



**HAL**  
open science

# Le Rituximab dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire : analyse des pratiques au CHU de Nancy basée sur une revue d'utilisation québécoise

Margaux Vallée

## ► To cite this version:

Margaux Vallée. Le Rituximab dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire : analyse des pratiques au CHU de Nancy basée sur une revue d'utilisation québécoise. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01734395

**HAL Id: hal-01734395**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734395>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2014**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

**Présentée et soutenue publiquement**

**Le 27 octobre 2014, sur un sujet dédié à :**

**Le Rituximab dans le traitement d'entretien  
du lymphome folliculaire :  
analyse des pratiques au CHU de Nancy basée sur une revue  
d'utilisation québécoise**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Margaux Vallée

née 19/09/1987

**Membres du Jury**

**Président :**

**Béatrice FAIVRE**

**Pharmacien, Professeur de Biologie  
cellulaire et d'Hématologie,  
Université de Lorraine**

**Juges :**

**Nathalie MARCOTTE  
Serge BOLOGNA  
Jean VIGNERON**

**Pharmacien, CHU de Québec  
Hématologue, PH, CHU de Nancy  
Pharmacien, PH, CHU de Nancy**

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2014-2015**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Brigitte LEININGER-MULLER

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Chantal FINANCE

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Béatrice FAIVRE

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable de la filière Hôpital :**

Béatrice DEMORE

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Raphaël DUVAL

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Environnement et Santé</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Hygiène sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

#### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

#### **PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

#### \*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je** jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D'honorer** ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».



# REMERCIEMENTS

---

***À ma directrice et présidente de thèse, Madame Béatrice FAIVRE,***

Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités, Faculté de pharmacie de Nancy, Université de Lorraine.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail et de présider cette thèse,  
Pour la qualité de vos enseignements et l'intérêt que vous avez porté à ce travail,  
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

***À ma co-directrice de thèse, Madame Nathalie MARCOTTE,***

Pharmacienne, Centre Hospitalier Universitaire de Québec.

Pour m'avoir proposé ce sujet lors de mon stage au CHUL, pour le temps que tu m'as accordé malgré tes multiples obligations, pour tes corrections pertinentes et conseils précieux,  
Pour ton professionnalisme, ta gentillesse et l'accueil que tu m'as réservé lors de mon stage à Québec : j'ai pu vivre une expérience incroyable au sein du PGTM. Tu resteras pour moi un exemple tant pour tes immenses compétences que pour tes qualités humaines.  
Pour tout ce que tu m'as donné, accepte ici mes remerciements les plus sincères.

***Aux membres du jury :***

***À Monsieur Serge BOLOGNA,***

Docteur en oncologie-hématologie, praticien hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

Pour avoir accepté de juger ce travail mais aussi pour vos qualités humaines et professionnelles,  
Pour votre grande disponibilité, vos conseils enrichissants, de vos remarques avisées et le partage de votre expérience dont vous m'avez fait bénéficier,  
Soyez assuré de l'expression de toute ma gratitude.

***À Monsieur Jean VIGNERON,***

Docteur en pharmacie, praticien hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

Pour avoir accepté de juger ce travail, pour votre disponibilité, vos qualités humaines et vos remarques si judicieuses,  
Un grand merci pour m'avoir chaleureusement intégrée au sein du service de la pharmacie du CHU et pour votre soutien durant la rédaction de ce travail,  
Veuillez trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance.

**Mes remerciements s'adressent également,**

***À Raphaël, mon "Nounours"***

Merci pour ton soutien qui me permet d'avancer depuis bientôt 8 ans et pour tous nos projets futurs. Pour m'avoir supportée et conseillée pendant toutes mes années d'études. A tous nos futurs marchés de Noël, week end spa, sortie ski de fond, au Québec, en Suisse. Tu es tellement important pour moi.

***À mes parents,***

Un grand merci pour m'avoir soutenu tout au long de mes études. Merci pour m'avoir appris le sens du travail, pour vos encouragements et votre patience.

***À Chloé, "Nourson"***

Pour tous nos voyages, soirées☺ (nouvel an !), potins partagés.

***À mes grands-parents,***

À Mamie, qui a toujours cru en moi, merci pour ta phrase IFQJR, elle me sert tous les jours.

À Pépé, mamon, papon, qui auraient été certainement très heureux de partager ce moment avec moi.

***À Geneviève,***

Pour m'avoir toujours écoutée et guidée tout au long de mes études et pour tes précieuses corrections.

***À ma Mimi,***

Mon mille pattes tu m'as tenue compagnie pendant toutes mes études, mes joies, mes peines... tu me manques déjà.

***À tous les membres de ma famille,***

Frédérique, Emmanuelle, Nicolas, Emilie, Bastien, Philippe, Catherine, Marion, Maxime, Amélie.

***À mes Amis,***

***À Bibi,*** Merci pour les soirées « chez Bichet », notre inoubliable terminale (la philo☺), puis la P1 et les années pharma !

***À Virginie,*** la « plasticienne », Merci d'être toujours présente pour moi. Pour nos vacances, week end, soirées gloutons, squash... à quand la prochaine ?

***À Marie,*** Merci pour ta fidélité en amitié, nos soirées du jeudi soir « body attack et RPM », j'espère qu'on continuera toujours à nous raconter nos vies, nos potins autour d'un « fruit défendu »

*À Solenne*, Merci pour avoir organisé les meilleures soirées déguisées de Nancy, m'avoir présentée ta famille, dansée sur les tables, fait découvrir ta ville « Nice »

*À Marion*, mon double « glouton », Merci pour ta bonne humeur et ta joie de vivre communicative! On se voit vite dans ton Ch'Nord

*À Terry*, Merci d'être toujours présente pour moi, pour notre passion pour le Québec, pour le super week end cow boy au festival de Saint Tite. J'espère qu'on se refera vite une party dans ton chalet !

*À Eve Ca*, Merci de m'avoir suivi dans notre « promenade » de 3 heures pour trouver la fabrique de bagel, j'ai passé l'un des meilleurs étés de ma vie au Québec en ta compagnie. J'espère qu'on continuera à améliorer les relations Alsace-Lorraine grâce à notre amitié.

*À Florence et Sophie*, Merci les filles grâce à vous les antibiotiques c'est devenu automatique ! La synergie à bien fonctionnée !

*À tout le service de la pharmacie du CHU de Nancy*, Merci pour l'année incroyable et pour toutes les belles rencontres. Un grand merci à toute l'équipe des spécialités, des MDS, du secrétariat et tous les pharmaciens de m'avoir si chaleureusement accueillie.

*À tout le service de la pharmacie du CHU de Québec*, Merci pour m'avoir fait découvrir la pharmacie au Québec, pour votre accueil, votre professionnalisme. Un grand merci à Marie-Claude Michel pour sa générosité, son dynamisme, j'ai beaucoup appris à tes côtés.

*À vous tous*, qui, de près ou de loin, m'avez accompagnée, d'une manière ou d'une autre, dans la réalisation cette thèse,

Membres de ma famille et amis,

À chacun et à chacune :

**Je vous dis : « merci ! »**

# SOMMAIRE

---

SOMMAIRE .....	10
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	13
LISTE DES TABLEAUX.....	17
LISTE DES FIGURES.....	19
LISTE DES ANNEXES.....	20
INTRODUCTION.....	21
I. Le lymphome folliculaire.....	22
1. Généralités.....	22
a. Épidémiologie.....	22
b. Physiopathologie .....	24
2. Diagnostic de Lymphome Folliculaire .....	27
a. Ponction ou biopsie ganglionnaire.....	27
i. Localisation .....	27
ii. Histologie et Cytologie .....	28
iii. Immunophénotypage.....	31
iv. Cytogénétique.....	32
v. Biologie moléculaire .....	33
b. Pronostic.....	33
i. Bilan d'extension et d'évolution de la maladie .....	33
ii. Imagerie : scanner-Pet scanner.....	35
iii. Cytologie et histologie médullaires (myélogramme, BOM).....	36
c. Évaluation du pronostic .....	37
i. Classification d'Ann Arbor .....	37
ii. Score FLIPI (Follicular Lymphoma International Pronostic Index) et critères de forte masse tumorale (GELF) .....	38
d. Les facteurs pronostiques du LF.....	41
i. Altérations génétiques.....	41

ii. La prédiction des résultats du LF grâce au profilage de l'expression des gènes.....	41
iii. La méthylation dans le développement du LF .....	43
3. Stratégies thérapeutiques.....	44
a. Formes localisées et asymptomatiques.....	44
i. Abstention et surveillance (« Primum non nocere ») .....	44
b. Formes localisées et symptomatiques .....	46
i. Radiothérapie .....	46
c. Formes symptomatiques.....	47
i. Immunothérapie (Rituximab) + polychimiothérapie.....	47
ii. Radioimmunoconjugés anti-CD20.....	49
iii. Greffe allogénique et greffe autologue de cellules souches.....	50
d. De nouveaux traitements ? .....	51
e. Évaluation de la réponse au traitement et suivi du patient .....	51
i. Évaluation de la réponse .....	51
ii. Surveillance après traitement .....	52
f. Analyse et faits à considérer pour le traitement d'entretien avec le rituximab .....	53
II. Le rituximab dans le traitement d'entretien du Lymphome Folliculaire.....	54
1. Présentation de l'anticorps anti CD-20.....	54
a. La molécule .....	54
b. La posologie dans le traitement d'entretien.....	54
c. Pourquoi cette cible ? .....	55
d. Mécanisme d'action et pharmacologie clinique .....	56
e. La résistance au Rituximab.....	58
2. Utilisation du Rituximab dans le traitement d'entretien du Lymphome Folliculaire.....	60
a. Indications thérapeutiques .....	60
b. Etudes scientifiques sur l'efficacité du Rituximab dans le traitement d'entretien .....	61
c. Effets indésirables.....	65
3. Données économiques.....	66
a. Coût réel du traitement .....	66

b. Evaluation pharmaco-économique : coût-efficacité .....	66
4. Rituximab : la forme sous-cutanée .....	69
a. Généralités .....	69
b. Comparaison entre la forme IV versus SC dans le traitement d'entretien .....	70
III. Analyse descriptive de l'utilisation du Rituximab dans le traitement d'entretien du lymphome non hodgkinien de type B chez l'adulte au CHU de Nancy sur le modèle de l'étude du PGTM (Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments au Québec)(79).....	71
1. Description de l'étude réalisée par le PGTM .....	71
2. Description de l'étude dans le service d'hématologie du CHU de Nancy .....	73
a. Buts et objectifs .....	73
b. Méthodologie.....	74
3. Description de la population adulte.....	75
a. Population.....	75
b. Statut du patient à la fin de la collecte des données .....	75
4. Traitement d'induction précédant le traitement d'entretien .....	77
5. Revue de l'utilisation.....	78
a. Indication.....	78
b. Posologie .....	79
c. Schéma posologique.....	80
d. Temps d'administration du rituximab .....	81
e. Durée du traitement .....	82
f. Délai entre la fin du traitement d'induction et le début du traitement d'entretien .....	83
6. Analyse et commentaires.....	86
a. Analyse.....	86
b. Discussion .....	88
CONCLUSION .....	91
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	92

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

90YIT	90yttrium-ibritumomab-tiuxetan
AcM	Anticorps Monoclonal
ACTN1	Alpha-actinin-1
ADCC	Cytotoxicité à Médiation Cellulaire Dépendante des Anticorps
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AMM	Autorisations de Mise sur le Marché
ANP	Alanine-N-Proline
Bcl-2	B-Cell Lymphoma 2
BCL-XL	B-Cell Lymphoma-eXtra Large
BCR	B-Cell Receptor
BK	Bacille de Koch
BOM	Biopsie Ostéo-Médullaire
C1	Premier Composant du Complément
CD68	Cluster de Différenciation 68
CD8	Cluster de Différenciation 8
CDC	Lyse Dépendante du Complément
CGH-Array	Comparative Genomic Hybridisation sur Microarray
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CHUN	Centre Hospitalier Universitaire de Nancy
CPA	Cellules Présentatrices de l'Antigène
RC	Réponse Complète
CSH	Cellule Souche Hématopoïétique
DAPK1	Death-associated protein kinase 1
DFL	Duodenal Follicular Lymphoma
DUSP3	Dual specificity protein phosphatase 3
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDTA	Ethylene Diamine Tetra Acétique
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ESMO	European Society for Medical Oncology
EZH2	Enhancer of Zeste Homolog 2
FCM	Fludarabine-Cyclophosphamide-Mitoxantrone
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
FLIPI	Follicular Lymphome International Pronostic Index
FLIS	Follicular Lymphoma In Situ
FOXP3	Forkhead Box P3
FRANCIM	France-Cancer-Incidence et Mortalité
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GSTP1	Glutathione S-Transferase Pi Gene
GVL	Grefe Versus Tumeur
Gy	Gray
H3K2	Histone 3 Lys 27
HAS	Haute Autorité de Santé
HEV	High Endothelial Venules
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICER	La base ratio coût efficacité du fabricant
IgA	Immunoglobine A
IgE	Immunoglobine E
IgG	Immunoglobine G
IgH	Immunoglobine H
IgM	Immunoglobine M
IgV	Immunoglobine V
IL-15	Interleukine 15
RI	Réponse Immunitaire
IRF4	Interféron regulatory factor 4
ITK	Interleukin-2-Inducible T-cell Kinase
IV	Intra veineux
LDH	Lactate DésHydrogénase
LNH	Lymphome Non Hodgkinien



LYG	Life Years Gained
MAC	Complexes d'Attaque de la Membrane
MCL1	Myeloid Leukemia Cell
MEF2B	Myocyte Enhancer Factor 2B
MLL2	Mixed-Lineage Leukemia protein 2
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
mPRC	Protéines de membrane Régulatrices du Complément
MRD	Minimal Residual Disease
MYC	Myelocytose
NFκB	Facteur Nucléaire kappaB
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NK	Natural Killer
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
ORR	Overall Response Rate
PCR	Polymérase Chain Reaction
PD	Progressive Disease
PFL	Partial Follicular Lymphoma
PFS	Progression Free Survival
PGTM	Programme de Gestion Thérapeutique des Médicament au Québec
RP	Réponse partielle
PRIMA	Primary Rituximab and Maintenance
QALY	Quality Adjusted Life Year
RC	Réponse Complete
R-CHOP	Rituximab – Cyclophosphamide-Adryamicine- Vincristine-Prednisolone
RCnc	Réponse Complète Non Confirmée
R-CVP	Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone
R-ESHAP	Rituximab-Etoposide-Methylprednisolone-Stereoide-Cytarabine-Cisplatine
R-FC	Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide
RIT	Radio-ImmunoThérapie
RP	Réponse Partielle

SAKK	Groupe Suisse de recherché Clinique sur le Cancer
SC	Sous-Cutanée
SEPT10	Septin 10
SFH	Société Française d'Hématologie
SNK/PLK2	Polo-Like kinase 2
TDM	TomoDensitoMétrie
TEP	Tomographie à Emission de Positons
TFH	T Folliculaires helpers
TLR5	Toll-Like Receptor 5
TP53	Tumor Protein 53
TSGs	Gènes Suppresseurs de Tumeurs
VDJ	segment de Variabilité- segment de Diversité- segment de Jonction
VHB	Virus Hépatite B
VHC	Virus Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau I : Taux d'incidence en France selon l'année (standardisé monde pour 100 000 personnes-années) - Lymphome Folliculaire (source Études à partir des registres des cancers du réseau FRANCIM) (1).....	23
Tableau II : Classification OMS des hémopathies lymphoïdes. Lymphome folliculaire (7) .....	28
Tableau III : Caractéristiques antigéniques du Lymphome Folliculaire(13).....	31
Tableau IV : Explorations complémentaires recommandées lors du bilan d'extension et du bilan préthérapeutique du LF (4).....	35
Tableau V : Classification d'Ann Arbor (Service d'Hématologie, Centre Hospitalier Lyon-Sud) .....	38
Tableau VI : Index Pronostic FLIPI-1 (Follicular Lymphome International Pronostic Index).....	39
Tableau VII : Index pronostic FLIPI-2 (4).....	40
Tableau VIII : Tableau regroupant les critères permettant de définir le passage à une maladie active nécessitant une thérapie chez des patients atteints d'un Lymphome Folliculaire(41).....	45
Tableau IX : Résultat du traitement par radiothérapie pour des patients ayant un LF de stade I-II.....	47
Tableau X : Essais de phase III comparant Chimiothérapie + Rituximab versus Chimiothérapie chez des patients avec un LNH folliculaire non traités antérieurement (46).....	48
Tableau XI : Critères actuels de réponse au traitement des lymphomes malins (4).....	51
Tableau XII : Etude PRIMA, Résumé des résultats d'efficacité du rituximab versus observation après 73 mois de durée médiane d'observation (comparée aux résultats de l'analyse primaire basée sur une durée médiane d'observation de 25 mois, puis de 48 mois).....	65
Tableau XIII : Descriptif de la population adulte ayant reçu du rituximab en traitement d'entretien (12 cures) au CHUN entre le 1 <sup>er</sup> août 2012 et le 31 juillet 2013 .....	75
Tableau XIV : Descriptif de la population adulte ayant reçu du rituximab en traitement d'entretien (8 cures) au CHUN entre le 1 <sup>er</sup> août 2012 et le 31 juillet 2013 .....	75
Tableau XV : Statut du patient adulte (12 cures) à la fin de la période de collecte de données (31 juillet 2013).....	75
Tableau XVI : Statut du patient adulte (8 cures) à la fin de la période de collecte de données (31 juillet 2013).....	76
Tableau XVII : Critère de traitement d'induction précédant le traitement d'entretien (12 cures).....	77
Tableau XVIII: Critères de traitement d'induction précédant le traitement d'entretien (8 cures).....	78
Tableau XIX : Critères d'indication chez des patients atteints d'un LF non précédemment traité (12 cures) ayant reçu du rituximab en entretien entre le 1 <sup>er</sup> août 2012 et le 31 juillet 2013.....	79
Tableau XX : Critères d'indication pour des patients ayant un LF en rechute ou réfractaire (8cures) ayant reçu du rituximab en entretien entre le 1 <sup>er</sup> août 2012 et le 31 juillet 2013.....	79

Tableau XXI : Critères de dose chez des patients atteints d'un LF non précédemment traité (12 cures)	79
Tableau XXII : Critères de dose chez des patients atteints d'un LF en rechute ou réfractaire (8 cures)	80
Tableau XXIII : Critère du schéma posologique (12 cures)	80
Tableau XXIV : Critères du schéma posologique (8 cures)	81
Tableau XXV : Temps d'administration du rituximab dans le groupe 12 cures	81
Tableau XXVI : Temps d'administration du rituximab dans le groupe 8 cures	82
Tableau XXVII : Critères durée de traitement pour les patients atteints d'un LF non précédemment traité (12 cures)	82
Tableau XXVIII : Critères durée de traitement pour les patients atteints d'un LF en rechute ou réfractaire (8 cures)	83
Tableau XXIX : Délai entre la fin du traitement d'induction et le début du traitement d'entretien pour le groupe 12 cures	84
Tableau XXX : Délai entre la fin du traitement d'induction et le début du traitement d'entretien pour le groupe 8 cures	85

