



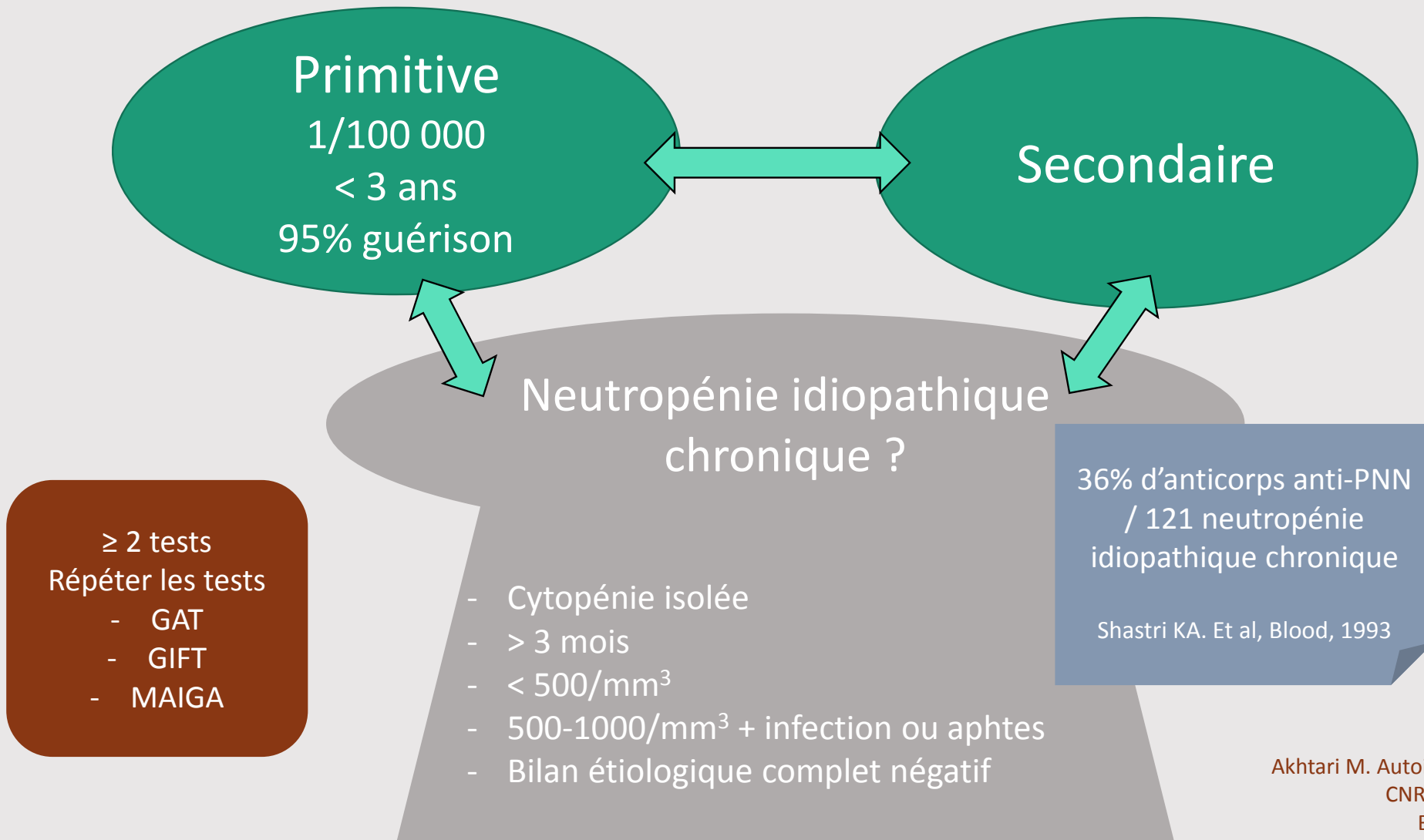
# RITUXIMAB et Neutropénie Auto-Immune :

