

23

Comment utiliser le rituximab dans les maladies auto-immunes en pédiatrie ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Le rôle des lymphocytes B (LB) dans la pathogénie d'un grand nombre de maladies auto-immunes est aujourd'hui largement accepté, et justifie, dans certaines maladies auto-immunes réfractaires, le recours à des thérapeutiques visant à neutraliser et détruire les LB. La cible du rituximab, anticorps monoclonal chimérique homme-souris, est le récepteur CD20 exprimé à la membrane des LB. Il s'agit d'un anticorps « déplétant », dont la fixation sur le CD20 membranaire va induire la mort du LB par divers mécanismes ⁽¹⁾.

Le rituximab a obtenu une AMM en 1998 dans le traitement de pathologies malignes hématologiques de l'adulte (lymphome non hodgkinien B -LNH B-, leucémie lymphoïde chronique) ⁽¹⁾. Il est aussi utilisé hors AMM dans le traitement de certains LNH-B de l'enfant. Le rituximab est évalué actuellement dans des essais ouverts contrôlés en pédiatrie dans le traitement des rechutes de leucémie aigüe lymphoblastique B et dans le rejet aigu de greffe rénale. Des essais sont également en cours en hématologie non maligne dans le traitement de certaines anémies aplastiques, de purpuras thrombopéniques immunologiques réfractaires, d'hémophilie réfractaire (<http://clinicaltrials.gov/>).

Dans le domaine de l'auto-immunité, l'efficacité et la tolérance du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte ont été démontrées dans des essais internationaux randomisés contre placebo et le rituximab a obtenu une AMM en 2006 dans les PR sévères et actives, en association au méthotrexate, en échec d'au moins un anti-TNF α ⁽¹⁾. Le rituximab a également obtenu une AMM en 2013 pour le traitement d'induction des vascularites à ANCA (granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique), en association aux glucocorticoïdes. Un seul essai thérapeutique a été publié dans les maladies auto-immunes de l'enfant avec le rituximab dans les myopathies inflammatoires idiopathiques qui n'a pas permis d'atteindre son objectif, même s'il suggère une efficacité ⁽²⁾.

Dans d'autres situations rebelles aux traitements conventionnels, le rituximab a été administré selon l'expérience des prescripteurs (hors AMM). La place du rituximab dans ces indications reste donc à définir. Le site des essais cliniques internationaux (<http://clinicaltrials.gov/>) signale plusieurs essais contrôlés contre placebo chez l'enfant (dans la néphrite lupique à partir de 12 ans, dans les vascularites granulomateuses, dans les syndromes néphrotiques réfractaires et dans le diabète débutant de type 1).

Le rituximab, quand il est utilisé hors AMM, doit faire l'objet d'une décision collégiale prise en concertation avec le centre de référence ou de compétence correspondant.

Quelles maladies auto-immunes pédiatriques ?

Dans la plupart des indications suivantes, le rituximab a été utilisé en association avec d'autres traitements conventionnels qui diffèrent selon l'indication.

- **Dans les maladies hématologiques :**
 - cytopénies auto-immunes réfractaires (anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombopénique thrombotique, syndrome lymphoprolifératif auto-immun -ALPS- avec cytopénie auto-immune) ⁽³⁻⁸⁾ ;
 - hémophilie congénitale avec inhibiteurs, réfractaire ⁽⁹⁾.

- **Dans les maladies immuno-rhumatologiques :**
 - Lupus Erythémateux Systémique (LES) grave réfractaire avec néphrite et/ou avec cytopénie auto-immune (anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie) ^(3, 10-13) ;
 - vascularites (granulomatose avec polyangérite (Wegener), vascularites à ANCA, polyangéite microscopique, Good Pasture, PAN, purpura rhumatoïde chronique) ^(3, 14, 15) ;
 - arthrites juvéniles idiopathiques réfractaires (AJI polyarticulaire, oligoarticulaire étendue, psoriasique, systémique) ^(3, 16, 17) ;
 - dermatomyosite juvénile réfractaire ^(2, 3) ;
 - connectivite mixte réfractaire ⁽³⁾.

- **Dans les maladies rénales :**
 - syndrome néphrotique réfractaire ^(3, 18-22).