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : Principaux indicateurs en 2012 - Lymphome folliculaire (source : Études à partir des registres des cancers du réseau FRANCIM) (1).....	22
Figure 2 : Taux d'Incidence par âge entre 1980 et 2012-Lymphome folliculaire (source : Études à partir des registres des cancers du réseau FRANCIM) (1).....	22
Figure 3 : Tendence chronologique pour la France (source Études à partir des registres des cancers du réseau FRANCIM) .....	23
Figure 4 : La structure d'un ganglion lymphatique.....	24
Figure 5 : Maturation du lymphocyte B (Source : Faculté de médecine de Marseille).....	25
Figure 6 : Translocation (14;18) au sein des lymphocytes B trouvés dans le Lymphome Folliculaire. 26	
Figure 7 : Histologie ganglionnaire : LF de grade 1-2 (à gauche) et LF de grade 3b (à droite) (source : Laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Rennes) (4) .....	29
Figure 8 : Histologie ganglionnaire : ganglion normal (à gauche) et ganglion de LF (à droite) (source : Laboratoire d'anatomie pathologique du CHU de Rennes) (4) .....	29
Figure 9 : Lymphome Folliculaire in situ (FLIS), l'architecture du nodule lymphatique est préservée et les cellules BCL2+ CD10+ n'occupent que le centre germinatif (12).....	30
Figure 10 : PFL (Lymphome Folliculaire Partiel) : l'architecture des nodules lymphatiques est partiellement préservée. Les follicules affectés sont étendus et déplacent partiellement les éléments nodaux normaux (12) .....	30
Figure 11 : DFL (Lymphome Folliculaire Duodéal) : une accumulation nodulaire de centrocytes qui se développent dans la muqueuse (12) .....	31
Figure 12 : FISH (Hybridation in situ en fluorescence) ganglionnaire pour Bcl-2 : tissu normal (à gauche) versus tissu tumoral au cours du LF (à droite) (source : Laboratoire de cytogénétique du CHU de Rennes) (4) .....	32
Figure 13 : PET. Bilan initial d'un patient présentant un LF. Il existe des foyers d'hyperfixations cervicaux, axillaires gauches, médiastinaux et rétro-péritonéaux (service de médecine nucléaire de Rennes) (4) .....	36
Figure 15 : Schéma des aires ganglionnaires pour la détermination du nombre d'aires atteintes (23)..	40
Figure 16 : les marqueurs pronostiques dans le lymphome folliculaire (33) .....	43
Figure 17 : Mécanismes d'action de l'anticorps anti CD-20 .....	57
Figure 18 : Modèle de Markov adapté au rituximab en entretien dans le cas du LF non précédemment traité.....	67
Figure 19 : Modèle de Markov adapté au rituximab en entretien dans le cas du LF en rechute ou réfractaire .....	68

## **LISTE DES ANNEXES**

---

Annexe I	Fiche de recueil de données
Annexe II	Fichier Excel

## INTRODUCTION

---

Le lymphome folliculaire, toujours de phénotype B, est le deuxième lymphome le plus fréquent parmi la trentaine répertoriée. Entre 3000 à 4000 nouveaux cas sont diagnostiqués tous les ans en France.

Bien qu'elle soit considérée comme incurable, cette maladie a pu bénéficier des progrès récents qui ont permis un allongement de l'espérance de vie d'environ une quinzaine d'années, et ce, grâce à un traitement initial composé d'une association entre chimiothérapie et rituximab.

Toutefois près de la moitié des patients traverse des périodes de rechutes rechutent après 3 à 5 ans. Le rituximab est maintenant utilisé en traitement d'entretien afin de les prévenir et de les espacer. Cette molécule représente donc un espoir pour tous les patients atteints de lymphome folliculaire.

En 1984, Sherrie Morrison mit au point la technique permettant la production d'anticorps recombinants « chimériques » (une partie dérivée d'un anticorps humain, une partie dérivée de séquences d'un anticorps de souris). Cette technique permit par la suite la création d'un anticorps monoclonal anti-CD20 nommé rituximab. En 1993, le rituximab fut testé pour la première fois par la compagnie IDEC-Pharmaceuticals lors d'un essai clinique chez des patients en rechute d'un lymphome B. En 1997, le rituximab obtient son autorisation de mise sur le marché d'abord aux Etats-Unis (Rituxan®) puis en 1998 en Europe (MabThera®).

Après une première partie sur le lymphome folliculaire puis une seconde sur le rituximab, la troisième partie portera sur une étude descriptive consacrée à l'utilisation du rituximab dans le service d'hématologie du CHU de Nancy basée sur l'étude menée par le Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments au Québec.

# I. Le lymphome folliculaire

## 1. Généralités

### a. Épidémiologie

Au sein des Lymphomes Non Hodgkinien, les lymphomes folliculaires représentent l'un des plus fréquents sous-types histologiques avec l'apparition de 2530 nouveaux cas en France en 2012. Les taux d'incidences standardisées sont sur la population en Europe de 3,6 chez l'homme et 2,9 chez la femme soit un rapport homme/femme de 1,2 (1) (Figure 1).

	Sexe	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	Homme	4,2	3,6	2,5	1 303
	Femme	3,7	2,9	2,1	1 227

Figure 1 : Principaux indicateurs en 2012 - Lymphome folliculaire (source : Études à partir des registres des cancers du réseau FRANCIM) (1)

Le taux d'incidence du lymphome folliculaire augmente avec l'âge, ainsi la médiane d'âge de survenue est de 64 ans chez l'homme et de 66 ans chez la femme.

On remarque qu'en 2012 très peu de cas sont diagnostiqués avant 35 ans, puis le taux d'incidence augmente avec l'âge pour atteindre un maximum autour de 14,0 pour 100 000 personnes-années dans les deux sexes entre 70 et 80 ans (Figure 2).

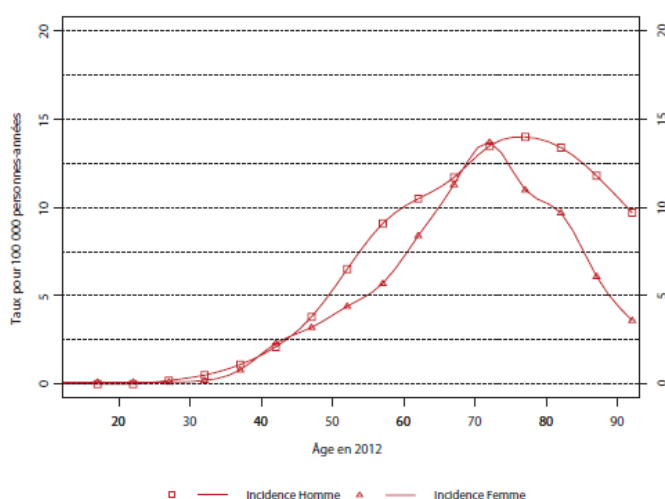


Figure 2 : Taux d'Incidence par âge entre 1980 et 2012-Lymphome folliculaire (source : Études à partir des registres des cancers du réseau FRANCIM) (1)



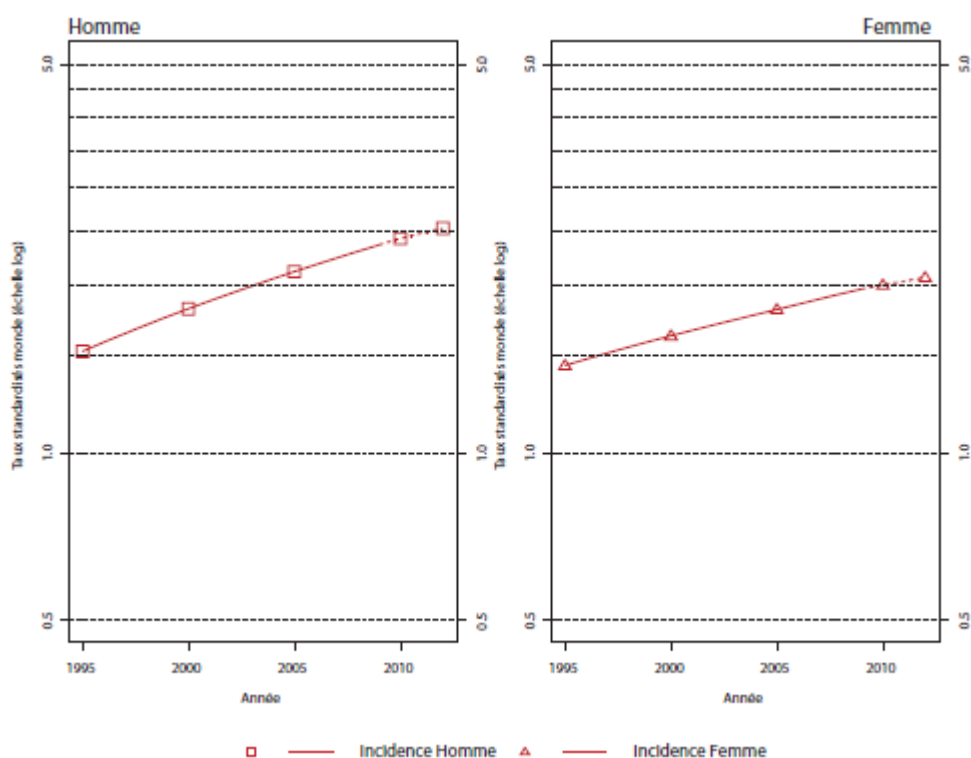
Entre 1995 et 2012, le taux d'incidence du LF en France est en augmentation dans les deux sexes, avec des taux progressant de 1,5 à 2,5 chez les hommes (augmentation de 3,0%) et de 1,4 à 2,1 (augmentation de 2,2%) chez les femmes pour 100 000 personnes-années durant cette période (Tableau I).

On remarquera un ralentissement du taux d'incidence pour la période la plus récente de 2010 à 2012 (Figure 3).

**Tableau I : Taux d'incidence en France selon l'année (standardisé monde pour 100 000 personnes-années) - Lymphome Folliculaire (source Études à partir des registres des cancers du réseau FRANCIM) (1)**

	Sexe	Année					Taux annuel moyen d'évolution (%)	
		1995	2000	2005	2010	2012	De 1995 à 2012	De 2005 à 2012
<b>Incidence</b>	Homme	1,5	1,8	2,1	2,4	2,5	3,0	2,6
	Femme	1,4	1,6	1,8	2,0	2,1	2,2	1,9

- **Taux standardisé monde :** il s'agit du taux que l'on observerait si la structure par âge de la population étudiée était la même que celle de la population de référence. Ces taux éliminent les effets de structure d'âge.

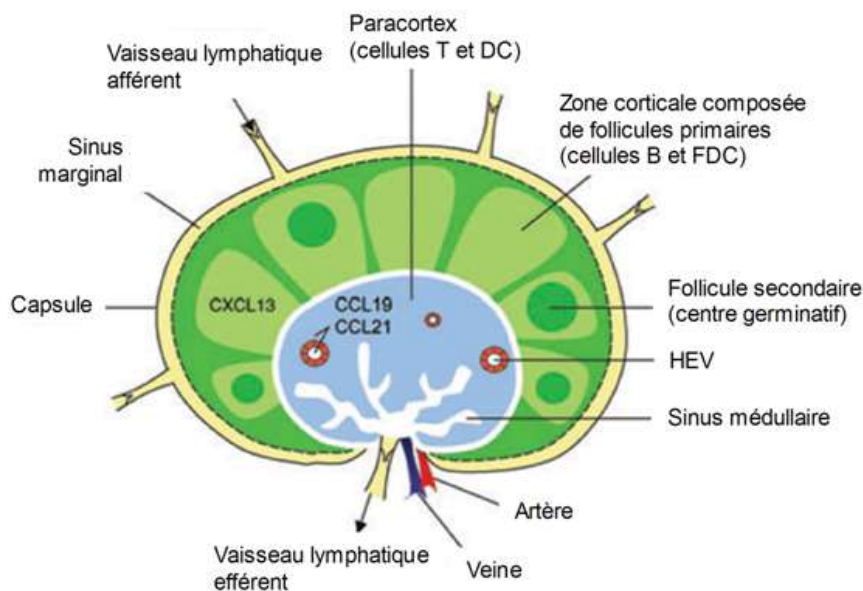


**Figure 3 : Tendances chronologiques pour la France (source Études à partir des registres des cancers du réseau FRANCIM)**

L'étiologie des lymphomes folliculaires n'est pas précisément connue. Cependant un certain nombre de facteurs de risque peuvent être retenus tels que : les facteurs génétiques (translocations chromosomiques), l'immunodépression (congénitale ou acquise), l'exposition à des radiations ionisantes, l'exposition à des toxiques chimiques (certains solvants, pesticides, herbicides, le benzène, la dioxine...), ainsi que l'augmentation de la moyenne d'âge (2).

## b. Physiopathologie

Le lymphome folliculaire est une pathologie des ganglions lymphatiques (Figure 4). Elle résulte de la transformation maligne de cellules lymphocytaires de type B issues du centre germinatif des follicules ganglionnaires ou de la moelle osseuse.



**Figure 4 : La structure d'un ganglion lymphatique**

Au cours de la différenciation B, la cellule lymphocytaire de type B va subir différentes modifications : génomiques, morphologiques et phénotypiques - ainsi qu'un réarrangement des gènes des immunoglobulines, une apparition des gènes de différenciations regroupés selon leur « cluster de différenciation » (CD), une modification de la forme et de la taille des cellules.

La maturation des lymphocytes B (Figure 5) débute lorsque les cellules lymphoïdes B migrent de leur site primaire, la moelle osseuse, vers les organes lymphoïdes périphériques, siège de la réponse immune dépendante de l'antigène.

## Moelle osseuse Tissu lymphoïde périphérique (ganglion lymphatique)

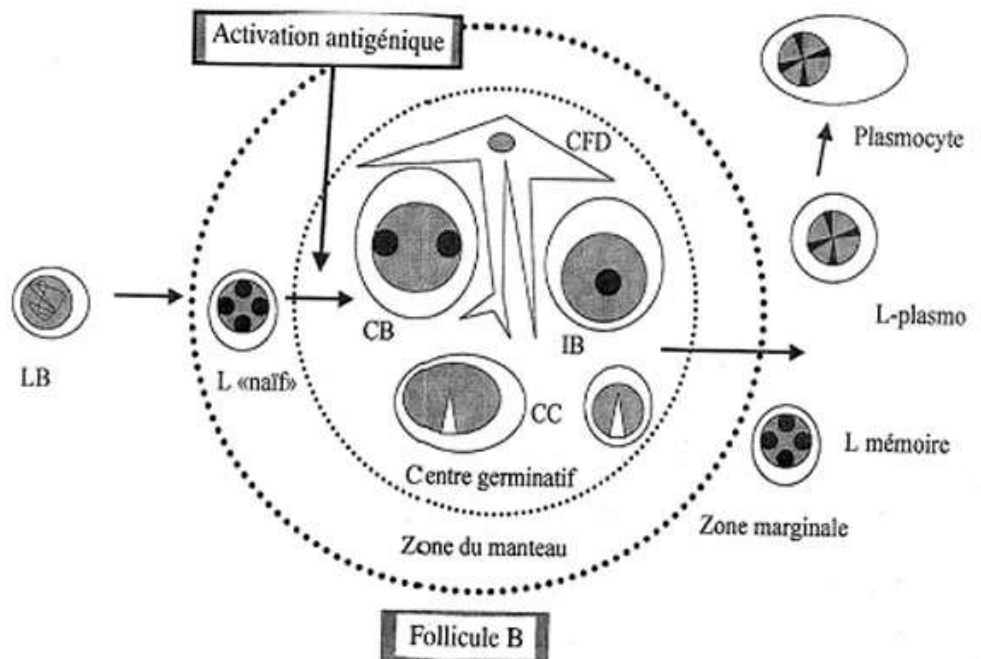


Figure 5 : Maturation du lymphocyte B (Source : Faculté de médecine de Marseille)

La première étape, dans l'organe lymphoïde primaire, conduit au développement d'un lymphocyte B mature, naïf, IgM+ et IgG+. Lors de cette étape, sont présents quatre stades de différenciation :

- Les cellules de type pro-B (progéniteurs B) ;
- Les cellules de type pré-B (précurseurs B) ;
- Les cellules B naïves immatures ;
- Les cellules B naïves matures (CD5+ et CD20+).

La seconde étape a lieu au sein des organes lymphoïdes périphériques (comme les ganglions, la rate...). Ils sont organisés en différentes zones : B (B-dépendantes) et T (thymodépendantes). Là sont identifiées plusieurs populations lymphocytaires B qui diffèrent en fonction de la rencontre avec l'antigène et de la maturation :

- les lymphocytes pré-centres germinatifs ou vierges ;
- Les lymphocytes du centre germinatif ;
- Les lymphocytes post-centre germinatif (lymphocytes B mémoires et les plasmocytes).

La transformation maligne des cellules lymphocytaires de type B est la conséquence d'une série de modifications cellulaires aboutissant à une dérégulation du cycle cellulaire et de l'apoptose.

Au cours de la lymphopoïèse de type B, peuvent subvenir les premiers événements oncogénétiques favorisant la survenue d'un lymphome folliculaire, notamment lors des processus de réarrangement des gènes codant pour les immunoglobulines (Figure 6).

A. C'est au cours de la différenciation lymphocytaire B dans la moelle osseuse, plus précisément lors d'un réarrangement VDJ, sur un des 2 allèles, que peut subvenir un réarrangement chromosomique accidentel juxtaposant le gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines (IgH) et un gène codant pour une protéine anti-apoptotique, la protéine Bcl-2. Cette translocation t(14;18) place le gène *bcl-2* sous le contrôle des séquences régulatrices des gènes codant pour les IgH, induisant une augmentation de son expression, ce qui confère un avantage de survie à la cellule B porteuse de l'anomalie de par un défaut d'apoptose (3).

Cette translocation t(14;18), responsable de la surexpression de la protéine *bcl-2*, est présente dans 80 à 90% des cas (4).

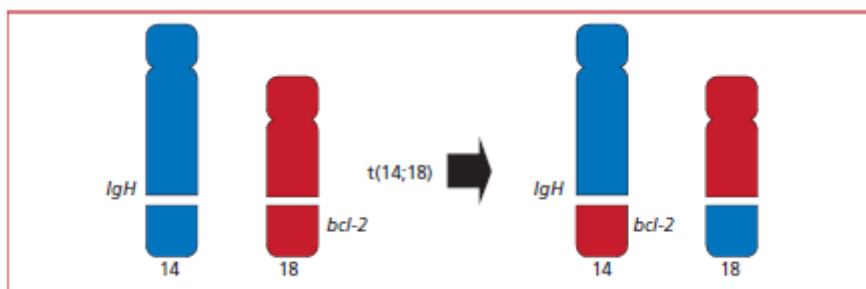


Figure 6 : Translocation (14;18) au sein des lymphocytes B trouvés dans le Lymphome Folliculaire

B. D'autres anomalies génétiques supplémentaires à la translocation (14, 18) ont été détectées comme des mutations du gène *MLL2* (88,5% des cas) et des mutations du gène *MEF2B* (13,4% des cas) (4).

C. Il existe d'autres anomalies génétiques comme des mutations du BCR qui favorisent une stimulation continue en l'absence d'antigène (5).