## 8 cas pour se faire une idée

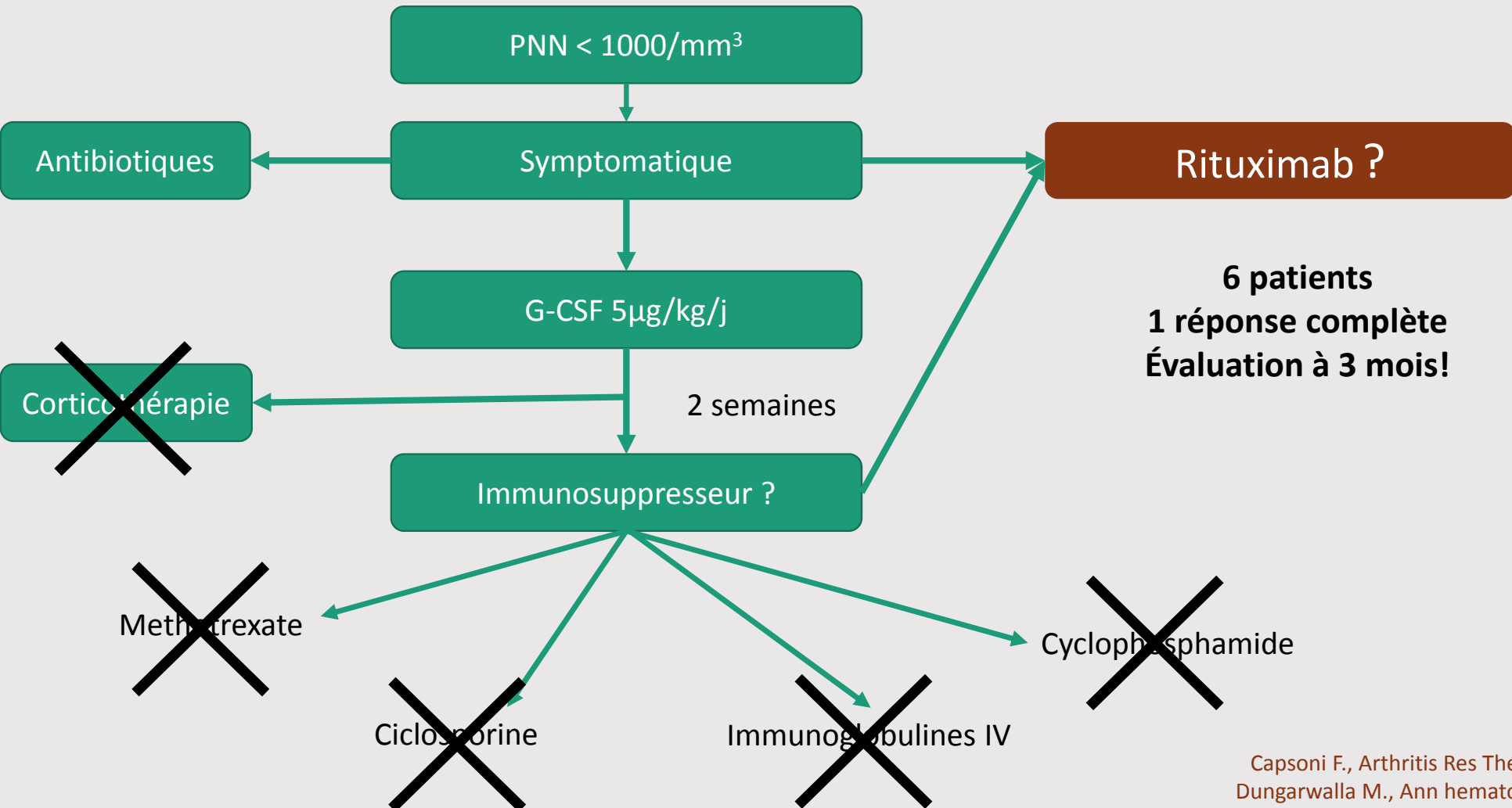
W. Bigot, A. Mekinian, O. Fain  
Médecine Interne  
Saint-Antoine – Pr FAIN  
Congrès SNFMI  
05/06/2019

