

LIIRAC : Long-term Immunological Impact of Rituximab in patients treated for an Auto Immune Cytopenia, a study based on the **OBS'CEREVANCE** Registry

- Résultats préliminaires : PTI -

Audrey Petit

APHM – Service d'Hématologie, Immunologie, Oncologie Pédiatrique
Aix Marseille Université CERESS, FranceCoag
Journée CEREVANCE
4 Juin 2026



Contexte

American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia

Cindy Neunert, Deirdra R. Terrell, Donald M. Arnold, George Buchanan, Douglas B. Cines, Nichola Cooper, Adam Cuker, Jenny M. Despotovic, James N. George, Rachael F. Grace, Thomas Kühne, David J. Kuter, Wendy Lim, Keith R. McCrae, Barbara Pruitt, Hayley Shimanek, Sara K. Vesely

Harms and burden.

The relative effects were not estimable from the data because of a lack of comparisons. The undesirable effects were thought to be small. There were reported episodes of infection with the TPO-RAs (4.8%); however, these may be unrelated to the drug, compared with 1.4% seen with rituximab, which are more likely directly attributed to drug use. Panel members also expressed concern about the development of persistent hypogammaglobulinemia seen following use of rituximab in the pediatric population. This complication was thought to be underreported given that only small clinical trials of rituximab have been conducted in children. Thrombosis, which has occurred in adults receiving TPO-RAs, was not seen in children.

Contexte

➤ J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jan;8(1):273-282. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.032.
Epub 2019 Aug 2.

Rituximab Unveils Hypogammaglobulinemia and Immunodeficiency in Children with Autoimmune Cytopenia

Giorgio Ottaviano¹, Maddalena Marinoni², Simona Graziani³, Keith Sibson⁴, Federica Barzaghi⁵,
Patrizia Bertolini⁶, Loredana Chini³, Paola Corti⁷, Caterina Cancrini⁸, Irene D'Alba⁹,
Maria Gabelli¹⁰, Vera Gallo¹¹, Carmela Giancotta¹², Paola Giordano¹³, Giuseppe Lassandro¹³,
Baldassare Martire¹⁴, Rosa Angarano¹⁴, Elena Mastrodicasa¹⁵, Cecilia Bava¹⁶, Maurizio Miano¹⁶,
Samuele Naviglio¹⁷, Federico Verzeegnassi¹⁷, Paola Saracco¹⁸, Antonino Trizzino¹⁹,
Andrea Biondi²⁰, Claudio Pignata¹⁰, Viviana Moschese³

53 enfants, dont 36 PTI
Exclusion PID
FU = 30 mois

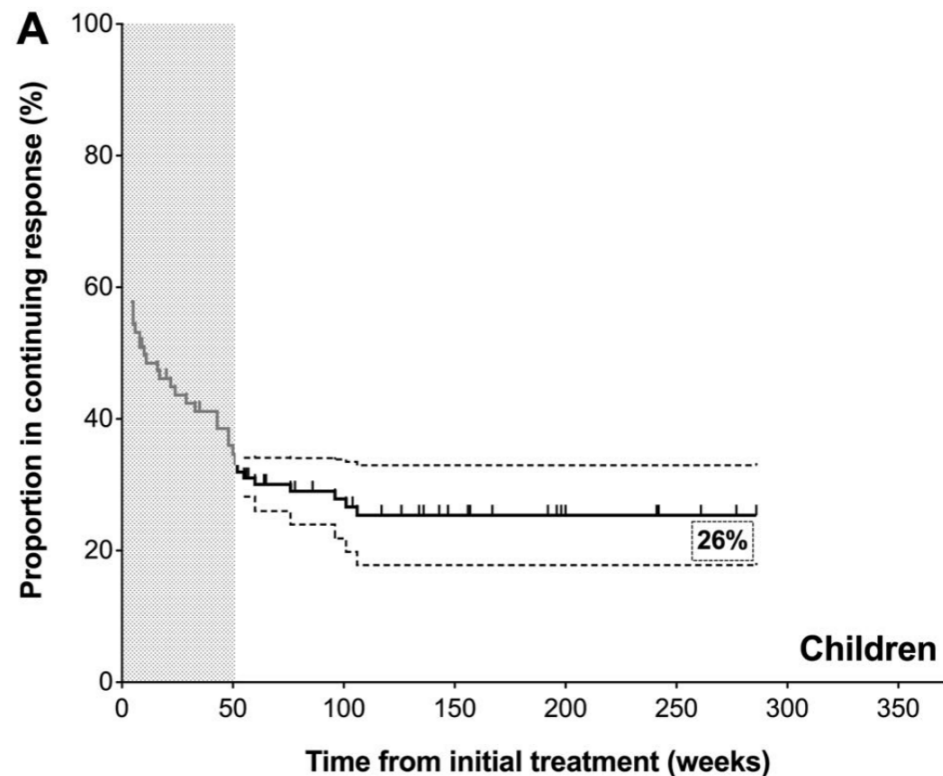
32% (17) persistant
hypogamma (> 12m)
35% (6/17) lymphopénie B
persistante

Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia

Vivek L. Patel,¹ Matthieu Mahévas,² Soo Y. Lee,¹ Roberto Stasi,³ Susanna Cunningham-Rundles,¹ Bertrand Godeau,² Julie Kanter,⁴ Ellis Neufeld,⁵ Tillmann Taube,⁶ Ugo Ramenghi,⁷ Shalini Shenoy,⁴ Mary J. Ward,¹ Nino Mihatov,¹ Vinay L. Patel,¹ Philippe Bierling,² Martin Lesser,⁸ Nichola Cooper,⁹ and James B. Bussell¹

Juin 2012

66 enfants :
FU = 3,1
EFS : 26 %
Pas de rechute > 2 ans



Second-line treatment trends and long-term outcomes of 392 children with chronic immune thrombocytopenic purpura: the French experience over the past 25 years

Stéphane Ducassou^{1 2 3}, Anne Gourdonneau¹, Helder Fernandes², Guy Leverger⁴, Marlène Pasquet⁵, Fanny Fouyssac⁶, Sophie Bayart⁷, Yves Bertrand⁸, Gérard Michel⁹, Eric Jeziorski¹⁰, Caroline Thomas¹¹, Wadih Abouchallah¹², Florence Viard², Corinne Guitton¹³, Nathalie Cheikh¹⁴, Isabelle Pellier¹⁵, Liana Carausu¹⁶, Cécile Droz¹⁷, Thierry Leblanc¹⁸, Nathalie Aladjidi^{1 2},
Centre de Référence National des Cytopénies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE)

Octobre 2019

392 PTIc
61 ritux
FU 6 ans

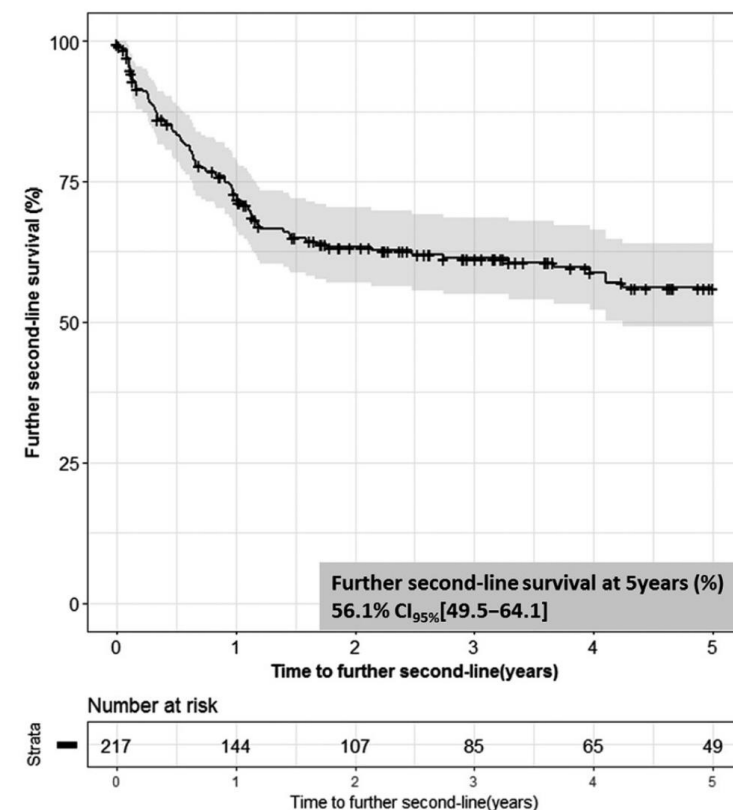


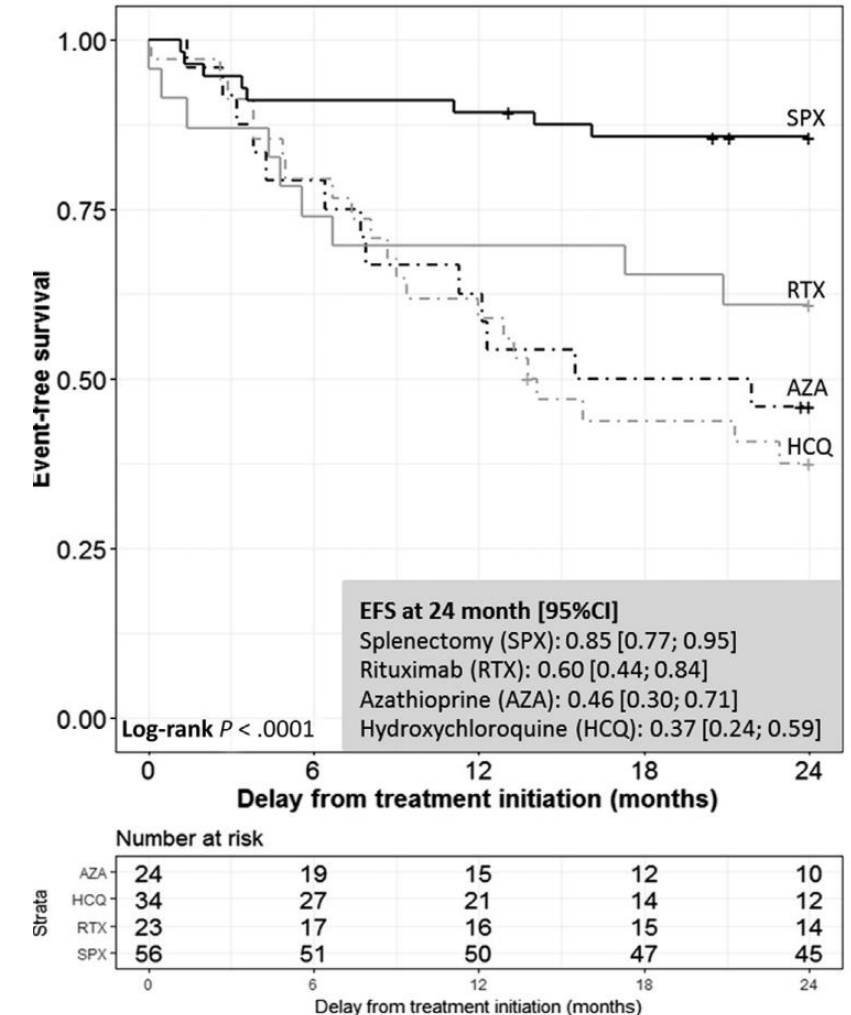
Fig 5. Overall five-year further second-line treatment-free survival in 217 patients treated with at least one second-line treatment.