D'autre part, une étude suggère que l'envahissement extraganglionnaire du lymphome folliculaire pourrait dépendre des cellules immunitaires associées aux cellules tumorales au sein des ganglions. Ainsi il aurait existé un envahissement médullaire supérieur quand le nombre de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et de macrophages CD68<sup>+</sup> présents dans le microenvironnement tumoral ganglionnaire était significativement moins important comparé aux cas sans envahissement de la moelle osseuse (6).

La meilleure compréhension de la physiopathologie du lymphome folliculaire va permettre l'apparition de nouvelles associations de molécules ciblant les cellules du microenvironnement et les cellules tumorales.

## 2. Diagnostic de Lymphome Folliculaire

La circonstance de découverte d'un LF le plus souvent évoquée est une adénopathie superficielle mesurant plus d'un centimètre de diamètre, peu douloureuse et peu inflammatoire. Plus rarement, elle peut être de localisation extraganglionnaire. Le diagnostic s'effectuera grâce à une microbiopsie ou une adénectomie qui sont indispensables pour voir l'architecture folliculaire. La biopsie ganglionnaire permet de préciser le type histologique du lymphome (7).

### a. Ponction ou biopsie ganglionnaire

La biopsie est indispensable pour le diagnostic du LF (8) - Cet examen a pour but de prélever un ou des ganglions soit en totalité soit partiellement. C'est un acte chirurgical pratiqué sous anesthésie soit locale soit générale. La biopsie doit être prise en charge rapidement au service d'anatomopathologie afin de permettre la réalisation d'une analyse histologique, d'un immunophénotypage, d'un caryotype ou d'analyses en biologie moléculaire de manière à pouvoir ainsi parfaitement caractériser le LF (7).

#### **L'échantillon sera séparé en 3 ou 4 fragments :**

- Un fragment sera utilisé pour l'histologie et l'immunohistochimie ;
- Un fragment est congelé afin de permettre un diagnostic plus précis dans certains cas difficiles. La congélation permet l'immunophénotypage avec certains anticorps non testables en paraffine et certaines études moléculaires ;
- Un fragment est utilisé pour la mise en culture des cellules lymphoïdes malignes pour l'étude du caryotype ;
- Le dernier fragment peut être utile si une pathologie infectieuse est suspectée : il sera mis en culture et une recherche de BK sera demandée (culture, PCR) (7).

#### *i. Localisation*

Le lymphome folliculaire est principalement une maladie ganglionnaire lymphatique qui se manifeste par des adénopathies superficielles indolores, de taille fluctuante ou d'augmentation progressive avec le temps. Elles sont de localisations périphérique, hilare, médiastinale et plus rarement profondes (dans ce cas sous-diaphragmatiques).

Des atteintes extraganglionnaires sont possibles : cutanées, hépatospléniques, digestives, pulmonaires, ORL...mais se manifestent beaucoup plus rarement (7).

Dans certains cas, le lymphome est diagnostiqué par des épanchements des séreuses et/ou des masses tumorales abdominales, responsable de compressions digestives ou des voies urinaires pouvant s'accompagner d'œdèmes des membres inférieurs.

ii. Histologie et Cytologie

➤ Histologie :

Le diagnostic histologique du lymphome folliculaire se base sur la classification OMS de 2008 (Tableau II) des hémopathies lymphoïdes.

**Tableau II : Classification OMS des hémopathies lymphoïdes. Lymphome folliculaire (7)**

Morphologie	Phénotype	Génétique
<p><u>Architecture ganglionnaire perturbée</u> : persistances de structures pseudo-folliculaires</p> <p><u>Cellules grandes (centroblastes) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspect proche d'un lymphoblaste</li> <li>- Noyau de contour irrégulier</li> <li>- Nucléoles souvent disposés en périphérie du noyau</li> </ul> <p><u>Cellules petites (Centro folliculaires) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Noyau à chromatine dense, aspect parfois en « grain de café »</li> <li>- Rapport N/C proche de 1 : pas de cytoplasme visible.</li> </ul> <p><u>Grandes cellules en quantité variable</u> : grade défini selon l'OMS : grade 1 (&lt;5 grandes cellules au plus fort grossissement) à grade 3 (&gt;15)</p>	<p>CD20+, CD5-, CD10+</p> <p>bcl2+</p> <p>bcl6+</p>	<p><u>Translocation</u> : t(14;18)</p> <p><u>Réarrangement du gène (IgH)-bcl2</u> (70-90% cas)</p> <p><u>Plus rarement</u> : t(3 14) et réarrangement de bcl6 (IgH-bcl6)</p>

La classification de l'OMS a adopté un grade de 1 à 3 définis par la proportion de centroblastes (lymphocytes B en cours de prolifération) présents dans les pseudos follicules ganglionnaires par comptage sur 10 champs microscopiques au fort grossissement :

- Grade 1 : ≤ 5 centroblastes,
- Grade 2 : entre 6 à 15 centroblastes,
- Grade 3 : > 15 centroblastes.

La classification OMS regroupe les grades 1 et 2 ensemble, le grade 3 est divisé en 3a et 3b selon la persistance de quelques centrocytes (3a) ou selon la présence d'une tumeur exclusivement constituée de centroblastes(3b) (Figure 7) (4).

Le grade 3(a) est habituellement une forme indolente alors que le grade 3(b) est considéré comme une forme agressive.

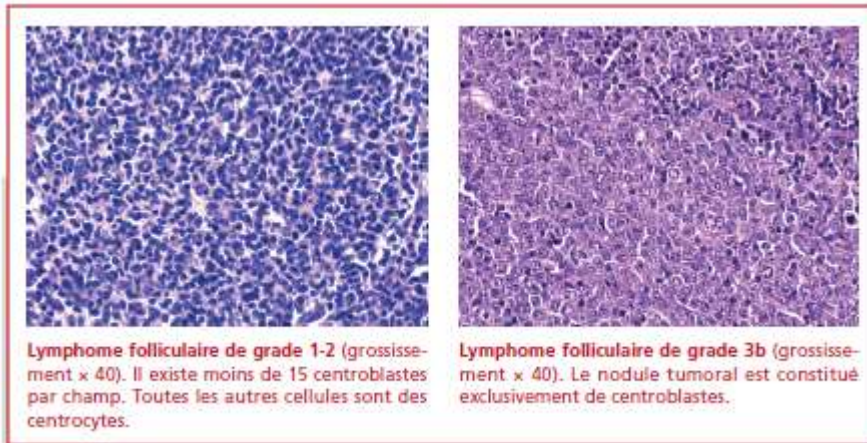


Figure 7 : Histologie ganglionnaire : LF de grade 1-2 (à gauche) et LF de grade 3b (à droite) (source : Laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Rennes) (4)

➤ Cytologie :

A l'examen Cytologique, la prolifération tumorale issue de cellules lymphocytaires de type B matures se situe typiquement dans une architecture folliculaire organisée en follicules néoplasiques, sustentée par un réseau de cellules folliculaires dendritiques qui renferment des centrocytes (cellules de taille petite à moyenne, noyau clivé) et des centroblastes (Figure 8).



Figure 8 : Histologie ganglionnaire : ganglion normal (à gauche) et ganglion de LF (à droite) (source : Laboratoire d'anatomie pathologique du CHU de Rennes) (4)



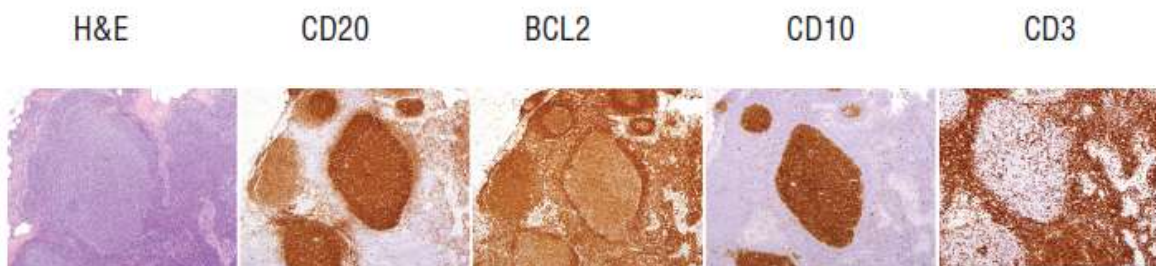
Histologiquement trois types d'anomalies tissulaires sont reconnus comme pouvant être précurseurs d'un LF : la néoplasie intrafolliculaire *in situ* du lymphome folliculaire (FLIS), le lymphome folliculaire avec une participation partielle (PFL) et le lymphome folliculaire duodénal (DFL).

- FLIS a été décrit en 2002 par le groupe Jaffe (9) et a été identifié comme une hyperplasie intrafolliculaire diffuse qui correspond à la colonisation des centres germinaux par les cellules hyperplasiques bcl2+/CD10+ (10). La recherche du marquage bcl2 est obligatoire pour le diagnostic : un ou plusieurs centres germinaux dispersés sont marqués car peuplés par des centrocytes bcl2+ (11) qui ont une coloration anormalement intense par rapport aux cellules adjacentes de la zone marginale et des zones interfolliculaires (Figure 9) (12). Dans une étude chez 36 patients ayant le caractère FLIS, un seul patient (5%) a développé un véritable LF après 29 mois de suivi(avec un suivi médian de 41 mois) (9).



**Figure 9 : Lymphome Folliculaire in situ (FLIS), l'architecture du nodule lymphatique est préservée et les cellules BCL2+ CD10+ n'occupent que le centre germinatif (12)**

- Le PFL (Figure 10) a des follicules infectés larges et groupés. Cytologiquement, les follicules contiennent un mélange de centroblastes. Une étude de cohorte a démontré que, sur 17 patients présentant un PFL, après un suivi de 14 ans, 9 patients (53%) vont développer un LF. Le risque de progression vers un LF est plus élevé que concernant le FLIS (12).



**Figure 10 : PFL (Lymphome Folliculaire Partiel) : l'architecture des nodules lymphatiques est partiellement préservée. Les follicules affectés sont étendus et déplacent partiellement les éléments nodaux normaux (12)**



- Le lymphome folliculaire duodénal (DFL) est un précurseur rare de LF, qui imite histologiquement le FLIS. La différence se situe dans le fait que le DFL est presque toujours localisé et limité à la muqueuse/ sous-muqueuse de l'intestin grêle. Histologiquement il présente des polypes muqueux verruqueux, chacun avec de larges follicules néoplasiques contenant des centrocytes et peu de centroblastes (Figure 11). Il présente une forte expression immunohistochimique en CD20, CD10 et bcl2 en plus de la translocation t(14;18) (12).



**Figure 11 : DFL (Lymphome Folliculaire Duodénal) : une accumulation nodulaire de centrocytes qui se développent dans la muqueuse (12)**

### *iii. Immunophénotypage*

L'analyse immunohistochimique des cellules ponctionnées au niveau des ganglions permet, selon le type d'anticorps utilisé, de mettre en évidence dans le cas du LF la présence de cellules lymphoïdes de type B (HLA-DR, CD19, CD20, chaînes lourdes et légères d'immunoglobulines de surfaces), ainsi que les marqueurs de différenciations des cellules B de centres germinatifs (CD-10, Bcl-6) (Tableau III).

**Tableau III : Caractéristiques antigéniques du Lymphome Folliculaire(13)**

<b>Immunophénotype</b>	<b>Lymphome Folliculaire</b>
<b>SIg+ (IgM : 50-60%, IgG : 40%)</b>	+
<b>HLA-DR+</b>	+
<b>CD19+, CD20+</b>	+
<b>CD5-</b>	+
<b>CD10+</b>	+
<b>CD21+</b>	+

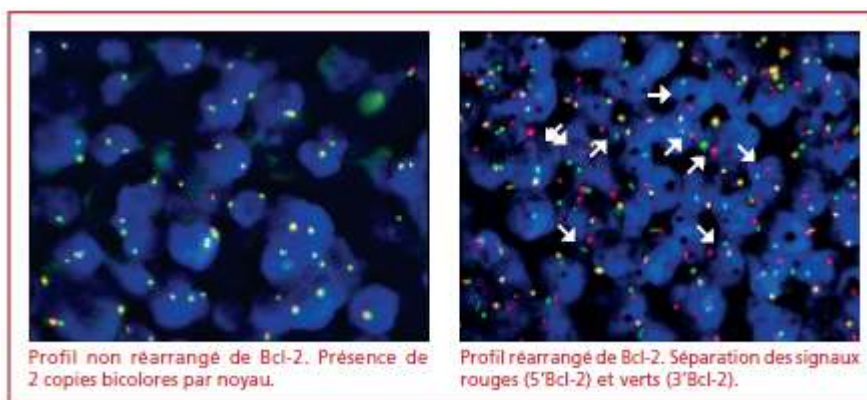
#### iv. Cytogénétique

La cytogénétique étudie les phénomènes génétiques au niveau des chromosomes. Les techniques utilisées sont :

- **Le caryotype** étudie sur les cellules en métaphases les 23 paires de chromosomes afin de détecter leurs anomalies qui peuvent être soit quantitatives (absence ou augmentation du nombre) ou qualitatives (délétion, translocation...).
- **La technique de FISH (*hybridation in situ en fluorescence*)** : est fondée sur l'hybridation de l'échantillon avec une sonde fluorescente spécifique d'une région particulière d'un chromosome, soit sur l'ensemble du chromosome, soit sur le centromère, soit sur une partie du gène. Elle permet la mise en évidence des remaniements chromosomiques sur noyaux au repos ou des réarrangements de petite taille, non détectables au caryotype standard.

Les lymphomes folliculaires sont caractérisés dans plus de 85% des cas par la translocation chromosomique t(14 ;18). Cependant les progrès de la cytogénétique, notamment avec la technique FISH ont permis de mettre en évidence les translocations des gènes Bcl2, Bcl6 ainsi que leur fréquence d'apparition dans chaque type de lymphome folliculaire (selon la classification OMS) (14).

L'immunomarquage, en révélant la positivité à bcl-2, a un intérêt dans l'établissement d'un diagnostic différentiel avec certaines hyperplasies folliculaires (4) (Figure 12).



**Figure 12 : FISH (Hybridation in situ en fluorescence) ganglionnaire pour Bcl-2 : tissu normal (à gauche) versus tissu tumoral au cours du LF (à droite) (source : Laboratoire de cytogénétique du CHU de Rennes) (4)**

#### v. Biologie moléculaire

Le principe de la PCR (Polymérase Chain Reaction) est de permettre d'amplifier *in vitro* une région spécifique d'un acide nucléique donné afin d'en obtenir une quantité suffisante pour le détecter et l'étudier (15).

L'étude par amplification par PCR dans le cas du LF permet la détection témoin de la translocation t(14 ;18)(q32 ;q21) (présent dans plus de 85% des cas) et du réarrangement du gène bcl-2/IgH dans les cellules tumorales résiduelles de la moelle osseuse et dans le sang périphérique.

Remarque : Par cette technique, le suivi de la maladie résiduelle (à l'origine des rechutes) est réalisé. La progression de la maladie est détectée par une augmentation du nombre de cellules résiduelles (porteuses de la translocation) (16).

Une étude récente concernant des patients porteurs du réarrangement bcl-2/IgH traités pour un LF (par chimiothérapie puis rituximab en entretien) a montré un lien entre une évolution vers la négativité de la PCR et une meilleure survie sans progression (PFS) lors de l'après-traitement. Cette étude a aussi démontré, que ce soit pour les patients dans le groupe observation ou Rituximab en entretien, que la présence de la maladie résiduelle était prédictive d'une rechute (17).

#### b. Pronostic

Il permet d'évaluer :

- Le stade de la maladie (localisée ou disséminée) ;
- L'importance de la masse tumorale ;
- Le retentissement sur l'état général et les éventuelles comorbidités.

Ces informations vont permettre d'adapter les décisions thérapeutiques.

#### i. Bilan d'extension et d'évolution de la maladie

**Il comprend (4) (7) :**

- **Un bilan clinico-biologique :**
  - Recherche de signes cliniques généraux comme les symptômes B (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes) ;
  - Recherche d'antécédents néoplasiques ;
  - Antécédents de traitement par chimiothérapie et radiothérapie ;

- Recherche d'exposition à des substances particulières (dioxines, pesticides agricoles...),
- Recherche des risques d'infection ;
- Examens des aires ganglionnaires superficielles et de la cavité buccale accompagnés d'un schéma détaillé des aires atteintes ;
- Recherche d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie ;
- Un bilan neurologique.

L'état clinique du patient est défini par l'échelle d'activité de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) :

0	Absence de symptôme
1	Sujet symptomatique, mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale
2	Sujet alité de 50 p. 100 de la journée
3	Sujet alité plus de 50 p.100 de la journée
4	Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens

- **Un bilan préthérapeutique (Tableau IV):**

- Bilan biologique : étude des fonctions rénales et hépatiques. Une sérologie du virus de l'hépatite B (le rituximab peut entraîner une hépatite aiguë grave en cas de portage chronique) ;
- Etude de la fonction cardiaque : échographie avec étude de la fraction ventriculaire gauche.

**Tableau IV : Explorations complémentaires recommandées lors du bilan d'extension et du bilan préthérapeutique du LF (4)**

Examen	Objectifs
Tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne	Évaluation d'une extension ganglionnaire et viscérale pour la détermination du stade et la décision thérapeutique Examen de référence pour l'estimation de la réponse au traitement
Biopsie médullaire unilatérale	Recherche d'un envahissement médullaire pour la détermination du stade
<b>Bilan biologique</b>	
• Hémogramme avec examen morphologique des frottis sanguins	Anémie (pronostic) Recherche d'une neutropénie et/ou d'une thrombopénie (pronostic et adaptation du traitement si une chimiothérapie est envisagée) et de cellules lymphomateuses circulantes (pronostic)
• Urée, créatininémie, uricémie	
• LDH et $\beta$ 2-microglobuline sériques	Marqueurs dont la valeur est utile pour la détermination du pronostic
• Sérologie VIH, hépatites B et C	Prise en compte des conséquences thérapeutiques (par exemple, réactivation du VHB, voire du VHC, sous immunochimiothérapie)
• Électrophorèse des protides sériques	Recherche d'un pic monoclonal ou d'une hypogammaglobulinémie

*ii. Imagerie : scanner-Pet scanner*

Cette technique couple deux techniques d'imagerie : le scanner cervico-thoraco-pelvien doit être réalisé avec injection intraveineuse de produit de contraste afin de différencier les structures ganglionnaires des vaisseaux sanguins et d'augmenter la sensibilité de détection d'une atteinte hépatique ou splénique.

La tomographie à émission de positons (PET) (Figure 13) est un examen isotopique qui consiste en l'injection d'un sucre marqué (18-fluorodésoxyglucose) qui est métabolisé de façon préférentielle dans les cellules à renouvellement rapide. Il permet de suivre l'évolution de ces sites et permet de localiser les sites ganglionnaires hypermétaboliques.

La PET apporte des informations complémentaires au scanner pour la détection des localisations ganglionnaires, spléniques, hépatiques ainsi qu'une localisation médullaire. Elle permet de détecter l'existence possible (SUV max) d'une transformation du LF en lymphome agressif (18).

La PET est un moyen pronostique important dans la prise en charge du LF. De nombreuses études ont démontré son utilité pour décider du moment où un traitement doit être mis en place notamment pour les patients ayant bénéficié d'une abstention thérapeutique. Elle permet d'observer la maladie et son évolution (« Watch and Wait ») (19).

