

Rituximab et Cytopénies Auto-Immunes de l'Enfant

Revue de la littérature 2020–2026

Stéphane DUCASSOU, Hématologie Oncologie Pédiatrique, CHU Bordeaux

Journée CEREVANCE — 2026

01 — Introduction



Rituximab 2020-2026 : 15016 -> 1329

Rituximab and Auto Immune Haemolytic anaemia : 319 -> 49

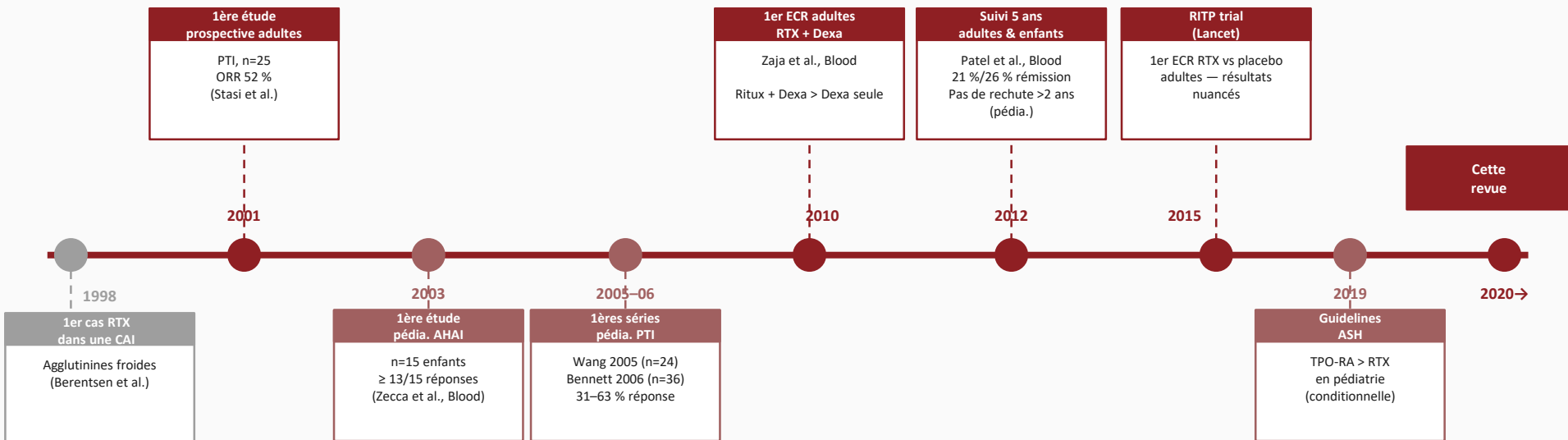
Rituximab and Immune thrombopenia : 492 -> 54

Rituximab and ITP : 281 -> 34

20 ans de rituximab dans les CAI — Etapes clés (1998–2026)

Études adultes

Études pédiatriques



Rituximab dans les CAI : mécanisme & particularités pédiatriques

Mécanisme d'action anti-CD20

- Anticorps monoclonal chimérique murin/humain IgG1 ciblant le CD20
- Déplétion profonde et sélective des lymphocytes B CD20+ circulants et tissulaires
- ↓ Production d'auto-anticorps : anti-plaquettes, anti-érythrocytes, anti-neutrophiles
- Mécanismes complémentaires : ADCC, CDC, blocage des récepteurs Fc macrophagiques
- Cinétique : déplétion B dès J7–15, reconstitution CD19 ~9–12 mois
- Schéma standard dérivé de l'hématologie : $4 \times 375 \text{ mg/m}^2/\text{sem}$

Contexte réglementaire & spécificités pédiatriques

- Usage hors AMM dans toutes les CAI pédiatriques (PTI, AHAI, NAI)
- PUT ANSM (juin 2023) pour le PTI pédiatrique — seul cadre réglementaire français
- Absence d'ECR pédiatrique : cohortes rétrospectives + essais prospectifs non comparatifs uniquement
- ASH 2019 : préférence conditionnelle pour TPO-RA vs RTX en pédiatrie (niveau de preuve très faible)
- Particularités immunologiques :
 - Proportion de LB mémoires plus faible → reconstitution B plus longue
 - Risque d'hypogammaglobulinémie plus sévère et prolongée qu'adulte
 - Révélation possible d'un DIP sous-jacent