Prospective Evaluation of the First Option, Second-Line Therapy in Childhood Chronic Immune Thrombocytopenia: Splenectomy or Immunomodulation

Stéphane Ducassou, MD, PhD^{1,2,*}, Helder Fernandes, PhD^{2,*}, Hélène Savel, PhD³, Yves Bertrand, MD, PhD⁴, Thierry Leblanc, MD⁵, Wadih Abou Chahla, MD⁶, Marlène Pasquet, MD, PhD⁷, Guy Leverger, MD, PhD⁸, Vincent Barlogis, MD, PhD⁹, Caroline Thomas, MD¹⁰, Sophie Bayart, MD¹¹, Isabelle Pellier, MD, PhD¹², Corinne Armari-Alla, MD¹³, Corinne Guitton, MD¹⁴, Nathalie Cheikh, MD¹⁵, Djamel Kherfellah, MS², Gilles Vassal, MD, PhD¹⁶, Rodolphe Thiébaud, MD, PhD³, Salim Laghouati, PharmD¹⁷, and Nathalie Aladjidi, MD^{1,2}

Décembre 2020

137 PTIc
23 Ritux
FU 4,7 ans
EFS 24m : 60%



Contexte

- Rares séries pédiatriques de PTI
- Effectifs : maximum 70 pts
- Follow-up : variable mais souvent court
- Critères d'évaluation de l'efficacité : hétérogènes
 - traitement pré ritux ?
 - Définition de réponse ?
 - Définition hypogamma, traitement concomitant (IgIV),

Evolution immunologique et clinique?

Objectifs

1) Efficacité :

- Survie sans traitement de seconde ligne
- traitement d'entretien

Objectifs

1) Efficacité :

- Survie sans traitement de seconde ligne
- traitement d'entretien

2) Impact immunologique au long court :

- hypogammaglobulinémie ?
- Lymphopénie B persistante ?

3) Complications immunologiques :

- Infections, dilatation des bronches, DICV-like ?
- Cancers

Objectifs

1) Efficacité :

- Survie sans traitement de seconde ligne
- traitement d'entretien

2) Impact immunologique au long court :

- hypo/a gammaglobulinémie ?
- A lymphocytose B persistante ?

3) Complications immunologiques :

- Infections, dilatation des bronches
- Cancers



Définitions

• **Classification des cytopénies :**

- Primaire
- Secondaire suspectée
- Secondaire confirmée

Secondaire suspectée :

Manifestation immunopathologique clinique (MIPc) :

- Lymphoprolifération
- Autoimmunité/autoinflammation
- Infections sévères opportunistes
- Allergie sévère
- Cancer

Manifestation immunopathologique biologique (MIPb) :

- Hypogammaglobulinémie
- Marqueurs biologique ALPS
- Biomarqueurs lupiques
- Autres autoanticorps
- Lymphopénie

Définitions

- **Classification des cytopénies :**

- Primaire
- Secondaire suspectée
- Secondaire confirmée

Secondaire confirmée :

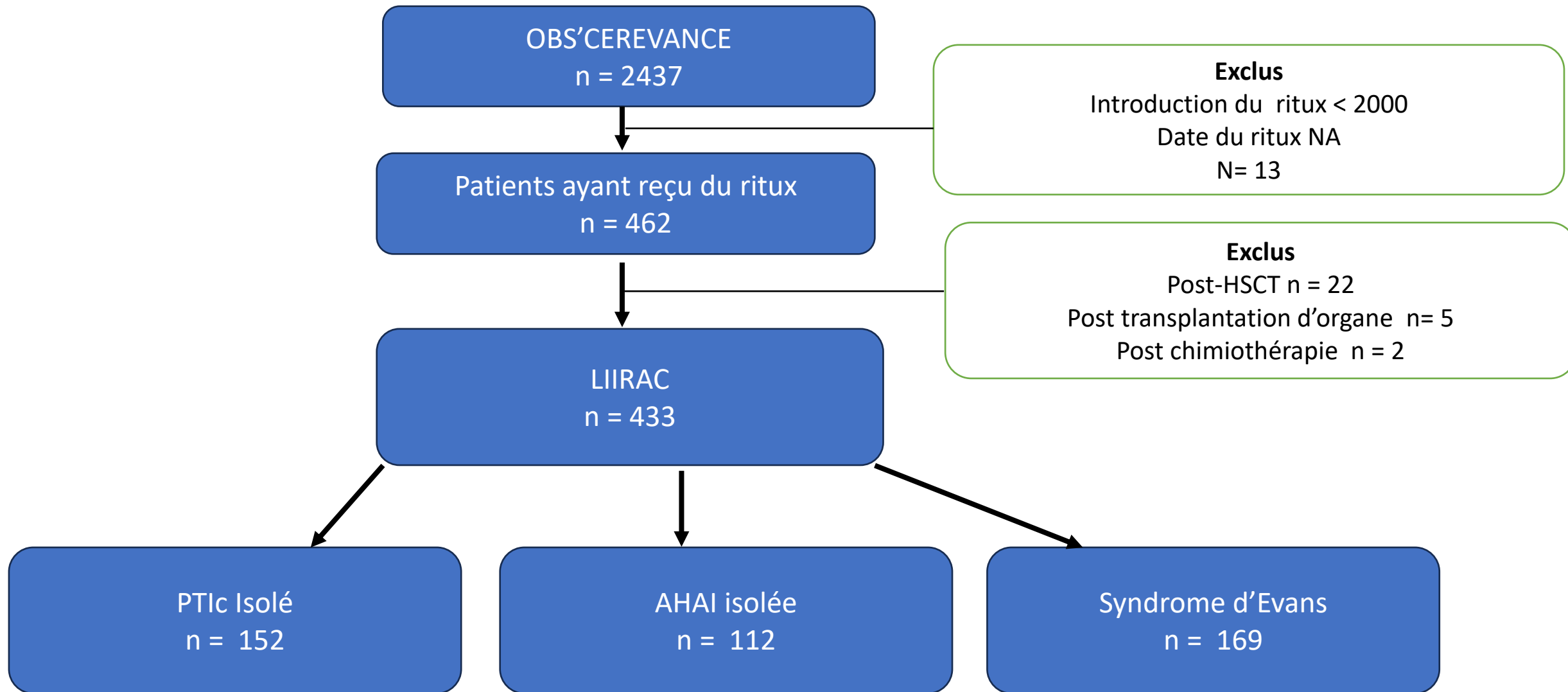
- Post HSCT ou greffe d'organe
- PID génétiquement confirmé
- LED selon critères SLICC/EULAR

Définitions

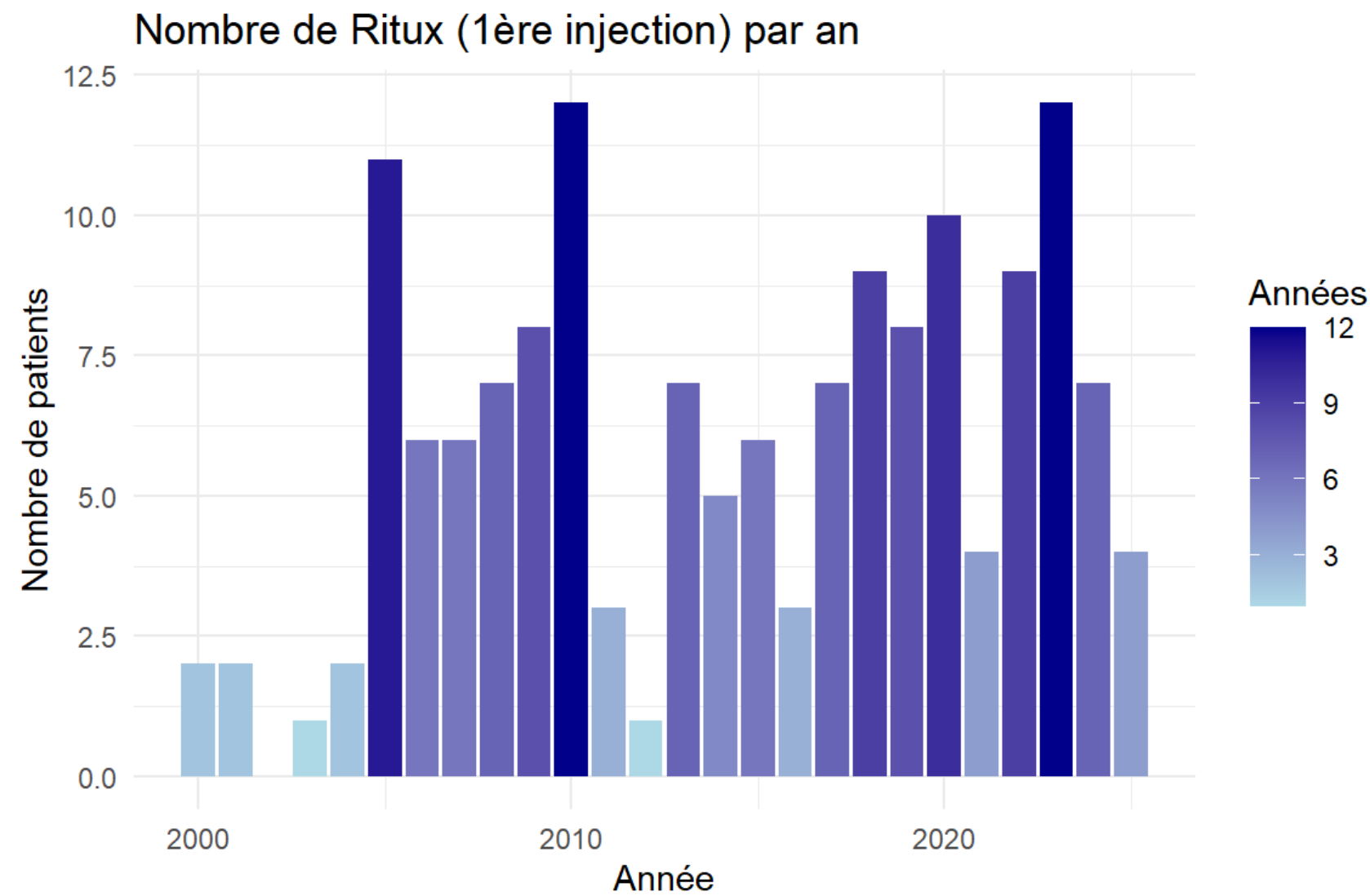
- **Traitement :**

- Première ligne = IgIV, corticoïdes, anti D (non « disease modifying »)
- Seconde ligne :
 - Rituximab
 - AR TPO
 - Immunosuppresseurs (ciclosporine, MMF, azathioprine, sirolimus, everolimus)
 - Chimiothérapie
 - Greffe de moelle osseuse
 - Splénectomie
 - Hydroxychloroquine
 - Autres : fostamatinib, Jak inhibiteur, anti TNF , ...