- **Dans les maladies neurologiques :**
 - polyradiculonévrites auto-immunes réfractaires ⁽²³⁾ ;
 - neuromyéélite optique réfractaire ⁽²⁴⁾ ;
 - myasthénie réfractaire ⁽³⁾ ;
 - sclérose en plaques réfractaire ⁽²⁵⁾.

- **Dans les maladies cutanées :**
 - Pemphigus rebelle ⁽²⁶⁾.

- **Dans les maladies ophtalmologiques :**
 - Uvéites associées aux arthrites juvéniles idiopathiques réfractaires ^(27, 28).

Quelles preuves d'efficacité ?

Un seul essai nord-américain (RiM) mené en cross-over contre placebo publié en 2013 a évalué l'effet du rituximab dans les dermatomyosites juvéniles (n=48) et adultes (n=76) et dans les polymyosites de l'adulte (n=76) ⁽²⁾. Le design de cette étude comportait un groupe rituximab « late » et un groupe rituximab « early » et son objectif était de montrer une différence dans les délais d'obtention des critères

d'amélioration entre les groupes « early » et « late ». Cet objectif n'a pas été atteint mais l'essai a montré un taux élevé de patients (>80%) améliorés selon les critères choisis, plus élevé chez les enfants que chez les adultes (non significatif). L'évaluation se poursuit afin de démontrer l'efficacité du rituximab dans cette indication en essayant de déterminer sur quelle forme de myopathie inflammatoire le rituximab pourrait avoir une meilleure efficacité.

Il n'est pas possible de juger de l'efficacité du rituximab dans les autres indications, étant donné qu'il s'agit dans toutes les situations, de nombres faibles de patients et de cas rapportés de maladies auto-immunes pédiatriques réfractaires aux traitements conventionnels sans groupe contrôle. Cependant, une étude rétrospective allemande récente portant sur 65 enfants ayant reçu du rituximab pour une maladie auto-immune sévère, fait état de taux de réponse complète de 22%, de réponse partielle de 52%, d'absence de réponse et d'aggravation de 10 et 17%, respectivement, après 6 mois de suivi ⁽³⁾. La moitié des patients a pu diviser par 2 sa dose de corticoïdes sous rituximab.

Quelle tolérance ?

Les effets indésirables sont rapportés à propos de cas individuels, avec un nombre faible de patients traités. L'analyse de la littérature permet cependant de dresser quelques recommandations.

- Il convient de s'assurer de **l'absence de déficit immunitaire ou de neutropénie avant** d'envisager un traitement par rituximab, car la déplétion des LB induite par le RTX accroît nettement le risque infectieux.
- Tous les patients nécessitant **un traitement immunosuppresseur lourd** avant, pendant ou après rituximab, ou ayant été **splénectomisés**, doivent être étroitement surveillés du fait du risque infectieux potentiel à germes communs et opportunistes possiblement fatal.

Des effets indésirables modérés ont été rapportés chez 30% des patients comprenant essentiellement des réactions à l'injection, des infections, des neutropénies transitoires et supérieures à 500 éléments/mm³, et des maladies sériques, et des effets indésirables graves chez 6,6% des malades avec des hypotensions graves à l'injection, des neutropénies profondes inférieures à 200 éléments/mm³, une vasculite cérébrale sur LES, un syndrome de détresse respiratoire aigu fatal dans les 48h suivant une injection de rituximab, une méningo-encéphalite à entérovirus et deux infections létales (histoplasmosse cérébrale et endocardite à staphylocoque doré) ⁽²⁹⁾. Dans la plupart des cas, les taux d'IgG des patients ayant une infection grave étaient bas.

Deux types d'effets indésirables peuvent survenir :

- **Effets immédiats**

- **Réaction à l'injection**

L'hypersensibilisation immédiate est fréquente en l'absence de prémédication

(20%)⁽³⁾, avec fièvre, frissons, asthénie, céphalées, prurit, érythème, rash, urticaire, irritation pharyngée, angio-œdème, nausées, vomissements, toux, bronchospasme, hypertension, hypotension, choc anaphylactique, durant les premières heures de la perfusion.

- **Risque de toxidermie**

En 2013, en accord avec l'ANSM et l'EMA, le laboratoire Roche a informé les prescripteurs du risque de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et de syndrome de Stevens-Johnson associés à l'utilisation du rituximab, même si ces réactions cutanées ont été observées à une fréquence très rare⁽⁴¹⁾.