02 — Modalités de traitement

PTI · AHAI — Efficacité par pathologie

PTI pédiatrique — Schémas et efficacité du rituximab

2ème ligne après corticoïdes et IgIV, avant splénectomie

68 %

Réponse globale RTX pédia.

39 %

Réponse durable
(vs 74 % romiplostim)

4x375 mg/m²

Posologie moyenne en pédiatrie
(méta-analyse Ayad 2022)

Schémas posologiques

Dong et al. 2021 — Faible dose vs schéma standard

CRR et ORR similaires à M12

Méta-analyse d'ECR adultes (faible dose 4x100 mg/sem. vs standard 4x375 mg/m²/sem.)

Efficacité comparable, profil de tolérance similaire

Ni et al. 2022 — Dose unique vs faible dose

ORR comparable : ~75 % (p=NS)

ECR multicentrique (n=60 adultes, rITP ou résistant aux corticoïdes)
Dose unique 375 mg/m² vs 4x100 mg/sem : ORR similaire à M12 (p=0,74)

Profil de tolérance comparable ; données pédiatriques absentes

Prédiction de la réponse — Outils émergents 2020–2026 (données pédiatriques)

Machine learning (Ma et al., Br J Haematol 2025, n=156) :

- Prédicteurs positifs : titre AAN, Ac anti-thyroglobuline, sévérité du saignement, réponse aux corticoïdes.
- Prédicteurs négatifs : Ac anti-thyroïde peroxidase, Th17, durée de maladie avant RTX.

Protéomique urinaire (Yu et al., Br J Haematol 2025, n=37) : workflow DIA — biomarqueurs KLK6 et FUBP1 prédisent la réponse avant traitement (AUC=0,98, Se=1,00, Sp=0,85). Profil humoral/complément chez les répondeurs vs immunité cellulaire/glycolyse chez les non-répondeurs.

PTI pédiatrique — RTX vs Agonistes du récepteur à la TPO

Méta-analyse prospective Ayad et al., *Pediatr Blood Cancer* 2022

Critère	Rituximab	TPO-RA (eltrombopag/romiplostim)	Interprétation
Réponse globale	0,68 (IC 0,53–0,82)	0,71 (IC 0,63–0,78)	Similaire
Réponse complète	Comparable	Comparable	Similaire
Réponse partielle	Référence	RR 4,53 (IC 2,88–7,11)	⚠ AR TPO supérieurs
Durabilité (SP)	0,39 (IC 0,27–0,51)	0,74 romiplostim 0,38 eltrombopag	RTX < romiplostim (p<0,05)
Délai de réponse	~6,75 semaines	~4,75 semaines	AR TPO plus rapide
Recours aux rescues	Plus fréquent	Moins fréquent	Désavantage RTX
EI totaux rapportés	23/96 patients	130/179 patients	RTX moins d'EI immédiats
Rémission off-drug	Oui (≥20 % à 5 ans)	Non (besoin continu)	Avantage RTX

Messages clés : RTX offre une chance de rémission sans traitement —.
Les TPO-RA sont supérieurs pour la réponse partielle et la rapidité.

