

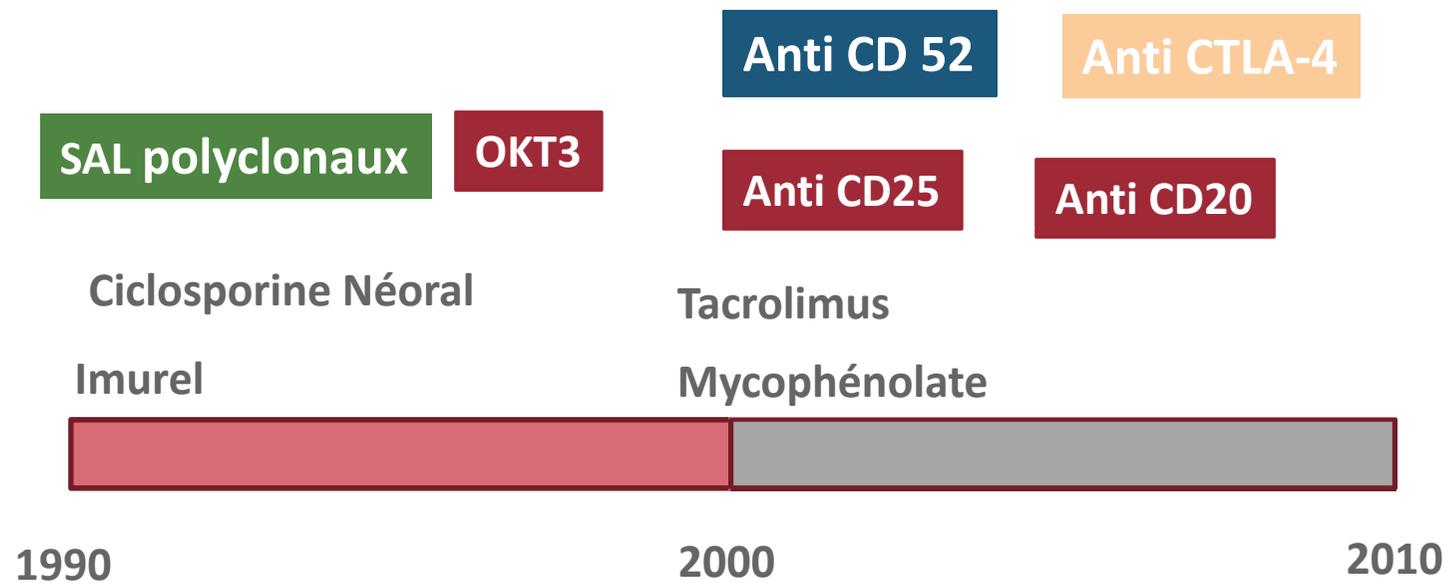
# Rituximab et infections en transplantations d'organes solides

Docteur Olivier COINTAULT

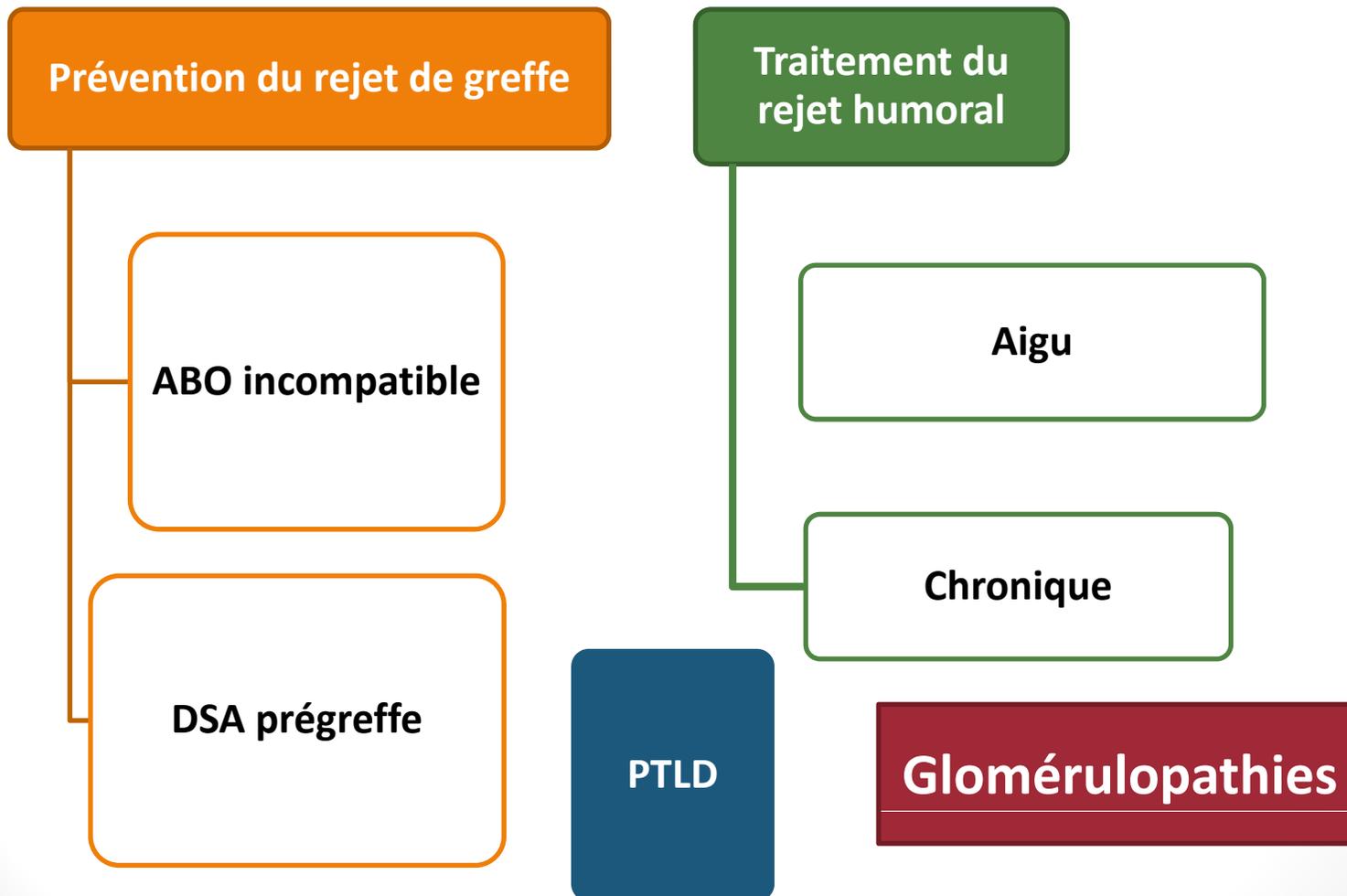
CHU Rangueil , Service de transplantation d'organe