Dans une nouvelle étude (évaluation sur 119 TEP scans de l'étude PRIMA), le PET s'est montré fortement prédictif concernant l'évolution du LF après une première ligne de chimiothérapie (20).

Sa nature pronostique prédictive a aussi été démontrée dans une autre étude (202 patients, suivis sur 3 ans), celle-ci a analysé les PET réalisés 3 mois après la fin du traitement d'induction par chimiothérapie afin d'évaluer la survie sans progression de la maladie (PFS). L'évaluation classique de la réponse par tomodensitométrie (TDM) s'est révélée moins sensible que celle par PET. Ainsi des patients (15%) considérés en réponse complète (CR) après le TDM se sont avérés être en réponse partielle (PR) après le PET, et inversement 53% de patients considérés en réponse partielle (PR) après l'évaluation par TDM se sont avérés être en réponse complète (CR) après le PET (21).

Le PET est donc un examen important autant lors du bilan d'extension initial que pour mettre en évidence une maladie résiduelle active et pour juger précocement de l'efficacité du traitement (7).

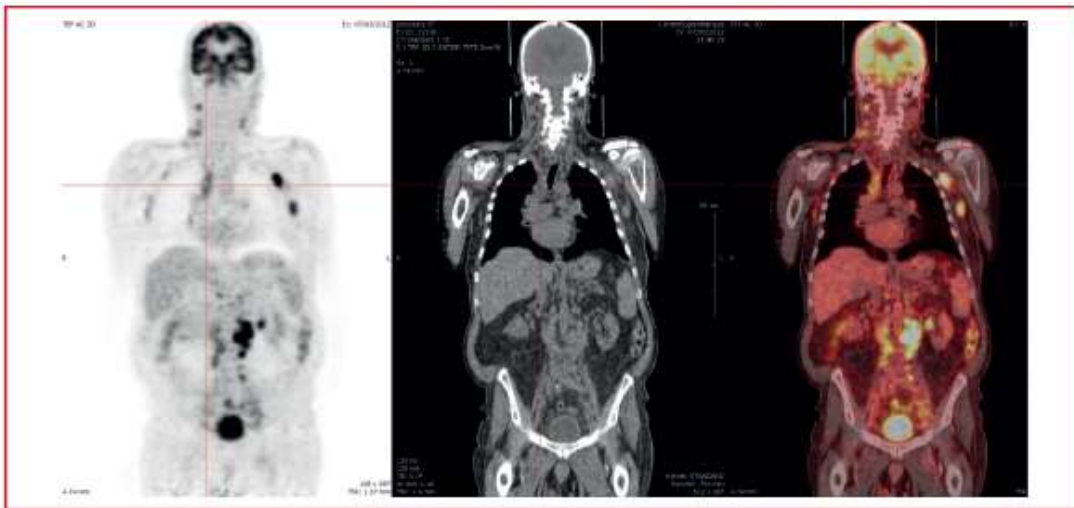


Figure 13 : PET. Bilan initial d'un patient présentant un LF. Il existe des foyers d'hyperfixations cervicaux, axillaires gauches, médiastinaux et rétro-péritonéaux (service de médecine nucléaire de Rennes) (4)

### *iii. Cytologie et histologie médullaires (myélogramme, BOM)*

- La biopsie ostéo-médullaire (BOM) est indispensable, en raison de la fréquence élevée d'une atteinte médullaire au diagnostic qui influencera le pronostic et la prise en charge thérapeutique. Cela consiste à prélever une carotte d'os spongieux abritant la moelle hématopoïétique (moelle rouge) sur laquelle sera réalisée l'analyse de la moelle osseuse ainsi que de la richesse de la moelle rouge et de la nature des cellules hématopoïétiques qui la composent ou extrahématopoïétiques présentes (7).

- Le myélogramme est un examen cytologique de la moelle hématopoïétique. La ponction de moelle est effectuée à l'aide d'un trocart au niveau du sternum ou au niveau iliaque antérieur ou postérieur et la moelle est immédiatement étalée sur des lames de verre : ce qui constitue le frottis médullaire. Ce prélèvement peut aussi permettre d'être utilisé pour réaliser un caryotype, des cultures de progéniteurs hématopoïétiques, une myéloculture. L'examen des frottis médullaires, après coloration, permettra de donner des renseignements quantitatifs (richesse de la moelle) et qualitatifs (composition cellulaire de la moelle). Elle permet une détermination précise des anomalies cytologiques.

### c. Évaluation du pronostic

#### *i. Classification d'Ann Arbor*

Le stade d'évolution du LF est la classification d'Ann Arbor (Tableau V) :

- L'extension de la maladie (en constituant des stades de I à IV) ; avec les différents territoires ganglionnaires atteints ;
- Les signes cliniques généraux (classification A ou B) ;
- Atteinte extraganglionnaire (définissant une classe E) des stades I à III.

Tableau V : Classification d'Ann Arbor (Service d'Hématologie, Centre Hospitalier Lyon-Sud)

Stade	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire ( I ) ou d'une seule structure lymphoïde (rate, thymus,anneau de Waldeyer) ou d'une seule localisation dans un territoire extra-ganglionnaire ( IE ) contigu.
II	Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme ( II ), éventuellement associée à une atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté ( IIE )
III	Atteinte ganglionnaire située de part et d'autre du diaphragme ( III ), accompagnées éventuellement d'une atteinte splénique ( IIIS ) (cf note infra)
IV	Atteinte d'une ou plusieurs localisations extra-ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire
A / B	Absence (A) ou la présence d'au moins un (B) signe général - fièvre (au moins 38° C pendant 8 jours consécutifs sans infection documentée ) - sueurs nocturnes - perte de poids inexpiquée d'au moins 10% du poids au cours des 6 mois précédents
E	Envahissement d'une structure extralymphatique correspondant - soit à la seule atteinte de la maladie (IE) - soit à une extension de contiguïté d'une atteinte ganglionnaire (IIE ou IIIE)
X	désigne la présence d'une masse tumorale importante (ganglion de diamètre de plus 10cm ou rapport médastino-thoracique supérieur à un tiers).

*ii. Score FLIPI (Follicular Lymphoma International Pronostic Index) et critères de forte masse tumorale (GELF)*

L'index pronostic FLIPI-1 (Tableau VI) tient compte de 5 paramètres identifiés comme facteurs pronostiques autres que la survie globale :

- **L'âge** : 1 point si > 60 ans ;
- **Le taux d'hémoglobine** : 1 point si < 12g/dL ;
- **Les LDH** : 1 point si élevées ;
- **Le stade** : 1 point si III-IV ;
- **Le nombre de sites ganglionnaires atteints** (Figure 15) : 1 point si > 4 parmi : cervical droit et gauche, axillaire droit et gauche, inguinal droit et gauche, épithrochléen droit et gauche, poplité droit et gauche, mésentérique, para-aortique, médiastinale.

Un score supérieur ou égal à 3 est de mauvais pronostic, chaque score étant de pronostic indépendant par rapport aux autres.



Le FLIPI permet de distinguer 3 groupes de patients possédant des probabilités de survies différentes. L'index a été jugé valable aussi bien pour les sujets âgés que pour les sujets jeunes.

Dans la pratique cet index est facilement évaluable bien que le nombre de sites ganglionnaires atteints soit difficile à évaluer et à délimiter clairement (22).

Cet index est essentiellement utilisé pour comparer les patients dans différents essais cliniques mais il n'est pas le plus adapté pour décider de l'attitude thérapeutique à adopter au moment du diagnostic. En effet, certains patients peuvent avoir un index FLIPI faible et nécessiter une intervention thérapeutique alors que d'autres patients, essentiellement âgés, peuvent avoir un FLIPI élevé et une présentation clinique indolente.

**Tableau VI : Index Pronostic FLIPI-1 (Follicular Lymphome International Pronostic Index)**

Groupes de risque selon le FLIPI-1	Nombre de facteurs pronostiques	Patients au diagnostic (%)	Survie globale à 5 ans (%)	Survie globale à 10 ans (%)
Faible	0-1	36	91	71
Intermédiaire	2	37	78	51
Élevé	≥ 3	27	52	35

D'autre part, il existe un autre index FLIPI-2 (Tableau VII), qui, lui, a été élaboré pour tenir compte de la modification des schémas thérapeutiques et de l'allongement des taux de survie globale liés à l'arrivée d'un traitement par anticorps monoclonal. Il permet aussi d'évaluer l'importance de la  $\beta$ 2-microglobuline.

**Il comprend :**

- l'âge > 60 ans ;
- le taux d'hémoglobémie < 12 g/dl ;
- l'envahissement médullaire ;
- le nombre d'aires ganglionnaires par le plus long diamètre du plus gros ganglion (> 6 cm versus ≤ 6 cm) ;
- le taux de  $\beta$ 2 – microglobuline.

Cependant, le FLIPI-1 demeure l'index pronostic de référence dans la plupart des recommandations. Le FLIPI-2 est un index secondaire.

Tableau VII : Index pronostic FLIPI-2 (4)

Groupes de risque selon le FLIPI-2	Nombre de facteurs pronostiques*	Patients au diagnostic (%)	Survie sans progression à 3 ans (%)	Survie sans progression à 5 ans (%)
Faible	0	20	90,9	79,5
Intermédiaire	1-2	53	69,3	51,2
Élevé	≥ 3	27	51,3	18,8

En pratique clinique, les critères d'évaluation de la masse tumorale du GELF (Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires) sont préférentiellement utilisés pour décider d'une indication thérapeutique.

**La présence d'au moins un des critères suivants conduit à considérer le LF comme étant de forte masse tumorale :**

- Atteinte d'au moins 3 aires ganglionnaires, chacune de diamètre supérieur ou égale à 3 cm ;
- Toute localisation ganglionnaire ou extraganglionnaire de diamètre ≥ 7 cm ;
- Présence de symptômes B (fièvre, amaigrissement, sueur nocturne) ;
- Splénomégalie dépassant la ligne ombilicale ;
- Épanchement pleural ou péritonéal ;
- LDH > Normal ;
- β2-microglobuline > 3 mg/l (4).

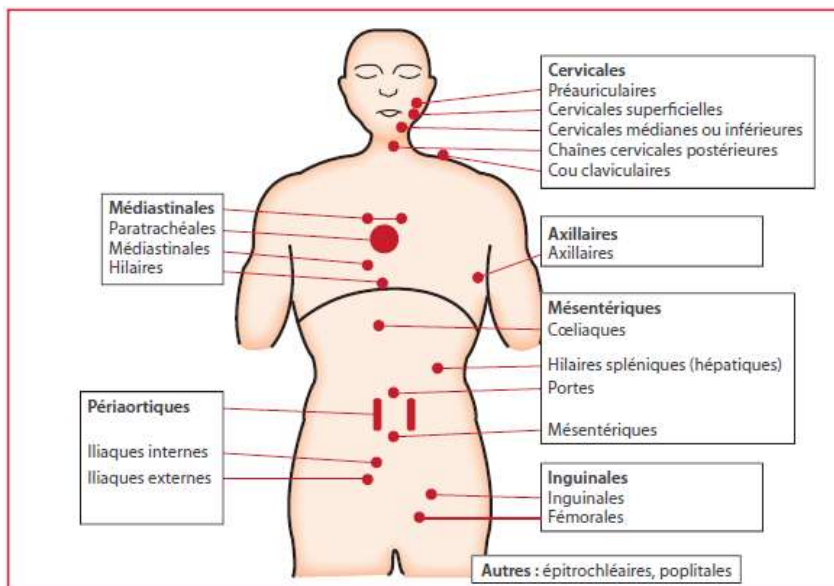


Figure 14 : Schéma des aires ganglionnaires pour la détermination du nombre d'aires atteintes (23)

#### d. Les facteurs pronostiques du LF

##### *i. Altérations génétiques*

Il a été démontré une corrélation entre la présence d'un grand nombre d'altérations génétiques au sein du génome de la tumeur et une manifestation clinique agressive du LF.

En effet, une étude menée sur 100 patients atteints d'un LF a prouvé que la présence de plus de 6 altérations génétiques secondaires, analysées par FISH, avait pour conséquence un taux de survie globale diminué (24). Ces résultats ont été appuyés par une autre étude qui a analysé le profil génétique de 185 FL et a conclu que l'occurrence de plus de 3 altérations génétiques avait pour conséquence une diminution de survie globale (25). Plus précisément, des études ont démontré que certaines pertes, notamment pour les chromosomes 1p, 6q, 10q et 17p ou gains pour le chromosome 1q ainsi que la disomie uniparental acquise en 16p, étaient trouvés plus fréquemment chez des patients avec un FL en évolution clinique défavorable. De plus, les réarrangements de MYC et BCL6 ainsi que l'inactivation du suppresseur de tumeur TP53 ont pour conséquences l'évolution et la transformation du LF vers une forme plus agressive (26).

A l'inverse, lors d'une étude récente où 27 FL ont subi une transformation et 17 FL, aucun signe de transformation, le rôle de la perte du chromosome 1p ou 6q n'a pas pu être confirmé. Cependant, cette étude a confirmé que le gain en chromosome 2, 3q ou 5 était exclusivement présent chez des patients ayant un LF en progression avec une survie diminuée (27). Malgré les différents résultats obtenus selon les études, la pertinence de l'analyse génétique sur certains chromosomes permet de mettre en place un traitement spécifique selon l'évolution de la maladie et un meilleur résultat clinique.

##### *ii. La prédiction des résultats du LF grâce au profilage de l'expression des gènes*

Une des particularités du LF est qu'il survient à proximité de cellules de voisinages non néoplasiques encore appelé le microenvironnement. Le microenvironnement (constitué par d'autres cellules, cellules T, histiocytes, macrophages, cellules dendritiques) joue un rôle important dans l'évolution clinique et l'agressivité biologique du LF et son étude a pu être réalisée grâce au profilage de l'expression des gènes. Lors de cette étude ont été étudiés 191 échantillons de tumeurs de patients ayant un LF non traité - L'étude de l'expression du génome entier a permis d'identifier une association de deux signatures de survie, la réponse immunitaire 1 (IR1) et la réponse immunitaire 2 (IR2). Les gènes qui constituent cette signature de survie sont exprimés par les cellules non néoplasiques du voisinage situées dans les infiltrats tumoraux. L'IR1 est constituée de gènes exprimés par les cellules T et les macrophages (ACTN1, CD7, IL7R, ITK) et son expression est associée à un pronostic plus

favorable. Quant à l'IR2, elle est constituée de gènes exprimés par les macrophages et les cellules dendritiques (CEB1, DUSP3, SEPT10, TLR5) et son expression est associée à un mauvais pronostic. Un modèle statistique composé des signatures IR1 et IR2 a permis de répartir les patients ayant un LF selon la variable du temps de survie (entre 3,9 et 13,6 années) (28).

Le but du profilage des gènes est d'être utilisé dans des tests immunohistochimiques de routine à des fins de diagnostic (Figure 16). Par exemple, une étude immunohistochimique a décrit une corrélation entre le nombre de FOXP3 exprimant des cellules T régulatrices et l'amélioration de la survie dans le LF (29). Une autre étude a, elle, suggéré que concernant la FOXP3 (qui exprime les cellules T régulatrices), sa localisation - non son nombre - était corrélée avec une augmentation de la survie (30).

Par ailleurs d'autres études ont vérifié la corrélation entre le nombre de cellules CD4 et CD8 exprimant les cellules T et l'amélioration ou non des résultats (31). Une seule étude a démontré que la présence d'un plus grand nombre de cellules T CD4+ folliculaires a été associée à un mauvais pronostic (32). Des études ont démontré la corrélation entre la teneur en macrophages dans les infiltrats tumoraux et une survie diminuée alors que d'autres n'ont pas réussi à le prouver (31) (33).

La densité vasculaire peut être à l'origine de perturbations angiogéniques dans le microenvironnement tumoral. Une étude a permis, d'une part, d'établir une corrélation entre un mauvais pronostic et l'augmentation de la prolifération angiogénique et de l'autre, de démontrer que l'augmentation de la densité vasculaire est associée avec une augmentation du nombre de macrophages infiltrant le CD163+ (34).

La résistance à l'apoptose apparaît comme un événement crucial dans la physiopathologie du LF et a conséquence donné l'idée d'étudier d'autres gènes et protéines anti-apoptotiques (autre bcl2) agissant dans le LF. Une étude sur 85 patients ayant un LF a démontré que l'augmentation de la protéine anti-apoptotique MCL1 dans les centroblastes est associée avec un faible taux de survie globale (35). Une autre étude a, quant à elle, établi cette diminution du taux de survie à l'expression du gène BCL-X<sub>L</sub> (36).

<b>Inferior prognosis/Histologic progression</b>	
del1p	Horseman et al., 2001[16]; Cheung et al., 2009[54]; O'Shea et al., 2008[53]
del6q	Cheung et al., 2009[54]; Viardot et al., 2003[17]; Horseman et al., 2001[16]
del10q	Viardot et al., 2003[17]; Horseman et al., 2001[41]
+1q	Höglund et al., 2004[20]
del17p	Viardot et al., 2003[17]
Trisomy 21	Vangstein Aamot et al., 2007[52]
Acquired UPD in 16p	O'Shea et al., 2009[55]
Rearrangements of MYC	Viardot et al., 2003[17]
Rearrangement of BCL6	Akasaka, 2003[56]
+2	Brodtkorb et al., 2010[58]
+3q	Brodtkorb et al., 2010[58]
+5	Brodtkorb et al., 2010[58]
Inactivation of TP53	O'Shea et al., 2008[53]
Immune response 2	Dave et al., 2004[60]
Dense infiltrate of FOXP3+ T-cells, treatment: fludarabine	de Jong et al., 2009[77]
CD68 expression	de Jong et al., 2009[77]
High number of CD4+ T-cells	Wahlin et al., 2010[62]
High amount of CD68+ macrophages	Farinha et al., 2005[65]; Wahlin et al., 2010[62]
CD68+ macrophages, treatment: fludarabine	de Jong et al., 2009[77]
High density of CD31+ microvessels	Clear et al., 2010[69]; Taskinen et al., 2010[70]
High number of MCL1-positive centroblasts	Michels et al., 2006[71]
BCL-X <sub>L</sub> expression	Zhao et al., 2004[72]
Increased BCL2/BAK and BCL2/BAX ratios	Gulmann et al., 2005[73]
YY1 expression	Sakhinia et al., 2007[76]
<b>Good prognosis</b>	
Immune response 1	Dave et al., 2004[60]
High number of CD4+ T-cells	Lee et al., 2006[27]; de Jong et al., 2009[77]
High number of CD8+ T-cells	Lee et al., 2006[27]; Wahlin et al., 2007[66]
PU1 expression	Torlakovic et al., 2006[74]
High CCNB1 expression	Björk et al., 2005[75]
Dense infiltrate of FOXP3+ T-cells, treatment: CVP	de Jong et al., 2009[77]
CD68+ macrophages, treatment: CVP	de Jong et al., 2009[77]

Figure 15 : les marqueurs pronostiques dans le lymphome folliculaire (33)

### iii. La méthylation dans le développement du LF

Les modifications épigénétiques de l'ADN sont devenues un enjeu de recherche. Les profils de méthylation dans le LF ont permis d'identifier des biomarqueurs qui contribuent à la pathogénèse du LF et qui peuvent ainsi devenir des cibles afin de trouver de nouveaux traitements spécialisés grâce à l'utilisation d'agents déméthylants. Spécifiquement, l'hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeurs (TSGs) ou les oncogènes non méthylés constituent les principales cibles lors des études réalisées avec les nouveaux types de traitements.