- **Effets à distance**

- **Maladie sérique**

L'hypersensibilisation peut être retardée avec fièvre, urticaire, arthralgies, arthrites, dans les 3 à 12 jours après une perfusion.

- **Infections**

Le risque infectieux est d'autant plus grand que co-existent une neutropénie, une hypo-gammaglobulinémie, un traitement immunosuppresseur concomitant ou prescrit sur une longue période les mois précédents ou un antécédent de splénectomie.

Les infections les plus fréquentes sont les infections des voies aériennes supérieures (VAS) et des voies urinaires⁽³⁾.

Des cas de réactivation d'hépatite B chronique, et de réactivation de virus JC (LEMP) ont été décrits chez l'adulte sous rituximab^(30, 31).

Cas de la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) au virus JC.

L'imputabilité du traitement par rituximab dans la survenue de LEMP est actuellement débattue⁽³⁹⁾. La LEMP est dans la majorité des cas mortelle. Aucun cas de LEMP n'a été décrit chez les enfants traités par rituximab pour une maladie auto-immune grave. Cependant, une extrême vigilance doit être de mise, en particulier chez les enfants, toute pathologie confondue, fortement immunodéprimés par les traitements antérieurs et traités par rituximab : ils ont le risque le plus élevé de voir surgir une LEMP et doivent de ce fait être étroitement suivis. Des cas de LEMP ont été décrits chez des enfants HIV+ très immunodéprimés et chez des enfants lourdement traités pour des hémopathies malignes, n'ayant pas reçu de rituximab^(32, 33).

Un article a été publié en 2014 dans Neurology sur le RTX utilisé dans les maladies auto-immunes et inflammatoires du SNC chez 144 enfants; aucun cas de LEMP n'a été observé⁽⁴⁰⁾.

- **Toxicité digestive**

Possibilité de nausées/vomissements, constipation/diarrhée, douleurs abdominales, anorexie, perte de poids sous rituximab ; un cas de colite ulcéreuse grave, possiblement d'origine immunologique et/ou infectieuse, survenue sous rituximab⁽³⁴⁾.

- **Toxicité pulmonaire**

Possibilité de toux, d'infiltrat pulmonaire, de syndrome de détresse respiratoire aiguë dans les 48 heures suivant une injection de RTX⁽³⁵⁾.

- **Toxicité cardiaque**

Aucun cas d'accident cardiaque chez l'enfant sous rituximab n'a été décrit. Comme chez l'adulte, en cas d'insuffisance cardiaque préexistante, le rituximab n'est pas recommandé.

- **Toxicité neurologique**

Possibilité de paresthésies, anxiété, syndrome dépressif, troubles du sommeil.

- **Tumeurs bénignes et cancers**

Aucun cas de tumeur bénigne ou maligne rapporté à l'heure actuelle.

- **Maladie auto-immune**

Poussées des différentes maladies auto-immunes sous-jacentes en cas de non réponse au rituximab. Aucune donnée sur le développement d'anticorps anti-rituximab chez l'enfant.

- **Fertilité, grossesse, allaitement**

Effet non déterminé sur la fertilité. Le passage du rituximab à travers le placenta durant la grossesse avec déplétion LB chez le nouveau-né impose, sauf nécessité d'ordre vital pour la mère, d'interrompre le rituximab pendant la grossesse et la période de l'allaitement.

- **Toxicité biologique hématologique**

- Neutropénie précoce ou tardive.

- Thrombopénie.

- Hypo-gammaglobulinémie prolongée (> 1an), nécessitant une substitution par IgIV (40%)⁽²⁹⁾ ; dans la série de Jansson et al., le taux d'IgG, IgM, et IgA d'enfants traités par rituximab diminue par rapport aux normes selon l'âge à 6 mois post-rituximab de 7%, 38% et 15% respectivement, en notant que le nombre d'enfants étudiés ne dépasse pas trente dans cette publication⁽³⁾. Le risque d'hypo-gammaglobulinémie persistante, portant surtout sur les IgM et les IgA et nécessitant une substitution par IgIV, augmente avec la répétition des cycles de perfusions de rituximab⁽³⁾.

- Déficit prolongé en LB CD20+ (>1 an) ; dans le travail de Jansson et al, 59% des enfants avait moins de 2% de lymphocytes 6 mois après le cycle de rituximab. Chez 9% des patients, il n'y avait pas de repopulation CD20 après 13 à 87 mois⁽³⁾.