*JNI Toulouse 10 Juin 2011*

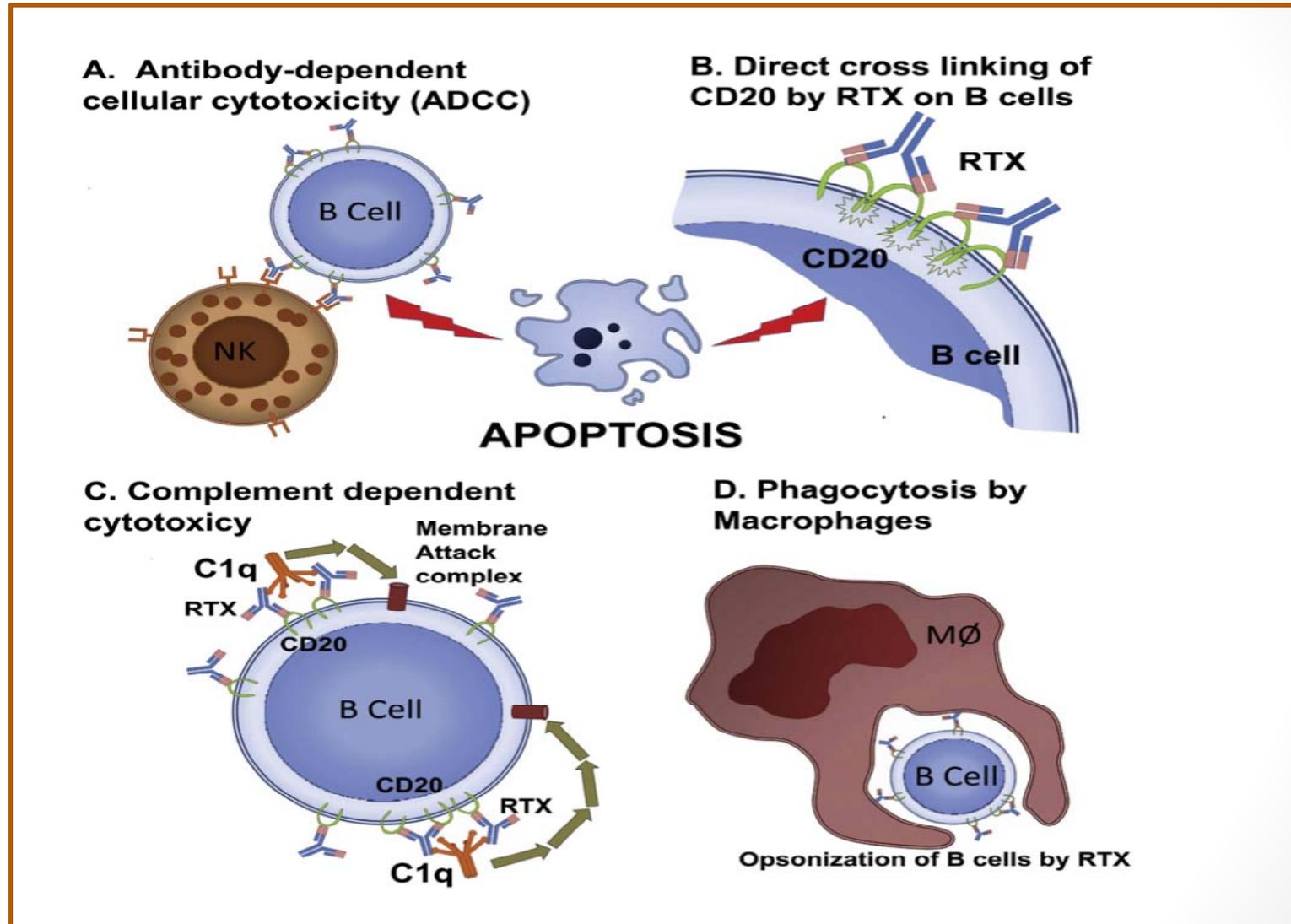
# Une évolution des traitements sur 10 ans .....



# Rituximab en transplantation



# Rituximab : mécanismes d'action



# Rituximab

Neutropénie

Hypogammaglobulinémie

Déplétion et dysfonction des  
Lymphocytes B

Fonction APC

Lymphocyte T Reg CD4+ CD25+ ( ↓ foxp3 )

Macrophages ( ↓ TNF )

Lymph B immature

Diminution activation des cellules NK

Cellules CD4+ ( ↓ expression CD40L , CD69 , HLA-DR )

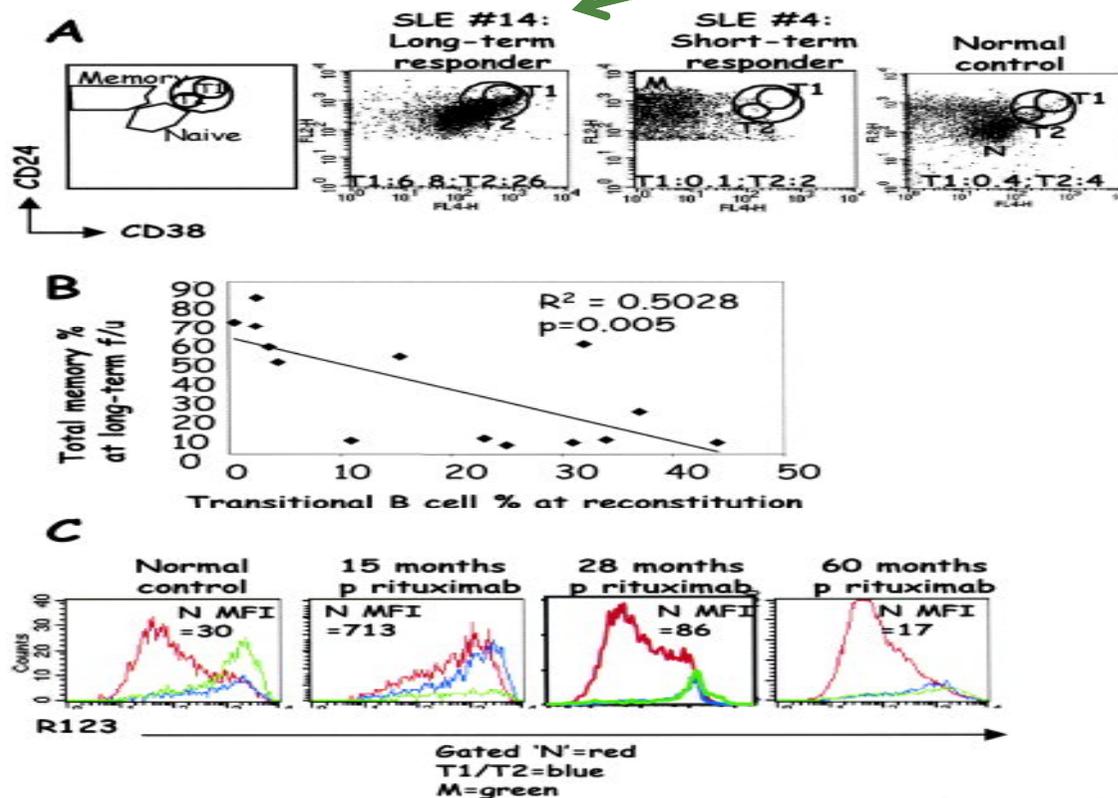
# Une reconstitution lymphocytaire B complète, hétérogène et lente

*Patient lupique*

*Une phase transitionnel (T1/T2) de phénotype CD24+/CD38+/CD27-  
Lymphocytes B immatures et non fonctionnel*