Dans une étude menée chez 18 patients ayant un LF, la région promotrice du gène suppresseur de tumeur p57 a été retrouvée hyperméthylée chez 8 patients (37). En outre, la méthylation du promoteur

de l'enzyme de détoxification GSTP1 et la sérine thréonine-kinase SNK/PLK2 ont été identifiées comme ayant un rôle dans la physiopathologie du LF.

De plus, l'hyperméthylation du promoteur du gène DAPK1 a été constatée dans 85% des LF (38). Le gène DAPK1 est une sérine calcium-calmoduline / thréonine kinase qui participe à la voie apoptotique extrinsèque. Dans le LF, l'hyperméthylation du promoteur DAPK1 s'ajoute à la fonction anti-apoptotique du Bcl2. Une nouvelle étude - a évalué que la quantification de DAPK1 dans la moelle osseuse et le sang périphérique de 107 patients présentant un LF à trois reprises (lors du diagnostic, à la fin de la thérapie puis lors du suivi) : cette communication nous apporte d'importantes informations pronostiques. La méthylation aberrante DAPK1 a été retrouvée dans 85% (22 sur 26) biopsies des nodules lymphatiques, 58% (62 sur 107) des échantillons de moelle osseuse et 40% (25 sur 63) des échantillons de sang périphériques lors du diagnostic. La méthylation DAPK1 est plus importante chez les patients ayant une infiltration dans la moelle osseuse et présentant un score FLIPI élevé. La présence de la méthylation aberrante DAPK1 dans la moelle osseuse diminue de façon significative la survie sans progression (PFS) suite à une immunochimiothérapie. La présence d'une méthylation résiduelle ou augmentée après le traitement a été associée à un risque plus élevé de rechute. Avec un traitement basé sur l'observation de la maladie, un grand nombre de méthylations DAPK1 sont au diagnostic associé avec la mise en place plus rapide d'un traitement. Cette étude a donc montré le rôle du DAPK1 comme étant un des biomarqueurs pronostiques du LF intéressant et permettant l'évaluation des risques (39).

### 3. Stratégies thérapeutiques

Les options thérapeutiques varient en fonction de l'évolutivité de l'affection, appréciée selon l'index FLIPI et les critères de masse tumorale, en prenant en compte l'âge et l'état général du malade.

#### a. Formes localisées et asymptomatiques

##### *i. Abstention et surveillance (« Primum non nocere »)*

Chez les patients atteints d'un LF de stade avancé mais asymptomatique, plusieurs études réalisées avant l'ère de l'immunochimiothérapie ont démontré qu'il n'y avait pas d'avantage en terme de survie globale pour un traitement immédiat comparée avec l'attitude d'abstention et de surveillance, notamment chez les sujets âgés de plus de 70 ans (40).

En Europe, les critères appropriés pour passer d'une approche d'abstention et surveillance à un traitement systémique de la maladie ont été recensés (Tableau VIII) (critères GELF 94) :

- Symptômes B (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes) ;
- Atteinte symptomatique des organes vitaux ;
- Ascite ou épanchement pleural important lié au lymphome ;
- Progression rapide du lymphome ;
- Défaillance hématopoïétique due à l'infiltration de la moelle osseuse par le lymphome ;
- Trois sites ganglionnaires avec un diamètre > 3 cm ou la plus grande masse ganglionnaire ou extra ganglionnaire > 7 cm ou un taux de LDH et des  $\beta 2$  microglobulines élevés.

Un traitement immédiat peut aussi être nécessaire chez des patients présentant une charge tumorale élevée (> 3 nodules lymphatiques > 3 cm ou un unique nodule lymphatique > 7 cm) mais n'ayant aucune autre caractéristique rendant obligatoire la thérapie – En effet, ces patients sont susceptibles de nécessiter d'un traitement plus tôt que les patients présentant une faible masse tumorale et doivent être étroitement surveillés grâce à un suivi clinique et radiologique régulier (tous les 3 mois pendant la 1<sup>ère</sup> année puis à un rythme semestriel avec un contrôle annuel de l'imagerie).

L'avantage de cette méthode d'observation de la maladie est qu'elle peut repousser le traitement systémique d'environ 2 à 3 ans et donc épargner à ces patients les effets toxiques de la chimiothérapie. Dans une étude, sur 309 patients ayant un LNH de bas grade, 158 patients ont été randomisés dans le groupe recevant un traitement (du Chlorambucil) et 151 patients ont été randomisés dans le groupe observation. 10 ans après le diagnostic, 19 patients du groupe observation étaient en vie et n'avaient pas reçu de chimiothérapie (40).

De plus, les patients sous observation ne présentent pas un risque accru de développer une transformation de haut grade comparativement traités.

**Tableau VIII : Tableau regroupant les critères permettant de définir le passage à une maladie active nécessitant une thérapie chez des patients atteints d'un Lymphome Folliculaire(41)**

GELF criteria	SIE/SIES/GITMO criteria (Adapted by Federico et al. 2011)	BNLI criteria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• High tumor burden defined by at least one of the following</li> <li>  Involvement of three distinct nodal sites, each with a diameter of 3 cm</li> <li>  Any nodal or extranodal (except spleen) tumor mass with a diameter of 7 cm</li> <li>  Symptomatic splenomegaly (enlarged spleen)</li> <li>  Cytopenias (leukocytes <math>&lt;1.0 \times 10^9/l</math> and/or platelets <math>&lt;100 \times 10^9/l</math>)</li> <li>  Leukemia (<math>&gt;5.0 \times 10^9/l</math> malignant cells)</li> <li>  Pleural effusions or peritoneal ascites</li> <li>• B symptoms</li> <li>• Elevated LDH (<math>\geq</math> UNV) or <math>\beta 2</math>-microglobulin (<math>\geq 3</math> g/dl)</li> <li>• ECOG PS (<math>\geq 1</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Involvement of three nodal sites, each with a diameter of at least 3 cm</li> <li>• Any nodal or extranodal mass with diameter <math>&gt;7</math> cm</li> <li>• Splenic involvement or splenomegaly</li> <li>• Leukemia</li> <li>• Pleural effusions or peritoneal ascites</li> <li>• Cytopenias due to lymphoma</li> <li>• Extranodal disease</li> <li>• Compressive syndrome due to lymphoma</li> <li>• B symptoms</li> <li>• ESR <math>&gt;20</math> mm/h</li> <li>• Elevated LDH (<math>\geq</math> UNV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressive disease within 3 months from diagnosis</li> <li>• Involvement of vital organs</li> <li>• Kidney or liver involvement</li> <li>• Bone lesions</li> <li>• B symptoms or pruritus</li> <li>• Cytopenias (hemoglobin <math>&lt;100</math> g/l or leukocytes <math>&lt;3.0 \times 10^9/l</math> or platelets <math>&lt;100 \times 10^9/l</math>)</li> </ul>

ESR, erythrocyte sedimentation rate; LDH, lactate dehydrogenase; UNV, upper normal value; GELF, Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; SIE, Italian Society of Hematology; SIES, Italian Society of Experimental Hematology; GITMO, Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo; BNLI, British National Lymphoma Investigation.

### **En résumé, d'après les recommandations, l'observation peut être une option :**

- Pour les patients présentant une maladie localisée de stade I, en alternative à la radiothérapie externe, lorsque l'irradiation de l'aire ganglionnaire envahie pourrait avoir une toxicité excessive (recommandation européenne ESMO 2011) (41) ou si l'exérèse de l'adénopathie a été complète (recommandation française) (8) ;
- Pour les patients ayant une faible masse tumorale (recommandation européenne et française).

Plus récemment, une nouvelle étude de phase 3 a comparé l'utilisation du Rituximab en traitement d'entretien versus l'approche d'abstention et de surveillance chez des patients ayant un stade avancé (grade 1, 2 ou 3a), asymptomatique de LF. Le principal critère d'évaluation était le délai avant le début du traitement et la qualité de vie au 7<sup>ème</sup> mois. Les résultats sont significatifs, 46% des patients dans le groupe observation et 88% des patients dans le groupe maintenance Rituximab n'ont pas reçu de traitement dans les 3 ans. Il n'a pas été montré de différences significatives concernant la qualité de vie. Cependant les patients du groupe maintenance rituximab ont eu un meilleur score sur l'échelle d'adaptation mentale des cancers et au score d'adaptation à la maladie effectuée au 7<sup>ème</sup> mois de traitement.

Le rituximab en monothérapie peut donc être considéré comme une option de traitement par rapport à l'observation chez des patients ayant un lymphome folliculaire asymptomatique, de stade avancé, de faible masse tumorale (42).

#### b. Formes localisées et symptomatiques

##### *i. Radiothérapie*

Les patients atteints d'un LF de stade I ou V peuvent être traités par une radiothérapie externe focalisée sur l'aire ganglionnaire atteinte, avec une efficacité éventuellement curative (41). Le taux de survie sans récurrence à 10 ans est de 43-51% et les taux de survie globale à 10 ans et s'élève de 62 à 79% (Tableau IX).

Dans le passé, la dose utilisée entre 30-40 Gy, est aujourd'hui considérée comme trop élevée. La dose standard actuelle est de 24 Gy en 12 fractions. Une étude incluant 98 patients atteints d'un LF a démontré l'efficacité de doses plus faibles de 4 Gy en 2 fractions ou 4 Gy en 1 fraction, le taux de réponse globale (ORR) était de 92% et le taux de réponse complète a été de 61%,(durée maximale de 77 mois), avec une durée de réponse médiane jusqu'à progression de la maladie de 25 mois (43).



**Tableau IX : Résultat du traitement par radiothérapie pour des patients ayant un LF de stade I-II**

Study	Number of patients	Freedom from relapse (10 years), %	Overall survival (10 years), %
Vaughan Hudson, BNLI, 1994 (1)	208	47	64
Pendlebury, Royal Marsden 1995 (2)	58	43	79
MacManus, Stanford 1996 (3)	177	44	64
Wilder MDAH 2001 (4)	80	41 (15 years)	43 (15 years)
Petersen PMH 2004 (5)	460	51	62
Eich Cologne 2009 (6) <sup>a</sup>	52	43	63 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Includes follicular and centrocytic/centroblastic lymphoma.

<sup>b</sup>Survival data includes six patients with stage III disease treated with RT alone.

BNLI, British National Lymphoma Investigatoion; MDAH, M D Anderson Hospital; PMH, Princess Margaret Hospital.

Une étude récente a comparé la relation dose-réponse du LF à la radiothérapie, en comparant l'utilisation d'une dose de 4 Gy en 2 fractions à la dose de 24 Gy en 12 fractions. Après un suivi de 26 mois, le nombre des progressions locales a été enregistré : 21 dans le groupe des 24 Gy (282 patients) et de 70 dans le groupe des 4 Gy (300 patients). Le délai de progression de la maladie n'est pas inférieur avec la dose de 4 Gy par rapport à la dose de 24 Gy. Les patients étant du groupe 24 Gy ont présentés plus d'effets secondaires dus à la radiothérapie (toxicité aigüe ou tardive, mucite, douleurs au site d'irradiation, céphalée et vertige). Cette étude démontre que l'irradiation par 24 Gy en 12 fractions est la dose la plus efficace pour traiter les lymphomes indolents. Cependant, la dose de 4 Gy demeure une alternative valable pour le traitement palliatif (44).

### c. Formes symptomatiques

#### *i. Immunothérapie (Rituximab) + polychimiothérapie*

L'intérêt du Rituximab (un anticorps monoclonale anti-CD20) a été montré initialement dans les LF en rechute, en monothérapie. Cependant il est actuellement utilisé en première intention et lors du traitement d'entretien. Plusieurs études randomisées ont clairement démontré que l'ajout du rituximab à la chimiothérapie a entraîné une amélioration du taux de réponse, de la survie sans progression et de la survie globale comparativement à l'utilisation de la chimiothérapie seule (45) (46) (Tableau X). Il a été estimé que le risque de décès a été diminué de 30% avec cette stratégie.

**Tableau X : Essais de phase III comparant Chimiothérapie + Rituximab versus Chimiothérapie chez des patients avec un LNH folliculaire non traités antérieurement (46)**

Etudes	Molécules	Résultats en survie globale (OS)
Marcus(47)	CVP v CVP-R	Augmentation de la survie globale
Hiddemann(48)	CHOP v CHOP-R	Augmentation de la survie globale
Herold(49)	MCP v MCP-R	Augmentation de la survie globale
Salles(50)	CHVP v CHVP-R (1 interféron)	Augmentation de la survie globale chez des patients avec un FLIPI entre 3 et 5

Différents schémas thérapeutiques ont été évalués dans ce contexte, tel que R-CVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone), R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, adryamicine, vincristine, prednisone), R-Bendamustine...(51)

Une étude a évalué l'intérêt de l'ajout du Rituximab à une chimiothérapie CHOP chez des patients non traités grâce au scanner réalisés par [(18)F] Fluorodeoxyglucose *positron emission tomography* (PET). La scanner a été jugé prédictif seulement lorsqu'il est effectué après 4 cycles et à la fin de la thérapie. A 2 ans, les patients ayant eu un PET négatif avait une survie sans progression de la maladie (PFS) et une survie globale plus élevée que ceux ayant un PET positif lorsqu'il était utilisé comme une analyse intermédiaire ou à la fin de la thérapie (52).

Une étude de phase III, comportant 513 patients avec un lymphome folliculaire a un stade avancé et indolent, a comparé l'utilisation entre Bendamustine + Rituximab (BR) et CHOP + Rituximab (RCHOP). Les patients traités par BR ont une survie sans progression (PFS) supérieure (69.5 mois) par rapport aux R-CHOP (31.2 mois) ainsi qu'une moindre toxicité avec des taux inférieurs de neutropénie et leucopénie de grade 3-4. Après un suivi de 45 mois, il n'y avait aucune différence dans la survie globale (53).

Une autre étude a comparé l'administration du R-CHOP tous les 21 jours (R-CHOP 21), à une administration tous les 14 jours, mais cela n'a pas amélioré la survie sans progression pour ces patients (54).

Le rituximab peut être utilisé en monothérapie en 1<sup>ère</sup> intention chez des patients avec un LF indolent : il a été obtenu un taux de réponse globale de 70% ainsi qu'un taux de réponse complète de 30% (55).

L'étude la plus importante concernant le suivi de patients ayant un LF recevant le rituximab en monothérapie fut l'étude SAKK (56). Son principe consista à administrer 1x/ semaine pendant quatre semaines le rituximab en monothérapie. Puis dans un deuxième temps les patients avec une maladie stable ou ayant une amélioration ont été randomisés dans deux groupes différents : observation ou recevant quatre doses de rituximab en entretien à la fréquence d'une dose tous les deux mois. Sur les 202 patients non traité ou réfractaire/en rechute ayant reçu une dose par semaine de rituximab sur

quatre semaines. 151 patients ont répondu au traitement ou sont restés stables, ils ont alors été randomisés dans le groupe observation ou dans le groupe pouvant recevoir le rituximab en entretien. Pour une durée médiane de suivi de 35 mois, les patients ayant reçu le rituximab en entretien ont eu une survie sans événement de 23 mois contre 12 mois pour le groupe observation.

Avec un suivi de 8 ans, 35% des patients ayant répondu aux quatre rituximab en monothérapie sont en rémission et 45% des patients ayant reçu le rituximab en entretien sont en rémission à 8 ans.

## *ii. Radioimmunoconjugés anti-CD20*

La radio-immunothérapie (RIT) est une forme de radiothérapie interne utilisant comme agent de vectorisation un anticorps monoclonal (AcM), reconnaissant un antigène exprimé par les cellules tumorales, couplé à un radionucléide. Ce radio-immunoconjugué émet une radioactivité, qui provoque une irradiation à bas débit de dose, déposée de façon hétérogène. L'AcM peut contribuer à l'effet tumoricide en stimulant les mécanismes effecteurs du système immunitaire et en induisant une mort apoptotique (57).

### **D'après les recommandations françaises (8) la RIT peut être proposée aux :**

- Patients présentant une maladie disséminée ne nécessitant pas de traitement immédiat lors de l'apparition de symptômes liés à la maladie ou si l'augmentation rapide (moins de 6 mois) du volume tumoral est avérée ;
- Patients présentant une maladie disséminée nécessitant un traitement immédiat par chimiothérapie, en consolidation pour diminuer la fréquence des rechutes chez des patients n'ayant pas reçus une immunochimiothérapie de première ligne ;
- Patients présentant une maladie en progression si le degré d'envahissement médullaire le permet.

En France, la RIT est uniquement utilisée avec l'AcM murin anti-CD20 marqué à l'yttrium-90 (Zevalin®) pour les LF CD20 positifs chez les adultes réfractaires ou rechutant après traitement par rituximab ou en traitement de consolidation après induction d'une rémission chez des patients non traités antérieurement. L'activité injectée dépend du poids du patient et de sa numération plaquettaire. Si le traitement est administré, la seule toxicité connue est une myélosuppression qui est généralement réversible (57).

Un essai de phase II récente a utilisé le <sup>90</sup>yttrium-ibritumomab-tiuxetan (<sup>90</sup>YIT) comme première ligne de traitement chez des patients ayant un LF CD20<sup>+</sup>. Six mois après le traitement par <sup>90</sup>YIT, 56% des

patients montraient une réponse complète ou une réponse complète non confirmée et 31% ont atteint une réponse partielle. Après un suivi de 30,6 mois, la survie sans progression était de 20,6 mois. Sur 26 patients en réponse complète 12 mois après le traitement par <sup>90</sup>YIT seulement trois ont rechuté. Ce sont des résultats très encourageants mais qui méritent un suivi plus long (58).

La RIT peut être utilisée en consolidation, un essai de phase III (409 patients) a comparé l'utilisation du <sup>90</sup>yttrium-ibritumomab-tiuxetan à l'observation en consolidation d'une première rémission après chimiothérapie chez des patients ayant un LF à un stade avancé. 41% des patients du groupe <sup>90</sup>Y-ibritumomab avaient une survie sans progression (PFS) de 8 ans comparativement à 22% pour le groupe observation. Le temps médian jusqu'à progression était de 8,1 an pour le groupe <sup>90</sup>Y-ibritumomab et de 3,0 an pour le groupe observation (59).

### *iii. Greffe allogénique et greffe autologue de cellules souches*

Le LF reste une maladie incurable malgré les nouveaux traitements - la greffe allogénique et l'autogreffe de cellules souches sont une option thérapeutique : cependant la morbidité et la mortalité associées à ces traitements doivent être prises en compte. Dernièrement la mortalité associée à la greffe allogénique a été diminuée grâce à la diminution de l'intensité du régime de conditionnement.

Pour la greffe allogénique, le donneur et le receveur sont deux personnes différentes, d'où la vérification de l'histocompatibilité entre eux.

La greffe allogénique peut être :

- myéloablatif (destruction de la moelle osseuse) ;
- non myéloablatif.