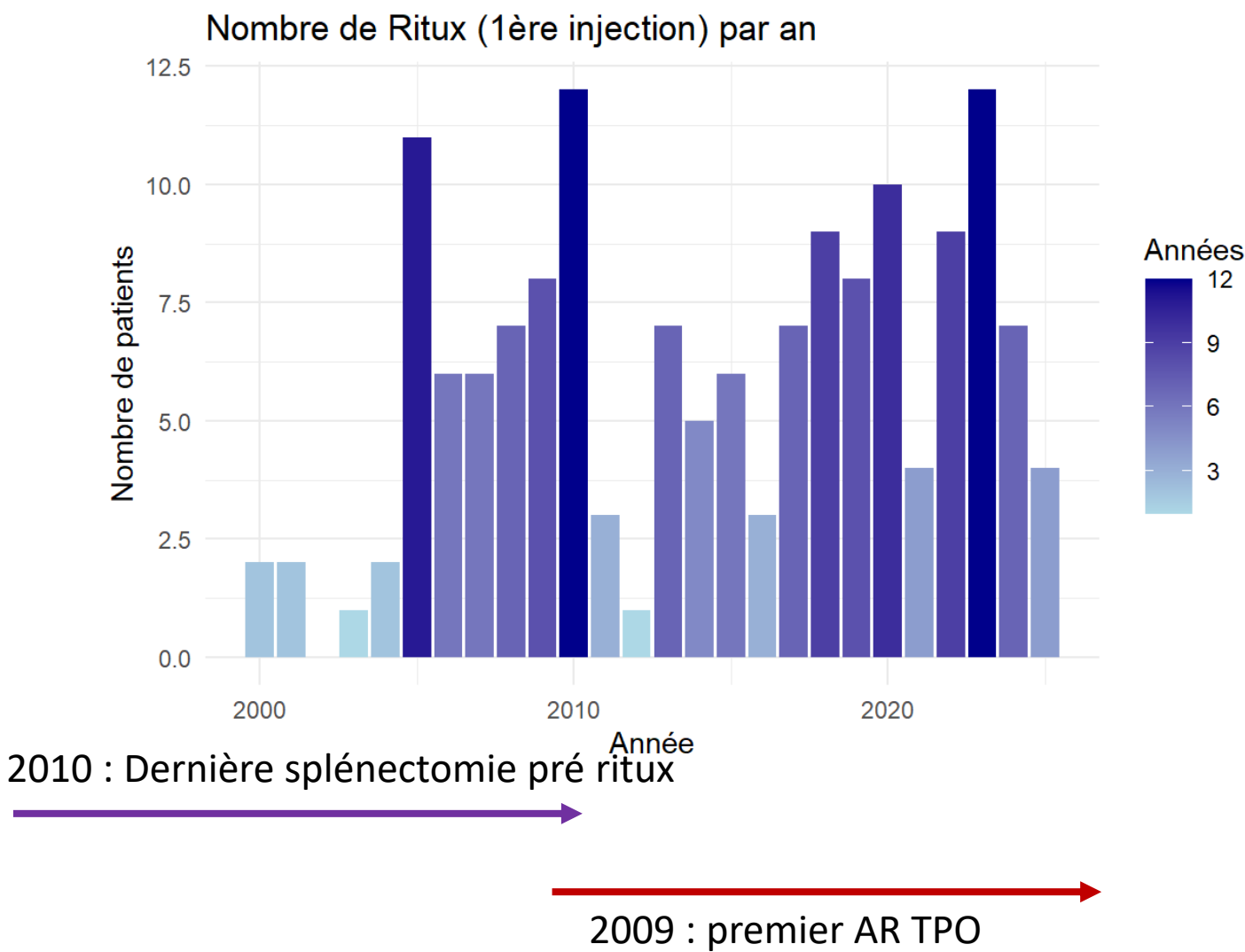
Rituximab dans la population avec CAI pédiatrique



Rituximab depuis 2000 chez PTIc



Rituximab depuis 2000 chez PTIc



PTI isolé : 152 patients

Population

Age médian au diagnostic
(années) : **8,3** (0,4 – 17,1)

Age médian aux dernières
nouvelles (années) : **18,1**
(3,3- 42)

Follow up médian (années) :
8,7 (1,0 – 31,6)

Sex ratio : 0,6

PTI isolé : 152 patients

Population

Age médian au diagnostic
(années) : **8,3** (0,4 – 17,1)

Age médian aux dernières
nouvelles (années) : 18,1
(3,3- 42)

Follow up médian (années) :
8,7 (1,0 – 31,6)

Sex ratio : 0,6

Ritux

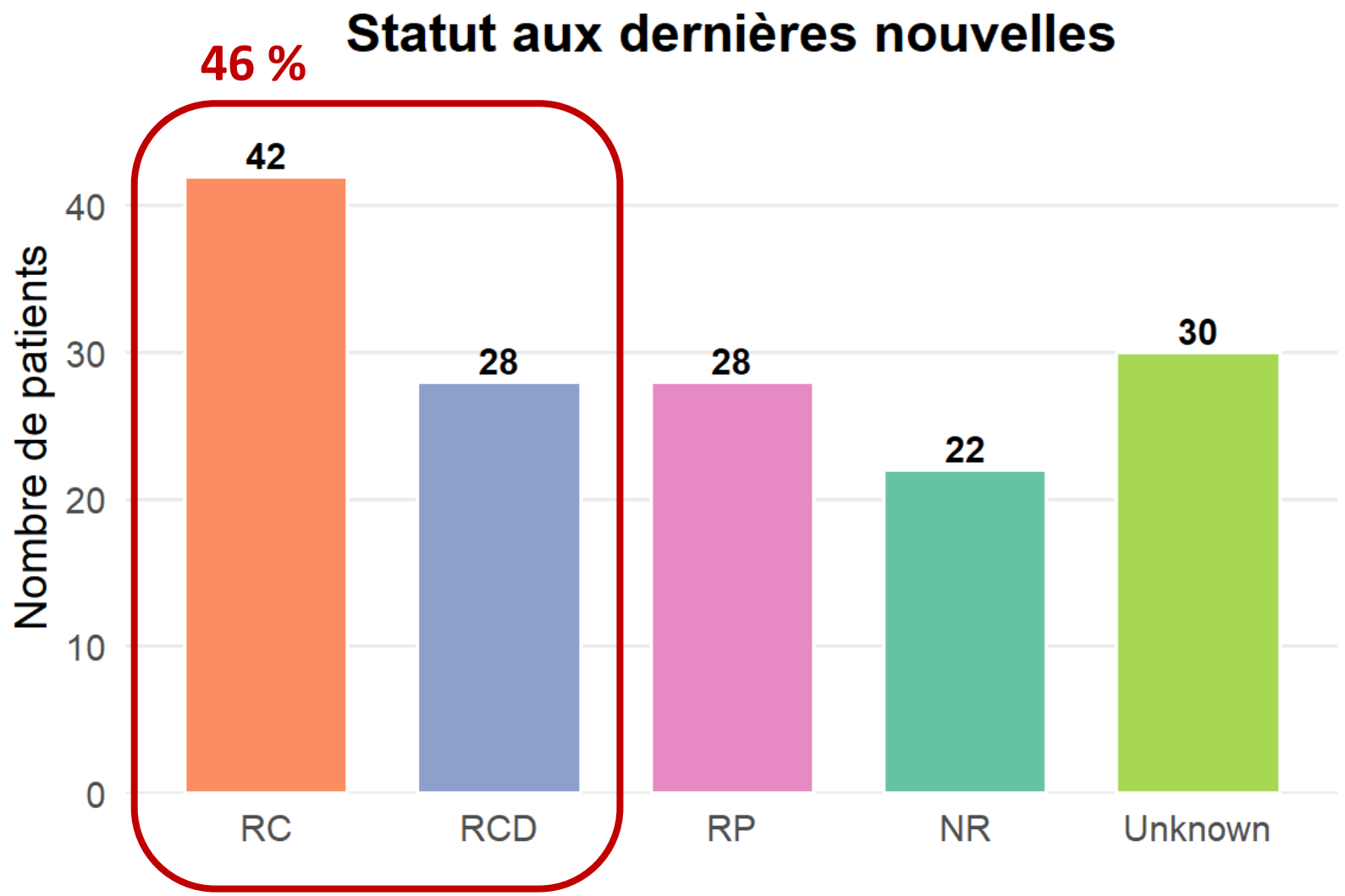
Age médian 1^{er} ritux
(années) : **12,5** (1,5 – 31,2)

FU post 1^{er} ritux (années) :
6,7 (0,2 – 18,9)