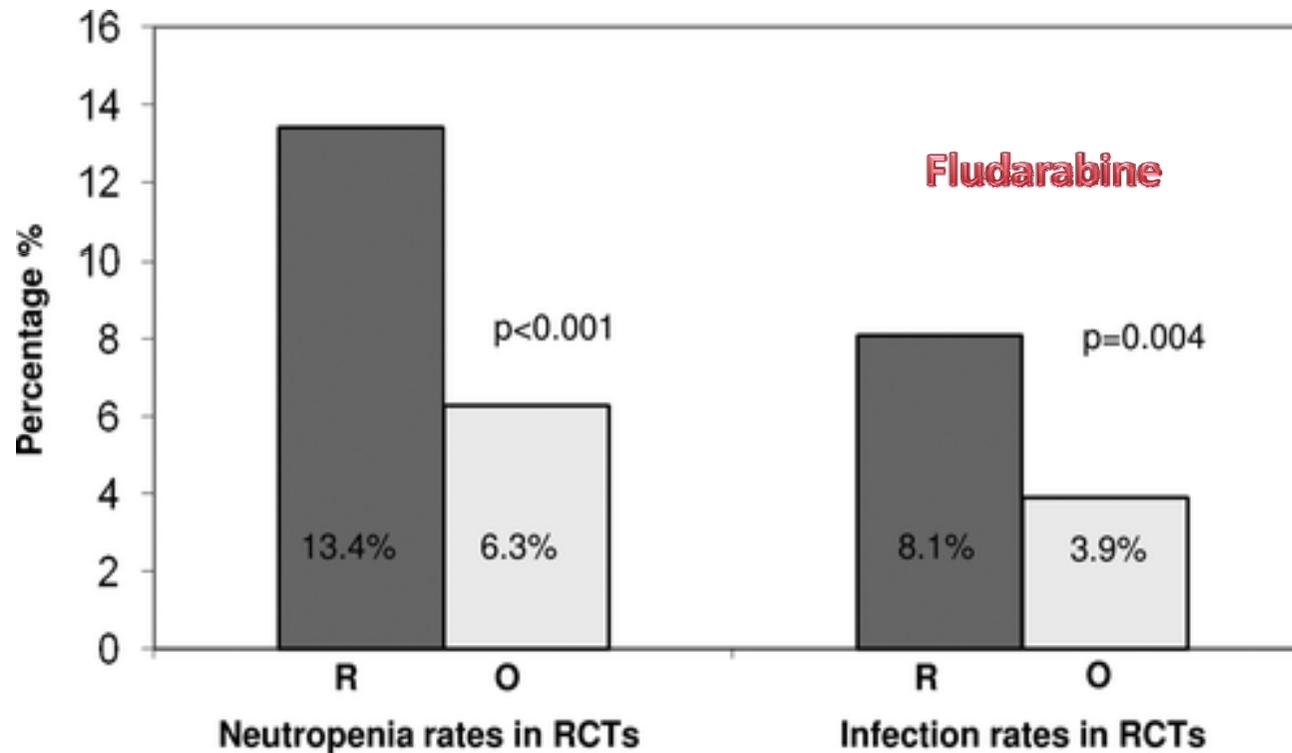
*Durée transitionnel parfois longue*

**Reconstitution lente**



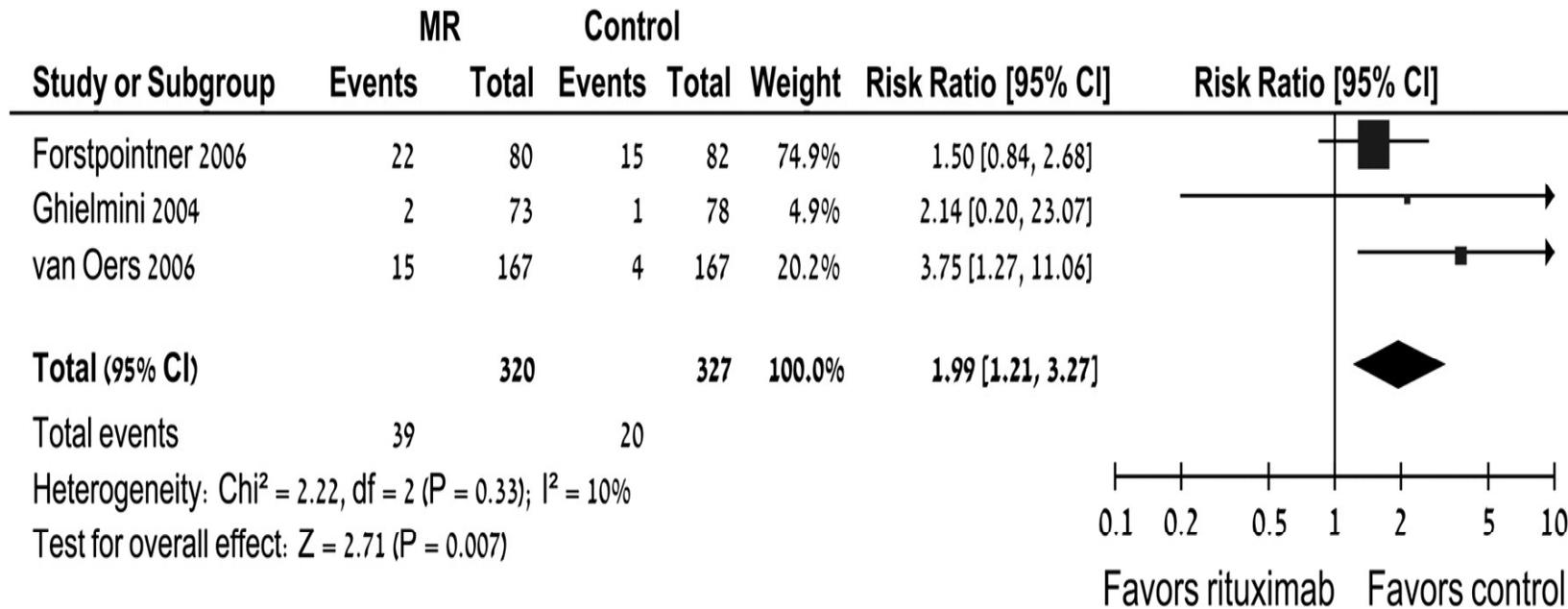
# Rituximab en hématologie (1)

Méta-analyse sur 4 RCT de lymphome avec traitement de consolidation par Rituximab



**RR : 2,82 ( 1,47- 3,88) avec IC 95%**

## Infection-related adverse events in patients with follicular lymphoma treated with rituximab maintenance compared with observation.



**Infection Grade 3 – 4 : RR à 2,9 95CI % [ 1,24 – 6,76 ]**

# Rituximab et lymphome folliculaire chez le HIV

	R- CHOP		CHOP	p
Nombre	99		51	
Décès par infection	14 %		2 %	0,05
	CD4 < 50	CD > 50		
	36 %	6 %		0,001
Infections opportunistes	8	0		

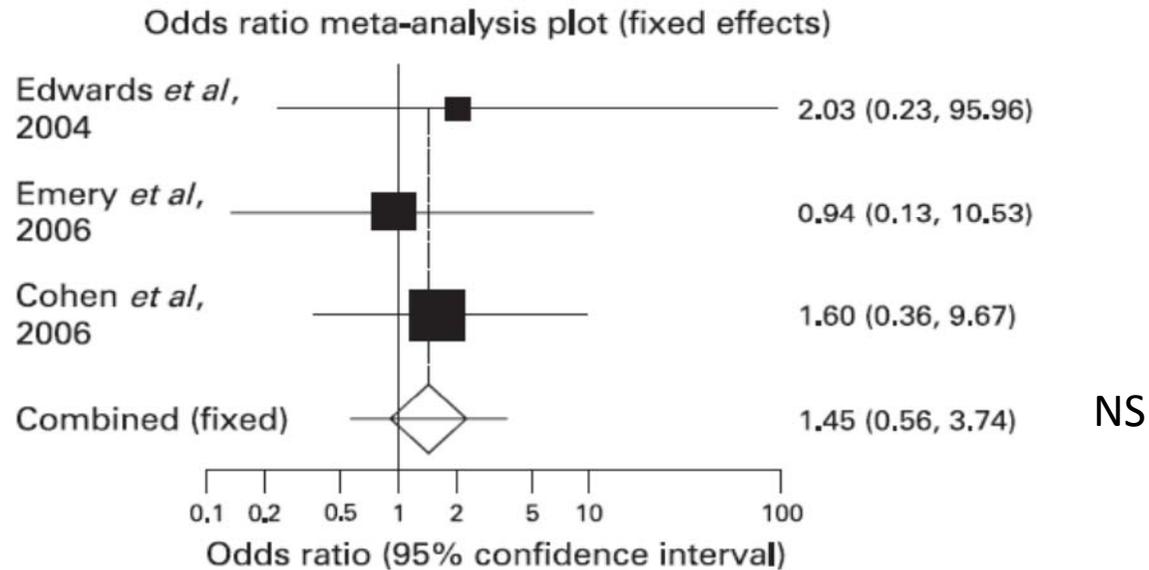
*Candidémie, Pneumocystose (3), Candidose oesophagienne (2), Mycobactérie avium*

