas eu de réaction de grade 3 ou supérieur ni de récurrence.

Ces données sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 14 : Caractéristiques démographiques et tolérance à la perfusion de rituximab des patients ayant bénéficié des perfusions rapides

Sexe	Age (ans)	SC	Maladie sous-jacente	Dosage (mg/m ²)	N doses	Introduction perf. rapides	Réaction à la perfusion	Grade
F	2	0,4	Lymphoprolifération liée à l'EBV	375	4	2 ^{ème} dose	NON	NA
M	4	0,7	Lymphoprolifération liée à l'EBV	375	4	2 ^{ème} dose	NON	NA
M	2	1,0	Lymphoprolifération liée à l'EBV	375	2	2 ^{ème} dose	OUI : 1 ^{ère} perf	1
F	7	1,0	Syndrome néphrotique	375	2	2 ^{ème} dose	NON	NA
M	13	1,6	Syndrome néphrotique	375	2	2 ^{ème} dose	NON	NA
F	15	1,5	Lymphome à cellules B	375	6	2 ^{ème} dose	OUI 1 ^{ère} perf	1
M	16	2,0	Lymphome à cellules B	375	3	3 ^{ème} dose	OUI : 1 ^{ère} perf	1
M	3	0,6	GVH cutanée avec hyperéosinophilie	375	4	2 ^{ème} dose	OUI : 2 ^{ème} perf	2
F	4	0,7	GVH cutanée, EBV+ sous ciclosporine	375	4	4 ^{ème} dose	OUI : 1 ^{ère} perf	1
M	11	1,1	Atteinte auto-immune avec diminution du C3, et EBV + chronique	500	2	2 ^{ème} dose	NON	NA
M	18	1,9	Syndrome d'Evans	375	4	2 ^{ème} dose	NON	NA
M	18	1,6	Maladie auto-immune non étiquetée. Atteinte multi-viscérale	375	4	2 ^{ème} dose	NON	NA
M	3	0,6	Rejet de greffe de CSH chez patient avec granulomatose septique	375	4	2 ^{ème} dose	NON	NA
M	14	1,9	Narcolepsie auto-immune post H1N1 ou streptocoque	375	4	3 ^{ème} dose	OUI : 1 ^{ère} perf	1
F	5	0,7	Guillain-Barré ? AMAN ? *	375	4	3 ^{ème} dose	OUI : 1 ^{ère} perf	2
F	18	1,8	Myasthénie acquise	375	4	3 ^{ème} dose	OUI : 1 ^{ère} perf	2
F	23	1,5	Anémie hémolytique auto-immune	375	4	3 ^{ème} dose	OUI : 1 ^{ère} perf	2

* AMAN = neuropathie axonale motrice aiguë

3.3.3 Description des réactions aux perfusions rapides

Sur les 37 perfusions rapides, il a été constaté une réaction à la perfusion imputable au rituximab. Soit une proportion de réactions à la perfusion de 2,7% (CI 95% : 0,1% - 14,2%).

Cette réaction est survenue chez un patient de trois ans traité pour une maladie du greffon contre l'hôte (greffe de cellules souches hématopoïétiques chez patient myélodysplasique), lors de sa seconde perfusion de rituximab, la première s'étant déroulée sans effet indésirable une semaine auparavant. Le patient recevait sa perfusion au centre de jour d'oncologie, et avait déjà reçu 85% de la dose totale de 230 mg lorsqu'il a présenté un épisode d'hypotension (de 140/48 mmHg à 82/48 mmHg en 25 minutes). La perfusion a été arrêtée définitivement pour cette dose en raison de tensions encore basses une heure après l'arrêt de la perfusion et d'une dose administrée jugée suffisante. Après anamnèse, il est apparu que les parents de l'enfant lui avait administré son traitement anti-hypertenseur (amlodipine) le matin de la perfusion. Lors de sa 3^{ème} dose, une nouvelle perfusion rapide a été administrée sur décision de l'oncologue traitant. Les traitements anti-hypertenseurs avaient été arrêtés le matin de la perfusion, et celle-ci a été bien tolérée, notamment au niveau tensionnel. La 4^{ème} dose put ainsi être administrée selon le protocole rapide également, sans problème de tolérance.

3.3.4 Perfusions rapides « hors-protocole »

Deux patients ont reçu des perfusions rapides sur avis favorable du prescripteur malgré des réactions à la perfusion précédente.

Une patiente de 15 ans traitée pour lymphome à cellules B a pu bénéficier d'une perfusion rapide dès sa 2^{ème} dose malgré un épisode de céphalées de faible gravité

imputé au rituximab lors de la 1^{ère} dose. De même, un patient de 2 ans traité pour lymphoprolifération liée à l'EBV a reçu une perfusion rapide pour sa seconde dose malgré une sensation de chaleur de courte durée lors de sa 1^{ère} perfusion. Aucun de ces 2 patients n'a présenté de réaction aux perfusions rapides.

L'assistant de recherche a effectué 4 appels téléphoniques pour suggérer une perfusion rapide ou obtenir des justifications de prescriptions de perfusions lentes. Il y a eu un retour de l'ensemble des prescripteurs, avec une application de perfusion rapide et trois justifications médicales de perfusions lentes.

3.3.5 Facteurs de risque

Nous avons recueilli les données sur des facteurs de risque potentiels tels qu'évoqués dans l'étude rétrospective. Le taux de lymphocytes avant une perfusion rapide était en moyenne de 1,7 G/L, avec une médiane à 1,0 G/L. Le taux maximum a été de 5,8 G/L avec une bonne tolérance de la perfusion.

Pour le taux de lactate déshydrogénase avant une perfusion rapide, nous avons observé une moyenne de 232 G/L avec une médiane à 188 G/L. Le taux maximum observé était de 497 G/L, mais chez un patient avec un taux lymphocytaire très faible (0,1 G/L), ce taux n'étant donc pas le reflet d'une charge tumorale élevée.

3.3.6 Prémédications

En termes de prémédications, 22 perfusions sur 84 ont été administrées sous couvert de corticoïdes, soit 26,2% (CI 95% : 17,2 – 36,9). Cette proportion était plus

faible pour les perfusions rapides puisque 7 de celles-ci se sont déroulées sous corticoïdes soit 18,9% (CI 95% : 8,0 – 35,2).

3.3.7 Moment d'application des perfusions rapides au cours d'un cycle

Onze patients ont pu recevoir leur perfusion rapide dès la 2^{ème} dose en raison d'une bonne tolérance de la première administration, cinq autres ont débuté à la 3^{ème} dose (pour cause de réaction à la 1^{ère} dose), et un dernier patient n'a pu en bénéficier que pour sa 4^{ème} dose suite à des réactions aux deux premières doses.

