

RITUXIMAB

AVERTISSEMENT

Ce document a pour but d'uniformiser les pratiques concernant l'administration du rituximab par voie intraveineuse au sein de l'Unité d'oncologie-hématologie pédiatrique du CHUV (PONH et PONJ). La responsabilité du CHUV et des auteurs ne peut être engagée en cas d'utilisation de ce document en dehors du cadre prévu. Tout soin nécessite des connaissances appropriées et ne peut donc être exécuté que par du personnel qualifié. La forme et le contenu de ce document doivent faire l'objet d'amélioration continue dans les versions futures. Seule la version électronique fait foi.

CONTENU

Mécanisme d'action	2
Indications	3
Exigences pour démarrer l'administration de rituximab (feu vert, go chimio)	3
Administration et surveillances	3
Prémédication.....	3
Administration du rituximab	3
Surveillances lors de l'administration	6
Effets indésirables lors de l'administration	6
Traitements d'urgence en cas de réaction allergique/anaphylaxie au rituximab	7
Références	7
Historiques des révisions	8

			
Rédaction :	Validation :	Création :	Modification :
Dr. F. Ceppi / M. Fleury / A. Forestier	Dr. M. Diezi	02.05.2023	

MÉCANISME D'ACTION

Le rituximab (Mabthera®, Rixathon®) est un anticorps monoclonal chimérique qui reconnaît la molécule CD20, présente à la surface des cellules lymphomateuses ou des cellules leucémiques. Le CD20 est un marqueur spécifique des lymphocytes B ; il est exprimé par la plupart des lymphocytes B en dehors des cellules primitives de la lignée B et des plasmocytes. Il n'est pas exprimé sur les cellules souches hématopoïétiques, ni sur les lymphocytes pro-B, ni dans les plasmablastes ou les plasmocytes différenciés en phase terminale. Dans les hémopathies malignes à cellules B, le niveau d'expression du CD20 est extrêmement variable selon le néoplasme spécifique. Le CD20 n'est pas internalisé et il n'existe pas de forme soluble, ce qui en fait une cible parfaite pour un anticorps monoclonal thérapeutique. Le rôle du CD20 est encore mal connu, mais on considère qu'il agit principalement comme régulateur des flux de calcium. Il intervient aussi dans la transduction d'un signal au cours de l'activation et de la différenciation du lymphocyte B.

Le mécanisme d'action du rituximab est multiple (voir *Figure 1* ci-dessous) :

- Il induit l'apoptose par la voie mitochondriale (cytochrome C) en utilisant l'activation de la Caspase 3
- Il agit également par cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et permet une lyse immédiate des lymphocytes (cause possible de l'apparition d'effets indésirables immédiats après l'infusion)
- Il permet la destruction cellulaire par la cytotoxicité cellulaire anticorps dépendant (ADCC). Cette destruction se fait alors par l'intermédiaire des cellules tels les macrophages et les cellules NK.
- Il est probable que d'autres mécanismes interviennent aussi : inhibition de cellules cytotoxiques par fixation non spécifique sur les récepteurs FC et action prolongée sur les mécanismes d'activation de la cellule entraînant une anergie.