D'autres études de même schéma ne confirment pas

*Kaplan et al ; Blood : 2005*

# Rituximab et Polyarthrite rhumatoïde

- Méta-analyse de 3 RCT
- Nombre de patients : 1143 ( 745 traités par RTX)
- Durée de suivit entre 24 et 48 semaines
- Au moins 1 infection : 2,3% vs 1,4% dans le groupe contrôle



# Patient à haut risque immunologique en transplantation rénale

## Groupe Rituximab ( n = 25)

- *ABO incompatible : 8*
- *Cross Match + : 17*
  - *Rituximab : 500 mg x 4*
  - *Plasmaphérèse ( 8 ou 9 séances)*
  - *Ig IV : 100 mg/kg*
  - *ATG : 1,5 mg /kg x 4*

## Groupe contrôle ( n = 9)

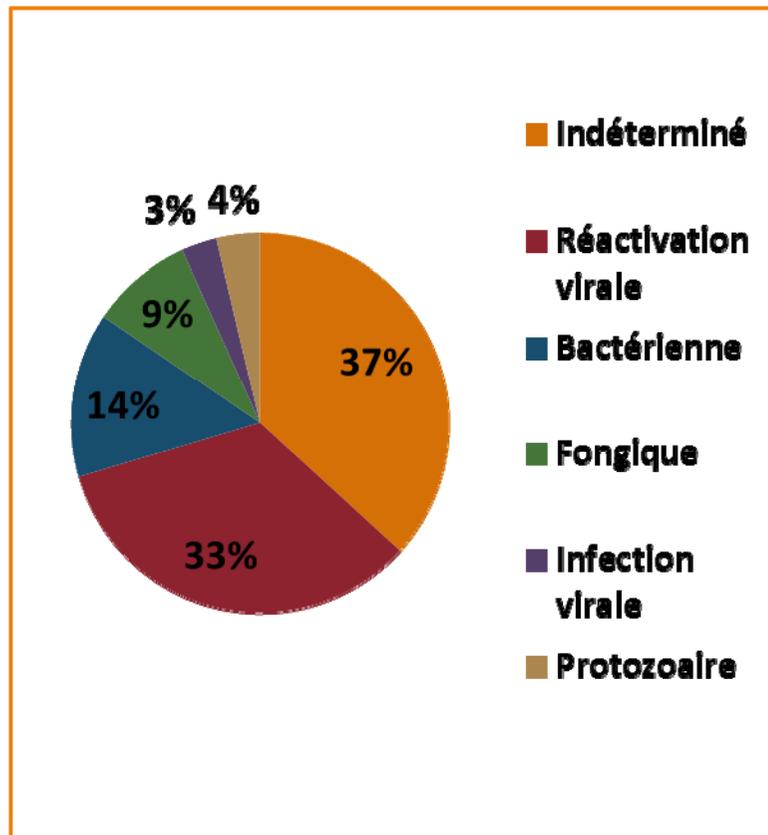
- *ABO incompatible : 0*
- *Cross Match + : 9*
  - *Plasmaphérèse ( 8 ou 9 séances)*
  - *ATG : 1,5 mg /kg x 4*

Complications infectieuses	Rituximab ( n = 25)	Contrôle ( n = 9)	p
Infections	48%	11%	0,1
Infections avec XM +	53%	11%	0,08

# Rituximab et infections

Revue de 17 articles

992 patients dont 41% sous Alemtuzumab, 54% sous Rituximab et 5% sous les deux



Infection opportuniste : 30%

Pneumopathie (15%) : 5% de pneumocystose

CMV	19,4%
HSV	10 %
VZV	3,7%
EBV	0,3%

Mortalité attribuée à l' infection opportuniste : 2%

Cornely et al ; J Clin Oncol : 2005

# Rituximab et infections virales

# cas clinique

*emme de 57 ans , Troisième greffe rénale depuis 1994 pour NIC*

*traitement IS par : Tacrolimus, Cellcept, CS*

*n 2003, altération de la fonction rénale ( 120 à 180  $\mu\text{mol/L}$ ) avec apparition d'une*

*protéinurie de l'ordre du gramme*

*BR: GN membranoproliférative avec cryoglobulinémie de type III*

*traitement : 4 perfusions de Rituximab ( 375 mg/mm<sup>2</sup>)*

*érologie prégreffe : HBV , HCV, EBV, CMV , HSV positive*

**Quatre mois plus tard**

*èvre à 40 C°, dyspnée, éruption cutanéomuqueuse érythémato-vésiculeuse*

*généralisée*

*biologie : leucopénie , ASAT/ALAT ( x3), créatinine 280 $\mu\text{mol/L}$*

## **as clinique suite**

*BA , sang , vésicule : PCR HSV - 2*

*traitement : Acyclovir 500 mg par jour adapté à la fonction rénale*

*endant 21 jours*

## Patient à haut risque immunologique

4 patients ayant reçu du Rituximab

Désensibilisation pré-greffe (45%) ,Cross Match + ( 45%)

Rejet hyperaigu (19%) ABO incompatibilité (1%)

S : ATG + Tacrolimus + MMF + CS

	Rituximab faible dose	Rituximab forte dose	p
ne moyenne	716 mg	1388 mg	NS
smaphérèses	44%	45%	NS
ctions bactériennes	48%	62%	NS
ction virales	8,2%	25,3%	NS
ction fongiques	20%	8,2%	NS

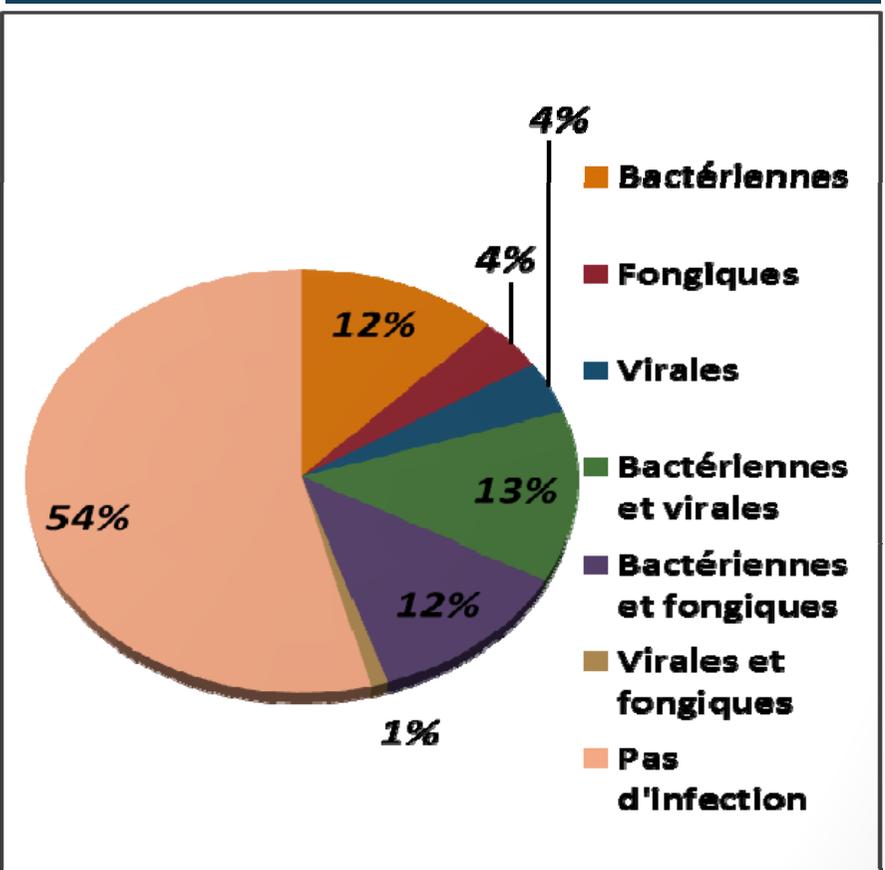
% des infections virales étaient sévères : Néphropathie à BK +++