Ces données sont résumées dans la figure suivante :

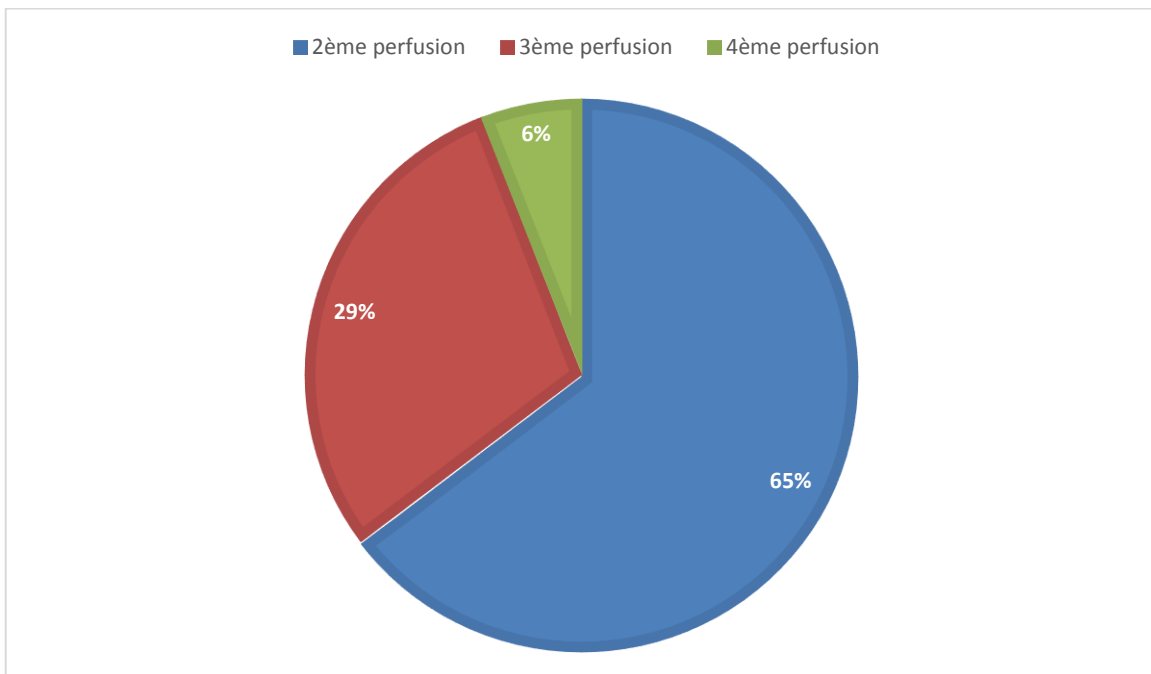


Figure VII : Répartition des premières perfusions rapides en fonction de la dose du cycle

3.3.8 Gains de temps de perfusion suite à la mise en place des perfusions rapides :

Les gains de temps par rapport à l'ancien protocole pour chaque patient ayant bénéficié des perfusions rapides sont résumés dans le tableau suivant :

Rapport-Gratuit.Com

Tableau 15 : Gain de temps pour chaque patient ayant bénéficié des perfusions rapides par rapport à l'ancien protocole

Patient	Poids (kg)	Dose reçue (mg)	Temps de perfusion selon l'ancien protocole (h et min)	N perfusions rapides reçues	Gain de temps total par cycle (h et min)
1	48	550	3h34	5	10h20
2	31	500	4h12	1	2h42
3	16.6	265	4h11	2	5h22
4	79.4	720	3h13	3	5h09
5	27	375	3h55	1	2h25
6	19	250	3h48	3	6h54
7	27	375	3h55	1	2h25
8	54	570	3h26	3	5h48
9	10	180	4h26	3	8h48
10	72	705	3h19	2	3h38
11	58	600	3h23	1	1h53
12	69	650	3h15	2	3h30
13	50	550	3h30	2	4h00
14	81	750	3h15	1	1h45
15	19	275	3h30	1	2h00
16	14.5	230	4h10	3	8h00
17	13.5	225	4h16	3	8h18
Gain de temps total sur la durée d'étude					82h57

Nous avons donc constaté une économie de temps de perfusion de 3 heures et 28 minutes par semaine pour le personnel soignant, avec en moyenne 3 à 4 perfusions de rituximab par semaine.

3.3.9 Raisons d'exclusion aux perfusions rapides :

Huit patients inclus dans l'étude n'ont pas pu bénéficier du protocole de perfusions rapides, les caractéristiques démographiques, la tolérance au rituximab, et les raisons d'exclusion aux perfusions rapides sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Tableau 16 : Description de la population non éligible aux perfusions rapides, et critères d'exclusion

Sexe	Age (ans)	SC	Maladie sous-jacente	Dosage (mg/m ²)	N doses	Réaction à la perfusion	Grade	Raison d'exclusion
M	17	1,6	Syndrome des antiphospholipides	500	2	NON	NA	Une seule voie d'abord veineux, important volume à administrer
F	17	2,2	Purpura thrombotique thrombocytopénique	375	3	OUI 3 ^{ème} perf	3	Nombreuses réactions au rituximab par le passé
M	16	1,6	Encéphalopathie auto-immune	375	4	NON	NA	Nombreuses convulsions, notamment lors de la 1 ^{ère} perfusion
F	4	0,5	Lymphoprolifération liée à l'EBV	375	4	NON	NA	Patiente cliniquement instable, risque de lyse tumorale
M	5	0,7	Syndrome opsomyoclonique suite à neuroblastome	375	4	OUI 1 ^{ère} perf	1	Réaction à la 1 ^{ère} perfusion, attitude prudente recommandée par les immunologues
F	0,6	0,3	Immunomodulation maladie de Pompe	230	4	OUI 1 ^{ère} perf	1	Patiente jeune, multiples comorbidités, réaction à la 1 ^{ère} perfusion
M	17	1,2	Anémie hémolytique auto-immune	750	1	NON	NA	Dose unique
F	16	1,9	PTI	375	1	NON	NA	Dose unique

Seulement deux exclusions pour doses uniques, et 6 exclusions sur raisons médicales. Les raisons d'exclusion pouvaient dépendre de la tolérance à la première perfusion, ou bien de l'état clinique du patient.

3.4 Discussion

3.4.1 Tolérance des perfusions rapides en pédiatrie

Nous avons observé un taux de réactions imputables au rituximab de 2,7% pour les perfusions rapides. Aucune réaction de grade II ou supérieur n'a été constatée. Ces perfusions n'ont été administrées qu'à une population sélectionnée pour sa bonne tolérance au traitement, nous pouvons par conséquent imaginer qu'il serait supérieur si les perfusions rapides étaient appliquées dans une plus large mesure. Cela laisserait présumer d'une moins bonne tolérance que l'ancien protocole (2,7% de réactions à la perfusion hors 1^{ère} administration) bien que les populations ne soient pas comparables. Cependant, cette unique réaction observée était une hypotension chez un patient ayant reçu de l'amlodipine le matin de la perfusion alors qu'il était demandé d'arrêter les anti-hypertenseurs le jour de l'administration, elle reste donc discutable, et une étude à plus large échelle est nécessaire pour vérifier le taux de réactions aux perfusions rapides dans une population pédiatrique hétérogène.