Lorsqu'elle est myéloablatif, il y a dans un premier temps destruction des cellules hématopoïétiques du receveur par chimiothérapie et/ou radiothérapie à forte intensité puis dans un second temps il y a injection des cellules souches saines d'un donneur. La greffe non myéloablatif consiste en l'administration d'un traitement immunosuppresseur avant d'accepter le greffon. La greffe allogénique repose sur le principe de la réaction du greffon contre la tumeur (GVL).

En ce qui concerne la greffe autologue ou autogreffe le patient est à la fois donneur et receveur.

#### **Cette technique comporte trois étapes :**

- Le prélèvement des CSH du patient pour constituer un greffon qui sera congelé ;
- La destruction des cellules tumorales ou malades dans le corps du patient par chimiothérapie et/ou radiothérapie à forte intensité ;

- La transplantation ou l'infusion du greffon au patient, ce qui lui permet de reconstruire un système immunitaire et des cellules sanguines saines.

**D'après les recommandations françaises (11), la greffe allogénique peut être une option thérapeutique :**

- Chez des patients jeunes en rechute avec un mauvais pronostic avéré, si un donneur compatible existe.

**La greffe autologue de cellules souches peut être une option thérapeutique (8) :**

- Lors d'une rechute chez les sujets de moins de 65 ans, comme consolidation suite à un traitement de deuxième ligne par immuno-chimiothérapie.

d. De nouveaux traitements ?

Plusieurs molécules sont à l'étude pour le traitement du LF : des anticorps monoclonaux anti-CD20 de deuxième ou troisième génération, des anticorps monoclonaux dirigés contre d'autres antigènes exprimés par les cellules B (CD80, CD22, CD40), des thérapies ciblées avec des inhibiteurs de kinases (idelalisib, PCI-ibrutinib et R788).

Une nouvelle approche combine une immunothérapie par anti-CD20 et un agent immunomodulateur (Lenalidomide).

e. Évaluation de la réponse au traitement et suivi du patient

*i. Évaluation de la réponse*

D'après les recommandations de la SFH, lors du traitement par immuno-chimiothérapie, la réponse clinique sur les lésions tumorales est habituellement observée après 3 ou 4 cures. Les patients non répondeurs se voient alors proposer une thérapeutique différente (8).

En fin de traitement, la réponse est évaluée selon les critères actualisés du Groupe de Travail International (Tableau XI).

**Tableau XI : Critères actuels de réponse au traitement des lymphomes malins (4)**

Réponse	Définition	Masse ganglionnaire	Foie, rate	Moelle osseuse
<b>Réponse complète</b>	• Disparition de toute manifestation de la maladie	• TEP positive avant traitement ou type histologique fixant fortement le 18-FDG: TEP négative (même si masse résiduelle) • TEP négative avant traitement ou type histologique fixant peu le 18-FDG: TDM normalisée	• Non palpables, disparition des nodules	• Disparition de l'infiltrat Immunohistochimie négative si morphologie équivoque
<b>Réponse partielle</b>	• Régression des masses mesurables et absence de nouvelles localisations	Diminution $\geq 50\%$ de la somme des produits des diamètres des 6 localisations initialement les plus volumineuses Pas d'augmentation de taille des autres ganglions • TEP initialement positive ou fixant fortement le 18-FDG: persistance d'un ou plusieurs foyers sans nouvelle hyperfixation • TEP négative ou fixant peu le 18-FDG: régression TDM	• Diminution $\geq 50\%$ de la somme des produits des diamètres des nodules (du plus grand diamètre transverse pour un nodule unique) • Pas d'augmentation du volume du foie ou de la rate	
<b>Maladie stable</b>	• Absence de réponse ou de progression	• TEP positive avant traitement: TEP positive dans les sites initiaux et absence de nouveaux sites en TEP et en TDM • TEP négative, pas de modification de la taille des lésions en TDM		

## *ii. Surveillance après traitement*

### **La surveillance préconisée par la SFH est la suivante :**

- Surveillance clinique tous les 3 mois au cours de la première année, tous les 6 mois pour les quatre années suivantes, puis annuellement ;
- Une imagerie est recommandée 6 mois et 1 an après la fin du traitement, puis tous les 1 à 2 ans ;
- La biopsie médullaire peut être vérifiée dans l'année qui suit la fin du traitement.

### **Pour les patients en abstention thérapeutique :**

- Une surveillance clinique tous les 3 mois au cours de la première année, puis selon un rythme semestriel ;
- Un contrôle annuel de l'imagerie.

#### f. Analyse et faits à considérer pour le traitement d'entretien avec le rituximab

Plusieurs études de phase II et III qui ont évalué le rituximab comme traitement d'entretien selon des schémas de traitements différents ont démontré des bienfaits sur le plan de la survie sans progression de la maladie, que ce soit en première intention de traitement ou pour les patients souffrant d'une maladie récidivante ou réfractaire.

Des avantages sur le plan de la survie globale n'ont été démontrés que pour les patients atteints d'une maladie récidivante ou réfractaire. Pour l'instant, aucun avantage portant sur la survie globale n'a pu être démontré avec le rituximab en entretien suite à une première intention de traitement chez ces patients, probablement à cause de l'évolution naturelle de la maladie et de son pronostic à long terme.

Aucune étude ne compare les posologies d'entretien du rituximab entre elles. Il en résulte que la posologie et la durée de traitement optimales n'ont pas encore été établies.

Les effets indésirables à long terme du rituximab ne sont pas négligeables. Un suivi serré des patients traités est nécessaire, particulièrement au niveau des lymphopénies, des taux d'immunoglobulines et des risques d'infection.

Dans l'état actuel des connaissances, un traitement d'entretien avec le rituximab n'est pas indiqué pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire dont la maladie n'a pas répondu à un traitement d'induction (maladie stable ou progression).

## **II. Le rituximab dans le traitement d'entretien du Lymphome Folliculaire**

### 1. Présentation de l'anticorps anti CD-20

La découverte du rituximab (MabThera®) a permis d'établir une nouvelle approche dans le traitement du lymphome folliculaire. C'est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 qui cible spécifiquement l'antigène de surface CD20, exprimé sur les cellules lymphoïdes B normales et néoplasiques. De plus, le rituximab induit la mort de la cellule tumorale grâce à différents mécanismes comme l'induction directe de l'apoptose, la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) ou la lyse dépendante du complément (CDC).

#### a. La molécule

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain obtenu par génie génétique ; il s'agit d'une immunoglobuline glycosylée associant d'une part les régions constantes d'une IgG1 humaine et d'autre part les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine. Cet anticorps est produit par une culture de cellules de mammifères (ovaires de hamster chinois) et purifié par chromatographie d'affinité et échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'éliminations virales spécifiques (60).

#### b. La posologie dans le traitement d'entretien

##### ➤ **Lymphome folliculaire non précédemment traité :**

La posologie de MabThera® (Rituximab) recommandée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de lymphome folliculaire non précédemment traité ayant répondu à un traitement d'induction, est de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administrés une fois tous les 2 mois (en commençant 2 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans (60).



➤ **Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire :**

La posologie de MabThera® (Rituximab) recommandée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ayant répondu à un traitement d'induction, est de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administrés une fois tous les trois mois (en commençant 3 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans (60).

c. Pourquoi cette cible ?

Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Cet antigène s'exprime dans plus de 95% des cellules B des lymphomes non-hodgkiniens. Il est donc une cible intéressante pour la thérapie par anticorps monoclonale.

**Cette molécule a comme avantages :**

- Elle se présente sur les cellules B normales et malignes, mais pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes normaux et les autres tissus normaux ;
- Elle peut donc sélectivement éliminer les cellules exprimant l'antigène CD20 dans le sang périphérique et les tissus lymphoïdes ;
- L'antigène CD20 est fortement exprimée à la surface cellulaire et n'est pas rapidement internalisée après liaison avec l'anticorps et donc celui-ci n'est pas libéré de la surface cellulaire ;
- Le CD20 ne circule pas sous forme libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps.

#### d. Mécanisme d'action et pharmacologie clinique

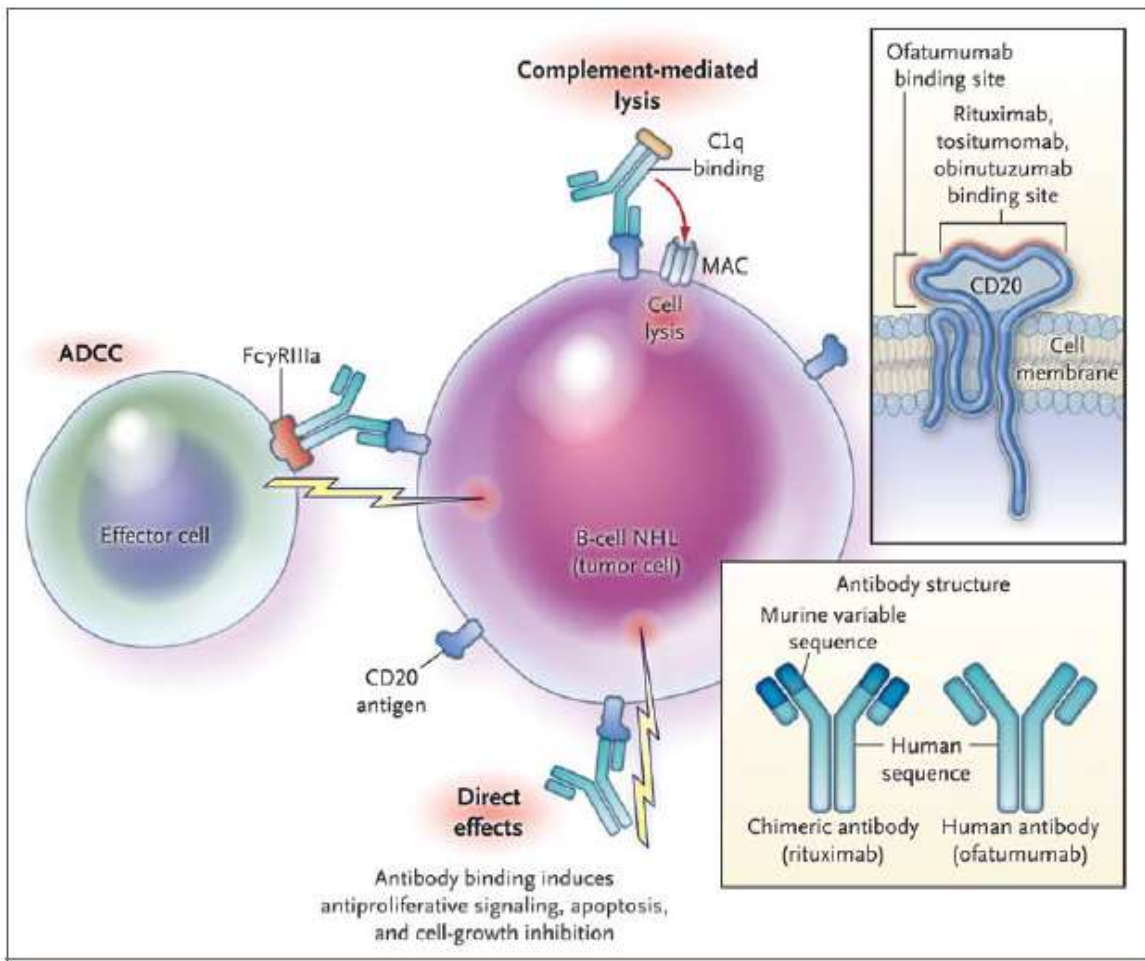
La molécule CD 20 est un marqueur de cellules B qui est généralement exprimé au cours de la différenciation des cellules B, de la phase cellulaire pré-B jusqu'au stade de plasmocyte.

La base du mécanisme d'action repose sur la liaison entre la molécule CD20 située à la surface de la cellule B maligne et les anticorps anti-CD20, conduisant à la mort cellulaire.

#### **Les trois mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont :**

- **La cytotoxicité dépendante du complément :** le premier composant du complément (C1) se lie à la portion Fc de la molécule anti-CD20, ce qui provoque l'activation de la cascade du complément et la lyse cellulaire par la formation de complexes d'attaque de la membrane (MAC).
- **La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) :** les cellules effectrices, telles que les cellules NK (Natural Killer) ou les macrophages, se lient à la partie Fc de la molécule anti-CD20 par les récepteurs FC $\gamma$  (ce sont des récepteurs de surfaces pour IgG qui sont largement exprimés sur les leucocytes). Les cellules effectrices relâchent alors des molécules effectrices telle que la porphyrine, provoquant ainsi la lyse cellulaire.
- **La cytotoxicité directe :** l'anticorps anti-CD20 induit la signalisation interne au sein de la cellule tumorale, ce qui aura des effets antiprolifératifs ou provoquera la mort cellulaire, par le mécanisme de l'apoptose ou par d'autres voies de mort cellulaire.

D'après le schéma (Figure 17), on remarquera que l'anticorps anti-CD20 se lie à une portion extracellulaire de la molécule CD20. En effet, le rituximab se lie à la plus grande des deux boucles extracellulaires au sein du CD20. Cette boucle comprend les résidus alanine-N-proline (ANP) aux positions 170-172 (61).



**Figure 16 : Mécanismes d'action de l'anticorps anti CD-20**

Le rituximab induit une immunité anti-tumorale à long terme, ce qui peut expliquer les régressions durables chez certains patients. Ceci repose sur le fait que les anticorps qui opsonisent les cellules tumorales peuvent être phagocytés par les cellules dendritiques présentes dans les tissus, ce qui induit la production de cellules T cytotoxiques spécifiques à la tumeur.

Ce mécanisme explique que la régression de la tumeur ne début qu'une semaine après la première perfusion. Des études précliniques ont montré que les complexes immuns qui se sont formés au cours du traitement par anticorps anti-CD20 sont de puissants activateurs des cellules dendritiques et pourraient induire l'immunité anti-tumorale. Les complexes immuns sont repris par les cellules dendritiques via l'activation des récepteurs FCγ, ce qui conduit à la stimulation des cellules dendritiques et donc à la présentation croisée des antigènes dérivés de tumeur (62).

**« L'Effet vaccination » :** A la suite de l'apoptose induite par le rituximab, il a été suggéré que le rituximab puisse faciliter l'absorption et la présentation croisée des antigènes spécifiques du lymphome grâce aux cellules présentatrices de l'antigène (CPA). Une étude a proposé un mécanisme selon lequel les cellules apoptotiques produisent des débris qui sont absorbés et présentés par les cellules présentatrices de l'antigène. Cette présentation croisée permet l'augmentation du nombre de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques aux antigènes du lymphome et donc la production d'un « effet vaccination » (63).

#### e. La résistance au Rituximab

On qualifie de « résistance » au rituximab le fait d'une absence de réponse au traitement ou la progression de la maladie après 6 mois de traitement à base de rituximab.

Une étude récente a permis d'analyser l'incidence de la résistance au rituximab chez des patients naïfs de l'anticorps CD20 (63). Dans une étude de phase II utilisant le rituximab en monothérapie chez des patients avec un LNH indolent en rechute, le taux de réponse global était de 46%, alors que les essais avaient en monothérapie ultérieure avaient signalé un taux de réponse plus important à 67% chez des patients naïfs de chimiothérapie. Chez des patients ayant un LNH indolent volumineux (nodule de taille  $\geq 10$  cm) le taux de réponse initial au rituximab était de 43%. Après une première rechute, leur taux de réponse globale après un retraitement, était de 40%, 73% des patients avaient une diminution de la taille, d'au moins 20%. Les résultats ont montré qu'entre 30 et 60% des patients atteints d'un LNH indolent n'ayant jamais reçu d'anticorps monoclonal sont au départ « résistants » au rituximab. Plusieurs remarques doivent être apportées à cette conclusion, notamment le fait que les taux de réponse au traitement soient basés sur des critères de diminution de la taille de la tumeur mis au point pour le traitement par chimiothérapie cytotoxique et non pour la thérapie par anticorps. De plus, il a été constaté l'existence d'une synergie entre le rituximab et les chimiothérapies cytotoxiques : le taux de résistance étant moins élevé lorsqu'il y a association entre ces deux traitements (comme utilisés le plus souvent dans les recommandations actuelles) (63).

Les résultats de l'étude PRIMA (64), étude internationale multicentrique prospective en ouvert de phase III, montrent qu'aucune résistance n'apparaît malgré un traitement d'entretien de 2 ans à base de rituximab, chez des patients ayant reçu comme traitement d'induction une immunochemiothérapie à base de rituximab.

**Les mécanismes de résistance de la tumeur ont été décrits pour chacune des trois principales voies d'action du rituximab :**

➤ **La résistance à la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) :**

Les cellules tumorales sont capables de bloquer l'activation du complément, par l'action des protéines de membrane régulatrices du complément (mPRC) tel que CD46, CD55 et CD59. Ces protéines inhibitrices, qui perturbent la cascade du complément, sont exprimées dans tous les types de cancer et confèrent une protection contre la CDC. Certaines lignées cellulaires résistantes au rituximab ont montré un niveau élevé de mPRC (65), ce qui peut être la conséquence d'une exposition répétée au rituximab. Selon une étude préclinique, si les mPRC sont bloqués par des anticorps bloquants, l'efficacité du rituximab est fortement augmentée (66). Il n'y a pas à l'heure actuelle de molécules capables de bloquer les mPRC associées au cancer tout en conservant la protection mPRC des cellules normales.

➤ **La résistance à la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps (ADCC) :**

La reconnaissance de l'anticorps lié par des cellules effectrices (cellules NK, macrophages...) peut dépendre du changement de conformation du complexe CD20/rituximab qui se produit dans la membrane cellulaire. L'exemple étudié pour caractériser cette résistance est le génotype FCGR3A. Les polymorphismes dans ce récepteur Fc affecte l'affinité des cellules effectrices pour le récepteur Fc du rituximab. Cliniquement, cela se traduit par le fait que les patients ayant un LNH FCGR3A présentent des taux inférieurs de réponse et de survie sans progression lors d'un traitement par le rituximab.

➤ **La résistance à l'apoptose :**

L'altération dans la signalisation des voies apoptotiques peut conduire les cellules à devenir résistantes au rituximab. Par conséquent, la liaison directe du rituximab au CD20 peut déclencher un bas niveau d'apoptose des cellules tumorales. Une étude a décrit de nombreuses modulations de régulateur pro- et anti- apoptotique dans les lignées cellulaires résistantes au rituximab (67). On a démontré que la voie du facteur nucléaire kappaB (NFκB) est suractivée, conduisant à la surexpression de protéines anti-apoptotique de la famille Bcl-2. Ces clones peuvent être resensibilisés au rituximab en les exposant in vitro aux inhibiteurs de ces voies de survies (67).

➤ **La perte du CD20 :**

L'un des mécanismes les plus probables lors de la résistance au rituximab serait la perte de l'antigène cible (du CD20). Les données allant dans le sens d'un tel mécanisme étaient rares et seulement constituées d'études de cas de rechute de LNH CD20 négatif chez des patients ayant déjà exprimé l'antigène. D'autres changements dans l'expression du CD20 qui sont susceptibles de contribuer à la résistance ont été observés :

- Certaines lignées cellulaires résistantes au rituximab montrent une diminution de l'expression du CD20 à la fois au niveau pré- et post- traductionnels. Ce qui provoque des changements dans l'organisation du réseau lipidique et de la signalisation en aval ;
- La modulation antigénique du CD20 ;
- L'internalisation du CD20. Le LF y étant relativement résistant, ce qui expliquerait sa plus grande réactivité clinique au rituximab ;
- Les mutations acquises du CD20 comme la délétion C-terminale sur l'antigène CD20 ;

Un autre mécanisme appelé le « rasage » a montré que le complexe rituximab/CD20 à travers la voie du récepteur Fc peut être enlevé de la surface des cellules B par des monocytes. Ce qui provoque la perte de l'antigène et donc la résistance au rituximab (63).