# Expérience Toulousaine

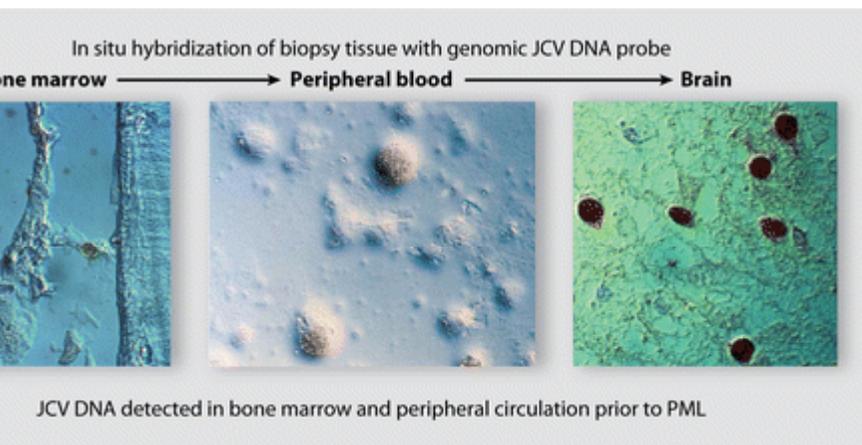
	47 [20-74]
transplantation/greffe	22[0-264]
transplantation préalable	67/10
transplantation en induction	44/33
transplantation lymphoproliférative (O/N)	40/37
transplantation avec RTX	9/68
transplantation sans CS	65/12

N	6
N + CMV	1
N + HSV	2
/	1
/	1

## Infections virales : 18%



# Herpesviridae : JC Virus et leucoencéphalopathie multifocale progressive



- Etude de Carson
- 57 cas de PML sous RTX
- 52 hémopathies
- 4 lignées préalables de chimio
- Nombre dose : 6 mois [1-28]
- Délai d'apparition : 16 mois [1-90]

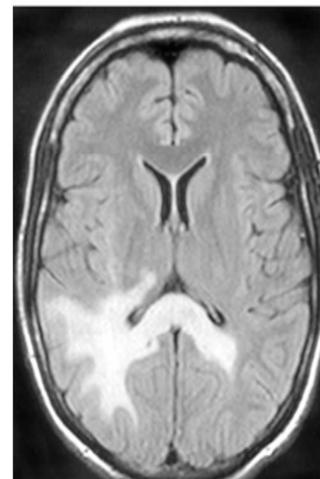
Altération du CD4+/CD8+ dans le SNC

Virémie JC : 5% en transplantation rénale

« Homing » des Progéniteurs B CD34+ contenant le JC virus

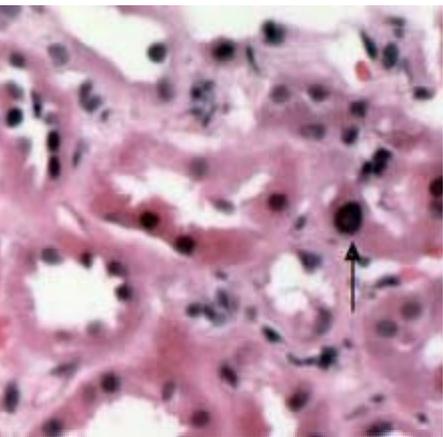
Anticorps : Anti CD11 ou  $\alpha 1$  intégrine  $\leftrightarrow$  ICAM

Anticorps : Anti  $\alpha 4$  intégrine  $\leftrightarrow$  VCAM



# Cytomegalovirus type BK

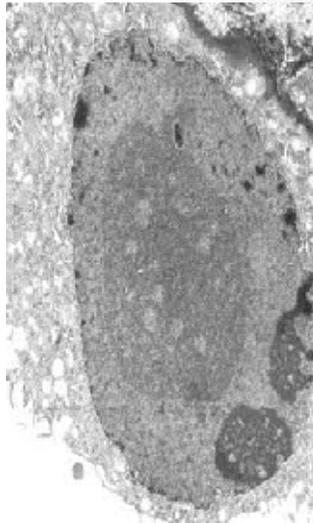
Prévalence en augmentation depuis 10 ans 1 → 8%



Proteinurie : 30 %

Hématurie : 13 %

Néphropathie à BK: 8 %



- Age, Homme
- Séronégativité du receveur
- Séropositivité du donneur si PVAN
- Tacrolimus
- Association Tacrolimus/MPA
- Rejet +++
- SAL utilisé pour le rejet
- Transplantation rénale ++

## Uximab et CMV

*prospective RCT sur donneur vivant au Japon en ABO incompatible ou DSA +*

*le régime d'IS par Plasmaphérèse, AntiCD25, Tacrolimus, MPA, CS*

*Uximab en 1 dose en Induction ( 375 mg/m<sup>2</sup>)*

*le prophylaxie pour le CMV selon la politique japonaise*

	Couple D+/R+		Couple D+/R-	
	Nombre	Infection ( %)	Nombre	Infection (%)
Uximab	43	23(58)	11	8(72)
Contrôle	24	18(75)	5	5(100)

# Hépatite B et Rituximab

## Cas clinique n°2

Femme de 55 ans ayant bénéficié en 1994 d'une première greffe rénale en 1994 pour une néphropathie à IgA

Antécédent:

- Obésité morbide avec IMC à 45
- Diabétique de type II
- Adénocarcinome rénal traité chirurgicalement
- Hépatite B non répliquante avec mutant pré-core ( AgHBs +, Ac anti-HBc +, AgHBe -, Ac anti-Hbe +, Ac anti-HBs -)

En Avril 2007 , majoration des chiffres de créatinine ( 140  $\mu$ mol/L  $\rightarrow$  300  $\mu$ mol/L)

Biopsie rénale : Rejet lymphoplasmocytaire C4d – avec apparition

## s clinique n°2

### Traitement :

- Pas de bolus de corticoïdes étant donné les antécédents, simple majoration avant les injections de RTX ( 375 mg/m<sup>2</sup> x 4)
- Switch de la ciclosporine vers le tacrolimus

A un mois de la dernière injection

Asthénie avec apparition d'une cytolysé hépatique avec ASAT (X3) et ALAT(X8)

ans cholestase.

PCR HBV + en méthode PCR à

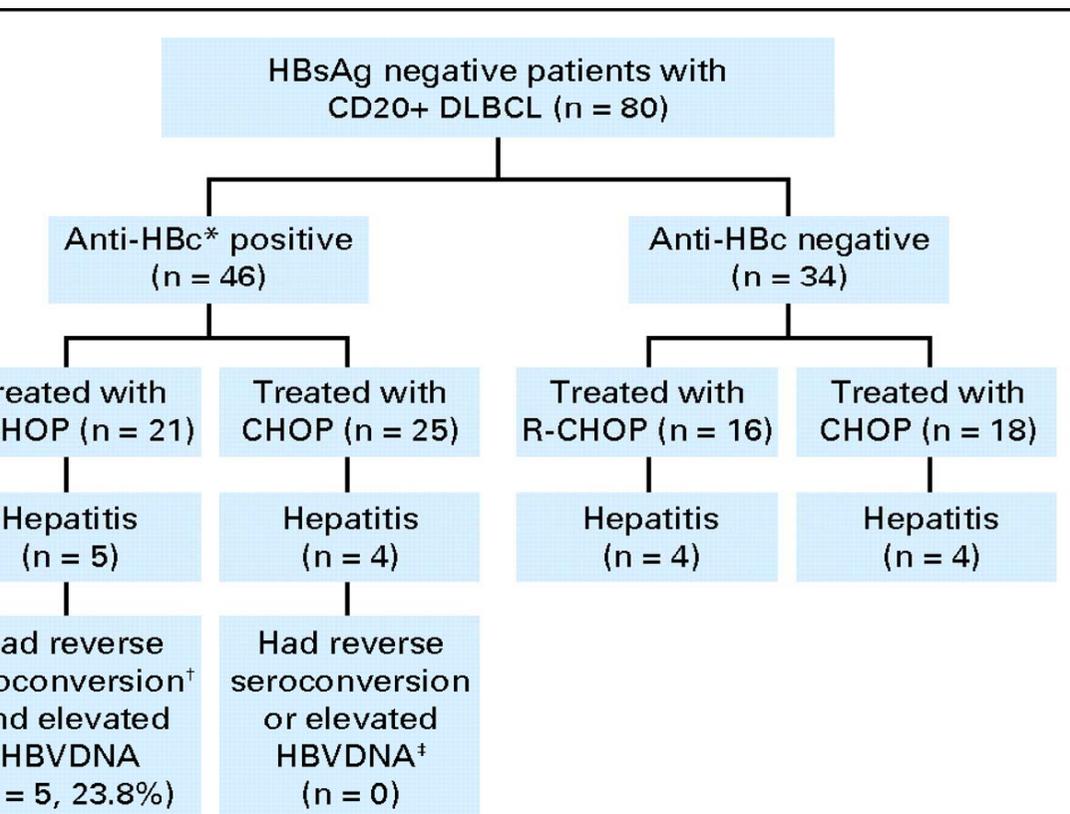
Biopsie hépatique : Hépatite chronique active SCORE METAVIR A2F1. En