Quelles modalités d'administration ? (âge ? dose ? fréquence ? voie ?)

● Age

Le rituximab n'a pas d'AMM chez l'enfant atteint de maladie auto-immune. Il a été administré chez des patients atteints de formes réfractaires de différentes maladies auto-immunes à partir de l'âge de sept mois, le plus souvent en co-prescription avec un traitement de fond, méthotrexate ou autre ⁽³⁶⁾.

● Dose, fréquence

La dose et la fréquence choisies sont soit 375 mg/m²/sem pendant quatre semaines, soit 750 mg/m²/2 sem pendant quatre semaines, réalisant le premier cycle de traitement. Selon les auteurs, le 2^{ème} cycle de traitement est soit fonction de la repopulation en LB de chaque patient qui coïncide généralement avec la rechute de la maladie auto-immune, soit de la reprise évolutive de la maladie auto-immune traitée. Il est admis qu'un intervalle de six mois doit être respecté entre deux cycles de perfusions.

Les perfusions doivent être administrées après prémédication IV par paracétamol, méthyl-prednisolone et polaramine (voir paragraphe suivant), sous surveillance de l'hémodynamique, à une vitesse initiale de 25 mg/h, doublée progressivement par palier de 30 minutes en cas de bonne tolérance, jusqu'à une dose de 100 mg/h, puis une augmentation de 50 à 100 mg/h par demi-heure jusqu'à un maximum de 400 mg/h (dilution avec G5% ou sérum physiologique pour concentration finale de 1 à 4 mg/ml) ; le matériel de réanimation médicale permettant une prise en charge rapide doit être disponible à proximité ⁽³⁷⁾.

L'incidence des réactions à l'injection diminue à la 2^{ème} injection et avec le nombre de cycles de traitement. Elles sont généralement réversibles à la diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion et à l'administration des traitements adaptés à l'intensité de la réaction (paracétamol, antihistaminiques, méthyl-prednisolone).

En cas de réaction minime ou modérée, la diminution du débit de perfusion de moitié et l'injection éventuelle de paracétamol et d'antihistaminique sont souvent efficaces. La persistance des symptômes impose l'arrêt de la perfusion. Celle-ci pourra être reprise à faible débit après résolution complète de la symptomatologie. La perfusion justifie une surveillance minimale de deux heures avant retour à domicile.

Toute réaction d'intolérance sévère (choc, bronchospasme) impose l'arrêt immédiat et définitif du traitement et la mise en œuvre urgente d'un traitement symptomatique approprié (injection d'antihistaminique, d'adrénaline et de corticoïdes en cas d'anaphylaxie) ⁽³⁷⁾.

La demi-vie du rituximab est de 21 jours chez l'adulte, les données chez l'enfant n'étant pas disponibles.

● Voie d'administration

Intraveineuse

Prémédication systématique par antipyrétique, antihistaminique et méthyl-prednisolone si l'enfant n'est pas déjà traité par corticoïdes systémiques⁽³⁷⁾.

● Interactions médicamenteuses

Certains médicaments peuvent interagir avec le rituximab. Les parents des patients doivent informer les médecins de toute autre médication en cours.

Il est en particulier déconseillé d'associer le **Cisplatine** au rituximab du fait d'une toxicité rénale accrue. Il faut être très vigilant dans la co-prescription du rituximab avec des **anti-hypertenseurs** (risque accru d'hypotension)⁽³⁸⁾ ; liste non exhaustive. L'utilisation du rituximab chez des patients insuffisants rénaux ou hépatiques doit être prudente car l'effet de ces dysfonctions d'organes sur la pharmacocinétique du rituximab n'a pas été évalué.

Quel bilan pré-thérapeutique ?

Examen clinique soigneux comportant :

1. Un interrogatoire à la recherche des **contre-indications** :

- infections latentes (tuberculose, contage varicelleux...), infections chroniques, infections récurrentes, infections sévères, infections aiguës évolutives (foyers ORL, broncho-pulmonaires, urinaires, dentaires) ; les parents seront tenus informés du risque infectieux au décours des perfusions de rituximab ;
- d'antécédent personnels de démyélinisation ;
- d'interaction médicamenteuse néfaste ;
- déficit immunitaire profond (risque accru d'infections et de LEMP) ;
- d'antécédent de neutropénie < 1500 éléments/mm³ ;
- d'antécédent thrombopénie < 150.000 éléments/mm³.