## 2. Utilisation du Rituximab dans le traitement d'entretien du Lymphome Folliculaire

### a. Indications thérapeutiques

D'après la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) du 18 juillet 2012 (68), les indications du rituximab (MabThera®) en traitement d'entretien sont en France :

- Chez des patients ayant un Lymphome Folliculaire en rechute ou réfractaire ayant répondu à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans rituximab.
- Chez des patients ayant un Lymphome Folliculaire non précédemment traité ayant répondu à un traitement d'induction.

## b. Etudes scientifiques sur l'efficacité du Rituximab dans le traitement d'entretien

Le lymphome folliculaire est caractérisé par une progression lente et un taux élevé de réponse au traitement initial. Cependant, le LF est une maladie incurable et les patients sont amenés à rechuter, d'où la mise en place d'études sur l'efficacité du rituximab en traitement d'entretien afin d'augmenter la survie globale ainsi que la survie sans progression de la maladie.

### - Traitement d'entretien après un traitement d'induction à base de rituximab seul :

La première étude de phase II (Hainsworth, 2002), a vérifié l'efficacité d'un traitement d'entretien au rituximab administré tous les six mois à des patients ayant obtenu une réponse objective ou une stabilisation de leur maladie après un traitement d'induction de quatre doses de rituximab à raison de 375 mg/m<sup>2</sup>, administré hebdomadairement (69). Sur les 62 patients (dont 61% étaient porteurs d'un LF), 60 patients (97%) ont répondu au traitement par rituximab en induction. Puis 36 patients (58%) ont reçu le rituximab en entretien pendant 2 ans (4 cycles). Après un suivi médian de 30 mois, le taux de survie sans progression de la maladie était de 69% à 1 an et de 64% à 2 ans. Le taux de réponse complète est passé de 7% à la fin du traitement d'induction à 30% suite au traitement d'entretien. Le taux de survie médian sans progression est passé de 12 mois avec le rituximab en induction à 34 mois suite à un traitement d'entretien.

Une deuxième étude de phase II randomisée (Hainsworth, 2005) a évalué si un traitement d'entretien à base de rituximab était plus efficace qu'un traitement à base de rituximab administré seulement lors de la récurrence (70). Cent quatorze (114) patients ont reçu un traitement d'induction (rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, chaque semaine pendant quatre semaines). Tous les patients qui avaient obtenu une réponse complète ou partielle, ainsi que ceux qui avaient une maladie stable deux semaines après la fin du traitement initial (n=90) étaient répartis aléatoirement entre le groupe rituximab en entretien (RE) et le groupe rituximab en retraitement (RR). 44 patients ont été randomisés dans le groupe entretien et 46 dans le groupe retraitement lors de la récurrence. Après un suivi médian de 41 mois, la survie sans progression des patients du groupe entretien était de 31% contre seulement 7% pour les patients du groupe retraitement à la récurrence. Cependant, à trois ans le taux de survie globale était de 72% dans le groupe RE contre 68% dans le groupe RR. Cette différence est jugée non significative.

Une troisième étude multicentrique de phase III randomisée menée par - Ghilmini et coll - en 2004, a évalué, chez 202 patients avec un LF nouvellement diagnostiqué ou en rechute, et ayant reçu un traitement d'induction à base de rituximab en monothérapie l'effet du rituximab en entretien versus l'observation (71).

Sur les 185 patients analysés, 150 patients ayant présenté une réponse ou une maladie stable après l'induction ont été randomisés dans les 2 groupes. Le groupe entretien a reçu 1 dose (375 mg/m<sup>2</sup>) de rituximab tous les 2 mois pour un total de 4 cycles et la médiane de survie sans événement a été de 23,2 mois dans ce groupe alors qu'elle a été de 11,8 mois dans le groupe observation. Il a été conclu que le rituximab en entretien améliore significativement la survie sans événement.

- **Traitement d'entretien suite à un traitement d'induction à base de chimiothérapie avec ou sans rituximab :**

L'étude à répartition aléatoire, contrôlée et multicentrique menée par Forstpointer en 2006 a mesuré chez des patients ayant un LF ou un lymphome du manteau récidivant ou réfractaire, l'effet d'un traitement d'entretien par rituximab après avoir reçu comme traitement d'induction 4 cycles d'une chimiothérapie à base de fludarabine, cyclophosphamide et mitoxantrone (FCM) avec ou sans rituximab (72). La première répartition aléatoire selon a été cessée après 147 patients, lorsque qu'il a été montré que le R-FCM donne de meilleurs résultats. Tous les patients suivant ont reçu du R-FCM. Les 195 patients répondeurs ont subis une deuxième répartition aléatoire selon deux groupes : traitement d'entretien par rituximab comprenant 2 cycles de rituximab hebdomadaires sur 4 semaines après 3 et 9 mois ou le groupe observation. Cette 2<sup>ème</sup> randomisation a été stoppée lorsque les statistiques ont montré un avantage significatif pour le groupe rituximab en entretien. Sur 195 patients randomisés, 176 patients ont pu être évalués. Le taux de survie estimé à 3 ans était de 77% pour les patients avec rituximab en entretien et de 57% pour les patients du groupe observation. Pour les patients ayant un LF, après un suivi médian de 26 mois, la durée de réponse n'est pas atteinte pour les patients du groupe rituximab en entretien mais a été de 17 mois pour les patients du groupe observation.

Une étude à répartition aléatoire de phase III (Van Oers, 2006) a évalué l'efficacité d'un traitement d'entretien contenant du rituximab *versus* observation chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire ayant reçu en traitement d'induction une chimiothérapie de type CHOP avec ou sans rituximab (73). La première répartition aléatoire, 474 patients ont été répartis pour recevoir CHOP ou R-CHOP et ont atteints un taux de réponse de 85,1% (R-CHOP) versus 72,3% (CHOP). Après un suivi médian de 39,4 mois, la survie sans progression était de 33,1 mois pour le



groupe R-CHOP et de 20,2 mois pour le groupe CHOP (68). Des 366 patients ayant répondu au traitement d'induction, 334 patients ont été randomisés à la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude, dont 167 patients dans chaque groupe. Avec un suivi médian de 33,3 mois depuis la 2<sup>ème</sup> randomisation, la survie sans évolution de la maladie était de 51,5 mois pour le groupe entretien et 14,9 mois pour le groupe observation ( $p < 0,01$ ). Le rituximab en entretien a augmenté le taux de survie à 3 ans de 77,1% à 85,1%. Après un traitement d'induction au CHOP, la survie sans évolution de la maladie était de 42,2 mois pour le groupe rituximab et 11,6 mois pour l'observation. Pour les patients ayant eu un traitement d'induction par R-CHOP, la survie sans évolution de la maladie était de 51,8 mois pour l'entretien et 23 mois pour le groupe observation.

Une étude randomisée de phase III (Hochster, 2009), a été menée chez des patients atteints d'un lymphome indolent à un stade III-IV ayant répondu à une chimiothérapie d'induction à base de CVP. Les patients dans le groupe observation ou dans le groupe rituximab en entretien avec une administration une fois par semaine pendant 4 semaines tous les 6 mois pendant 2 ans (74). A partir des 311 patients évaluables, 158 ont été randomisés dans le groupe observation et 153 dans le groupe rituximab en entretien. La meilleure réponse au traitement a été de 22% dans le groupe entretien et de 7% dans le groupe observation. Pour les patients ayant un LF, 63% dans le groupe entretien et 33% dans le groupe observation étaient en survie sans progression au bout de 3 ans. Une amélioration a été démontrée pour les patients en entretien concernant le score FLIPI, la charge tumorale, la maladie résiduelle ainsi que l'histologie. Le rituximab a significativement prolongé la survie sans progression après une induction par CVP.

L'obtention de l'AMM depuis 2010 dans le cas du lymphome folliculaire non précédemment traité en réponse à un traitement d'induction repose en grande partie sur une étude internationale multicentrique de phase III (étude PRIMA, 2011) (Tableau XII) (64). Cette étude a comparé chez 1193 patients atteints d'un lymphome folliculaire avec critère de forte masse, non précédemment traité (traitement d'induction par R-CHOP (n = 881), R-CVP (n = 268) ou R-FCM (n = 44) selon le choix de l'investigateur), un traitement d'entretien par rituximab versus observation.

Sur les 1078 patients ayant répondu au traitement d'induction, 1018 ont été randomisés entre :

- le traitement d'entretien par rituximab (n = 505) à 375 mg/m<sup>2</sup> toutes les 8 semaines jusqu'à progression de la maladie ou pendant 2 ans maximum (12 perfusions) ;
- le groupe observation (n = 513) : aucun traitement.

Les patients répondeurs ont été séparés en sous-groupe : réponse complète ou complète non confirmée (RC/RCnc) ou réponse partielle (RP). La réponse a été stratifiée selon le traitement d'induction, la qualité de la réponse obtenue, la région géographique et le centre.

Le critère de jugement principal a été défini comme la survie sans progression c'est-à-dire le temps entre la randomisation et la survenue d'une première progression, rechute ou décès dû à la maladie et évalué par les investigateurs et par le comité de revue indépendant.

Avec un suivi médian de 36 mois, la survie sans progression était de 74,9% dans le groupe rituximab en maintenance et de 57,6% dans le groupe observation ( $p < 0,0001$ ).

Le temps médian avant la progression de la maladie n'a pas été atteint dans le groupe RE alors qu'il était estimé à 48,3 mois dans le groupe OBS. Des 505 patients du groupe RE, 102 patients (20,2 %) ont eu recours à un nouveau traitement contre leur lymphome par rapport à 167 des 513 patients (32,5 %) du groupe OBS. Ce nouveau traitement était une nouvelle chimiothérapie pour 80 patients (15,8 %) du groupe RE et pour 129 patients (25,1 %) du groupe OBS.

À la fin de la période à l'étude, il y a eu 26 décès dans le groupe RE et 30 décès dans le groupe OBS. La survie globale est demeurée inchangée à la fin de l'étude; elle était de 94,9 % dans le groupe RE et de 94,2 % dans le groupe OBS.

L'analyse intermédiaire a pu conclure à une amélioration significative :

- De la survie sans progression ;
- De la survie sans événement ;
- Du temps jusqu'à un nouveau traitement du lymphome ;
- Du temps jusqu'à une nouvelle chimiothérapie ainsi que du taux de réponse globale.

**Tableau XII : Etude PRIMA, Résumé des résultats d'efficacité du rituximab versus observation après 73 mois de durée médiane d'observation (comparée aux résultats de l'analyse primaire basée sur une durée médiane d'observation de 25 mois, puis de 48 mois)**

	Observation N=513	MabThera N=505	Valeur de p (Log-rank)	Réduction du risque
<b>Critère principal d'efficacité</b>				
Survie sans progression (médiane)	48,5 mois [48,4 mois] (NA)	NA [NA] (NA)	<0,0001 [< 0,0001] (<0,0001)	42% [45%] (50%)
<b>Critères secondaires d'efficacité</b>				
Survie sans événement (médiane)	48,4 mois [47,6 mois] (37,8 mois)	NA [NA] (NA)	< 0,0001 [< 0,0001] (< 0,0001)	39% [42%] (46%)
Survie globale (médiane)	NA [NA] (NA)	NA [NA] (NA)	0,8959 [0,9298] (0,7246)	-2% [-2%] (11%)
Temps jusqu'à nouveau traitement du lymphome (médiane)	71,0 mois [60,2 mois] (NA)	NA [NA] (NA)	< 0,0001 [< 0,0001] (0,0003)	37% [39%] (39%)
Temps jusqu'à nouvelle chimiothérapie (médiane)	85,1 mois [NA] (NA)	NA [NA] (NA)	0,0006 [0,0006] (0,0011)	30% [34%] (40%)
Taux de réponse globale*	60,7% [60,7%] (55,0%)	79,0% [79,0%] (74,0%)	< 0,0001# [< 0,0001#] (< 0,0001)	OR=2,43 [OR=2,43] (OR=2,33)
Taux de réponse complète (RC/RCnc) *	52,7% [52,7%] (47,7%)	66,8% [72,2%] (66,8%)	< 0,0001 [< 0,0001] (< 0,0001)	OR=2,34 [OR=2,34] (OR=2,21)

\*A la fin du traitement d'entretien/ de l'observation; # valeurs du p issues du test de Khi-2

Les valeurs principales correspondent à une durée médiane d'observation de 73 mois, les valeurs en italiques entre crochets correspondent à une durée médiane d'observation de 48 mois, et les valeurs entre parenthèses correspondent à une durée médiane d'observation de 25 mois (analyse primaire).

NA: non atteint(e) ; RCnc : réponse complète non confirmée, OR : odds ratio

### c. Effets indésirables

L'effet indésirable grave le plus fréquent (60) est la réaction liée à la perfusion, survenant à lors de la première perfusion chez la plupart des patients. L'incidence diminue au fur et à mesure des perfusions ultérieures. Le principal symptôme est consécutif au relargage des cytokines et est caractérisé par une dyspnée sévère, de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et des angio-œdèmes. Ce syndrome peut s'accompagner d'un syndrome de lyse tumorale avec des événements tel qu'une hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphatémie, hyperuricémie, acidose, insuffisance rénale aigüe, augmentation des lactates déshydrogénase et peut être associé à une insuffisance respiratoire aigüe et au décès. Ce syndrome apparaît le plus souvent pendant les deux premières heures de la première perfusion. Ces symptômes sont normalement réversibles à l'arrêt de la perfusion et un traitement symptomatique doit être mis en place.

Le second effet indésirable grave est l'augmentation du risque infectieux (notamment à candida, le zona...), dû à une déplétion en lymphocyte B chez environ 70 à 80% des patients et dans de plus rare cas en raison d'une diminution du taux sérique d'immunoglobulines. Les patients recevant le rituximab en entretien ont eu des lymphopénies prolongées. Il a aussi été rapporté des cas de

réactivation d'hépatite B, y compris des cas d'hépatites fulminantes. Un dépistage du virus de l'hépatite B (AgHBs et Ac anti-HBc) doit donc être réalisé avant le traitement par rituximab.

Le troisième effet indésirable grave sont des événements cardio-vasculaires avec comme événements fréquents des hypotensions, hypertensions, arythmies, angines et insuffisance cardiaque.

### 3. Données économiques

#### a. Coût réel du traitement

Coût d'acquisition au CHU de Nancy :

Médicaments	Coût (€)
Rituximab 100 mg / 10 ml	263.67 € HT
Rituximab 500 mg / 50 ml	1318.35 € HT

#### b. Evaluation pharmaco-économique : coût-efficacité

Le facteur économique se révèle être d'une importance capitale pendant toutes les phases du développement d'un médicament. Plusieurs études pharmacoéconomiques ont été réalisées afin de confronter le coût du rituximab à ces résultats médicaux. Ces résultats peuvent être quantitatifs (décès évités, réduction de l'hospitalisation...) ou qualitatifs (amélioration de la qualité de vie). Le résultat final s'exprime en coût par année de vie sauvée ou par résultat de santé obtenue (QALY). Ce résultat est dû à un ratio, entre la différence du coût entre les stratégies comparées (au numérateur) et la différence des résultats médicaux (au dénominateur).

#### - Etude sur le coût du rituximab en entretien dans le lymphome folliculaire non précédemment traité :

L'institut NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) a invité le laboratoire Roche à soumettre des preuves cliniques et de coût efficacité quant à l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien de première intention chez des patients atteints d'un LNH folliculaire ayant répondu à un traitement d'induction à base d'immunochimiothérapie (75). Les données cliniques ont été obtenues par l'étude PRIMA. La plupart des patients sont diagnostiqués à un stade avancé (III-IV) et la survie médiane depuis le diagnostic est entre 8 à 10 ans. L'évolution naturelle de la maladie est faite d'une

série de rémissions suivies de rechutes de plus en plus courtes au fil des cycles de traitement. Le but du rituximab en traitement d'entretien est de prolonger la première rémission pour ainsi retarder la première rechute c'est-à-dire augmenter le temps de survie sans progression (PFS). Ce qui a aussi pour conséquence pour le patient de retarder le traitement par chimiothérapie.

Cinq unités de mesures ont été adoptées pour l'évaluation : la survie sans progression, la survie globale, le taux de réponse, les effets néfastes du traitement et la qualité de vie.

Le modèle économique développé par Roche est un modèle de Markov (Figure 18) constitué de quatre états avec une durée de cycle de 1 mois. Le modèle de Markov représente et quantifie toutes les transitions de l'état de santé du patient. La notion de cycle doit être assez fine pour capter tous les cycles de transitions. Chaque cycle représente l'intervalle de temps au cours duquel les patients peuvent passer d'un état de santé à un autre.

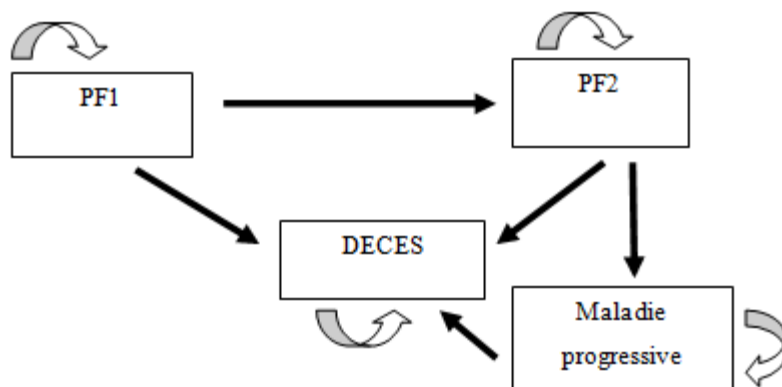


Figure 17 : Modèle de Markov adapté au rituximab en entretien dans le cas du LF non précédemment traité

**PF1 :** Stade avec absence de maladie après traitement d'induction par immunochemiothérapie terminé avec succès ;

**PF2 :** Patients qui ont répondu à l'immunochemiothérapie en induction et ont été randomisés dans le groupe rituximab en entretien (pendant 2 ans) ou observation.

Après le traitement initial, à la fin de chaque cycle, les patients restent dans PF1 ou progressent dans PF2 ou décèdent. Une fois qu'un patient est dans l'état de santé PF2, il peut soit y rester, décéder à la fin de chaque cycle ou passer à une maladie progressive (PD). Les patients dans l'état de maladie progressive ne peuvent pas revenir à PF2, ils peuvent rester dans cet état ou décéder à la fin de chaque cycle.

La base ratio coût efficacité du fabriquant (ICER) pour le traitement d'entretien par rituximab versus observation est de 15 978 £ par QALY (« Quality Adjusted Life Year » = coût par année de vie sauvée ajustée par sa qualité) et de 14 697£ par année de vie gagnée. Le QALY est une pondération des

années de vie passées dans un état de santé par un score d'utilité attaché à cet état de santé. Elle évalue l'espérance de vie couplée à la qualité de vie. La notion « d'utilité » fait référence ici à une notion économique des préférences individuelles d'un individu à son état de santé. Le QALY se situe entre 0 (décès) et 1 (bonne santé), un QALY égale à 1 est représenté par une année de vie en pleine santé.