AHAI pédiatrique — Rituximab : données et place dans la stratégie

Données pédiatriques limitées — extrapolation adultes nécessaire

Données pédiatriques — Littérature 2020–2026

- Scoping review pédiatrique (Zhang et al., Eur J Haematol 2024, n=43 études) :
 - Absence d'ECR — hétérogénéité majeure des pratiques et des critères diagnostiques
 - RTX et ciclosporine = 2èmes lignes les plus fréquemment utilisées
 - Salue OBS'CEREVANCE comme modèle pour les études futures
 - Schéma préférentiel pédiatrique : 375 mg/m²/sem × 3–4 doses
- AIHA C3d isolée (Blachez et al, Blood Adv 2026) : pronostic globalement favorable — place du RTX limitée et à discuter au cas par cas

Données adultes de référence — RTX selon le type d'AHAI (Murakhovskaya, J Clin Med 2020)

- AHAI chaude (wAIHA) :
 - ORR 70–80 % réfractaire/en rechute — alternative établie à la splénectomie
 - RTX en 1ère ligne associé à meilleure réponse et survie sans rechute vs corticoïdes seuls
 - Retraitement : 52,4 % de réponse durable
- Agglutinines froides (CAD) :
 - RTX 1ère et 2ème ligne recommandé (corticoïdes inefficaces)
 - RTX ± bendamustine : ORR 45–60 %, médiane réponse ~6 mois
- △ Rechutes quasi-constantes lors de la repopulation B → retraitement ou maintenance à discuter

03 — Tolérance & Complications

Tolérance — Réactions à la perfusion & Maladie sérique

Réactions liées à la perfusion

- Très fréquentes lors de la 1ère perfusion (fièvre, frissons, érythème, prurit)
- Majoritairement légères à modérées
- Anaphylaxie : 3,6 % dans la cohorte pédiatrique (McAtee 2021, n=468)
- EI immédiats globaux : 15,4 % dans McAtee 2021
- Prémédication systématique : corticoïdes + antihistaminiques + paracétamol
- NFS dans les jours post-perfusion : risque de cytopénies transitoires

Maladie sérique ⚠ Spécificité pédiatrique

- Incidence plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte
- Délai typique : 7–14 jours post-perfusion
- Tableau : fièvre, polyarthralgies, urticaire, parfois dyspnée
- Cas grave (Evans) : SDRA + réfractaire → switch obinutuzumab avec succès (Blase et al. 2022)
- Anticorps anti-rituximab neutralisants : rare mais documenté — envisager anti-CD20 humanisé

Conduite pratique : fièvre + polyarthralgies dans les 2 semaines post-RTX → évoquer maladie sérique, traitement symptomatique, ne pas redonner RTX sans évaluation ; discuter obinutuzumab si anticorps neutralisants.

Hypogammaglobulinémie post-rituximab ⚠ Complication clé en pédiatrie

Labrosse et al., JACI 2021 (n=207 enfants, 17 centres)

42,6 %

↑ Prévalence hypo-IgG
après RTX (vs 28,7 % avant)

26,7 %

Hypogammaglo. IgG
persistante long terme

2,3×

↑ Risque infection sévère
si IgG bas (OR 2,3 ; p=0,03)

4,3 %

DIP découvert après RTX
(7/9 pour CAI)

Facteurs de risque (pédiatrie)

- IgG et IgA bas AVANT le traitement (facteurs les plus prédictifs)
- Jeune âge au moment du traitement
- Immaturité immunitaire : proportion de LB mémoires plus faible qu'adulte
- Cycles répétés de RTX
- Corticoïdes concomitants (Rai 2023 : risque accru avec RTX + dexta)

Protocole de surveillance recommandé

- AVANT RTX : IgG, IgA, IgM + phénotypage lymphocytaire (CD19, CD4, CD8) → dépister DIP
- APRÈS RTX : suivi IgG à M3, M6, M12 puis annuellement
- Si IgG persistant bas + infections récurrentes : substitution IV/SC
- Reconstitution B : CD19 normalisés à ~9–12 mois
- Pas de re-traitement avant reconstitution B complète si non urgent

⚠ Message fort : l'hypogammaglobulinémie post-RTX peut révéler un DIP sous-jacent. Toute hypogammaglobulinémie persistante après RTX pour CAI doit faire rechercher un DIP (7/9 cas dans Labrosse 2021).