immunohistochimie Ag HBs + faible

Traitement du fait de la notion d'un Mutant pré-core par Adéfovir et Entécavir

Négativisation de la cytolysé en 1 mois et de la PCR en 2 mois

## Hepatitis outcomes of 80 hepatitis B surface antigen (HBsAg)-negative patients studied.



\* Had IgG anti-HBc positive and IgM anti-HBc negative  
 † reverse seroconversion= the reappearance of HBsAg  
 ‡ patient IgG anti-HBc became negative; 0 had IgM anti-HBc

## Facteurs impliqués dans la réactivation

Facteurs viraux	Facteurs d'hôtes
Ag	Corticoïdes
Ag	Rituximab + Corticostéroïdes
HBc	Lymphome malin
HBs	Homme
γ-DNA levels	Absence d'Ac antiHBs avant
ult HBV infection	Diminution du titre d'ac antiHBs
otype B	

	<b>AgHB+</b>	<b>AgHBs-</b>
<b>de réactivation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 – 50% sous chimio conventionnelle</li> <li>• 80% sous RTX</li> <li>• &gt; 50% si HSCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,0 – 2,7% sous chimio conventionnelle</li> <li>• 12,2 – 23,3% sous RTX</li> <li>• 14-20% si HSCT</li> </ul>
<b>rs de risques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Charge virale</li> <li>• Ag Hbe +</li> <li>• Cirrhose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-HBs –</li> <li>• Diminution du titre d'ac anti-HBs</li> </ul>
<b>l'apparition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Précoce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plus tardive</li> <li>• Médiane : 10 semaines</li> <li>• Max : 8,5 mois</li> <li>• PCR se positive avec une médiane à 18,5 semaines</li> </ul>

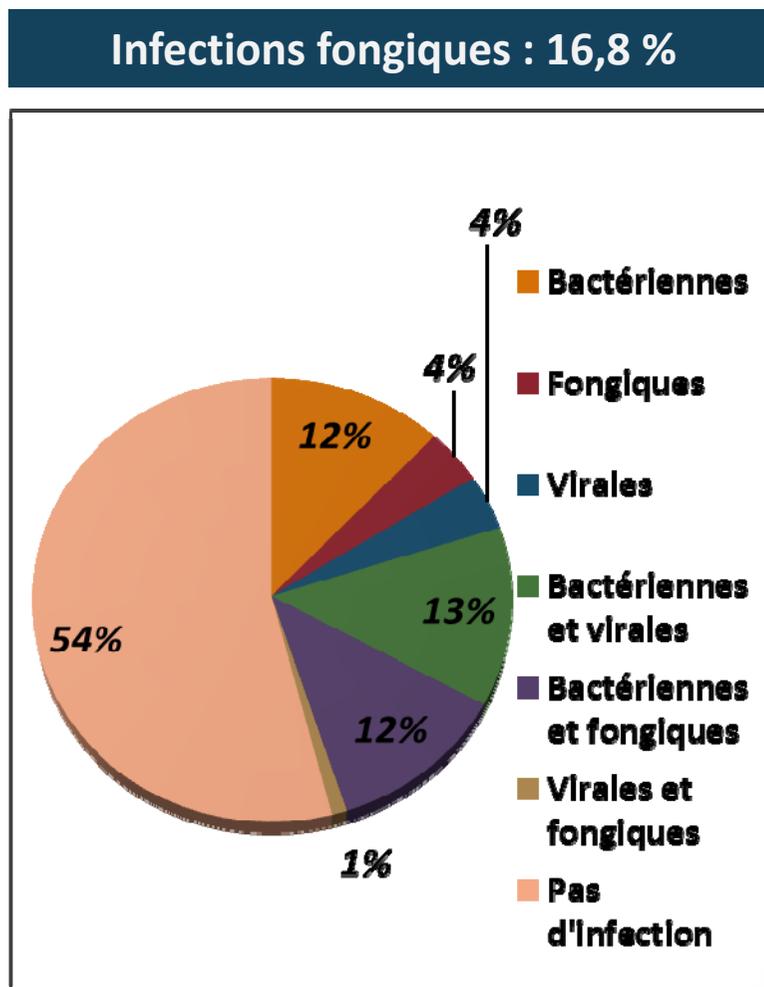
Plus de cas d'hépatite fulminante ou de décès liés à l'HBV si Ag-HBs -

# Rituximab et infections fongiques

# Expérience Toulousaine: infections fongiques

	47 [20-74]
transplantation/greffe	22[0-264]
infection préalable	67/10
en induction	44/33
amphérèse (O/N)	40/37
avec RTX	9/68
s CS	65/12

aspergillose	4
pneumocystose	5
cryptococcose	2
candidémie	1



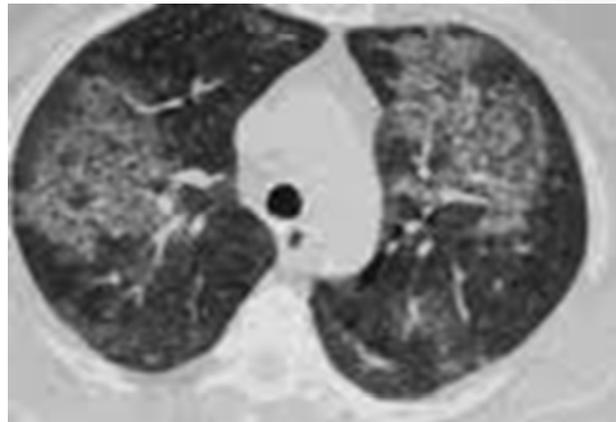
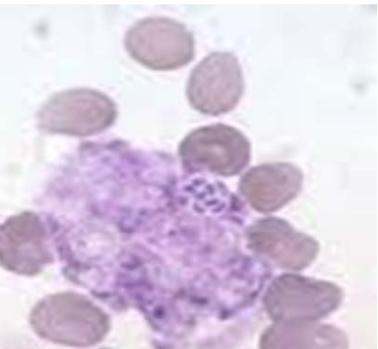
## 5) of Invasive Fungal Infection (IFI) Cases in the Surveillance Cohort, by Transplant Type.