Pas de conflit d'intérêt

## Neutropénie auto-immune : Classification



# Neutropénie auto-immune : Traitement



Capsoni F., Arthritis Res Ther, 2005  
Dungarwalla M., Ann hematol, 2006  
Sicre de Fontbrune, blood, 2018

## Rituximab : rationnel biologique

---

### Présence d'anticorps anti – PNN :

- ✓ Agglutination
- ✓ Aggrégation et adhérence des PNN à l'endothélium par activation du complément
- ✓ Phagocytose (opsonisation)
- ✓ Modification du chimiotactisme

Capsoni F., Arthritis Res Ther, 2005  
Akhtari M., Autoimmunity reviews, 2009

### Présence d'anticorps anti – G-CSF dans le Felty (73%) ou le lupus

Hellmich B., Arthritis Rheum, 2002  
Narvaez J., Rheumatoid Arthritis, 2012

### Modification des lymphocytes B naifs et mémoires dans la neutropénie idiopathique chronique

Mavroudi I., Clin Immunol, 2017

## Etude : Méthode

---

### Objectif :

Evaluer l'efficacité du RITUXIMAB dans la neutropénie auto-immune chronique primitive ou secondaire

### Critères d'inclusion :

- Neutropénie  $< 1000/\text{mm}^3$  au diagnostic
- Rituximab : 2 indications
  - ✓ Infection attribuée à la neutropénie
  - ✓ Activité maladie sous-jacente associée à une neutropénie

### Critères d'évaluation :

- Valeur absolue de PNN à 6 mois
- Infection sous traitement
- Rémission à distance du traitement
- Tolérance

## Etude : Résultats

---

8 patients

- Âge médian **55 ans** [20 – 77]
- F/H = 1
  
- Découverte neutropénie : infection 4 / fortuite 4
- PNN au diagnostic : **355/mm<sup>3</sup>** [200 – 783]
  
- **Maladie auto-immune** : Felty (2), Pseudo-Felty (1), PTI (2), Gougerot-Sjogren (1), Evans (1), Idiopathique (1)
  