DIP révélés par le rituximab chez l'enfant

Caractéristiques des 9 patients diagnostiqués avec un DIP après rituximab — Tableau IV adapté de Labrosse et al., 2021

DIP diagnostiqué	Indication rituximab	IgG pré-ritux	Anomalies Ig post-ritux	Reconstitution LB	Durée hypogammaG	Traitement
DICV	Cytopénie AI	Basse	IgG + IgA + IgM basses	Absente/retardée	> 24 mois	Subst. Ig
DICV	Cytopénie AI	Basse	IgG + IgA basses	Absente	> 24 mois	Subst. Ig
DICV	Cytopénie AI	Normale	IgG basse	Retardée	12-24 mois	Subst. Ig
DICV	Cytopénie AI	Basse	IgG + IgM basses	Absente	> 24 mois	Subst. Ig
Agammaglobulinémie liée à l'X	Cytopénie AI	Très basse	IgG+IgA+IgM effondrées	Absente	> 24 mois	Subst. Ig
Déficit sous-classes IgG	Cytopénie AI	Normale	IgG basse	Retardée	< 12 mois	Surveillance
DICV	Lymphome	Basse	IgG+IgA+IgM basses	Absente	> 24 mois	Subst. Ig
Déficit sous-classes IgG	Hémopathie maligne	Normale	IgG basse	Présente	< 12 mois	Surveillance
Hypogamma non classifiée	Cytopénie AI	Limite basse	IgG basse	Retardée	12-24 mois	Subst. Ig

Höppener et al. — Clin Immunol Commun 2025 ; 7:55-63

Population : 134 enfants ≤ 18 ans traités par RTX (2000-2020) – centre tertiaire Pays-Bas – suivi à long terme

Résultats clés :

- 50,5 % d'hypogammaglobulinémie persistante (46/91 évaluable) ; 9 patients > 5 ans
 - IgG et IgM basses en pré-RTX = facteurs prédictifs principaux
 - 2 décès par infection chez des patients avec hypogamma persistante
- Étude la plus récente confirmant la gravité potentielle à long terme

Westermann-Clark et al. — Front Immunol 2021 ; 12:649182

Population : 154 enfants avec cytopénie AI – cohorte rétrospective (centre unique, Floride)

Résultats clés :

- 11 % des enfants avec cytopénie AI avaient un DIP sous-jacent (non identifié avant)
 - Signes évocateurs : Evans syndrome ou AHA1, splénomégalie, IgG/IgA basses, LT bas
 - Diagnostic de CAI précède en moyenne de 3 ans le diagnostic formel de DIP
- Évaluer systématiquement un DIP avant de traiter par rituximab

Neutropénie tardive (LON) & Infections post-rituximab

Neutropénie tardive (LON) — Effet de classe anti-CD20

- Définition : PNN $<1,5 \times 10^9/L$, ≥ 4 semaines après dernière dose, sans autre cause
- Incidence : 6,6 % à 1 an de déplétion B (Zonozi et al., Arthritis Rheumatol 2021, n=738)
- Pédiatrie : 3–6 mois post-RTX, généralement transitoire (Chan et al., JASN 2022 : 3,7 %)
- Effet de classe confirmé : LON similaire sous obinutuzumab (23 %) et RTX (23 %) (Shimony et al. 2021)
- Prise en charge : watch-and-wait si asymptomatique ; G-CSF si fièvre/infections
- Surveillance : NFS à M3 et M6 post-RTX

Risque infectieux — données adultes et pédiatriques

- Infections globales : 47,9 % des < 21 ans (McAtee 2021, n=468) ; sévères : 17,9 %
- n=959 adultes (Zadro 2025, base SNDS France, 2012–2018)
 - Incidence cumulée d'hospitalisations pour infection à 6 mois : 17,6 %
 - Infections pulmonaires = 40 % des infections documentées
 - 11 cas de pneumocystose — tous chez ≥ 70 ans sous corticoïdes sans prophylaxie
 - Mortalité à 30 jours post-infection : 12,5 %
- Cas rare : encéphalite à Parvovirus B19, 9 mois post-RTX (Campolo et al., Front Immunol 2026)
- Prophylaxie anti-Pneumocystis : à discuter si corticoïdes prolongés concomitants