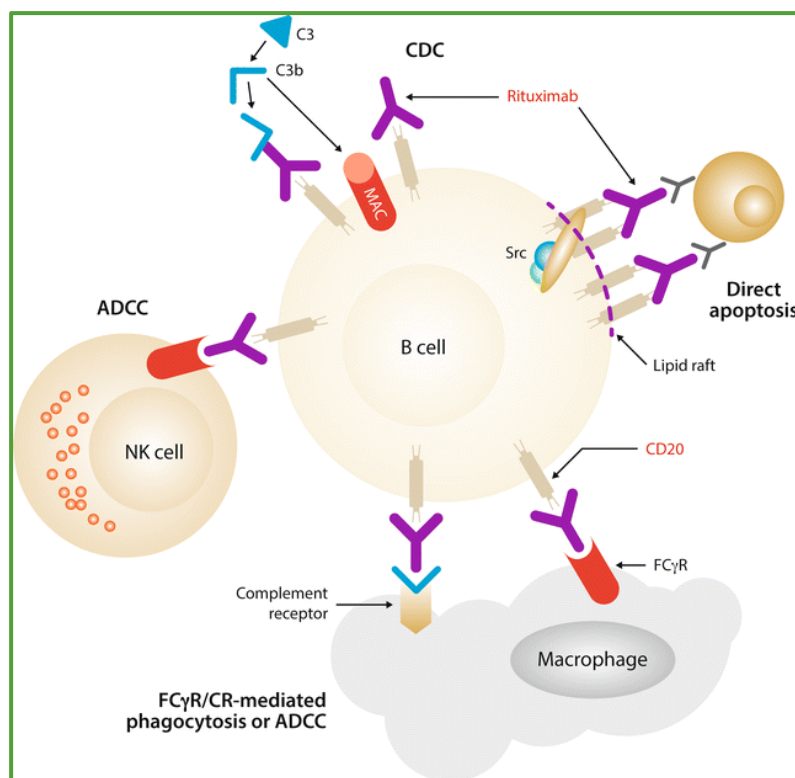


Figure 1 Mécanismes d'actions du rituximab

INDICATIONS ONCOLOGIQUES

Traitement de patients pédiatriques non prétraités (âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans) atteints de :

- Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B (LDGCB) CD20-positif
- Lymphome de Burkitt (LB)/leucémie de Burkitt (leucémie B mature – LB)
- Lymphome « Burkitt-like » (LB-like), à un Grade avancé, en association avec une chimiothérapie

INDICATIONS HEMATOLOGIQUES

Traitement de patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 mois à < 18 ans) atteints de :

- Anémie hémolytique auto-immune (AHA), primaire/secondaire
- Purpura thrombocytopénique idiopathique/immun (PTI) chronique/refractaire
- Syndrome de Evans, primaire/secondaire
- Dysimmunité complexe avec cytopénies (p.ex. Immunodéficience commune variable, CVID)
- Allo-immunisation avec impasse transfusionnelle

EXIGENCES POUR DÉMARRER L'ADMINISTRATION DE RITUXIMAB (FEU VERT, GO CHIMIO)

- Etat clinique adéquat et absence d'infection grave selon l'évaluation du clinicien
- Absence de fièvre
- Récupération hématologique : = ANC $\sim 0,5 \times 10^9/L$ (uniquement pour patients avec indications oncologiques)

ADMINISTRATION ET SURVEILLANCES

PRÉMÉDICATION

Une prémédication par paracétamol 10-15 mg/kg (= acétaminophène dans les protocoles d'étude) et par antihistaminique H1 (= diphenhydramine, lévocétirizine, clémastine ou équivalent) doit être administrée 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion de rituximab.

Dans les indication hématologiques, une co-médication par stéroïdes est possible et à discuter selon la situation clinique et l'indication.

ADMINISTRATION DU RITUXIMAB

L'administration du rituximab peut être effectuée sur une voie périphérique ou centrale. En cas d'extravasation, aucune conséquence clinique défavorable n'est attendue, une forme en administration sous-cutanée est administrée en routine chez l'adulte (aucune mesure à prendre, ne pas appliquer de froid/chaud, ne pas couvrir avec un pansement).

A noter : la première heure de perfusion, le débit ne change pas, le temps de laisser le médicament arriver auprès du patient (tubulure longue remplie de NaCl 0.9%).

Le rituximab est préalablement préparé par la pharmacie avec une tubulure courte type *z-connect* et requiert l'utilisation d'une tubulure de type « arbre à chimiothérapie » afin de permettre le rinçage final au NaCl. Lors du branchement au patient, au démarrage du traitement, la tubulure de l'arbre à chimiothérapie doit être purgée avec le rituximab et non avec du NaCl.