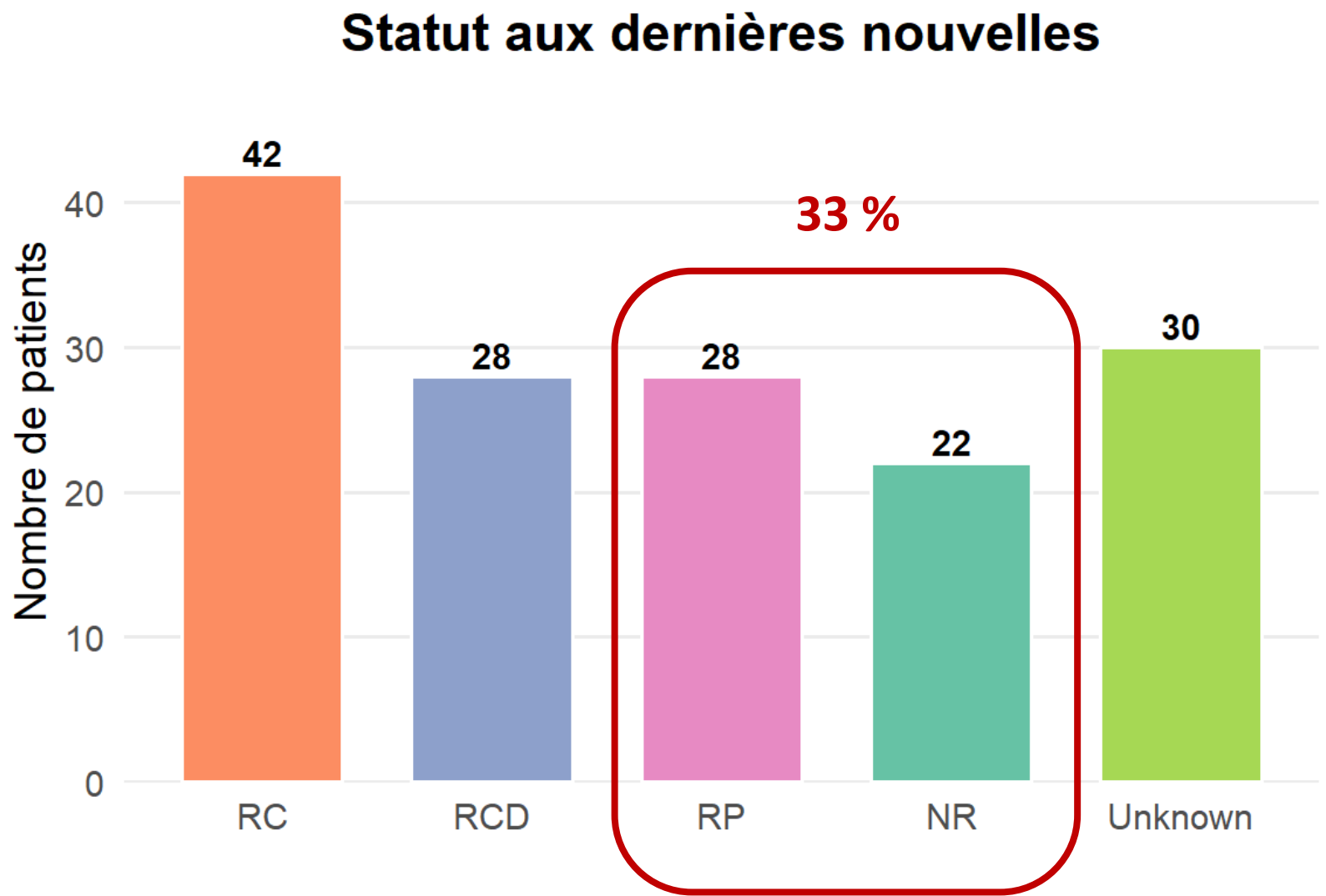
Nb patients < 2 ans au 1^{er}
ritux : 2

27% (42/152) 1^{er} ritux avant
1 an du diagnostic

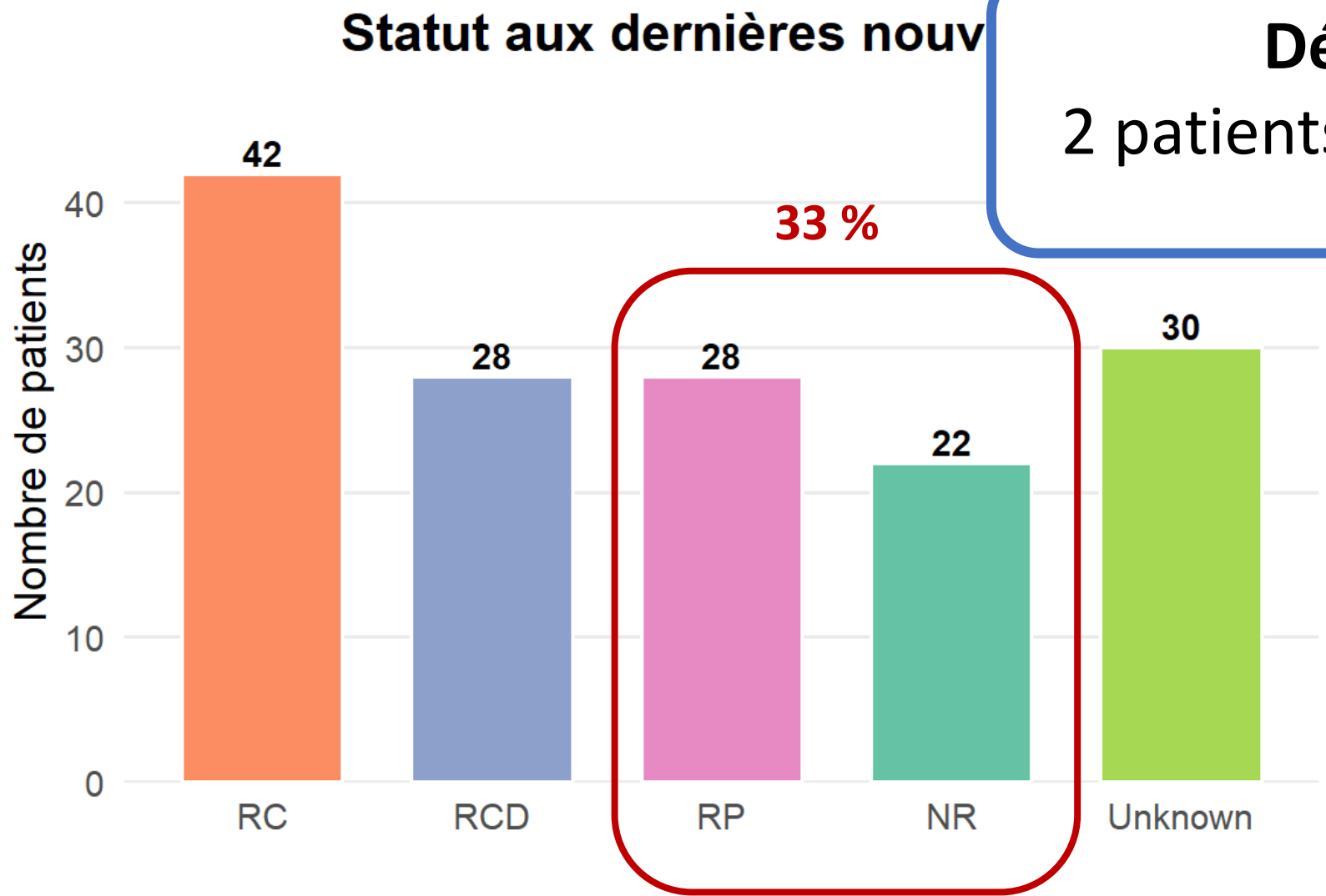
Statut du PTI aux dernières nouvelles : FU 8,7 ans