Bilan pré-RTX : sérologies VHB, VHC, VIH, EBV, CMV — statut vaccinal — IgG/A/M — phénotypage B/T **Suivi post-RTX** : NFS à M1, M3, M6 — IgG à M3, M6, M12 — surveillance clinique infections

04 — Résistance & alternatives thérapeutiques

Résistance au rituximab dans l'ITP — Mécanismes et implications

Xiao & Murakhovskaya, Front Immunol 2023

Compartiment B résiduel	Dysrégulation T persistante	Contre-indications / précautions
• LB CD20⁺ (plasmablastes, plasmocytes) non ciblés par le RTX • Plasmocytes à longue vie (LLV) médullaires : produisent des auto-Ac de manière RTX-indépendante • Repopulation B rapide si reconstitution précoce → rechute • → Cible : anti-plasmocytes (daratumumab anti-CD38)	• ↑ Th1 (IFN-γ, IL-12) et Th17 (IL-17) dans l'ITP • ↓ Treg CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ : perte de tolérance périphérique • Le RTX seul ne corrige pas le déséquilibre Th17/Treg • → Cible : ATRA (↑ Treg, ↓ Th17) ou inhibiteurs BTK	• Grossesse : contre-indication (déplétion B néonatale) • Hépatite B : risque de réactivation — dépistage obligatoire, prophylaxie • Ac anti-thyroïdiens : association avec échec du RTX dans l'ITP pédiatriques • Immunodéficience préexistante : risque infectieux majoré

Implication thérapeutique : la résistance au RTX est multifactorielle. Une stratégie ciblant simultanément les LB (RTX) et les LT (ATRA, BTK-i) ou les plasmocytes LLV (anti-CD38) est logique pour les formes réfractaires.

Nouveautés — Combinaisons ciblées : RTX + ATRA et RTX + TPO-RA

Cibler simultanément LB (RTX) et compartiment T (ATRA) ou production plaquettaire (TPO-RA)

RTX + Acide tout-trans rétinoïque (ATRA) — Wu et al., Blood 2022

Rationnel :

- L'ATRA rééquilibre la balance Treg/Th17 via l'activation du récepteur RAR α :
 - $\uparrow$ LT régulateurs FoxP3+ (Treg) $\rightarrow$ restaure la tolérance périphérique
 - $\downarrow$ Différenciation Th17 producteurs d'IL-17 $\rightarrow$ réduit l'inflammation
 - Complémentaire au RTX qui cible les LB mais pas les LT dysrégulés

Résultats cliniques (ECR adultes, n=168) :

- OR à 1 an : 80 % (RTX + ATRA) vs 59 % (RTX seul) — différence +21 %
- SR à 1 an : 61 % vs 41 % — différence +20 %
- EI : peau sèche et céphalées — profil de tolérance acceptable

RTX + Agonistes du récepteur à la TPO (TPO-RA)

Rationnel :

- Double mécanisme d'action complémentaire :
 - RTX $\rightarrow$ $\downarrow$ destruction immune des plaquettes (voie humorale)
 - TPO-RA $\rightarrow$ $\uparrow$ production plaquettaire (voie mégacaryocytaire)

Résultats cliniques :

- Witkowski et al. 2024 (PTI réfractaire adulte, n=8) :
 - CR 62,5 % à M1 et M6 — bonne tolérance
 - TFR (remission sans traitement) : 50 % à 6 mois post-arrêt
- $\triangle$ Données pédiatriques : absentes — extrapolation prudente

Nouveautés — Rituximab de maintenance & Optimisation posologique

Rituximab de maintenance — Rai, Lee & Bussel, Br J Haematol 2023 (n=16, dont 4 enfants — ITP/AHAI/Evans)

43 mois

Durée médiane réponse
(vs 19,5 mois induction seule)

>50 %

Survie sans rechute
à 5 ans (Kaplan-Meier)