2. Une mise à jour des **vaccinations usuelles** ou vaccination complète **au mieux 1 mois avant** de débuter le rituximab, sinon à distance du dernier cycle de rituximab et si possible 1 mois avant le suivant :

- la vaccination anti-pneumocoque est fortement conseillée avec le vaccin conjugué 13-valent Prevenar13® contre le pneumocoque qui dispose aujourd'hui en France d'une AMM dans toutes les tranches d'âge. Dans tous les cas, la vaccination contre le pneumocoque peut être réalisée en même temps que celle contre la grippe saisonnière, mais pas au même point d'injection ;
- une **vaccination antigrippale annuelle** est nécessaire ;
- si une splénectomie est indiquée dans le cadre d'une cytopénie auto-immune réfractaire, la vaccination anti-méningococcique préalable au traitement par rituximab est alors recommandée ;
- les parents seront tenus informés des vaccins contre-indiqués sous rituximab (vaccins vivants atténués comprenant BCG, ROR, VZV, Polio buvable et Fièvre jaune) ; en l'absence d'antécédent de varicelle déclarée, une sérologie VZV sera demandée et en cas de négativité, une vaccination anti-VZV sera faite si l'état global du patient le permet car le traitement par rituximab ne devra être initié qu'après un délai minimal de quatre semaines après le vaccin vivant atténué). Si la vaccination ne peut être effectuée, les parents devront

être avertis de la conduite à tenir en cas de contage varicelleux.

3. Un examen physique complet recherchant des contre-indications au rituximab et évaluant **le degré d'activité de la maladie auto-immune**

4. Un **bilan biologique** avec :

- NFS, VS, CRP
- EPP, dosage pondéral des IgG, IgA, IgM, phénotypage lymphocytaire B (CD19, CD20) ; en cas de cytopénie auto-immune isolée, un typage lymphocytaire des lymphocytes B naïfs et B mémoires et T est conseillé pour éliminer un déficit immunitaire commun variable débutant (risque d'hypo-gammaglobulinémie définitive)
- Urée, créatininémie, bandelette urinaire
- ASAT, ALAT
- Recherche d'auto-anticorps spécifiques de chaque maladie auto-immune
- Sérologies HBV, HCV, HIV avec accord parental (les patients infectés par le virus de l'hépatite B, hépatite C ou HIV doivent avoir un avis spécialisé avant d'initier le traitement par rituximab), sérologie VZV chez les patients n'ayant pas contracté de varicelle dans le passé ou dont le statut VZV est indéterminé

5. Un **Tubertest 5UI** en intradermique ; lecture entre H48 et H72 ; ce Tubertest est positif :

- (i) si induration >5 mm chez les enfants non vaccinés par le BCG ou fortement immunodéprimés
- (ii) si induration >10 mm chez les enfants vaccinés par le BCG et faiblement immunodéprimés ; toute lecture litigieuse du tubertest en particulier chez l'enfant vacciné par le BCG, devrait conduire à la demande d'un Quantiféron® ou d'un T-Spot TB® qui est maintenant également utilisé en remplacement du Tubertest 5UI (attention aux problèmes de remboursement du Quantiféron® et du T-Spot TB®).

6. Chez les adolescentes sexuellement actives, une contraception efficace est impérative, d'autant que certaines patientes sont co-traités par le MTX, lui-même tératogène

7. Un **bilan radiographique** avec poumons de face

8. Bilans complémentaires spécifiques de chaque maladie auto-immune

Quel suivi ?

De manière générale, les patients ayant reçu, ou recevant en co-prescription avec le rituximab ou au décours du rituximab des traitements immunosuppresseurs, sont à risque de faire des infections graves et doivent être étroitement suivis.

● Le suivi

Le suivi sera clinique et paraclinique, dépendant des caractéristiques de chaque maladie.

Le rythme des visites est habituellement d'une consultation à 3 mois de la fin du premier cycle de rituximab, puis tous les 6 mois en fonction du rythme des cycles de traitement et de la survenue d'effets indésirables intercurrents. Les examens systématiques comprendront une NFS à M3 et à M6 puis avant chaque nouveau cycle de rituximab, et un dosage des IgG, IgA, IgM, un phénotypage B (CD19 et CD20) à M6 puis avant chaque nouveau cycle de rituximab⁽³⁷⁾.