- **Ac anti-PNN** : 3 + (Gougerot, pseudo-Felty, PTI), 2 neg, 3 non faits
  
- **Myélogramme** : 6/7 normal, 1/7 dysgranulopoïese/caryotype normal

## Etude : Résultats

---

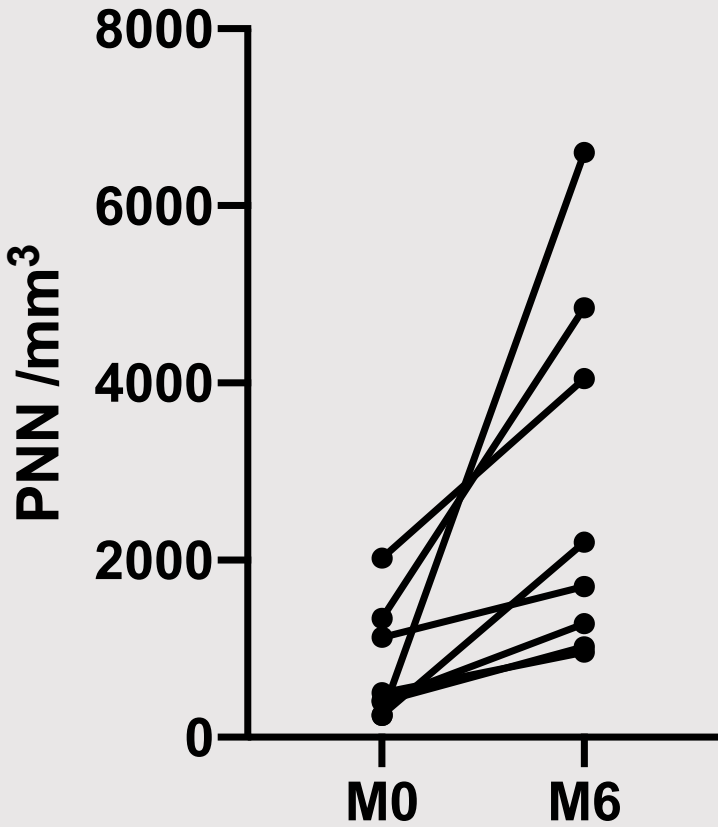
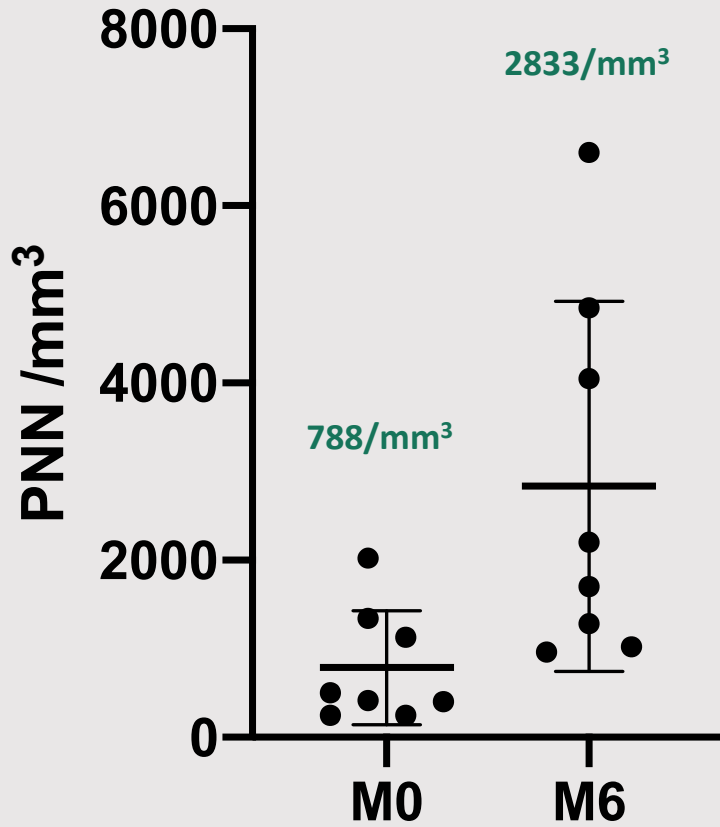
8 patients

- Infection avant rituximab : 6 patients
  - ✓  $\geq 2$  épisodes/an (4)
  - ✓ Sévère (4)
- Traitement antérieur : 5 patients
  - ✓ G-CSF (4) très ponctuellement
  - ✓ Corticothérapie (4) : correction transitoire PNN
  - ✓ Rituximab (2) :
    - Maintien des PNN au long cours (durée inconnue)
    - Normalisation des PNN au long cours avec 2 cures à 22 semaines d'intervalle



Etude : PNN à 6 mois

p = 0,0246



Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> J1J15 (7), 1x/semaine sur 4 semaines (1)

## Etude : Rechute

---

### < 6 mois :

- 1 fièvre d'origine indéterminée non compliquée
- Aucune rechute
- Aucun effet secondaire rapporté

### > 6 mois : 4 rechutes

PNN 300/mm<sup>3</sup>  
7 mois  
2<sup>ème</sup> cure

PNN 2600/mm<sup>3</sup>  
À 6 mois

PNN 600/mm<sup>3</sup>  
7 mois  
Surveillance

Normalisation  
Long cours

PNN 430/mm<sup>3</sup>  
21 mois  
2<sup>ème</sup> cure (PTI)