PRIMO-ADMINISTRATION OU RÉACTION À LA PERFUSION CONNUE :

Commencer la perfusion à un débit initial de 0,5 mg/kg/heure (maximum 50 mg/heure). En l'absence d'événements liés à la perfusion, augmenter le débit de perfusion de 0,5 mg/kg/heure toutes les 30 minutes jusqu'à un débit maximal de

400 mg/heure (voir Tableaux *Primo-administration ou sensibilité connue* ci-après). Si une hypersensibilité ou un événement lié à la perfusion se développe, la perfusion doit être ralentie ou interrompue. Si les symptômes disparaissent complètement, reprendre la perfusion à 50 % de la vitesse précédente selon ordre médical.

Administration du rituximab : attention, les concentrations contenues dans la poche sont variables (1 à 4 mg/ml)

Primo-administration ou sensibilité connue : Enfant de moins de 50kg			
Temps [min]	Débit désiré pour le Rituximab [mg/kg/h]	Calcul pour conversion vers le débit pour la pompe à partir de la concentration dans la poche [mg/mL]	Dose cumulative [mg/kg]
t0 (max 50 mg/h)	0.5	$0.5 \text{ mg/kg} \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	0
30'	0.5	$0.5 \text{ mg/kg} \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	0.25 mg/kg
60'	1	$1 \text{ mg/kg} \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	0.5 mg/kg
90'	1.5	$1.5 \text{ mg/kg} \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	1 mg/kg
120'	2	$2 \text{ mg/kg} \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	1.75 mg/kg
150'	2.5	$2.5 \text{ mg/kg} \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	2.75 mg/kg
180'	3	$3 \text{ mg/kg} \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	4 mg/kg
210'	3.5	$3.5 \text{ mg/kg} \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	5.5 mg/kg
240'	4	$4 \text{ mg/kg} \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	7.25 mg/kg
Débit maximal final de 400 mg/h			

Primo-administration ou sensibilité connue : Enfant dès 50kg			
Temps [min]	Débit désiré pour le rituximab [mg/h]	Calcul pour conversion vers le débit pour la pompe A partir de la concentration dans la poche en [mg/mL]	Dose cumulative [mg]
t0 (max 50mg/h)	50	$50 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	0
30'	50	$50 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	25
60'	100	$100 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	50
90'	150	$150 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	100
120'	200	$200 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	175
150'	250	$250 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	275
180'	300	$300 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	400
210'	350	$350 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	550
240'	400	$400 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	725
270'	400	$400 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	925
300'	400	$400 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	1125
Débit maximal final de 400 mg/h			

ADMINISTRATION(S) ULTÉRIEURE(S) :

Si le patient a bien toléré la première perfusion, commencer la perfusion à un taux initial de 1 mg/kg/heure (maximum 50mg/heure). En l'absence d'hypersensibilité ou d'événements liés à la perfusion, augmenter le débit de perfusion de 1 mg/kg/heure toutes les 30 minutes selon la tolérance jusqu'à un débit maximal de 400 mg/heure (voir Tableaux Administration(s) ultérieure(s) ci-après). Si une hypersensibilité ou un événement lié à la perfusion se développe, la perfusion doit être ralentie ou interrompue. Si les symptômes disparaissent complètement, reprendre la perfusion à 50 % de la vitesse précédente selon ordre médical. Suivre les directives de la perfusion initiale (primo-administration) si le patient n'a pas toléré la première perfusion.

Administration(s) ultérieure(s) : Enfant de moins de 50kg			
Temps [min]	Débit désiré pour le Rituximab [mg/kg/h]	Calcul pour conversion vers le débit pour la pompe A partir de la concentration dans la poche en [mg/mL]	Dose cumulative [mg/kg]
t0 (max 50 mg/h)	1	$1 \text{ mg/kg} \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	0
30'	1	$1 \text{ mg/kg} \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	0.5 mg/kg
60'	2	$2 \text{ mg/kg} \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	1 mg/kg
90'	3	$3 \text{ mg/kg} \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	2 mg/kg
120'	4	$4 \text{ mg/kg} \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	3.5 mg/kg
150'	5	$5 \text{ mg/kg} \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	5.5 mg/kg
180'	6	$6 \text{ mg/kg} \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	8 mg/kg
210'	7	$7 \text{ mg/kg} \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	11 mg/kg
Débit maximal final de 400 mg/h			