Contrairement à une majorité d'études chez l'adulte, nous n'avons pas utilisé de corticoïdes en prémédication de manière standard, cela n'apparaît pas nécessaire de manière globale. Les corticoïdes peuvent représenter une sécurité supplémentaire en cas de volonté d'appliquer la perfusion rapide chez un patient avec des taux de lymphocytes jugés élevés ou ayant présenté une réaction de grade I ou II à la perfusion précédente.

3.4.2 Gains de temps de perfusion

Le temps gagné pour les équipes soignantes représentait 3h28 par semaine, mais aussi une réduction de travail difficilement mesurable en termes de suivi de perfusion (augmentation des débits, prise de signes vitaux). Diverses études rappellent le lien entre la surcharge de travail pour le personnel infirmier et la morbidité/mortalité pour les patients, ou le risque d'erreurs médicamenteuses [91 – 93]. Dans ce contexte, cette réduction des temps de perfusion tout en maintenant la sécurité du traitement permettrait un impact bénéfique pour le confort des équipes soignantes.

Le gain de temps était particulièrement notable pour les patients éligibles au protocole dès leur 2^{ème} perfusion, ceux-ci représentaient 64% des patients traités par rituximab sur la période d'étude. Les patients recevant ce traitement sont atteints de maladies auto-immunes réfractaires ou d'affections oncologiques graves, ils passent un temps considérable à l'hôpital. Certains viennent de régions particulièrement éloignées du Québec, et par conséquent cette réduction des temps d'hospitalisation pour recevoir un traitement administré une fois par semaine sur quatre semaines constitue une amélioration importante pour leur confort tout en maintenant la sécurité des soins liés à ce produit.

De plus, l'augmentation du nombre de patients traités par rituximab au CHU Ste-Justine se confirme, puisqu'en 6 mois d'étude (de novembre 2012 à début mai 2013) nous avons traité 25 patients, et que les chiffres de l'année 2012 (année record) ont atteint 46 patients. La pertinence d'un protocole de perfusions rapides dans cette institution semble donc s'affirmer.

3.4.3 Forces et faiblesses de l'étude

Le changement de pratiques, soutenu par une information exhaustive et facilité par la présence d'un assistant de recherche dédié à ce projet, a pu s'opérer de manière efficace, puisque seulement 4 rappels ont été émis pour passer des patients au protocole rapide, ou justifier le maintien d'une perfusion lente. Le nouveau protocole a été bien accueilli et intégré par les équipes soignantes et les patients des diverses spécialités concernées. Pour le personnel infirmier, ce nouveau protocole présentait une plus grande facilité d'administration, avec moins de calculs à effectuer, et un seul changement de débit à appliquer sur l'ensemble de la perfusion, ce qui minimisait le risque d'erreurs.

En comparaison avec ce qui est pratiqué dans certaines études chez l'adulte sur le protocole d'administration sur 90 minutes, où seuls les patients présentant des réactions à la perfusion de grade III ou plus sont exclus [66, 70, 71], nous avons été particulièrement conservateurs en excluant des administrations rapides des patients présentant des réactions de grade I ou II à la perfusion précédente, en raison de l'absence de recul sur ce protocole dans une population pédiatrique. Deux patients ont reçu les perfusions rapides malgré une réaction de grade I (céphalées et hypotension) à la perfusion précédente. Ils ont très bien toléré les perfusions rapides. Il est probable que les perfusions rapides soient applicables dès la 2^{ème} perfusion chez les patients ayant présenté des réactions de grade I ou II à la première perfusion, cependant notre étude ne porte que sur 17 patients et une réévaluation du protocole après au moins un an de mise en place semble nécessaire avant de faire évoluer la pratique en ce sens.

La sélection des patients, ainsi que la grande hétérogénéité dans la population traitée ne permettent pas de comparaison avec la tolérance observée avant le changement de pratiques.

La sensibilisation des équipes soignantes autour du changement de pratiques a pu créer un biais dans la détection des réactions à la perfusion dont l'impact ne se serait pas estompé sur une période d'évaluation aussi courte.

Une autre faiblesse de l'étude est l'absence d'un algorithme décisionnel portant sur la clinique des patients. Le choix d'appliquer une perfusion rapide ou non était laissé à l'appréciation des prescripteurs du centre expérimentés dans l'utilisation du rituximab.

Ce changement de pratiques s'est fait de manière tout à fait fluide au sein de l'établissement, cependant sa mise en place a demandé une implication importante en termes d'information aux personnels concernés ainsi que dans le suivi au sein des services de soin. Le système d'ordonnances pré-rédigées et de prescription informatisée a facilité ce suivi. Sans ces outils et une personne dédiée au projet, ce type de mise en place peut s'avérer plus difficile et générer des risques supplémentaires. Il est notamment primordial de rappeler la contre-indication de ce protocole lors d'une première administration de rituximab.

3.4.4 Exclusions du protocole

Une minorité de patients (8% dans notre cohorte) ne recevant qu'une injection unique de rituximab étaient par définition inéligibles au protocole.

Ce protocole restait applicable à une majorité de patients recevant du rituximab, malgré la limite de ne le prescrire qu'à compter d'une première perfusion bien tolérée, et chez des patients en relativement bonne condition clinique. Ainsi, nous n'avons constaté que 6 exclusions sur raisons médicales. Ce taux d'exclusion pourrait être amené à diminuer, la nouveauté de ce protocole ayant pu créer un excès de prudence de la part des prescripteurs pour son application.

La dose administrée ne constituait pas un critère d'exclusion, puisqu'elle n'apparaissait pas corrélée avec le risque de réaction à la perfusion d'après notre étude rétrospective et les données chez l'adulte [90]. Cependant un patient a dû être exclu car le volume à administrer était important et il n'avait qu'une voie d'abord vasculaire que les soignants souhaitaient épargner.

Les taux de lymphocytes, que nous avons identifiés comme plus élevés chez les patients réagissant au rituximab dans l'étude rétrospective, étaient relativement faibles dans cette cohorte de 25 patients. La FDA a récemment approuvé le protocole de perfusion du rituximab sur 90 minutes chez l'adulte pour les patients atteints de lymphome non-hodgkinien ayant bien toléré une première perfusion [89]. Ils contre-indiquent son utilisation chez des patients avec des taux de lymphocytes supérieurs à 5 G/L. Deux de nos patients ont reçu des perfusions rapides avec des taux à 5,7 et 5,8 G/L avec une bonne tolérance. La prudence doit rester de mise pour des taux jugés élevés, et une perfusion rapide n'est pas indiquée.