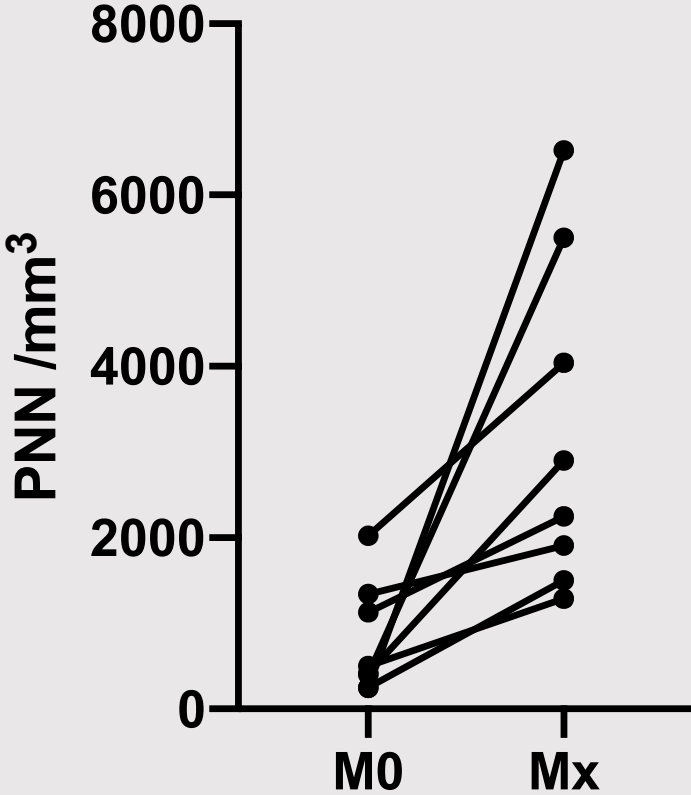
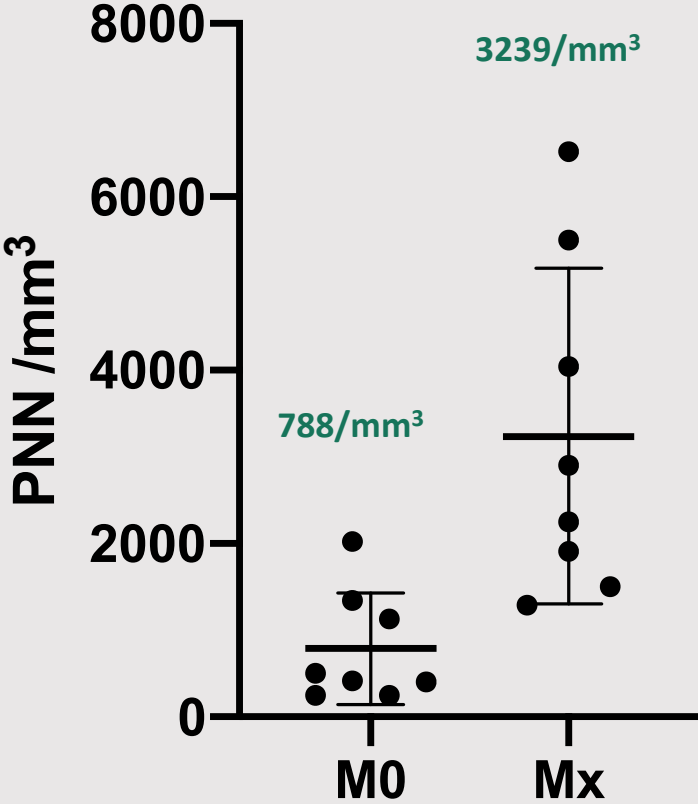
PNN 2058/mm<sup>3</sup>  
À 6 mois

PNN 100/mm<sup>3</sup>  
22 mois  
G-CSF (virose)

Normalisation  
Long cours

Etude : Rémission

p = 0,0135



Entre dernière cure de rituximab et dernière valeur de PNN = 19 mois [0 – 65]