Statut du PTI aux dernières nouvelles : FU 8,7 ans

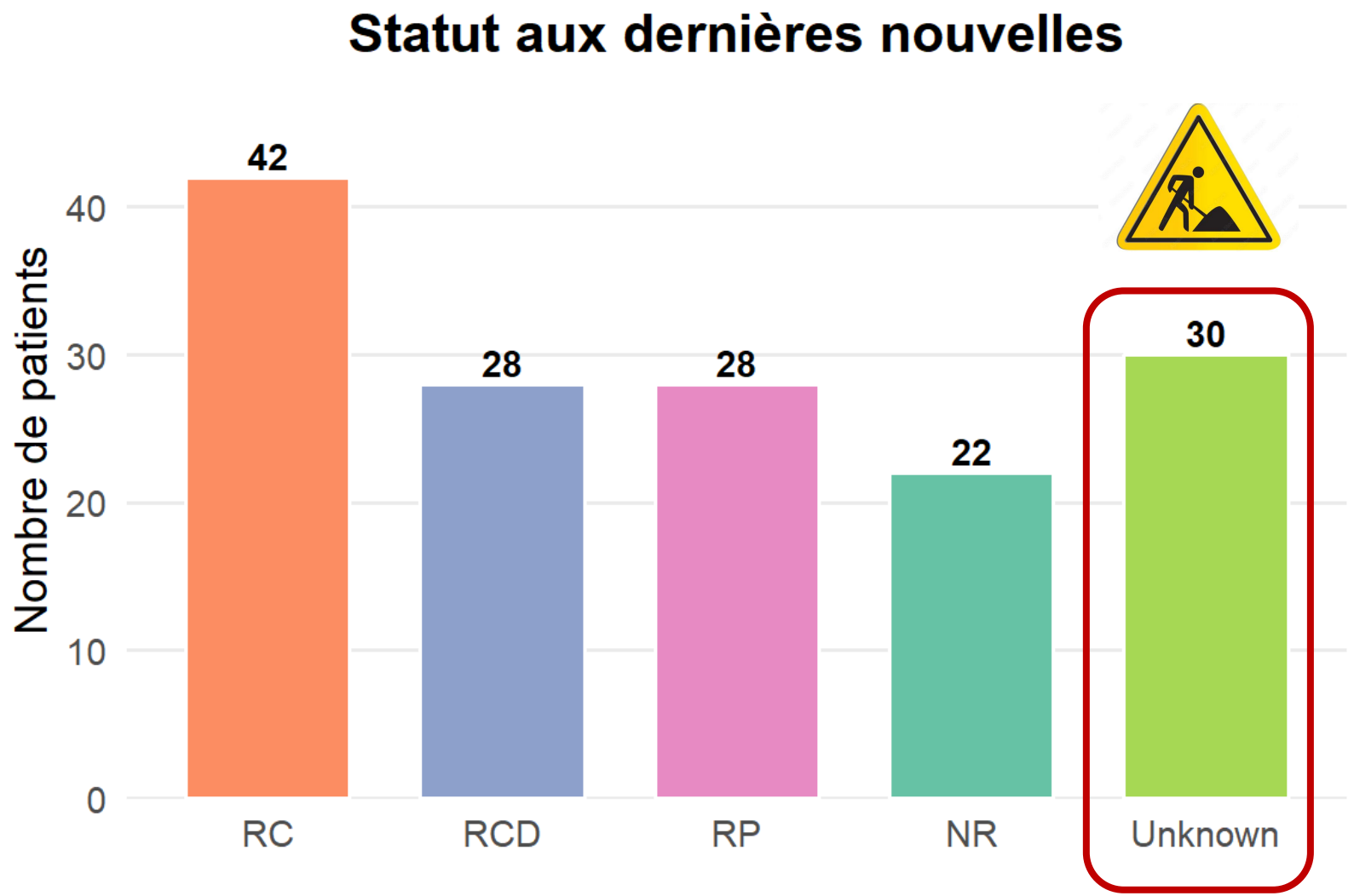


Statut du PTI aux dernières nouvelles : FU 8,7 ans

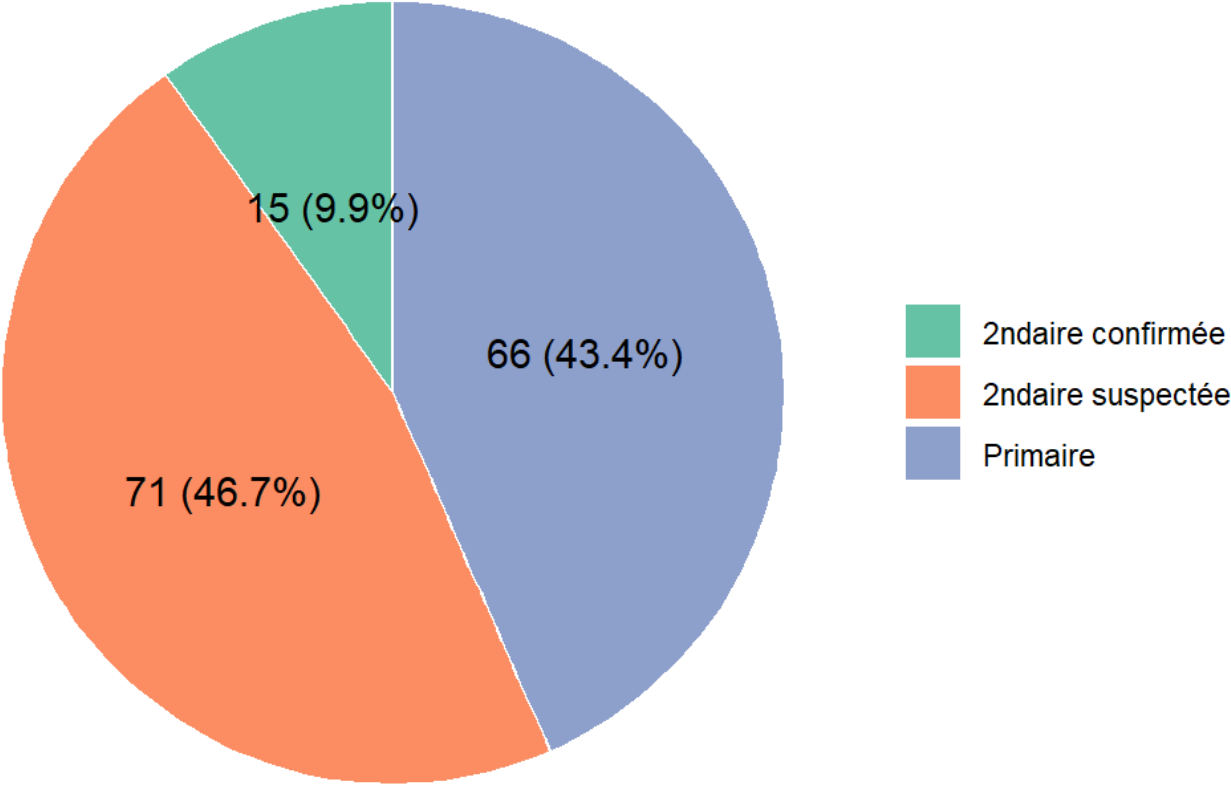


Décès :
2 patients (NR et RP)

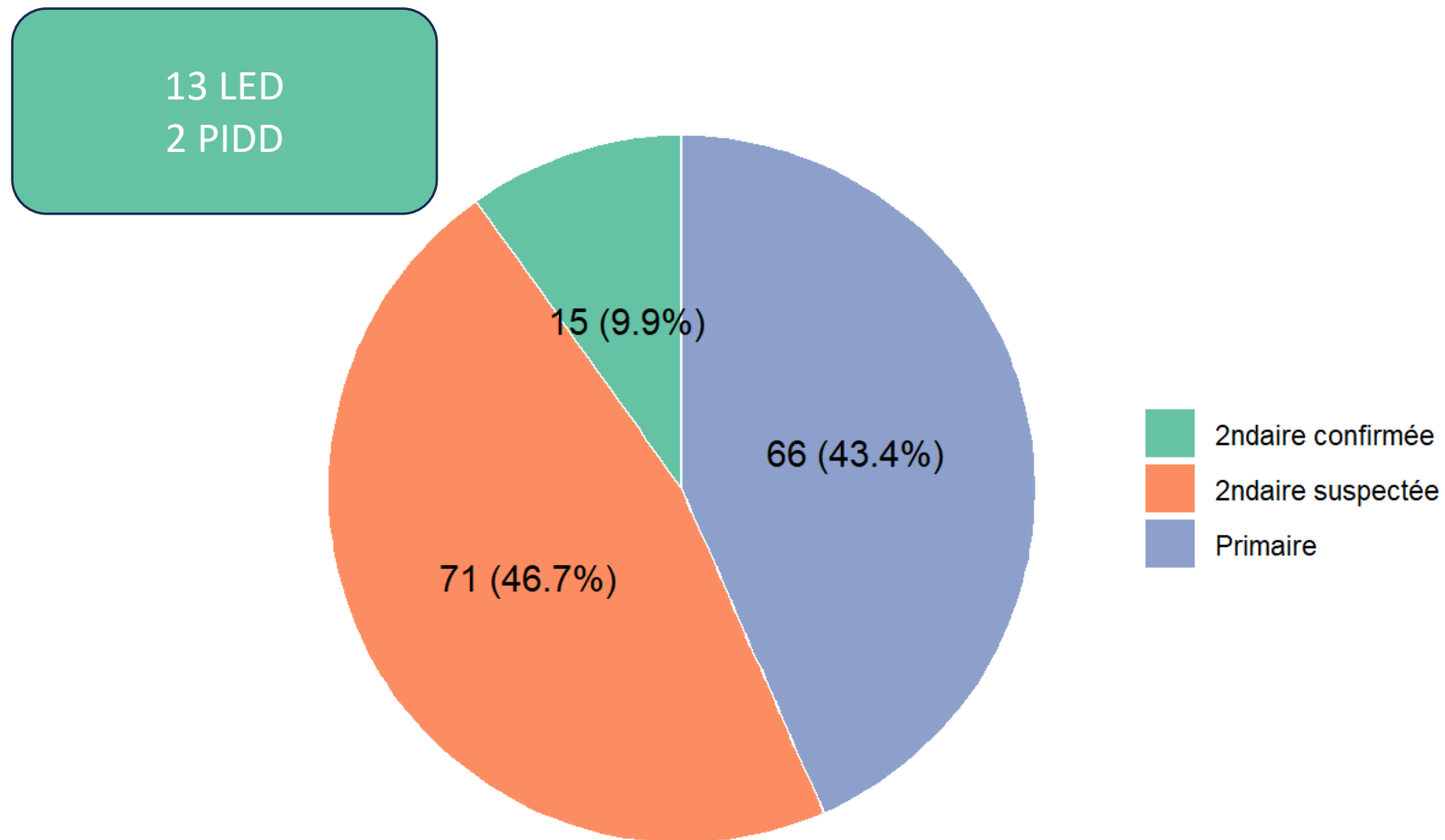
Statut du PTI aux dernières nouvelles : FU 8,7 ans



Classification du PTI aux dernières nouvelles

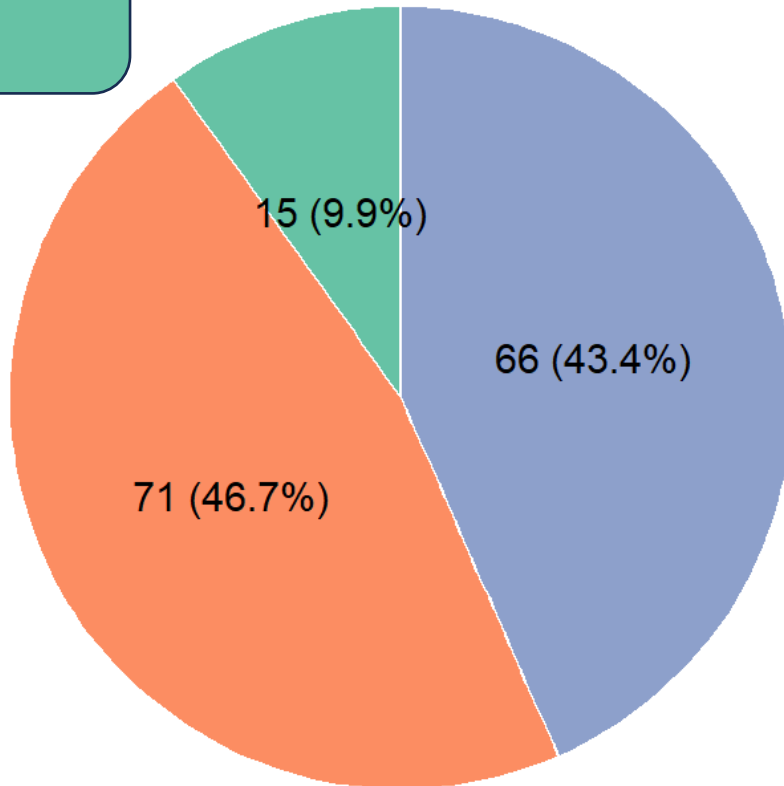


Classification du PTI aux dernières nouvelles



Classification du PTI aux dernières nouvelles

13 LED
2 PIDD



Génétique

2 PID :

- DOCK 11
- KMT2D : syndrome de Kabuki

2 thrombopénies

constitutionnelles :

(variant classe 4, probablement délétère)

- TUBB 1
- SLFN 4

Traitement pré ritux

Première ligne

139 patients :

IgIV (n=132) et/ou corticostéroïdes
(n=122) et/ou anti-D (n=13)

Traitement pré ritux

Première ligne

139 patients :
IgIV (n=132) et/ou corticostéroïdes
(n=122) et/ou anti-D (n=13)

Deuxième ligne (DL)