Administration(s) ultérieure(s) : Enfant dès 50kg			
Temps [min]	Débit désiré pour le rituximab [mg/h]	Calcul pour conversion vers le débit pour la pompe A partir de la concentration dans la poche en [mg/mL]	Dose cumulative [mg]
t0 (max 50 mg/h)	50	$50 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	0
30'	50	$50 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	25
60'	100	$100 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	50
90'	200	$200 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	175
120'	300	$300 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	400
150'	400	$400 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	725
180'	400	$400 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	925
210'	400	$400 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	1125
240'	400	$400 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	
270'	400	$400 \div [\text{concentration dans la poche}] = \text{débit pompe [mL/h]}$	
Débit maximal final de 400 mg/h			

SURVEILLANCES LORS DE L'ADMINISTRATION

Les signes vitaux :

- Tension artérielle
- Fréquence cardiaque
- Fréquence respiratoire
- Température

Primo-administration de rituximab ou réaction à la perfusion CONNUE :

La surveillance des signes vitaux est effectuée toutes les 15 minutes lors de la perfusion puis toutes les 30 minutes pendant les 2 heures suivant l'arrêt de la perfusion.

Administration(s) ultérieure(s) de rituximab :

La surveillance des signes vitaux est effectuée toutes les 30 minutes lors de l'administration, selon ordre médical, puis toutes les 30 minutes pendant les 2 heures suivant l'arrêt de la perfusion.

EFFETS INDÉSIRABLES LORS DE L'ADMINISTRATION

Pendant la perfusion de rituximab, l'apparition de fièvre et de frissons et/ou d'hypotension est possible ainsi que d'autres symptômes liés à la perfusion. Cette réaction est fréquente et banale, et décrite sous l'acronyme SIRS (*Standard Infusion ReactionS*), elle n'est pas liée à une allergie et doit être distinguée de l'anaphylaxie, raison pour laquelle après évaluation médicale, la perfusion peut généralement être reprise.

En cas d'apparition de ces effets indésirables, la perfusion de rituximab doit être interrompue, il faut, dans la mesure du possible purger la voie en retirant 4.9 ml de sang, et traiter le patient en fonction de ses symptômes. Après la disparition des symptômes, la perfusion peut être reprise à la moitié du débit de perfusion initial si la clinique du patient le permet.

Tous les événements indésirables, y compris ceux qui sont graves, sont classés selon le National Cancer Institute CTCAE version 5.0 (NCI-CTCAE v.5.0)

Débit de perfusion	Fièvre	Frissons	Gonflement des muqueuses	Hypotension
En cas d'événements indésirables, réduire de moitié le débit de la perfusion, selon ordre médical	>38.5° Celsius	+	+	Baisse de la tension artérielle de > 30 mm Hg.

Après la fin de la perfusion, la voie intraveineuse doit rester in situ pendant au moins 2 heures afin de pouvoir administrer des médicaments par voie intraveineuse si nécessaire.

Symptômes liés à la perfusion ^a	Conseils
Grade 1-2	Grade 1-2 : Ralentir ou arrêter la perfusion. Donner un traitement de soutien ^b . Dès la disparition des symptômes, reprendre l'augmentation du débit de perfusion à la discrétion de l'investigateur (débit réduit) ^c .
Grade 3	Arrêter la perfusion. Donner un traitement de soutien ^b . Dès la disparition des symptômes, le patient peut reprendre l'augmentation de la vitesse de perfusion, selon ordre médical (vitesse réduite) ^c . Remarque : Si le même événement indésirable se reproduit avec la même gravité, le traitement doit être définitivement interrompu.