## Revue de la littérature

---

**Pseudo-Felty** : efficacité au long cours sur la lymphoprolifération, la neutropénie et l'atteinte articulaire chez 5 patients en échec du methotrexate

Verhoeven F., Joint Bone Spine, 2005

NAI associée à un **PTI** : PNN 180 à 6474/mm<sup>3</sup> après 1 cure de rituximab

Maleki D., J Hematol Blood Transfus, 2012

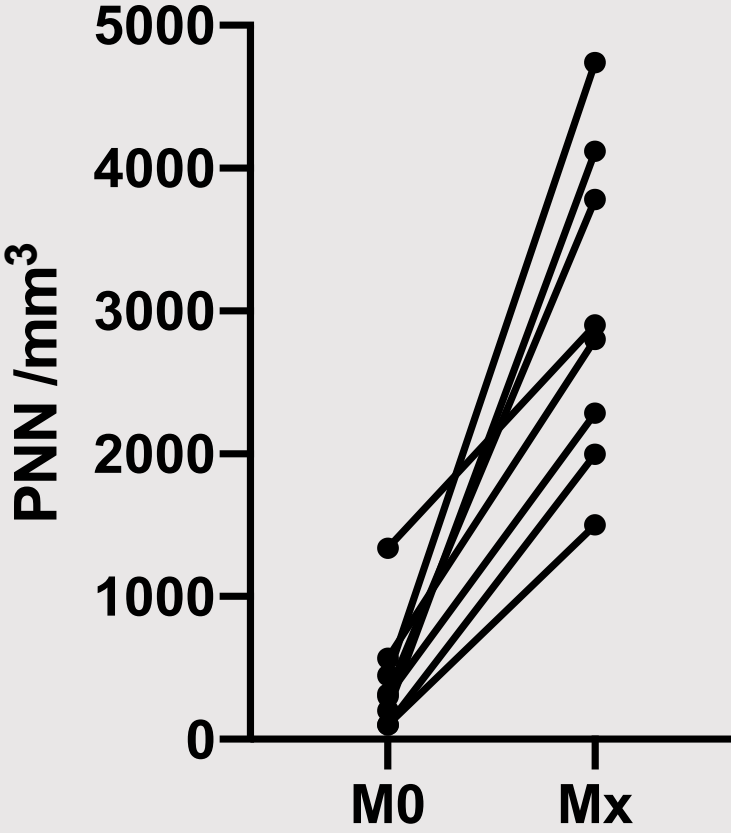
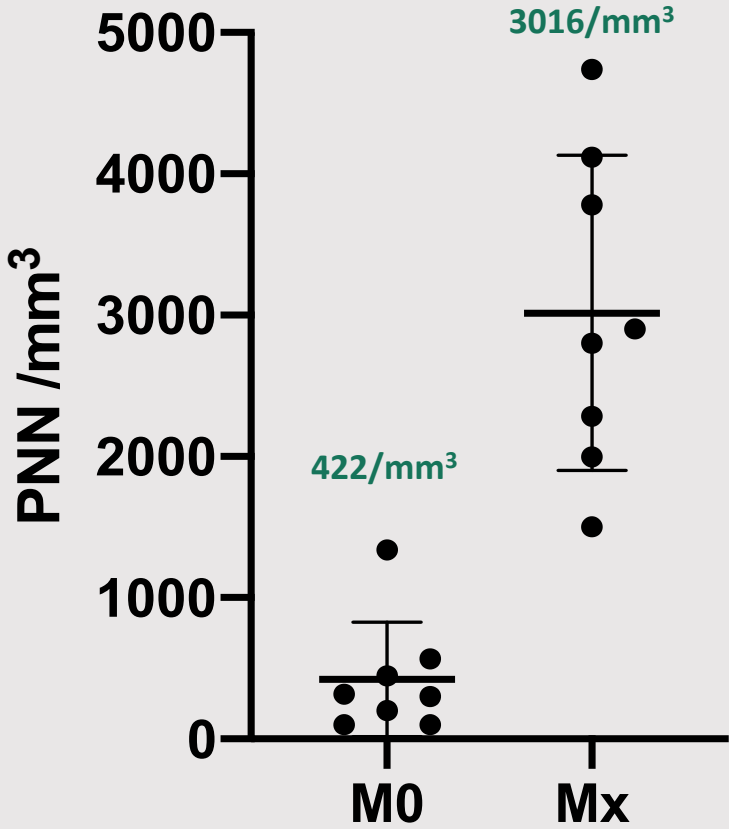
**Felty** : efficacité du RTX sur PNN (>1500/mm<sup>3</sup>) et DAS 28 chez 5/8 patients sur un suivi de 9 mois