- 55 pts (36%) ritux
première DL

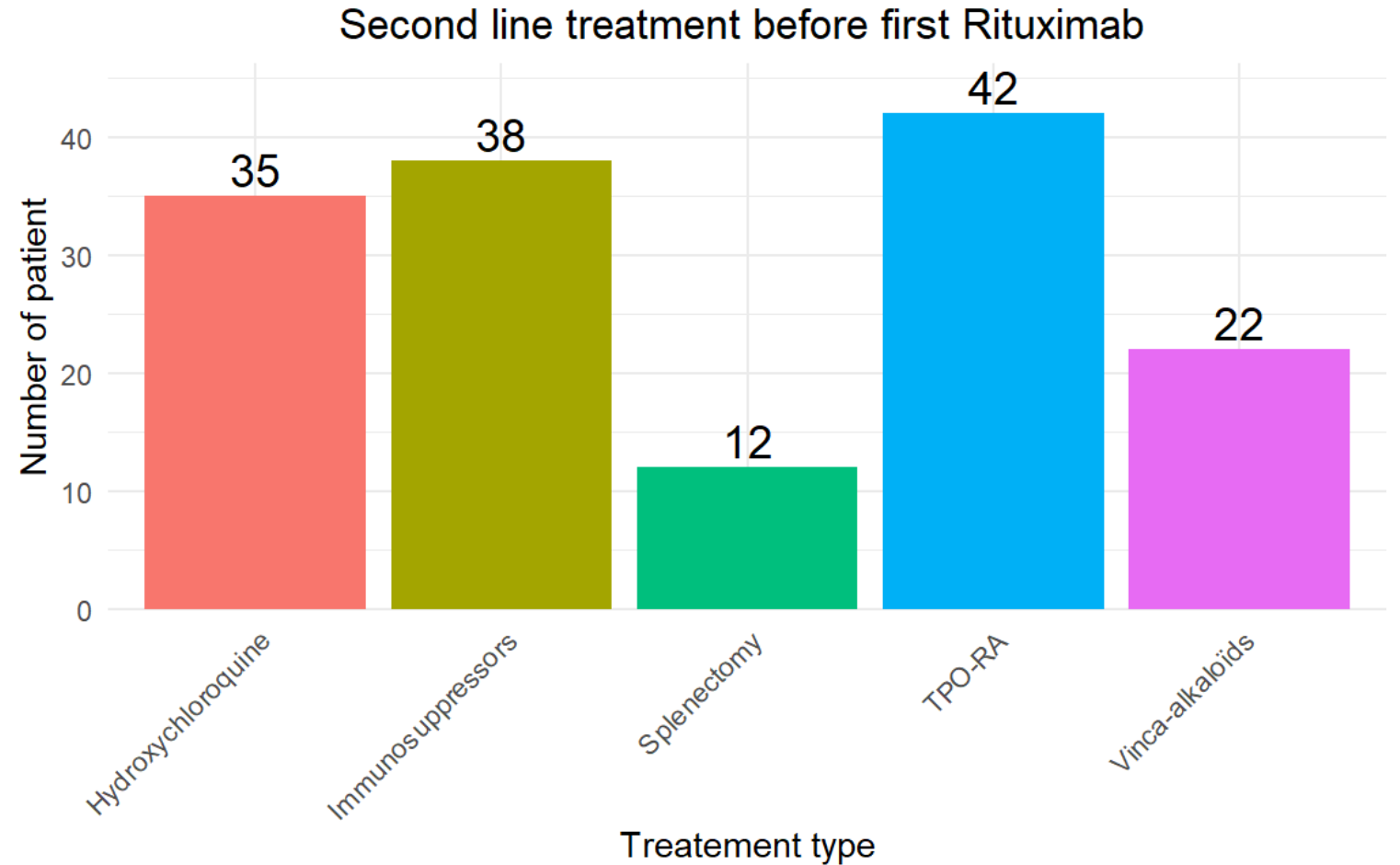
Traitement pré ritux

Première ligne

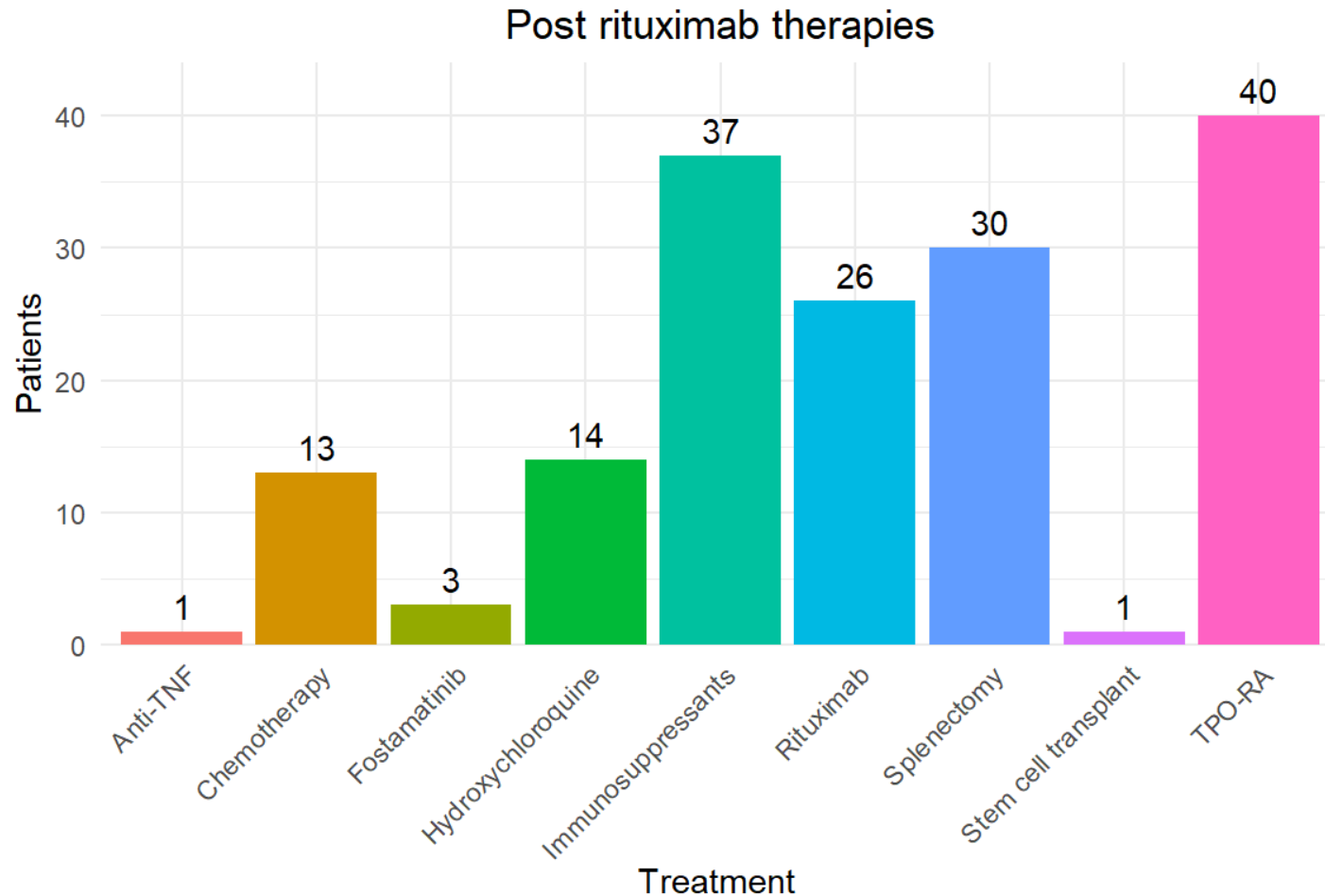
139 patients :
IgIV (n=132) et/ou corticostéroïdes
(n=122) et/ou anti-D (n=13)

Deuxième ligne (DL)

- 55 pts (36%) ritux première DL
- 97 (64%) multiples DL
Médiane 2 (1 – 6)



Traitement post ritux



Première ligne

80/152 ont reçus des traitements
de 1^{ère} ligne

Deuxième ligne (DL)

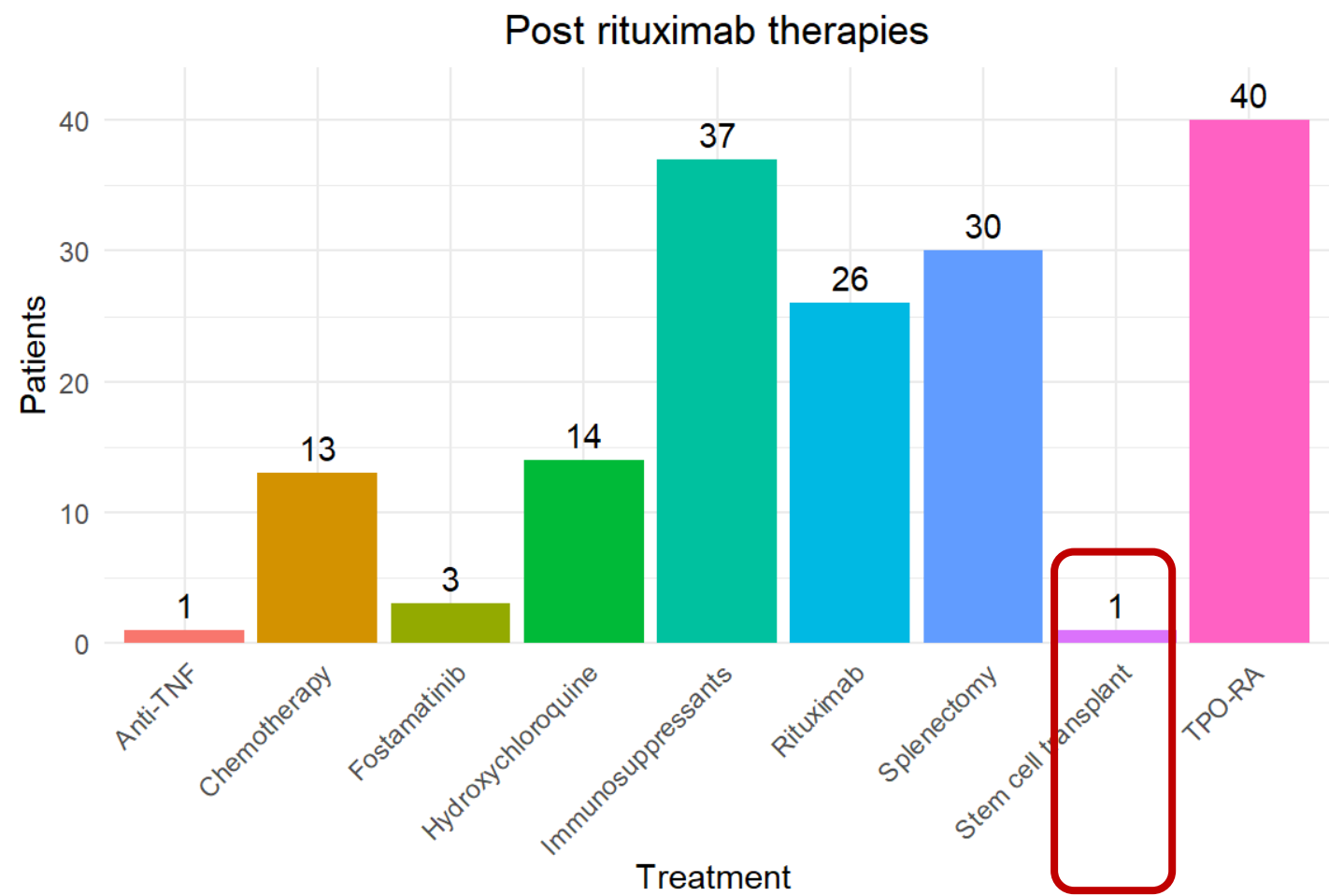
- 83/ 152

Médiane 3 (1 -10)