Dans tous les cas, l'efficacité du rituximab est progressive et sera jugée à distance de chaque cycle de perfusions ; elle dépend du type de maladie auto-immune traitée (entre le 4ème et 6ème mois post-cycle dans les polyarthrites par exemple).

La vérification du degré de tolérance au traitement comprend la recherche de tout effet indésirable sous traitement, en particulier les infections. En cas de fièvre et/ou d'infection patente, ou de troubles neuropsychiatriques, une consultation d'urgence est requise. En cas d'hypo-gammaglobulinémie ou de déplétion B persistantes, d'infections récurrentes ou chez des nourrissons et très jeunes enfants, les taux d'Ig et le typage lymphocytaire B continueront d'être surveillés.

● Les mesures prophylactiques

La substitution en immunoglobulines intraveineuses n'est pas systématique pendant la durée de la déplétion B. Elle peut être proposée en cas : d'hypo-gammaglobulinémie avec IgG <5 g, d'une fonction anticorps absente ou diminuée (titres d'anticorps vaccinaux anti-tétaniques et anti-pneumococques non protecteurs dans un délai inférieur à 2 ans après les vaccinations), et chez le nourrisson et le jeune enfant⁽³⁷⁾. La neutropénie <200 éléments/mm³ requiert un avis spécialisé avec hospitalisation urgente et souvent indication du G-CSF.

La prophylaxie anti-varicelle/zona doit être effectuée dans les 48 heures suivant un contact varicelleux chez les patients sans antécédent d'infection par le virus VZV. Les parents doivent être informés des symptômes des infections en général, des signes d'hépatite, de varicelle et zona et de LEMP.

● Conduite à tenir en urgence en cas de fièvre et/ou d'infection⁽³⁷⁾

Une fièvre au décours d'un traitement par rituximab doit faire rechercher avant tout une infection avec ou sans neutropénie/agranulocytose, mais aussi une maladie sérique. Les signes de gravité sont à évaluer en urgence pour juger de la nécessité d'une hospitalisation : frissons, hypotension, polypnée et toux, diarrhée, cellulite péri-orificielle.

• Examens à effectuer :

- NFS à la recherche d'une neutropénie
- Hémoculture et autres prélèvements bactériologiques en fonction du contexte
- Sérologies et PCR virales en fonction du contexte (les sérologies peuvent être faussement négatives en cas de diminution de la fonction anticorps liée au traitement par rituximab)
- Radiographie pulmonaire

- Dosage pondéral des Ig G, A, M ; en cas de taux normaux d'IgG, A, M, étude de la fonction anticorps (titres d'anticorps anti-pneumococcique et anti-vaccinaux) chez les patients ayant des infections répétées

- En fonction du contexte clinique et biologique :

- Antibiothérapie précoce, intraveineuse ou per os
- Traitement par G-CSF à discuter en milieu spécialisé, en cas de neutropénie précoce et/ou tardive associées à une infection
- Perfusion d'immunoglobulines intraveineuses à dose substitutive (400 mg/kg) en cas de diminution du taux sérique d'IgG associée à une infection

- **Conduite à tenir en urgence en cas d'atteinte neuropsychiatrique** ⁽³⁷⁾

Devant tout symptôme neuropsychiatrique (confusion/désorientation, des troubles de la coordination, du langage, de la vision et un déficit moteur), une infection par le virus JC (LEMP) doit être recherchée en priorité.

Références

1. Résumé des Caractéristiques Produit MabThera®.
2. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013;65:314-24.
3. Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin Rheumatol* 2011;30:87-97.
4. Ansari S, Tashvighi M, Arbani BD et al. Rituximab for child with chronic relapsing autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28:164-6.
5. Jayabose S, Dunbar J, Nowicki TS et al. Rituximab therapy to prevent relapse in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in a child. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28:167-72.
6. Cooper N, Bussel JB. The long-term impact of rituximab for childhood immune thrombocytopenia. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:94-100.
7. Mueller BU, Bennett CM, Feldman HA et al. One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:259-62.
8. Rao VK, Price S, Perkins K et al. Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:847-52.
9. Franchini M, Mengoli C, Lippi G et al. Immune tolerance with rituximab in congenital haemophilia with inhibitors: a systematic literature review based on individual patients' analysis. *Haemophilia* 2008;14:903-12.
10. Bienaimé F, Quartier P, Dragon-Durey MA et al. Lupus nephritis associated with complete C1s deficiency efficiently treated with rituximab: a case report. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1346-50.
11. Polido-Pereira J, Ferreira D, Rodrigues AM et al. Rituximab use in pediatric autoimmune diseases: four case reports. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:712-20.