Narvaez J., Rheumatoid Arthritis, 2012

**Felty** : efficacité du RTX chez 9 patients issus de cas rapporté

Wang C-R., Scand J rheumatol, 2017

p = 0,0003



Wang C-R., Scand J rheumatol, 2017

## Neutropénie tardive sous rituximab : un faux problème ?

Definition : PNN < 1500/mm<sup>3</sup> au moins 4 semaines après

Prévalence : 1,3 – 6,5% hors hémopathie

Délai : 3 - 5 mois

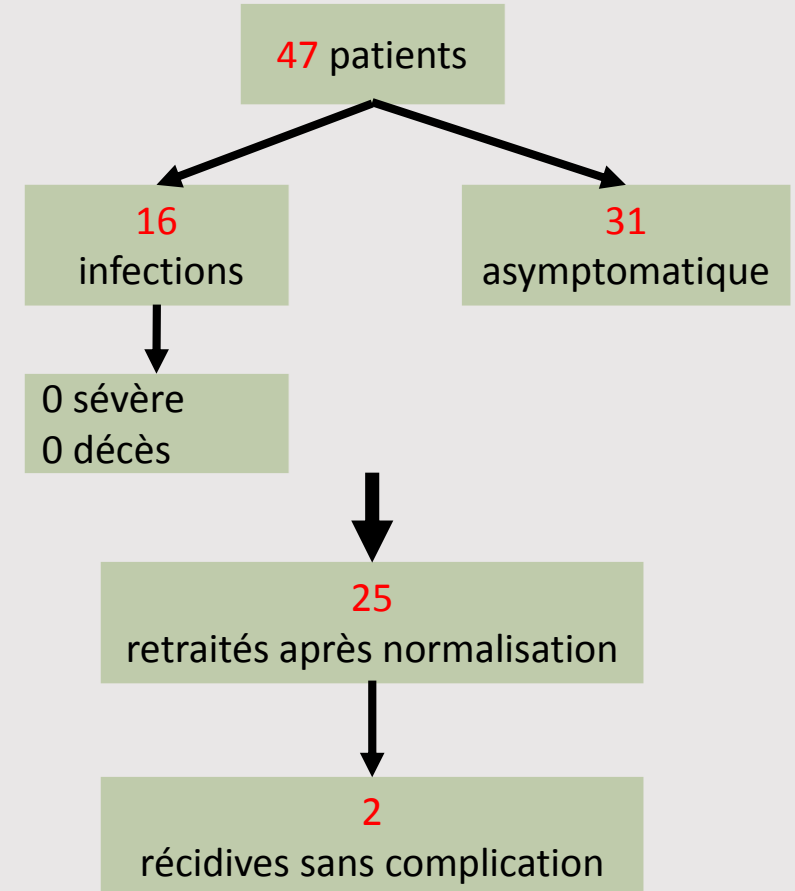
Dose : 5000 mg

PNN : 0,5 ± 0,5/mm<sup>3</sup>

→ PNN normal en 2 semaines

→ G-CSF :