- 33/55

Médiane 2 (1 – 7)

Traitement post ritux

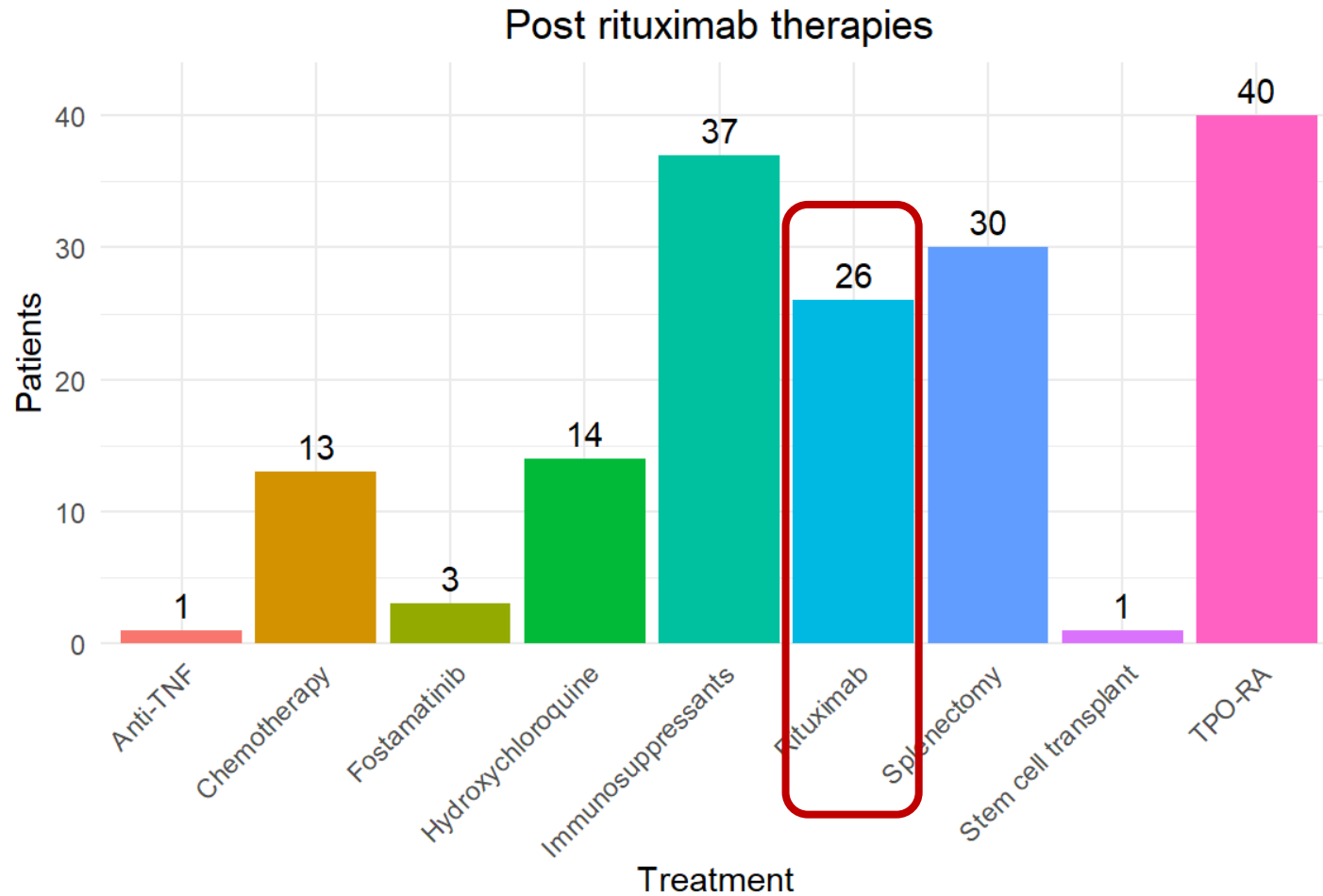


Première ligne
80/152 ont reçus des traitements
de 1^{ère} ligne

Deuxième ligne (DL)
- 83/ 152
Médiane 3 (1 -10)

- 33/55
Médiane 2 (1 – 7)

Traitement post ritux



Deuxième ritux (> 1 mois post J1)

26/83 pts

Délai (mois) : 18,6 (1,7 – 145)

Indications : 7 rechutes

2 « entretien »

Survie sans traitement de seconde ligne

Définition

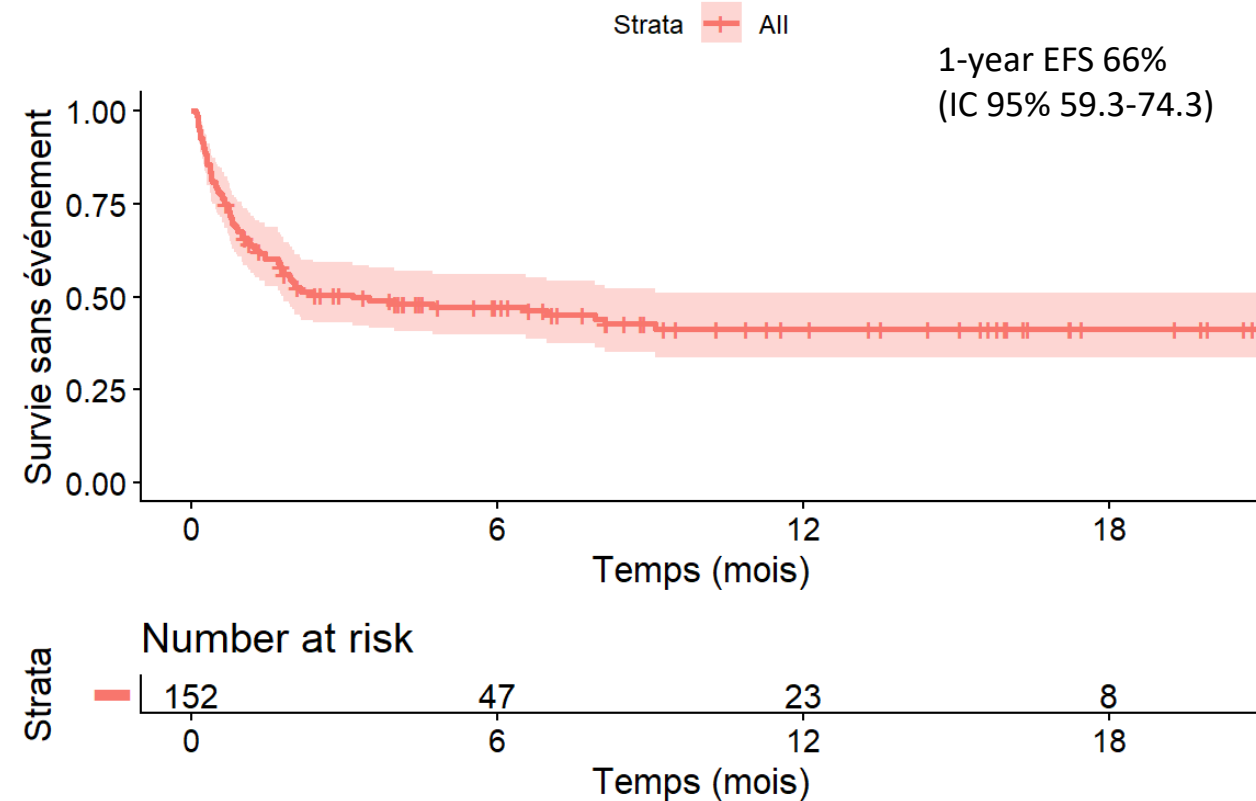
Evènement =

- Traitement de deuxième ligne
- Au moins 1 mois après J1 ritux
- Ou décès

Temps =

Depuis le J1 du 1^{er} ritux

152 patients PTIc Isolé



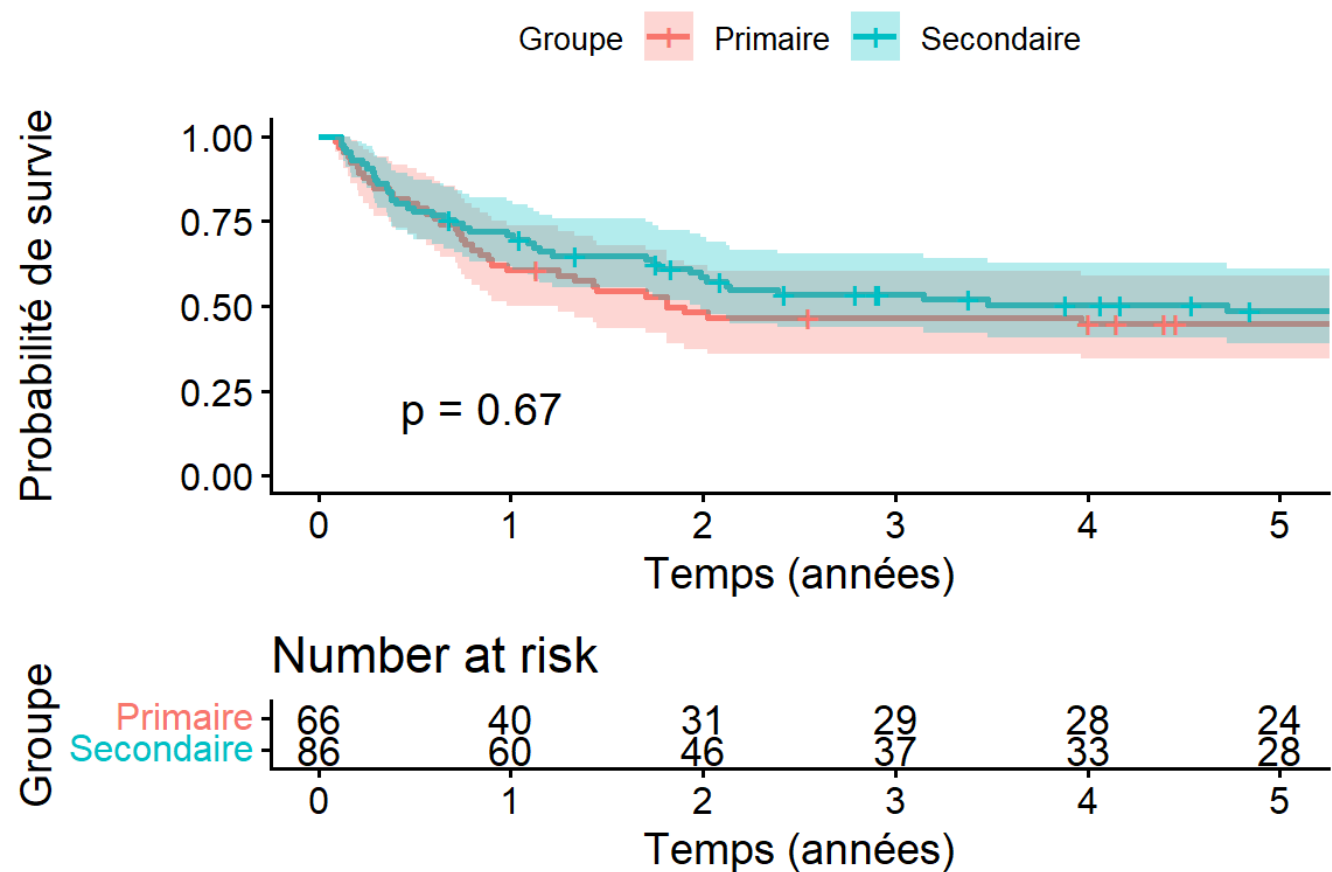
EFS : 1 an 66% (IC 95 59,3 – 74,3)