Grade 4	Arrêter immédiatement la perfusion, traiter les symptômes de manière agressive et ne pas recommencer le traitement.
---------	---

- ^a Se référer aux Critères de terminologie commune pour les événements indésirables, v5.0, du National Cancer Institute pour la classification des symptômes. Ce tableau ne fait pas référence à la prise en charge des réactions allergiques médiées par les IgE, qui doivent être prises en charge comme indiqué dans le protocole.
- ^b Traitement de soutien : Les patients doivent être traités avec de l'acétaminophène/paracétamol et un antihistaminique tel que la clémastine/lévocétirizine s'ils n'ont pas été reçus dans les 4 dernières heures. Une solution saline intraveineuse peut être indiquée. En cas de bronchospasme, d'urticaire ou de dyspnée, les patients peuvent avoir besoin d'antihistaminiques, d'oxygène, de corticostéroïdes (par exemple, 1 mg/kg ou 2 mg/kg (maximum de 100 mg de predniso(lo)ne ou équivalent), et/ou de bronchodilatateurs. En cas d'hypotension, les patients peuvent avoir besoin de vasopresseurs.
- ^c Augmentation du débit de perfusion après la ré-initiation : Dès la résolution complète des symptômes, la perfusion peut être reprise à 50 % du débit atteint avant l'interruption. En l'absence de symptômes liés à la perfusion, le débit de perfusion peut être augmenté par paliers de 0,5 mg/kg/h (maximum de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un débit maximum de 400 mg/h).

TRAITEMENTS D'URGENCE EN CAS DE RÉACTION ALLERGIQUE/ANAPHYLAXIE AU RITUXIMAB

- En cas de réactions allergiques (prurit, urticaire, angioedème, vomissements, douleurs abdominales), administrer un antihistaminique H1 (=diphénhydramine, clemastine ou équivalent) – 0.02-0.06 mg/kg/iv (max 3 mg) sur OM
- En cas de réactions anaphylactiques de Grade 3 à 4 (détresse respiratoire, stridor, sibilances, hypotension symptomatique, troubles neurologiques), administrer de l'adrénaline en IM/IV (0.01 mg/kg – max 0.1 mg/kg – max 0.3 mg), à répéter 1x/20min en cas de non-réponse.
- Les traitements d'urgences doivent être prescrits avant l'administration du rituximab
- Médicaments d'urgences présents au lit du patient

Avant la perfusion de rituximab, s'assurer de la disponibilité des traitements d'urgence ainsi que du matériel d'urgence immédiate (charriot de réanimation).

RÉFÉRENCES

- Bosly, A. (2006). Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes. *Réanimation*, 15(4), 270-277. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2006.06.015>
- Legeay C, Bittencourt H, Haddad E, Spiesser-Robelet L, Thépot-Seegers V, Therrien R. A retrospective study on infusion-related reactions to rituximab in a heterogeneous pediatric population. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017;22(5):369-374.
- Minard-Colin, V., Aupérin, A., Pilon, M., Burke, G. A. A., Barkauskas, D. A., Wheatley, K., Delgado, R. F., Alexander, S., Uyttebroeck, A., Bollard, C. M., Zsiros, J., Csoka, M., Kazanowska, B., Chiang, A. K., Miles, R. R., Wotherspoon, A., Adamson, P. C., Vassal, G., Patte, C., & Gross, T. G. (2020). Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. *New England Journal of Medicine*, 382(23), 2207-2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915315>
- Patte, C., & Gross, T. (2013). *INTERGROUP TRIAL FOR CHILDREN OR ADOLESCENTS WITH B-CELL NHL OR B-AL: EVALUATION OF RITUXIMAB EFFICACY AND SAFETY IN HIGH RISK PATIENTS: Vol. Version n° 2.0.* European Intergroup for Children Non Hodgkin's Lymphoma (EICNHL) and Children Oncology Group (COG). <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019224-31/GB>
- Pavlasova, G., & Mraz, M. (2020). *The regulation and function of CD20: an "enigma" of B-cell biology and targeted therapy.* 105. <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2019.243543>
- U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health, & National Cancer Institute. (2009). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.* https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf

HISTORIQUES DES RÉVISIONS

Version	Raison de la révision	Auteur/Relecteur(s)	Validation	Diffusion
1 ^{ère} version (06.2023) 2 ^{ème} version (07.2023)	03.07.23 = addition des indications hématologiques	Dr. Francesco Ceppi Dr. Raffaele Renella Dr. Mapi Fleury Arnaud Forestier	Dr Manuel Diezi	29.06.2023 V2.0 = 03.07.2023