Sur la base de cette étude descriptive, il apparaît donc difficile d'anticiper quels patients seront amenés à recevoir les perfusions rapides ou non, et d'établir un algorithme décisionnel d'application du protocole. Une décision au cas par cas et perfusion par perfusion doit rester la règle en vigueur. Le rituximab doit être prescrit par des médecins expérimentés ayant l'habitude de ce produit.

Conclusions générales et perspectives

Au terme de ce travail, nous avons réussi à démontrer la possibilité d'appliquer un protocole de perfusions rapides de rituximab largement éprouvé chez l'adulte à une population pédiatrique hétérogène. C'est à notre connaissance la première étude s'intéressant à la tolérance des perfusions rapides de rituximab dans une population pédiatrique en termes de réactions à la perfusion.

Une première évaluation à 6 mois semble rassurante sur le plan de la sécurité de ce protocole de perfusion sur 90 minutes à condition de respecter une sélection des patients sur la base de leur tolérance à la perfusion précédente, de leur état clinique, et de leur numération lymphocytaire. Ce protocole ne doit en aucun cas être appliqué dès la première perfusion, celle-ci étant grande pourvoyeuse de réactions à la perfusion. Cette prescription doit être réservée à des médecins expérimentés dans l'utilisation de cet anticorps.

Ce protocole d'administration rapide paraît à même de répondre à l'utilisation croissante qui est faite du rituximab en pédiatrie, dans des pathologies de plus en plus variées, notamment les maladies auto-immunes réfractaires.

Il offre la possibilité d'alléger les programmes d'hospitalisation de jour, de diminuer la charge pesant sur les équipes soignantes, et par là-même de réduire le risque d'erreurs commises par celles-ci. Il soulage également les patients en diminuant des durées d'hospitalisation déjà largement pesantes.

Cependant, cette étude à 6 mois n'est pas suffisante pour démontrer de manière définitive la sécurité des perfusions sur 90 minutes de rituximab chez l'enfant.

Une étude randomisée contrôlée pourrait permettre d'affirmer la sécurité de ce protocole d'administration chez l'enfant, avant d'envisager d'implanter celui-ci de manière officielle comme la FDA l'a récemment fait chez l'adulte. Elle permettrait

également d'affiner la quantification des gains en termes de temps de perfusion d'un tel protocole, et les retombées financières pour l'établissement et les patients. Enfin, elle devrait permettre d'établir un algorithme décisionnel d'application ou non du protocole en fonction des caractéristiques cliniques et biologiques du patient.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Sibilis J et Sordet C. Le rituximab : une biothérapie originale dans les maladies auto-immunes. Encyclopédie Orphanet. Avril 2004.
<http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-rituximab.pdf> consulté le 01/08/2012.
- [2] Press OW, Appelbaum F, Ledbetter JA *et al.* Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human B cell lymphomas. *Blood* 1987 Feb;69(2):584-91.
- [3] Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* (2003) 22, 7359-7368
- [4] Sylvie Gisselbrecht, Axel Kahn. Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2007. Chapitre 2 : Anticorps monoclonaux : une révolution en marche, l'exemple du rituximab. p. 18-42.
- [5] Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant.* 2006 May;6(5 Pt 1):859-66.
- [6] Fakhouri F, Guerraoui H, Knebelmann B *et al.* Actualités Néphrologiques Jean Hamburger : Hôpital Necker 2004. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2004. Le rituximab dans les maladies auto-immunes : un nouvel espoir ? p. 89-105.
- [7] Weiner GJ. Rituximab : mechanism of action. *Semin Hematol* 2010 Apr;47(2):115-23
- [8] Dalle S, Dumontet C. Rituximab : mode d'action et de résistance. *Bull Cancer* 2007 ; 94 (2) : 198-20.
- [9] Moreland LW. B-cell targeted therapies : clinical trials update. Medscape education <http://www.medscape.org/viewarticle/523554> consulté le 01-11-2012
- [10] Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK *et al.* Phase I clinical trials using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994 Oct; 15;84:2457-66
- [11] Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol* 2003 Apr;14(4):520-35.

- [12] Levêque D. Propriétés pharmacocinétiques des anticorps monoclonaux. J Pharm Clin 2002 ; 21 : 271-7
- [13] Rodriguez J, Gutierrez A. Pharmacokinetic properties of rituximab. Rev Recent Clin Trials 2008 Jan;3(1):22-30.
- [14] Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA *et al.* Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 1998 Sep;9(9):995-1001.
- [15] Résumé des caractéristiques du produit. Rectificatif AMM européenne 25/05/2012 - Recommandations Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) – European Medicines Agency (EMA) – Haute Autorité de Santé (HAS). Site web de l'Agence Européenne du Médicament. www.ema.europa.eu consulté le 12 septembre 2012.
- [16] Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-fra.php>, consulté le 12 septembre 2012.
- [17] ANSM. Référentiels de bon usage – Médicaments anticancéreux – Mabthera 100 et 500 mg. <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/Medicaments-anticancereux/Tableau-medicaments-anticancereux/MABTHERA-100-et-500-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion> consulté le 12 septembre 2012.
- [18] Attias D, Weitzman S. The efficacy of rituximab in high-grade pediatric B-cell lymphoma/leukemia: a review of available evidence. Curr Opin Pediatr. 2008 Feb;20(1):17-22
- [19] Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H *et al.* A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2009 Feb;52(2):177-81
- [20] Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2006 Jan 12;354(2):166-78.

- [21] Anoop P, Sankpal S, Stiller C *et al.* Outcome of childhood relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012 Oct;53(10):1882-8
- [22] Donaldson SS. Pediatric Hodgkin's disease--up, up, and beyond. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Sep 1;54(1):1-8.
- [23] Giulino LB, Bussel JB, Neufeld EJ *et al.* Treatment with rituximab in benign and malignant hematologic disorders in children. *J Pediatr*. 2007 Apr;150(4):338-44, 344.e1.
- [24] Gallego S, Llord A, Gros L, *et al.* Post-transplant lymphoproliferative disorders in children: the role of chemotherapy in the era of rituximab. *Pediatr Transplant*. 2010 Feb;14(1):61-6
- [25] Quartier P, Brethon B, Philippet P *et al.* Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet*. 2001 Nov 3;358(9292):1511-3
- [26] Zecca M, Nobili B, Ramenghi U *et al.* Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood*. 2003 May 15;101(10):3857-61
- [27] Wang J, Wiley JM, Luddy R *et al.* Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr*. 2005 Feb;146(2):217-21
- [28] Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD *et al.* Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006 Apr 1;107(7):2639-42
- [29] Mueller BU, Bennett CM, Feldman HA *et al.* One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Feb;52(2):259-62
- [30] Taube T, Schmid H, Reinhard H *et al.* Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Haematologica*. 2005 Feb;90(2):281-3.