12. Abdwani R, Mani R. Anti-CD20 monoclonal antibody in acute life threatening haemolytic anaemia complicating childhood onset SLE. *Lupus* 2009;18:460-4.
13. Kumar S, Benseler SM, Kirby-Allen M, Silverman ED. B-cell depletion for autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 2009;123:e159-63.
14. Donnithorne KJ, Atkinson TP, Hinze CH et al. Rituximab therapy for severe refractory chronic Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr* 2009;155:136-9.
15. Eleftheriou D, Melo M, Marks SD et al. Biologic therapy in primary systemic vasculitis of the young. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:978-86.
16. Feito JG, Pereda CA. Rituximab therapy produced rapid and sustained clinical improvement in a patient with systemic onset juvenile idiopathic arthritis refractory to TNF alpha antagonists. *J Clin Rheumatol* 2009;15:363-5.
17. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2011;30:1163-72.
18. Ulinski T, Aoun B. Pediatric idiopathic nephrotic syndrome: treatment strategies in steroid dependent and steroid resistant forms. *Curr Med Chem* 2010;17:847-53.
19. Prytuła A, Lijima K, Kamei K et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:461-8.
20. Haffner D, Fischer DC. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1433-8.
21. Kamei K, Ito S, Nozu K et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1321-8.
22. Guignonis V, Dallochio A, Baudouin V et al. Rituximab treatment for severe steroid -or cyclosporine- dependent nephritic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1269-79.
23. Rabie M, Nevo Y. Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:209-18.
24. Jacob A, Weinshenker BG, Violich I et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008;65:1443-8.
25. Karenfort M, Kieseier BC, Tibussek D et al. Rituximab as a highly effective treatment in a female adolescent with severe multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:159-61.
26. Fuertes I, Guilabert A, Mascaró JM Jr, Iranzo P. Rituximab in childhood pemphigus vulgaris: a long-term follow-up case and review of the literature. *Dermatology* 2010;221:13-6.
27. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C et al. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1390-4.
28. Miserocchi E, Modorati G, Berchicci L et al. Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol* 2016;100:782-6.
29. Bader-Meunier B, Quartier P, Wouters C. Safety of rituximab in children with auto-immune diseases. *Pediatric Rheumatology* 2008;6(Suppl 1):P255.
30. Perceau G, Diris N, Estines O et al. Late lethal hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment of low-grade cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2006;155:1053-6.

31. Christensen KL, Holman RC, Hammett TA et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy deaths in the USA, 1979-2005. *Neuroepidemiology* 2010;35:178-84.
32. Oberdorfer P, Washington CH, Katanyuwong K, Jittamala P. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV-Infected Children: A Case Report and Literature Review. *Int J Pediatr* 2009;2009:348507.
33. Campbell RH, Marshall WC, Chessells JM. Neurological complications of childhood leukaemia. *Arch Dis Child* 1977;52:850-8.
34. Ardelean DS, Gonska T, Wires S et al. Severe ulcerative colitis after rituximab therapy. *Pediatrics* 2010;126:e243-6.
35. Kamei K, Ito S, Iijima K. Severe respiratory adverse events associated with rituximab infusion. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1193.
36. Quartier P, Brethon B, Philippet P et al. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet* 2001;358:1511-1513.
37. Recommandations du groupe d'experts CEREVANCE Cytopénies auto-immunes de l'enfant - Filière MaRIH. http://www.marih.fr/website/cerevance_centre_de_reference_des_cytopenies_auto_immunes_chez_l_enfant_&710&1712770671042932015.html
38. Looney RJ, Srinivasan R, Calabrese LH. The effects of rituximab on immunocompetency in patients with autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2008;58:5-14.
39. Carson KR, Evens AM, Richey EA et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009;113:4834-40.
40. Dale RC, Brilot F, Duffy LV et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology* 2014;83:142-50.
41. ANSM-Roche. Information importante de pharmacovigilance destinée aux professionnels de santé : syndrome de Lyell (nécrose épidermique toxique) et syndrome de Stevens-Johnson associés à l'utilisation de MabThera® (rituximab). 14 mai 2013.