34 %

Guérison estimée
(Kaplan-Meier)

15/16

RC après ré-induction
+ maintenance

Éligibilité : répondeurs rechuteurs puis ré-répondeurs | Schéma : 375 mg/m² toutes les 4 mois × 6 doses max sur 2 ans | ⚠ 3/16 hypogammaglobulinémie → surveillance IgG obligatoire

Optimisation posologique — vers de plus faibles doses

Très faibles doses — adultes (Dong et al. 2021, méta-analyse)

4 × 100 mg fix./sem. dans PTI et AHAI adulte : efficacité comparable au schéma standard (CRR, ORR, SRR similaires à M12). Profil de tolérance favorable. Coût réduit.

Dose unique pédiatrique (Zhu et al. 2022, n=90 enfants)

1 × 375 mg/m² (max 600 mg) vs 4 × 100 mg/sem : efficacité comparable à 1 an, réponse plus rapide (1 vs 3 sem.), moins d'hospitalisations.

⚠ Limites

Biosimilaires RTX (Mageau et al. 2023, n=107)

Rixathon et Truxima dans PTI adulte : réponse 63,5 % vs 53,5 % (référence, p=0,13). Profil de sécurité comparable au référent.

Au-delà du rituximab — Alternatives thérapeutiques émergentes

Anti-CD20 humanisé Obinutuzumab

- Anticorps humanisé → ↓ risque de maladie sérique et d'Ac anti-RTX
- Cas pédiatrique : switch réussi après maladie sérique + Ac neutralisants anti-RTX (Blase et al. 2022)
- Données adultes CAI : réponses durables en 1ère ligne dans cytopénies associées aux clones B indolents (Zadro et al., Am J Hematol 2025)

Inhibiteurs BTK Rilzabrutinib

- Cible Bruton tyrosine kinase → ↓ signalisation des LB et des LT
- PTI adulte réfractaire : essais de phase 2-3 en cours
- Intérêt : voie orale, action sur le compartiment T en plus du compartiment B

Anti-FcRn Rozanolixizumab

- Bloque le récepteur FcRn → ↑ catabolisme des IgG (dont auto-Ac)
- PTI adulte : essais de phase 3 positifs
- Ne cible pas les LB — peut être complémentaire au RTX

Anti-BAFF / Anti-CD38 Bélimumab · Daratumumab

- Bélimumab (anti-BAFF) : efficacité comparable au RTX dans CTD-ITP (Yuan et al. 2025)
- Daratumumab (anti-CD38) : cible les plasmocytes LLV non ciblés par RTX — données précoces
- Ianalumab (anti-BAFF-R) : en évaluation dans les CAI (CERECAI)

Positionnement pédiatrique : RTX reste la référence de 2ème ligne. Ces alternatives s'envisagent en cas d'échec, d'intolérance ou dans le cadre d'essais cliniques. La session suivante développera ces nouvelles cibles.

Conclusion — Messages clés

1

Le rituximab est **un pilier de la 2ème ligne des CAI pédiatriques** (PTI, AHAI) avec ~68–90 % de réponse globale à court terme. Son avantage unique : la rémission off-drug, décisive en pédiatrie pour éviter une exposition thérapeutique prolongée.

2

La durabilité reste le talon d'Achille du RTX : rechutes fréquentes (25–50 % à 1–2 ans). La maintenance (Rai 2023) et les combinaisons ciblées (RTX + ATRA) représentent des pistes prometteuses pour y remédier.

3

Complications pédiatriques spécifiques à surveiller : maladie sérique plus fréquente, **hypogammaglobulinémie prolongée** (révélation d'un DIP dans 4,3 % des cas), LON. Bilan immunologique systématique avant et après.

4

La résistance au RTX est multifactorielle (LB résiduels, plasmocytes LLV, dysrégulation Th17/Treg). Les nouvelles cibles (ATRA, BTK-i, anti-FcRn, anti-CD38) s'attaquent à ces mécanismes complémentaires.