- [31] Provan D, Stasi R, Newland AC *et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168-86
- [32] Franchini M, Zaffanello M, Veneri D *et al.* Rituximab for the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and hemophilia with inhibitors. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Jul;49(1):6-10
- [33] Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2011 Jul;9 Suppl 1:226-35
- [34] Eleftheriou D, Melo M, Marks SD *et al.* Biologic therapy in primary systemic vasculitis of the young. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Aug;48(8):978-86
- [35] Borker A, Choudhary N. Rituximab. *Indian Pediatr*. 2011 Aug;48(8):627-32
- [36] Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM *et al.* Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011 Sep;30(9):1163-72
- [37] Polido-Pereira J, Ferreira D, Rodrigues AM *et al.* Rituximab use in pediatric autoimmune diseases: four case reports. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Sep;1173:712-20
- [38] Kumar S, Benseler SM, Kirby-Allen M *et al.* B-cell depletion for autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):e159-63
- [39] Obioma Nwobi, Carolyn L. Abitbol, Jayanthi Chandar *et al.* Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*. 2008 March; 23(3): 413–419
- [40] Willems M, Haddad E, Niaudet P *et al.* Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 2006 May;148(5):623-627
- [41] Tullus K. New developments in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*. 2012 May;27(5):727-32
- [42] D'Amico A, Catteruccia M, De Benedetti F *et al.* Rituximab in a childhood-onset idiopathic refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 May;16(3):301-3

- [43] Benedetti L, Briani C, Franciotta D *et al.* Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a report of 13 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Mar;82(3):306-8
- [44] Koul R, Al Futaisi A, Abdwani R. Rituximab in severe seronegative juvenile *myasthenia gravis*: review of the literature. *Pediatr Neurol*. 2012 Sep;47(3):209-12
- [45] Chiu YE, Co DO. Juvenile dermatomyositis: immunopathogenesis, role of myositis-specific autoantibodies, and review of rituximab use. *Pediatr Dermatol*. 2011 Jul-Aug;28(4):357-67
- [46] Iijima K. Rituximab for childhood refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Int*. 2011 Oct;53(5):617-21
- [47] Product Information: Rituxan intravenous injection, rituximab intravenous injection. Biogen Idec Inc. and Genentech USA, Inc., South San Francisco, CA, 2012
- [48] Aronson JK. Meyler's side effects of drugs : the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15^{ème} édition. Volume 5. Editions Elsevier : Grande-Bretagne, 2006; p3069-3071.
- [49] Micromedex 2.0. Rituximab Drugdex® Evaluations. http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/CS/6004B6/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELD/DSYNC/0A6719/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=1862&contentSetId=31&title=Rituximab&servicesTitle=Rituximab&topicId=cautionsSection&subtopicId=adverseReactionsSection , consulté le 22-01-2013.
- [50] Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev*. 2005 Oct;31(6):456-73
- [51] Goto S, Goto H, Tanoshima R *et al.* Serum sickness with an elevated level of human anti-chimeric antibody following treatment with rituximab in a child with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2009 Apr;89(3):305-9.
- [52] Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007 May;12(5):601-9.

- [53] Tremblay ME, Closon A, Lavoie A *et al.* Réaction anaphylactoïde au rituximab. *Pharmactuel* 2010; 43(4) : 250-255
- [54] O'Brien ME, Souberbielle BE. Allergic reactions to cytotoxic drugs--an update. *Ann Oncol.* 1992 Sep;3(8):605-10.
- [55] Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs.* 2010 Apr;14(2):E10-21
- [56] Kang SP, Saif MW. Infusion-related and hypersensitivity reactions of monoclonal antibodies used to treat colorectal cancer--identification, prevention, and management. *J Support Oncol.* 2007 Oct;5(9):451-7.
- [57] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 published June 14, 2010, National Cancer Institute, Oxford.
- [58] Winkler U, Jensen M, Manzke O, *et al.* Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood.* 1999 Oct 1;94(7):2217-24
- [59] Bienvenu J, Chvetzoff R, Salles G *et al.* Tumor necrosis factor alpha release is a major biological event associated with rituximab treatment. *Hematol J.* 2001;2(6):378-84
- [60] Byrd JC, Waselenko JK, Maneatis TJ *et al.* Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J Clin Oncol.* 1999 Mar;17(3):791-5
- [61] Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? *Blood.* 1994 Mar 1;83(5):1165-73.
- [62] Stabilis 4.0. Monographie rituximab.
<http://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=280&IdOnglet=StabSol#nfosSupp> , consulté le 27-01-2013
- [63] Byrd JC, Murphy T, Howard RS *et al.* Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol.* 2001 Apr 15;19(8):2153-64.

- [64] Atmar J. Review of the safety and feasibility of rapid infusion of rituximab. *J Oncol Pract.* 2010 Mar;6(2):91-3.
- [65] Provencio M, Cerdeira S, Bonilla F *et al.* Rapid-infusion rituximab in lymphoma treatment. *Ann Oncol.* 2006 Jun;17(6):1027-8
- [66] Siano M, Lerch E, Negretti L, *et al.* A phase I-II study to determine the maximum tolerated infusion rate of rituximab with special emphasis on monitoring the effect of rituximab on cardiac function. *Clin Cancer Res.* 2008 Dec 1;14(23):7935-9
- [67] Tuthill M, Crook T, Corbet T, *et al.* Rapid infusion of rituximab over 60 min. *Eur J Haematol.* 2009 Apr;82(4):322-5. Epub 2009 Jan 29
- [68] Chiang J, Chan A, Shih V, *et al.* A prospective study to evaluate the feasibility and economic benefits of rapid infusion rituximab at an Asian cancer center. *Int J Hematol.* 2010 Jun;91(5):826-30.
- [69] Al Zahrani A, Ibrahim N, Al Eid A. Rapid infusion rituximab changing practice for patient care. *J Oncol Pharm Pract.* 2009 Sep;15(3):183-6.
- [70] Lang D, Prouse J, Barry F, *et al.* Evaluation of the safety and feasibility of rapid rituximab infusion. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2012 Mar;8(1):71-5.
- [71] Salar A, Casao D, Cervera M *et al.* Rapid infusion of rituximab with or without steroid-containing chemotherapy : 1-yr experience in a single institution. *Eur J Haematol.* 2006 Oct;77(4):338-40.
- [72] El-Agnaf MR, McCoy C, Ong YL, *et al.* Infusion of rituximab over 90 minutes on an out-patient basis is safe and improves resource utilization. *Leuk Lymphoma.* 2007 Sep;48(9):1875-7
- [73] Atay S, Barista I, Gundogdu F *et al.* Rapid-infusion rituximab in lymphoma treatment: 2-year experience in a single institution. *J Oncol Pract.* 2012 May;8(3):141-3
- [74] Sehn LH, Donaldson J, Filewich A, *et al.* Rapid infusion rituximab in combination with corticosteroid-containing chemotherapy or as maintenance therapy is well tolerated and can safely be delivered in the community setting. *Blood.* 2007 May 15;109(10):4171-3