- 5 jours de neutropénie en moins
- sans incidence sur infection



## Conclusion

---

- Définir la place du RITUXIMAB
  - Primitive/idiopathique : infection à répétition malgré G-CSF ?
  - Secondaire : en fonction cause sous-jacente ++
    - ✓ Felty : indication certaine en échec du methotrexate (efficace articulaire)
    - ✓ Autres : en 1ere intention pour limiter les complications ?
- Durée :  $\geq 2$  cures ?
- Nécessité d'un groupe contrôle
  - S'affranchir de l'évolution naturelle
  - Gain en terme d'infection/mortalité ?
  - Sous groupe : valeur PNN / Ac anti-PNN (facteurs pronostics?)
- Ne pas avoir peur de la neutropénie induite

Neutropénie auto-immune avec ou sans RITUXIMAB :

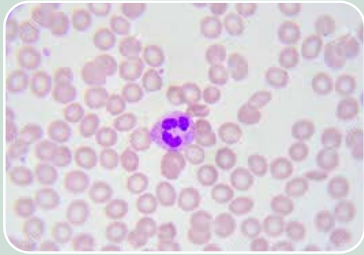
[arsene.mekinian@aphp.fr](mailto:arsene.mekinian@aphp.fr)

[william.bigot@aphp.fr](mailto:william.bigot@aphp.fr)

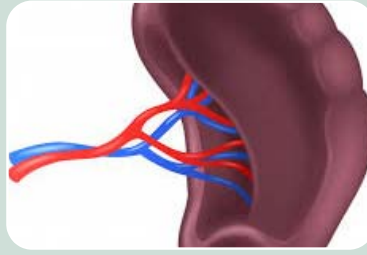
Merci



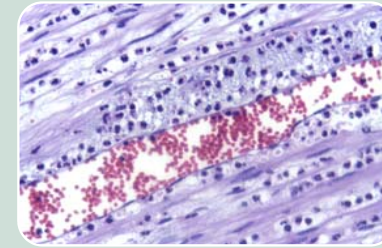
## Neutropénie : 3 mécanismes



Défaut de production



Séquestration tissulaire



Excès de destruction

Congénital

Acquis

Carence en B9/B12  
Chimio-induite  
Myélodysplasie  
Leucémie

Hypersplénisme

Infectieuses (virales)  
Iatrogène  
Allo-immune (TRALI)  
Auto-immune  
SLAI, DICV  
LGL, LLC

## Etude : Résultat principal

---

Avant inclusion (M0) :

- PNN 788/mm<sup>3</sup> [ 250 – 2020]
- Hémoglobine 12,6 g/dL [8,3 – 15,8]
- Plaquettes 180 G/L [ 16 – 316]
- Lymphocytes 1739/mm<sup>3</sup> [ 910 – 2760]

## Etude : Limites

---

### Relatif à l'étude :

- Effectif de petite taille
- Absence de groupe contrôle
- Hétérogénéité de la série
- Formes peu sévères

### Relatif à la pathologie :

- Fluctuation des PNN (infection, démargination)
- Evolution naturelle favorable ?

N°	Sexe, âge	Maladie auto-immune	Ac anti - PNN	PNN au diagnostic (/mm3)	Traitement antérieur	PNN M0	PNN M6	Nb cures RTX	Temps dernière cure - Mx (mois)	PNN Mx
1	H, 77	Felty	NF	270	CTC, G-CSF	2020	4050	3	0	4040
2	F, 44	Pseudo Felty	+	270	Aucun	1130	1700	4	7	2250
3	F, 22	Idiopathique	-	260	G-CSF	250	2200	1	7	1500.
4	H, 69	Felty	NF	240	RTX	1340	4850	3	24	1910
5	F, 23	Gougerot	+	200	CTC	500	960	1	65	1290
6	H, 20	PTI	NF	510	CTC, RTX	416	1285	3	15	2900
7	H, 73	Evans	-	783	CTC, G-CSF	250	6600	4	7	6520
8	F, 67	PTI	+	500	G-CSF	400	1023	1	27	5500