	Kidney (n = 332)	Liver (n = 378)	Pancreas (n = 128)	Lung (n = 248)	Heart (n = 99)	Small bowel (n = 22)
Aspergillosis	164 (49)	255 (68)	97 (76)	56 (23)	48 (49)	19 (85)
Candidiasis	47 (14)	42 (11)	6 (5)	109 (44)	23 (23)	0 (0)
Cryptococcosis	8 (2)	9 (2)	0 (0)	8 (3)	3 (3)	0 (0)
Idiopathic mold	10 (3.0)	9 (2.4)	4 (3.1)	49 (19.8)	7 (7.1)	0 (0.0)
Unidentified mold	7 (2.1)	8 (2.1)	0 (0.0)	7 (2.8)	2 (2.0)	0 (0.0)
Blastomycosis	49 (15)	24 (6)	6 (5)	6 (2)	10 (10)	1 (5)
Other mycoses	33 (10)	17 (5)	8 (6)	3 (1)	3 (3)	0 (0)
Pneumocystosis	5 (1)	0 (0)	1 (1)	4 (2)	3 (3)	0 (0)
Aspergilloma	6 (1.8)	9 (2.4)	5 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5)
Unidentified yeast	3 (0.9)	5 (1.3)	1 (0.8)	6 (2.4)	0 (0.0)	1 (5)

0.02% infection pneumocystose sur 1208 IFI avec Incidence cumulée 0.02% par an

# Pneumocystose

Prévalence faible à l'ère de la prophylaxie



- Chimiothérapie dont Fludarabine
- SAL ou Alemtuzumab
- Tacrolimus
- CMV
- CD4 < 200 elts/ mm<sup>3</sup>
- Rejet

# Pneumocystis et Rituximab en hématologie

**Figure 1.** Patients with non-Hodgkin's B-cell lymphoma receiving treatment with CHO(E)P-based chemotherapy with or without rituximab from 2002-2006 and the number of cases of PCP.

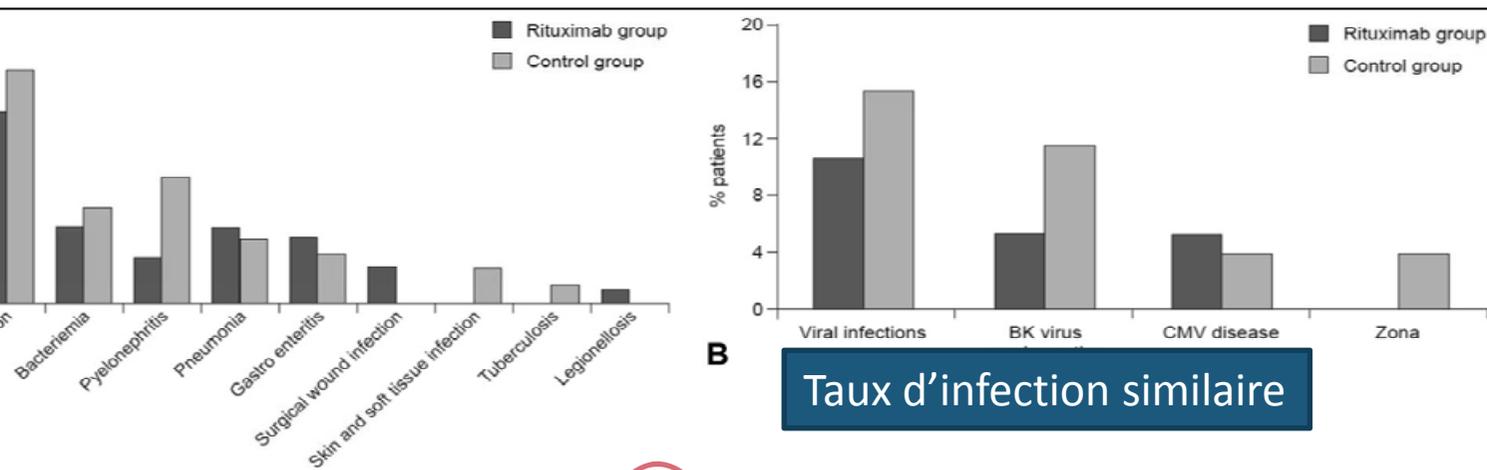
<i>Regimen</i>	<i>Patients, n.</i>	<i>PCP, n. (%)</i>
EP*-14	25	1 (4)
EP-21	23	0 (0)
P-14	49	2 (4)
P-21	276	0 (0)
EP-14+rituximab	46	6 (13)
EP-21+rituximab	9	0 (0)
P-21+rituximab	141	2 (1)
P-14+rituximab	32	2 (6)

*phosphamide iv 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicine iv 50 mg/m<sup>2</sup>, vincristine iv 1.4 mg/m<sup>2</sup> (max 2 mg), etoposide iv 100 mg/m<sup>2</sup> day 1-3, prednisolone po 100 mg*

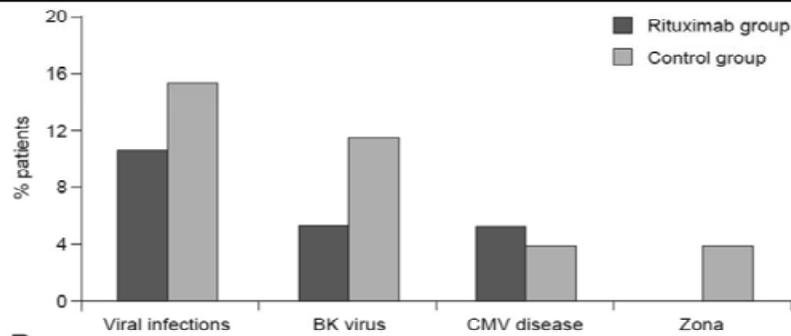
# Rituximab et pneumocystis en transplantation rénale

cas contrôlé:

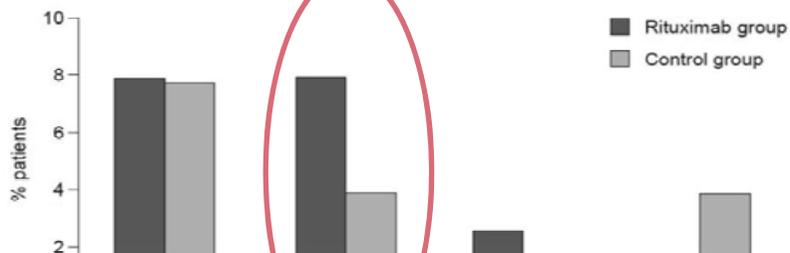
groupe à haut risque immunologique en TR ( préventif =22 ou curatif = 16)



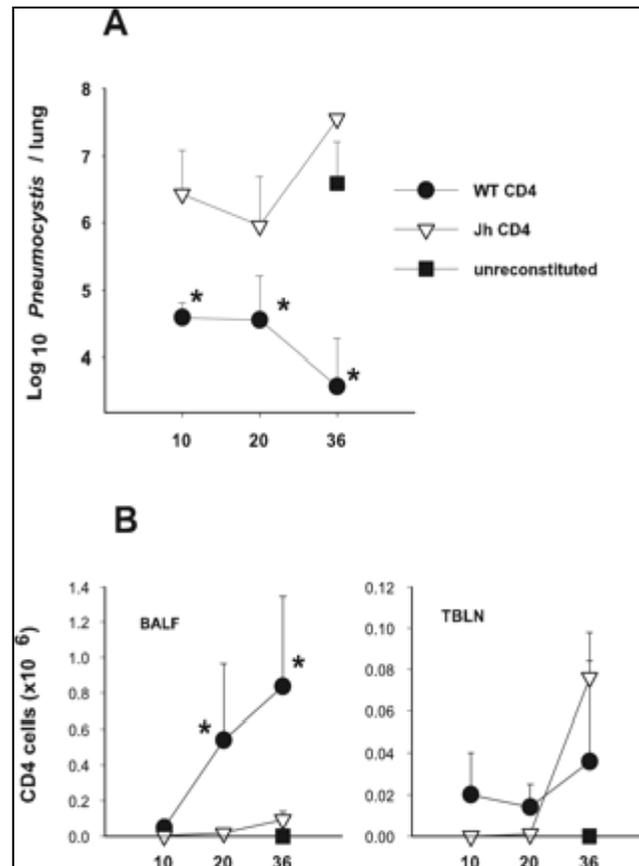
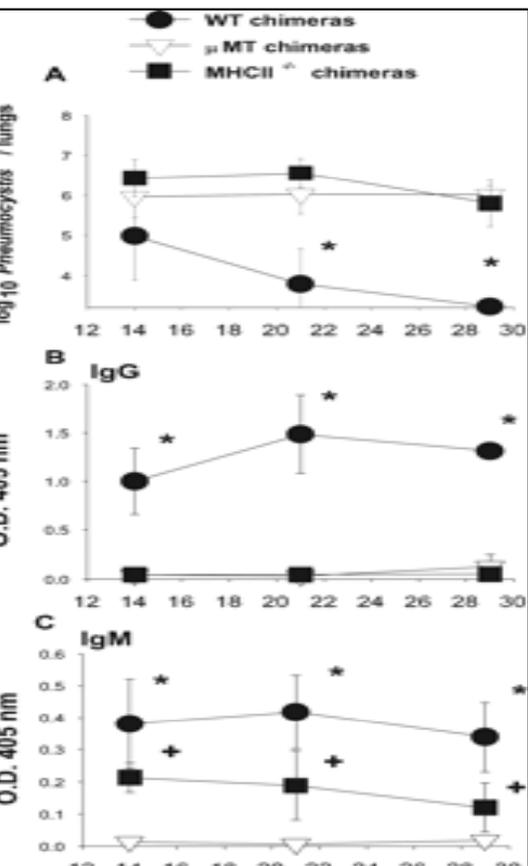
B