- [75] Larsen JL, Jacobsen S. Rapid infusion with rituximab: short term safety in systemic autoimmune diseases. *Rheumatol Int.* 2013 Feb;33(2):529-33
- [76] Aurrant-Schleinitz T, Gravis G, Vittot M *et al.* « One hour » rituximab infusion is safe and improves patient care and outpatient unit management. *Blood* 2005; 106 : Abstract 4759
- [77] Ghielmini M, Negretti L, Lerch E, *et al.* Infusion speed-escalation trial to give full dose rituximab in one hour without steroid pre-medication. *Blood* 106 (abstr 2451), 2005
- [78] Milone J, Prates V, Zoppegno L *et al.* Rapid infusion of rituximab (RIR) is well tolerated and can safely be delivered in patients with lymphoproliferative diseases. *Blood* 2007; 110 : 4503
- [79] Corey P, Go R, Schaper A. A nurse can safely deliver rituximab over 90 minutes. *Oncology Nursing Society 32nd Annual Congress, April 24-27, 2007, Las Vegas, NV. Oncology Nursing Forum* 2007; 34 : 493
- [80] Brice P, Franchi-Rezqui P, Derni C, *et al.* Rituximab rapid infusion (90 minutes) is feasible after the first dose in an outpatient setting, a single center prospective study of 80 courses. *Haematologica* 2007; 92 (Suppl. 2) : 225
- [81] Peinert S, Moloney M, Prince HM *et al.* Rapid infusion of rituximab is well tolerated and enables more efficient use of haematology day ward resources. *Haematologica* 2009; 92 (suppl. 2) : 172
- [82] Ramadan K, McCoy C, Ong YL, *et al.* Rapid infusion of rituximab over 90 minutes from second infusion onwards on an outpatient basis is safe and improves resources utilization. *Haematologica* 2007; 92 : 0938
- [83] Soria B, Olave MT, Rubio-Escuin R *et al.* Results of maintenance therapy with rituximab in follicular non Hodgkin lymphoma. *Annual Meeting of the European Haematology Association, Copenhagen, Denmark, 2008*
- [84] Wenger M, De Marco E, Vitolo U *et al.* Rituximab maintenance therapy can be safely administered *via* a rapid infusion protocol : results of the maxima study. *Haematologica* 2008; 93 : 0272
- [85] Gibbs S, Pout G, Wimperis J. Rapid infusion of rituximab is as effective and safe as conventional infusion regimes in the treatment of diffuse large B cell

- lymphoma : a 2 year prospective study. *Haematologica* 2007; 92 (suppl 2; abstr 0708)
- [86] Faraawi R, Brown M, Pope J, *et al.* Rituximab rapid infusion : from research to practice. *New Evidence : Perspectives in Oncology* [en ligne] http://www.newevidence.com/oncology/entries/Rituximab_Rapid_Infusion_From_Research/ , consulté le 02/03/2013
- [87] Lang DS, Hagger C, Pearson A. Safety of rapid rituximab infusion in adult cancer patients: a systematic review. *Int J Nurs Pract.* 2011 Aug;17(4):357-69
- [88] Prytuła A, Iijima K, Kamei K, *et al.* Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010 Mar;25(3):461-8.
- [89] US Food and Drug Administration – FDA. Label and approval history – Rituxan. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2012/103705Orig1s5367,s5388ltr.pdf , consulté le 05/11/2012.
- [90] Onrust SV, Lamb HM, Balfour JA. Rituximab. *Drugs.* 1999 Jul;58(1):79-88; discussion 89-90
- [91] Needleman J, Buerhaus P. Nurse staffing and patient safety: current knowledge and implications for action. *Int J Qual Health Care.* 2003 Aug;15(4):275-7.
- [92] Trinkoff AM, Johantgen M, Storr CL, *et al.* Nurses' work schedule characteristics, nurse staffing, and patient mortality. *Nurs Res.* 2011 Jan-Feb;60(1):1-8
- [93] Olds DM, Clarke SP. The effect of work hours on adverse events and errors in health care. *J Safety Res.* 2010 Apr;41(2):153-62.

ANNEXES

Annexe I : Classification de la gravité des réactions à la perfusion selon la National Cancer Institute : Common Terminology Criteria for Adverse Events
Version 4.03 publiée le 14 juin 2010.

Annexe II : Feuille d'ordonnance pré-rédigée pour la perfusion lente du rituximab.

Annexe III : Feuille d'ordonnance pré-rédigée pour la perfusion rapide du rituximab post-changement de pratiques.

ANNEXE I : Classification de la gravité des réactions à la perfusion selon la National Cancer Institute : Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03
publiée le 14 juin 2010.

General disorders and administration site conditions					
Adverse effect	Grade				
	1	2	3	4	5
Infusion related reaction	Mild transient reaction; infusion interruption not indicated; intervention not indicated	Therapy or infusion interruption indicated but responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, NSAIDS, narcotics, IV fluids); prophylactic medications indicated for <= 24hrs	Prolonged (e.g. not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Definition : A disorder characterized by adverse reaction to the infusion of pharmacological or biological substances.

ANNEXE II : Feuille d'ordonnance pré-rédigée pour la perfusion lente du rituximab

CHU SAINTE-JUSTINE

3175, Côte Ste-Catherine, Montréal, Qué. H3T 1C5

Tél. : 514-345-4000



ORDONNANCES MÉDICALES

Aucune allergie connue (à cocher obligatoirement si applicable) : []

Allergies : _____

Intolérances : _____

Poids (kg) : _____ Taille (cm) : _____ Surf. corp. (m²) : _____

Âge gestationnel (sem) : _____ Poids à la naissance (kg) : _____

Feuille d'ordonnance pré-rédigée (FOPR) D'HÉMATO-ONCOLOGIE
FOPRHO – 964 – Rituximab en perfusion lente (1 de 2)

Espace
infirmier

****UTILISER CETTE FOPR POUR LA PREMIÈRE DOSE OU SI PERFUSIONS ANTÉRIEURES MAL TOLÉRÉES****

SOINS INFIRMIERS

Poids : _____ kg Taille : _____ cm M² : _____

Signes vitaux pré-rituximab, aux 15 min x 2, aux 30 min x 2, puis aux heures durant perfusion et 1 heure post-perfusion.

Administrer en présence d'un médecin sur l'unité durant la première demi-heure, et disponible en urgence par la suite.

ATTENTION : Interrompre tout médicament anti-hypertenseur, 12 heures avant l'administration du rituximab et reprendre par la suite.

ATTENTION : Ne pas administrer le rituximab si évidence de réactivation d'hépatite B.