5 ans 47% (IC 39,8 – 56,2)

Médiane de survie : 3,1 mois

Survie sans traitement de seconde ligne

152 patients PTIc Isolé



Primaire

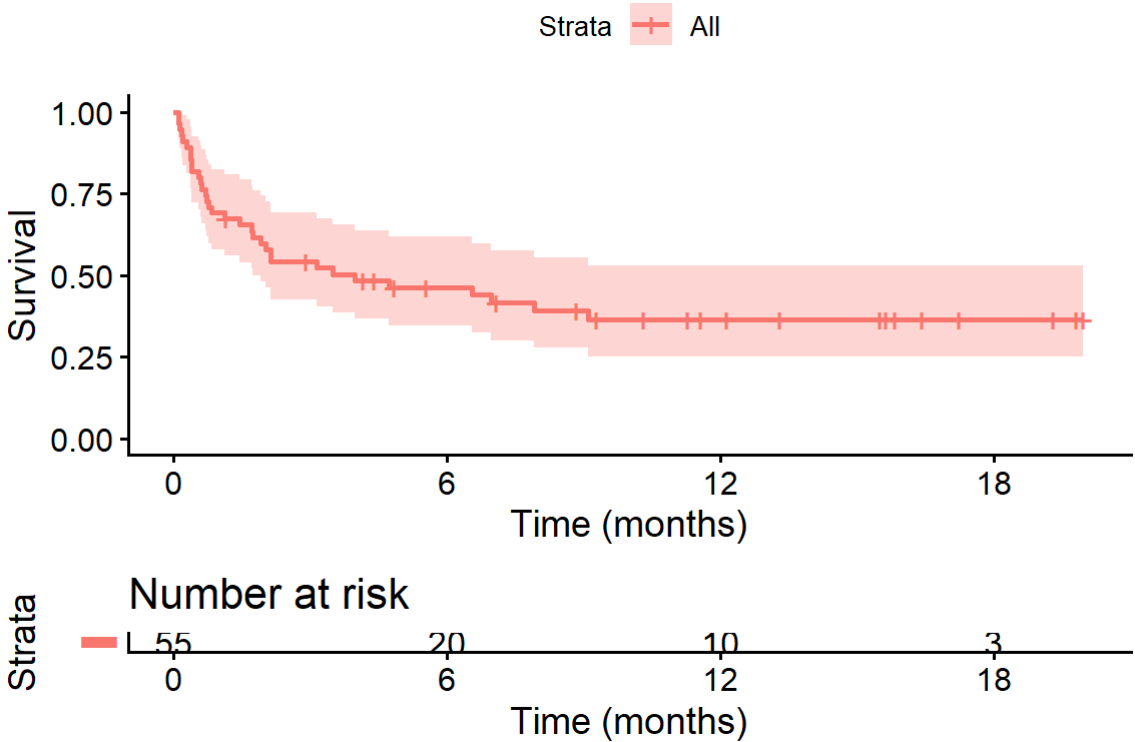
EFS : 1 an 60% (IC 95 49,9 – 73)
5 ans 45% (IC 34,4 – 59)

Secondaire

EFS : 1 an 70% (IC 95 61 – 81)
5 ans 48% (IC 38,9 – 61,2)

Survie sans traitement de seconde ligne

55 patients Ritux 1^{ère} deuxième ligne



EFS : 1 an 69% (IC 95 57 – 82)
5 ans 46% (IC 35 – 41)
Médiane de survie : 3,9 mois

Objectifs : work in progress

1) Efficacité :

- Survie sans traitement de seconde ligne, **déterminants** ?
- traitement d'entretien par ritux, modalités

2) Impact immunologique au long court :

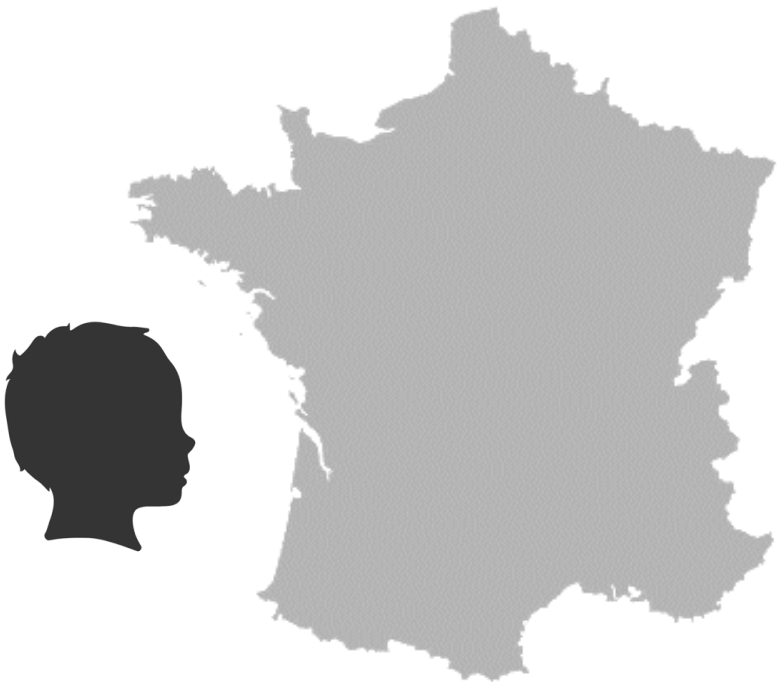
- hypogammaglobulinémie ?
- Lymphopénie B persistante ?

3) Complications immunologiques :

- Infections, dilatation des bronches, DICV-like ?
- Cancers



Merci !



Centre	Nb d'inclus/centre
Bordeaux	51
Paris - Trousseau	47
Lille	31
Marseille	30
Lyon	28
Paris - Robert Debré	25
Montpellier	21
Toulouse	19
Strasbourg	18
Nancy	17
Nantes	17
Paris - Necker	17
Grenoble	15
Paris - Kremlin Bicêtre	14
Nice	12
Angers	9
Besançon	8
Tours	8
Caen	6
Rouen	7
Clermont Ferrand	6
Limoges	5
Reims	5
Amiens	4
Dijon	4
Rennes	3
Brest	2
La Réunion	1
Martinique	1
Quimper	1
Saint Etienne	1
Total	433

Clinical immunopathological manifestations (cIM)*

Lymphoproliferation: significant splenomegaly without hemolysis or significant persistent lymphadenopathy (> 1 cm), with or without biopsy.

Autoimmune/autoinflammatory organ manifestations: pulmonary (granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease...), liver and digestive tract (lymphoid enteropathy, coeliac-like disease, inflammatory bowel disease, chronic gastritis, autoimmune or giant cell hepatitis, sclerosing cholangitis, cirrhosis...), central or peripheral nervous system (autoimmune, autoinflammatory, granulomatous, or vascular manifestations...), endocrine (autoimmune Hashimoto thyroiditis, Grave's / Basedow disease...), dermatologic (psoriasis, vitiligo, alopecia, vasculitis...), other (rheumatologic, renal, ophthalmologic, cardiac....).

Severe, repeated or opportunistic infections, chronic organ infections (ENT, lung, digestive...): viruses, bacteria, fungi, parasites, mycobacteria

Severe allergy: cutaneous, ophthalmologic, ear-nose-throat, pulmonary, drugs or food

Cancer, hematologic malignancies

Biological immunopathological manifestations (bIM)*

Hypogammaglobulinemia: immunoglobulin (Ig) G levels below the mean for the patient's age (at least 2 SD) on two separate samples, associated with pyogenic infections, variably associated with IgA or IgM levels below the mean for the patient's age (at least 2 SD), with defects in vaccine immunization, and/or with defects in B memory lymphocytes.

Autoimmune lymphoproliferative syndrome biomarkers: elevated vitamin B12, persistent hypergammaglobulinemia (≥ 2 SD higher than the mean for age), high counts of circulating TCR $\alpha\beta$ CD4⁻ CD8⁻ double-negative T lymphocytes, or increased circulating FAS ligand

Systemic lupus erythematosus biomarkers: antinuclear antibody titer $\geq 1/160$; anti-double-stranded DNA antibodies, hypocomplementemia, lupus anticoagulant and / or anticardiolipin and / or lupus anticoagulant (antiphospholipid syndrome), elevated interferon signature

Other isolated autoantibodies (anti-thyroglobulin, anti-thyroperoxidase, anti-mitochondria, anti-transglutaminase...).

Significant lymphopenia for age (global, CD4, CD8) without any causative virus or immunosuppressive treatment

Primary AIC

Isolated ITP, AIHA, AIN or ES, absence of associated IM or causative disease during the follow-up (adapted from Rodeghiero et al., Blood 2009)

Confirmed-secondary AIC**

Bone marrow or organ transplantation induced AIC, confirmed drug induced AIC with no other IM

Primary ImmunoDeficiency (PID) / Inborn Error of Immunity (IEI) / Primary ImmunoDeficiency and Dysregulation (PIDD) genetically confirmed : relevant phenotype and pathogenic validated variant in immune gene (class 4 or 5)

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (SLICC / EULAR criteria) (Petri et al, *Arthritis Rheum* 2012; Aringer et al, Arthritis Rheum 2019)

NB : as infections (mycoplasma, EBV...) are frequent triggers associated with initial diagnosis or flares, they are not sufficient to classify AIC as secondary.

Likely-secondary AIC

Any associated cIM or bIM before or after AIC occurrence throughout the available follow-up

Variants of unknown significance (VUS) or likely pathogenic (class 2, 3), not yet demonstrated as conclusive as PID/IEI/PIDD