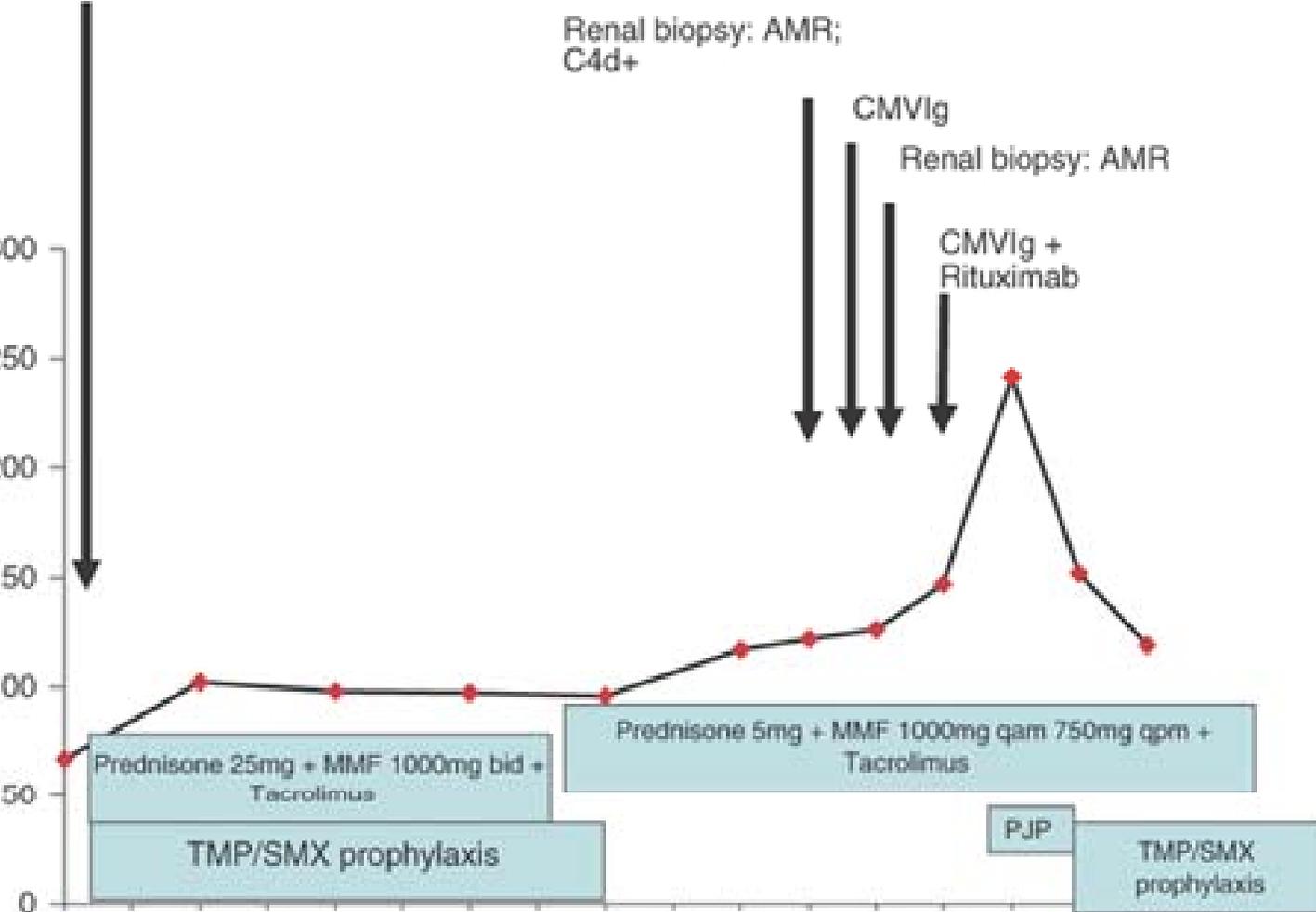
Taux d'infection similaire



# CD4 T cells are required for generation of protective Effector and Memory CD4 Cells in response to *Pneumocystis* Lung Infection



Pre-transplant IVIg + plasmapheresis



## Facteurs prédictifs des infections sous Rituximab

<b><u>Analyse univariée</u></b>	<b>Infection n= 35</b>	<b>Pas d'infection n= 42</b>	<b>P</b>
<b>lymphocytes avant Ritux (/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>894 ± 548</b>	<b>1407 ± 916</b>	<b>0,005</b>
<b>CD4 avant Ritux (/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>378±315</b>	<b>688 ± 534</b>	<b>0,004</b>
<b>CD8 ratio avant Ritux (/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>1,16 ± 0,9</b>	<b>2,01 ± 2,01</b>	<b>0,03</b>
<b>CD19 avant Ritux (/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>76 ± 71</b>	<b>139 ± 149</b>	<b>0,03</b>
<b>IgM avant Ritux (g/L)</b>	<b>0,81 ± 0,42</b>	<b>1,02 ± 0,45</b>	<b>0,05</b>
<b>(%)</b>	<b>23%</b>	<b>2,4%</b>	<b>0,009</b>
<b>dues à une infection (%)</b>	<b>20%</b>	<b>0%</b>	<b>0,003</b>

### Established increased infectious complications

<b>infections globales</b>	<b>Méta-analyse en hématologie RT dans la PR</b>	<b>Augmentation des infections de grade 3 ou 4 en traitement d'entretien</b>
<b>Activation de l'hépatite B</b>	<b>Case série Case report</b>	
	<b>Case series</b>	<b>Hématologie et PR</b>

### Possible increased infectious complications

<b>Pneumocystis jirovecii</b>	<b>RCT Case series</b>	
<b>Encephalite à Enterovirus</b>		
<b>Herpesvirus B19</b>	<b>Case report</b>	
<b>Nile virus</b>	<b>Case report</b>	
<b>Leishmaniose</b>	<b>Case control study</b>	
<b>Bactérie</b>	<b>Case reports</b>	<b>M Avium et Kansaii</b>

# Conclusion

## transplantation

le rituximab seul ne semble pas augmenter le risque

d'infection surtout s'il est donné à faible dose

surveillance lors de l'utilisation à forte dose

- Prophylaxie pour le CMV, PCP, HBV ?

- Suivit préemptif pour le BK

- Durée ?

l'association du rituximab et des ATG augmente le risque