LABORATOIRES

FSC, urée, créatinine avant chaque traitement

Bilan ionique avec calcium, phosphore, magnésium avant chaque traitement

Dosage d'immunoglobulines avant le début du traitement et aux 3 mois x 3 après la fin du traitement

Populations lymphocytaires (incluant CD19 et CD20) avant la 1^{re} et la 2^e perfusion puis aux 3 mois x 3

Sérologie hépatite B (anti-HBs, HBsAg, et anti-HBc (IgG)) : Avant la 1^{re} perfusion et obtenir les résultats avant de commencer le traitement. Répéter à chaque mois ad 4 mois post-arrêt de traitement puis à 6 et 12 mois post-traitement.

Si anti-HBc positif ou HBsAg positif : PCR hépatite B et consultations en Hépatologie et Infectiologie

Relevé et télécopié à la pharmacie
par :

Signature du médecin/professionnel autorisé à prescrire et No de permis

Date et heure

Date : Heure :

Ces ordonnances ne peuvent être exécutées qu'au département de pharmacie du CHU Ste-Justine.
La présence de carrés (D) indique un choix à cocher obligatoirement lorsqu'applicable.

FOPRHO-964 (Disponible sur INTRANET pharmacie/FOPR/hémato-oncologie)
Médecins responsables : Henrique Bittencourt, Elie Haddad
Pharmacien responsable : Roxane Therrien

Date/heure : 20121017-1530
Programme clientèle : Pédiatrie spécialisée (Hémato-oncologie)





ORDONNANCES MÉDICALES

Aucune allergie connue (à cocher obligatoirement si applicable) : []
Allergies : _____
Intolérances : _____
Poids (kg) : _____ Taille (cm) : _____ Surf. corp. (m²) : _____
Âge gestationnel (sem) : _____ Poids à la naissance (kg) : _____

Feuille d'ordonnance pré-rédigée (FOPR) D'HÉMATO-ONCOLOGIE
FOPRHO – 964 – Rituximab en perfusion lente (2 de 2)

Espace infirmier	TRAITEMENT Soluté NaCl 0,9 % à _____ mL/h (TVO) (cesser pendant l'administration de rituximab) <u>Pré-médication avant rituximab</u> Acétaminophène _____ mg (10 mg/kg/dose, max 650 mg/dose) PO une dose avant rituximab et chaque 4 heures PRN pendant 24 heures Diphenhydramine _____ mg (1 mg/kg/dose, max 50 mg/dose) IV une dose avant rituximab et chaque 6 heures PRN pendant 24 heures N.B. L'utilisation de corticostéroïdes est réservée pour traiter une réaction allergique seulement. <u>Médicaments au chevet pendant chaque perfusion de rituximab</u> Diphenhydramine _____ mg (1 mg/kg/dose, max 50 mg/dose) IV Hydrocortisone _____ mg (4 mg/kg/dose, max 250 mg/dose) IV Epinéphrine 1:1000 _____ mL (0,01 mL/kg/dose, max 0,5 mL/dose) sous-cutané Rituximab _____ mg (375 mg/m ² /dose ou _____ mg/m ² /dose) IV le : A _____ M _____ J _____ Le rituximab est dilué à 2 mg/mL dans NaCl 0,9 %. Cette préparation est effectuée à la pharmacie d'oncologie. Débuter la perfusion (2 mg/mL) à _____ mL/h (0,25 mL/kg/h, max 25 mL/h) pendant 1 heure. Si pas de réaction, augmenter de 0,25 mL/kg/h, max 25 mL/h à chaque 30 minutes jusqu'à un maximum de 200 mL/h . Si réaction, arrêter la perfusion et aviser médecin. Si la perfusion est redébutée, diminuer débit de 50% et augmenter selon tolérance.	
	Relevé et télécopié à la pharmacie par : Date : _____ Heure : _____	Signature du médecin/professionnel autorisé à prescrire et No de permis

Ces ordonnances ne peuvent être exécutées qu'au département de pharmacie du CHU Ste-Justine.
La présence de carrés (☐) indique un choix à cocher obligatoirement lorsqu'applicable.

FOPRHO-964 (Disponible sur INTRANET pharmacie/FOPR/hémato-oncologie)
Médecins responsables : Henrique Bittencourt, Elie Haddad
Pharmacien responsable : Roxane Therrien

Date/heure : 20121017-1530
Programme clientèle : Pédiatrie spécialisée (Hémato-oncologie)



ANNEXE III : Feuille d'ordonnance pré-rédigée pour le rituximab en perfusion rapide post-changement des pratiques

CHU SAINTE-JUSTINE

3175, Côte-Ste-Catherine, Montréal, Qué. H3T 1C5

Tél. : 514-345-4931



ORDONNANCES MÉDICALES

Aucune allergie connue (à cocher obligatoirement si applicable) : []

Allergies : _____

Intolérances : _____

Poids (kg) : _____ Taille (cm) : _____ Surf. corp. (m²) : _____

Âge gestationnel (sem) : _____ Poids à la naissance (kg) : _____

Feuille d'ordonnance pré-rédigée (FOPR) D'HÉMATO-ONCOLOGIE
FOPRHO – 963 – Rituximab en perfusion rapide (1 de 2)

Espace infirmier	<p style="text-align: center;">***UTILISER CETTE FOPR SI DOSE ANTÉRIEURE BIEN TOLÉRÉE ***</p> <p>PRÉ-REQUIS</p> <p><input type="checkbox"/> Le patient a bien toléré une perfusion lente de rituximab dans le mois précédent.</p> <p>SOINS INFIRMIERS</p> <p>Poids : _____ kg Taille : _____ cm M² : _____</p> <p>Signes vitaux pré-rituximab, aux 15 min x 2, aux 30 min x 2, puis aux 30 min durant perfusion et 1 heure post-perfusion.</p> <p>S'assurer de disponibilité sur appel d'un médecin pendant l'administration.</p> <p>ATTENTION : Interrompre tout médicament anti-hypertenseur, 12 heures avant l'administration du rituximab et reprendre par la suite.</p> <p>ATTENTION: Ne pas administrer le rituximab si évidence de réactivation d'hépatite B.</p> <p>LABORATOIRES</p> <p>FSC, urée, créatinine avant chaque traitement.</p> <p>Bilan ionique avec calcium, phosphore, magnésium avant chaque traitement</p> <p>Dosage d'immunoglobulines avant le début du traitement et aux 3 mois x 3 après la fin du traitement.</p> <p>Populations lymphocytaires (incluant CD19 et CD20) avant la 1^{re} et la 2^e perfusion puis aux 3 mois x 3.</p> <p>Sérologie hépatite B (anti-HBs, HBsAg, et anti-HBc (IgG)) : Avant la 1^{re} perfusion et obtenir les résultats avant de commencer le traitement. Répéter à chaque mois ad 4 mois post-arrêt de traitement puis à 6 et 12 mois post-traitement.</p> <p>Si anti-HBc positif ou HBsAg positif : PCR hépatite B et consultations en Hépatologie et Infectiologie.</p>	
Relevé et télécopié à la pharmacie par :	Signature du médecin/professionnel autorisé à prescrire et No de permis	Date et heure
Date : Heure :		

Ces ordonnances ne peuvent être exécutées qu'au département de pharmacie du CHU Ste-Justine. La présence de carrés (☐) indique un choix à cocher obligatoirement lorsqu'applicable.

FOPRHO-963 (Disponible sur INTRANET pharmacie/FOPR/hémato-oncologie)
 Médecins responsables : Henrique Bittencourt, Elie Haddad
 Pharmacien responsable : Roxane Therrien

Date/heure : 20121024-1530
 Programme clientèle : Pédiatrie spécialisée (Hémato-oncologie)





ORDONNANCES MÉDICALES

Aucune allergie connue (à cocher obligatoirement si applicable) : []

Allergies : _____

Intolérances : _____

Poids (kg) : _____ Taille (cm) : _____ Surf. corp. (m²) : _____

Âge gestationnel (sem) : _____ Poids à la naissance (kg) : _____

Feuille d'ordonnance pré-rédigée (FOPR) D'HÉMATO-ONCOLOGIE
FOPRHO – 963 – Rituximab en perfusion rapide (2 de 2)

Espace infirmier	<p>TRAITEMENT</p> <p>Soluté NaCl 0,9 % à _____ mL/heure (TVO) (cesser pendant l'administration de rituximab)</p> <p><u>Pré-médication avant rituximab</u> Acétaminophène _____ mg (10 mg/kg/dose, max 650 mg/dose) PO une dose avant rituximab et chaque 4 heures PRN pendant 24 heures</p> <p>Diphenhydramine _____ mg (1 mg/kg/dose, max 50 mg/dose) IV une dose avant rituximab et chaque 6 heures PRN pendant 24 heures</p> <p>N.B. L'utilisation de corticostéroïdes est réservée pour traiter une réaction allergique seulement.</p> <p><u>Médicaments au chevet pendant chaque perfusion de rituximab</u> Diphenhydramine _____ mg (1 mg/kg/dose, max 50 mg/dose) IV Hydrocortisone _____ mg (4 mg/kg/dose, max 250 mg/dose) IV Epinéphrine 1:1000 _____ mL (0,01 mL/kg/dose, max 0,5 mL/dose) sous-cutané</p> <p>Rituximab _____ mg (375 mg/m²/dose ou _____ mg/m²/dose) IV le : A _____ M _____ J _____</p> <p>Le rituximab est dilué à 2 mg/mL dans NaCl 0,9 %. Cette préparation est effectuée à la pharmacie d'oncologie.</p> <p>Administrer 20% de la dose soit _____ mg soit (+2) _____ mL en 30 minutes puis si pas de réaction</p> <p>Administrer 80% de la dose soit _____ mg soit (+2) _____ mL en 60 minutes</p> <p>Si réaction, arrêter la perfusion et aviser médecin.</p>	
Relevé et télécopié à la pharmacie par :	Signature du médecin/professionnel autorisé à prescrire et No de permis	Date et heure
Date : Heure :		

Ces ordonnances ne peuvent être exécutées qu'au département de pharmacie du CHU Ste-Justine. La présence de carrés (□) indique un choix à cocher obligatoirement lorsqu'applicable.

FOPRHO-963 (Disponible sur INTRANET pharmacie/FOPR/hémato-oncologie)
 Médecins responsables : Henrique Bittencourt, Elie Haddad
 Pharmacien responsable : Roxane Therrien

Date/heure : 20121024-1530
 Programme clientèle : Pédiatrie spécialisée (Hémato-oncologie)



CLEMENT LEGEAY

CHANGEMENT DE PRATIQUES AU CHU STE-JUSTINE (MONTREAL) : MISE EN PLACE DES PERFUSIONS RAPIDES DE RITUXIMAB

RÉSUMÉ

Le Centre Hospitalier Universitaire Ste-Justine est un hôpital mère-enfant de 550 lits à Montréal. Le rituximab y est utilisé de façon croissante dans diverses indications d'oncologie et d'immunologie. Les temps de perfusion de cet anticorps recommandés par le fabricant font peser une lourde contrainte sur les soignants et les patients. Pour y faire face, il a été décidé d'implanter les perfusions rapides de rituximab à Ste-Justine.

Nous avons procédé à une revue bibliographique des perfusions rapides de rituximab. Nous l'avons complétée par une étude rétrospective de l'utilisation du rituximab dans notre institution. Cette étude se penchait en particulier sur les réactions à la perfusion, effet indésirable redouté dans ce changement de pratiques. Soixante-huit patients ont été recrutés, et 43 réactions à la perfusion constatées chez 30 d'entre eux. Ces réactions étaient peu graves, et facilement prises en charge. Elles survenaient pour 88,4% d'entre elles lors d'une première dose.

Nous avons démontré la possibilité d'appliquer un protocole de perfusions rapides de rituximab chez une population pédiatrique, à l'image de ce qui se pratique chez l'adulte. Les perfusions suivantes, à compter d'une première perfusion tolérée, se déroulaient sur 90 minutes. Ce protocole s'est révélé applicable à une majorité de la population pédiatrique traitée par cet anticorps à Ste-Justine (68,0%). Le traitement de 17 patients pour un total de 37 perfusions rapides a montré une bonne tolérance, avec 2,7% de réactions à la perfusion. Ce changement de pratiques a permis des gains de temps substantiels dans notre centre tout en maintenant une utilisation sécuritaire du rituximab.

Mots-clés : rituximab, réactions à la perfusion, perfusions rapides, pédiatrie

CHANGE OF PRACTICE AT CHU STE-JUSTINE (MONTREAL) : IMPLEMENTING RAPID INFUSIONS OF RITUXIMAB IN A PEDIATRIC POPULATION

ABSTRACT

The University Hospital Ste-Justine is a 550 beds mother-children hospital in Montréal. Rituximab is prescribed in a growing number of indications in oncology and immunology in this hospital. The infusion rates recommended by the manufacturer for this antibody put a heavy strain on hospital resources and patient comfort. To answer this issue, it was decided to implement a rapid-infusion of rituximab protocol in Ste-Justine.

We reviewed the literature on rapid-infusion of rituximab. We completed this review with a retrospective study on the use of rituximab at Ste-Justine Hospital. We focused on infusion-related reactions, which is the main side-effect feared with that change of practice. Sixty-eight patients were recruited, 43 infusion-related reactions analyzed in 30 of them. These reactions were benign and easily manageable. They mainly occurred on first infusion (88,4%).

We proved the feasibility of implementing a rapid infusion protocol in a pediatric population. The subsequent infusions, after a well tolerated first infusion, were administered over 90 minutes. We could include a majority of patients in this protocol (68,0%). A total of 37 infusions administered to 17 patients showed a good tolerance, with 2.7% of infusion-related reactions. Substantial savings of time were made with that change of practice while maintaining security of use of rituximab.

Keywords : rituximab, infusion-related reactions, rapid-infusions, pediatrics