D'après ce modèle économique, 72% du gain du traitement représenté par la survie sans progression disparaît après 4 ans. Avec une amélioration de survie de 1,94 année, une conversion proche de 70% de la survie sans progression à une survie globale. En conséquence, malgré l'arrêt prématuré de l'étude PRIMA et l'immaturation de ses données (lors de cette étude coût/efficacité), l'institut NICE a jugé les résultats prometteurs. Il s'est donc prononcé favorablement à l'utilisation du rituximab en entretien chez des patients non précédemment traités ayant reçu en induction une immunochimiothérapie.

- **Etude sur le coût du rituximab dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire :**

Une étude pharmaco-économique récente a utilisé des données tirées de l'étude EORTC 20981 du registre du cancer aux Pays-Bas après un suivi médian de 33 mois (76). Un modèle de Markov (Figure 19) a été utilisé pour calculer le coût par année de vie gagnée (LYG) et les années de vies ajustées à la qualité de vie (QALY) avec une durée de cycle d'un mois.

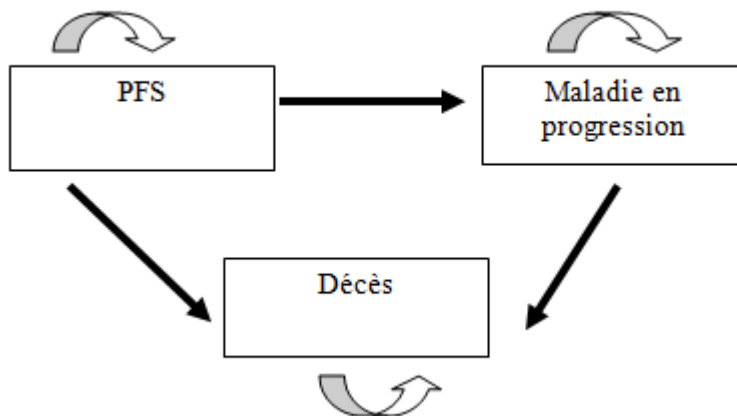


Figure 18 : Modèle de Markov adapté au rituximab en entretien dans le cas du LF en rechute ou réfractaire

**PFS** : Survie sans progression de la maladie chez des patients ayant répondu à une seconde ligne de chimiothérapie puis ayant reçu un traitement d'entretien à base de rituximab ;

**Maladie en progression** : état au moment de la rechute / progression de la maladie.

Les patients ayant une maladie en progression à 2 ans sont à 73% dans le groupe observation et à 49% dans le groupe entretien.

La base ration coût efficacité (ICER) trouvée est de 11 259 € par LYG et de 12 655 € par QALY, l'ICER est donc favorable lorsque le rituximab est utilisé en traitement d'entretien pour des patients ayant répondu à une seconde ligne de chimiothérapie.

#### 4. Rituximab : la forme sous-cutanée

Classiquement l'administration de rituximab se fait en perfusion intraveineuse d'une durée approximative de 4 heures (maximum 6 heures), ce qui est contraignant pour le patient et le personnel de santé. Par la suite, si la tolérance au traitement est bonne, la durée de perfusion peut être abaissée à 90 minutes.

Le volume de la forme IV ne permet pas son administration en SC. Cependant cet obstacle a été surmonté lors de l'élaboration la forme SC mais en modifiant la concentration du rituximab et par l'addition de hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) en tant qu'amplificateur de perméation.

##### a. Généralités

Le 21 mars 2014, la Commission Européenne a octroyé une autorisation de mise sur le marché pour la formulation sous-cutanée de rituximab (MabThera®) dénommée MabThera® 1400 mg solution pour injection sous-cutanée. L'AMM a été obtenu uniquement dans le cas du lymphome non hodgkinien de type folliculaire pour les indications suivantes :

- LF de stade III-IV non précédemment traités ;
- En entretien chez des patients présentant un LF répondant à un traitement d'induction ;

En revanche, l'AMM n'a pas été obtenu pour les patients atteints d'un LF de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.

La première administration de rituximab doit se faire par perfusion intraveineuse puis ce n'est qu'à partir du deuxième cycle qu'il peut être administré par la voie sous-cutanée. La dose recommandée est de 1400 mg, quelle que soit la surface corporelle du patient.

La prémédication reste identique à celle administrée pour la forme IV (antipyrétique + antihistaminique ± glucocorticoïde). MabThera SC doit ensuite être administrée sur une période d'environ 5 minutes avec une surveillance de 15 minutes à la fin de l'injection.

## b. Comparaison entre la forme IV versus SC dans le traitement d'entretien

Une étude en 2 étapes de phase IB (77), a étudié la pharmacocinétique et la sécurité de la forme SC versus IV du rituximab dans le traitement d'entretien du LF.

Durant la première étape, 124 patients ayant répondu au rituximab en induction ont été répartis dans deux groupes, un groupe recevant le rituximab en SC (375 mg/m<sup>2</sup>, 625 mg/m<sup>2</sup>, 800 mg/m<sup>2</sup>) et l'autre en IV (375 mg/m<sup>2</sup>). Leur objectif lors de l'étape 1, a été de déterminer une dose en SC qui donnerait la même concentration sérique en rituximab que lors de l'administration IV. Dans l'étape 2, 154 patients ont été aléatoirement répartis en deux groupes pour recevoir soit le rituximab en SC (1400 mg) ou en IV (375 mg/m<sup>2</sup>) administré aux 2 ou 3 mois. L'objectif a été de démontrer la non infériorité de la concentration sérique en rituximab lors de l'administration SC versus IV (à 375 mg/m<sup>2</sup>).

La première étape a permis de fixer la dose SC à 1400 mg afin de permettre une concentration sérique équivalente à celle obtenue lors d'une administration IV. La non infériorité a été démontré lors de l'étape 2, avec l'obtention d'une moyenne géométrique entre les concentrations sériques de rituximab obtenu en IV et en SC, le ratio selon l'administration tous les 2 ou 3 mois a été respectivement de 1,24 et de 1,12. Les réactions liées à l'administration locale ont été plus nombreuses lors de l'administration SC. Cependant le profil de sécurité reste identique quelle que la voie d'administration soit SC ou IV.

Une étude de phase 3 a évalué la pharmacocinétique et la sécurité d'administration du rituximab en sous-cutané dans le lymphome folliculaire (79). Lors de l'étape 1, les patients non précédemment traités ont été randomisés soit dans le groupe rituximab en SC (1400 mg), soit dans le groupe IV (375 mg/m<sup>2</sup>), selon le type de chimiothérapie reçu en induction (soit à base de cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone ou à base de cyclophosphamide, vincristine, prednisone), selon le FLIPI et l'origine géographique. Après la randomisation, les patients ont tous reçu une dose de rituximab par voie IV pendant le cycle 1 puis par voie SC ou IV selon leur groupe pour les cycles 2 à 8. Les patients ayant présenté une réponse partielle ou complète après le traitement d'induction ont reçu le rituximab par voie IV ou SC en entretien toutes les 8 semaines. Le critère principal était la concentration sérique en rituximab dans les deux groupes lors du 7<sup>ème</sup> cycle du traitement d'induction. Les critères de sécurité ont aussi été évalués.

Sur les 127 patients, les moyennes des concentrations sériques ont été de 83.13 µg/ml dans le groupe IV et de 134.58 µg/ml dans le groupe SC, ce qui a montré une non infériorité du rituximab administré en SC. 88% des patients du groupe IV et 92% du groupe SC ont présentés des effets indésirables. L'effet indésirable grave le plus fréquent a été la neutropénie puis en second les réactions liées à la perfusion.



L'étape 2 est en cours d'analyse : elle donnera des informations concernant l'efficacité et la sécurité d'administration. L'analyse de l'étape 1 a donc démontré que le profil pharmacocinétique de la forme SC n'était pas inférieur à celui de la forme IV et que l'administration par voie sous-cutanée n'était pas associée à l'apparition de plus d'effets indésirables.

### **III. Analyse descriptive de l'utilisation du Rituximab dans le traitement d'entretien du lymphome non hodgkinien de type B chez l'adulte au CHU de Nancy sur le modèle de l'étude du PGTM (Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments au Québec)(79)**

#### 1. Description de l'étude réalisée par le PGTM

##### ➤ **Qu'est-ce que le PGTM ?**

Le Programme de gestion thérapeutique des médicaments, ci-après nommé PGTM, est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec, soit: le Centre universitaire de santé McGill (CUSM), le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), le Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec), le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ) et le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS).

La gestion thérapeutique est définie, dans le cadre du PGTM, comme une approche systématique d'évaluation des médicaments, de leur évaluation pour addition à la liste locale d'un établissement jusqu'à l'évaluation de leur impact auprès de groupes de patients. La gestion thérapeutique intègre des approches de revues systématiques de la littérature, de recherche évaluative sur les pratiques entourant l'utilisation des médicaments et sur la mesure de l'impact sur les coûts des soins de santé. La gestion thérapeutique vise également le développement d'outils d'aide à la décision et de méthodes d'intervention auprès des cliniciens afin de favoriser une utilisation optimale du médicament(79).

##### ➤ **Buts et Objectifs**

Etudier l'utilisation du rituximab dans les cinq centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec. Les principaux objectifs consistaient à :

- Décrire la population qui a reçu le rituximab dans les centres hospitaliers universitaires du Québec ;
- Réaliser une revue d'utilisation du rituximab dans le traitement d'entretien du LNH (lymphome folliculaire) à partir de critères d'utilisation optimale tirés de la publication du PGTM et d'une révision de la littérature médicale.

➤ **Méthodologie**

- Population :

Tous les patients ayant reçu une nouvelle ordonnance ou un renouvellement de prescription pour le rituximab. La collecte de données s'est effectuée, selon le CHU, par consultation des dossiers médicaux, du département de pharmacie et des rapports de laboratoire.

Les cinq CHU sont :

- CHU SJ : Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
- CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal
- CHUQ : Centre hospitalier universitaire de Québec
- CHUS : Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
- CUSM : Centre hospitalier de Santé McGill

- Période de collecte :

Du 1<sup>er</sup> avril 2008 au 31 mars 2009 inclusivement.

- Collecte de données :

Un formulaire électronique ou papier permettait de réunir l'information nécessaire.

- Analyse :

Le fichier Excel contenant les informations saisies par chacun des CHU a été analysé pour produire les informations incluses dans ce rapport. Les cas de non-conformité aux critères d'indication ont été revus par les responsables de l'étude dans les centres et doivent être analysés localement en regard du statut du médicament dans l'établissement par rapport aux critères utilisés par le PGTM.

- Confidentialité :

A noter que les informations transmises par chacun des cinq CHU au centre responsable de l'analyse étaient anonymisées.

➤ **Utilisation en traitement d'entretien**

251 patients ont reçu le rituximab dans le cadre d'un traitement d'entretien durant la période étudiée. Lors de la réalisation de l'étude, le rituximab est approuvé pour l'indication de LNH folliculaire ayant répondu à un traitement d'induction avec un CHOP (avec ou sans rituximab). Le PGTM a noté l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien dans certaines indications non officiellement approuvées pour environ 29% (n = 74) des patients.

- **Revue d'utilisation – Critères :**

Le rituximab semble bien utilisé (dose, schéma posologique, durée de traitement) lorsqu'il est administré dans les cas de lymphome folliculaire, tel que le décrit la littérature médicale. Le PGTM a cependant noté qu'en ce qui a trait à l'indication, seuls 70% des dossiers sont conformes. En effet, plusieurs dossiers se sont révélés non conformes au critère d'indication, puisque le rituximab était utilisé pour le traitement d'entretien de LNH autres ou pour la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

## 2. Description de l'étude dans le service d'hématologie du CHU de Nancy

### a. Buts et objectifs

Cette étude a pour but d'étudier l'utilisation du rituximab (MabThera®) au centre hospitalier universitaire (CHU) de Nancy. Les principaux objectifs consistent à :

- Décrire la population qui a reçu le rituximab dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire dans le service d'hématologie du CHU de Nancy ;
- Décrire les deux indications pour lesquelles le rituximab est utilisé en entretien dans le lymphome folliculaire ;
- Réaliser une revue d'utilisation du rituximab dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire à partir des critères d'utilisation ;
- Décrire l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien du lymphome folliculaire dans le service d'hématologie du CHU de Nancy.

## b. Méthodologie

### ➤ **Population :**

Tous les patients ayant reçu le rituximab (MabThera®) au cours d'un traitement d'entretien de lymphome folliculaire au sein du service d'hématologie du CHU de Nancy. Les patients ont été séparés en deux groupes :

- Patients non précédemment traités ayant répondu à un traitement d'induction, recevant 12 cures de rituximab sur 24 mois.
- Patients atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ayant répondu à un traitement d'induction, recevant 8 cures de rituximab sur 24 mois.
- Certains patients ont été inclus dans un essai prospectif, cela sera mentionné lorsque nécessaire.

### ➤ **Période de collecte :**

Du 1<sup>er</sup> août 2012 au 31 juillet 2013 inclus (les patients dont le traitement se poursuivait pendant la période de collecte de données, mais qui avaient été initié avant le 1<sup>er</sup> août 2012 sont inclus dans l'étude).

### ➤ **Collecte de données :**

Un formulaire papier a permis de réunir l'information nécessaire (cf. annexe 1).

### ➤ **Analyse :**

Le fichier Excel contenant les informations saisies lors de ma collecte de données a été analysé pour produire les informations incluses dans ce rapport.

### ➤ **Confidentialité :**

Les informations saisies ont été anonymisées.

### ➤ **Note :**

Pour alléger le texte qui suit, veuillez noter que l'abréviation suivante a été utilisée pour le Centre Hospitalier Universitaire de Nancy : CHUN.

### 3. Description de la population adulte

#### a. Population

**Tableau XIII : Descriptif de la population adulte ayant reçu du rituximab en traitement d'entretien (12 cures) au CHUN entre le 1<sup>er</sup> août 2012 et le 31 juillet 2013**

	<b>CHUN (N = 45)</b>
Âge moyen (écart)	61 ans (18,6 – 86,1)
Hommes	62% (n = 28)
Femmes	38 % (n = 17)

**Tableau XIV : Descriptif de la population adulte ayant reçu du rituximab en traitement d'entretien (8 cures) au CHUN entre le 1<sup>er</sup> août 2012 et le 31 juillet 2013**

	<b>CHUN (N = 13)</b>
Âge moyen (écart)	65 ans (51,1 – 83,3)
Hommes	46% (n = 6)
Femmes	54% (n = 7)

#### b. Statut du patient à la fin de la collecte des données

**Tableau XV : Statut du patient adulte (12 cures) à la fin de la période de collecte de données (31 juillet 2013)**

<b>STATUT</b>	<b>CHUN (N = 45)</b>
Traitement en cours	69 % (n = 31)
Traitement terminé	24 % (n = 11)
Décès	0 % (n = 0)
Traitement interrompu	7 % (n = 3)
Non disponible	0 % (n = 0)

<b>RAISON D'INTERRUPTION DE TRAITEMENT</b>	
	<b>CHUN (N = 3)</b>
Progression de la maladie/traitement	33% (n = 1)
Retrait du patient	0 % (n = 0)
Non disponible	0 % (n = 0)
Autres	67% (n = 2)

**Tableau XVI : Statut du patient adulte (8 cures) à la fin de la période de collecte de données (31 juillet 2013)**

<b>STATUT</b>	<b>CHUN (N = 13)</b>
Traitement en cours	54 % (n = 7)
Traitement terminé	31 % (n = 4)
Décès	0 % (n = 0)
Traitement interrompu	15 % (n = 2)
Non disponible	0 % (n = 0)
<b>RAISON D' INTERRUPTION DE TRAITEMENT</b>	
	<b>(N= 2)</b>
Progression de la maladie / traitement inefficace	100 % (n = 2)
Retrait du patient	0 % (n = 0)
Non disponible	0 % (n = 0)
Arrêt pour effets indésirables	0 % (n = 0)
Autres	0 % (n = 0)

Autres raisons d'interruption du traitement :

- Raisons professionnelles : travail à Haïti
- Arrêt du traitement d'entretien car excès de toxicité dans l'essai clinique dans lequel était le patient (2 chocs septiques)

#### 4. Traitement d'induction précédant le traitement d'entretien

**Tableau XVII : Critère de traitement d'induction précédant le traitement d'entretien (12 cures)**

<b>LNH FOLLICULAIRE TRAITEMENT INDUCTION PRECEDANT LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN (12 CURES)</b>	
	<b>CHUN (N = 45)</b>
Chimiothérapie administrée lors du dernier traitement d'induction :	
- R-CHOP	57,8 % (n = 26)
- R-CVP	11,1 % (n = 5)
- R-Bendamustine	6,7 % (n = 3)
- R2CHOP (essai prospectif)	20 % (n = 9)
- Rituximab monothérapie	2,2 % (n = 1)
- R-ESHAP	2,2 % (n = 1)
Durée moyenne (en jour) du traitement d'induction :	
- R-CHOP	109
- R-CVP	158
- R-Bendamustine	85
- R2CHOP	150
- Rituximab monothérapie	25
- R-ESHAP	85
Moyenne du nombre de traitements d'induction contenant du rituximab	100% n = 45

**Tableau XVIII: Critères de traitement d'induction précédant le traitement d'entretien (8 cures)**

<b>LNH FOLLICULAIRE TRAITEMENT INDUCTION PRECEDANT LE TRAITEMENT ENTRETIEN (8 CURES)</b>	
	<b>CHUN (N = 13)</b>
Chimiothérapie administrée lors du dernier traitement d'induction :	
- R-Bendamustine	61,5% (n = 8)
- RFM	7,7% (n = 1)
- R-ESHAP	23,1% (n = 3)
- R-ESHAC	7,7% (n = 1)
Durée moyenne (en jour) du traitement d'induction :	
- R-Bendamustine	143
- RFM	56
- R-ESHAP	56
- R-ESHAC	69
Moyenne du nombre de traitements d'induction contenant du rituximab	100 % (n = 13)

R-ESHAP et R-ESHAC sont des chimiothérapies de rattrapages qui précèdent une autogreffe. Le rituximab ne sera administré en entretien qu'à la suite de l'autogreffe.

## 5. Revue de l'utilisation

### a. Indication

A la lumière des données de la littérature, le rituximab est recommandé en traitement d'entretien :

- Chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire non précédemment traité ayant répondu à un traitement d'induction, le rituximab est recommandé en traitement d'entretien pendant 12 cures (68) ;



- Chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ayant répondu à un traitement d'induction, le rituximab est recommandé en entretien pendant 8 cures (69).

**Tableau XIX : Critères d'indication chez des patients atteints d'un LF non précédemment traité (12 cures) ayant reçu du rituximab en entretien entre le 1<sup>er</sup> août 2012 et le 31 juillet 2013**

<b>LYMPHOME NON HODGKINIEN (LNH) DE TYPE B, CD20 POSITIF FOLLICULAIRE NON PRECEDEMMENT TRAITE (12 cures)</b>	
	<b>CHUN (N = 59)</b>
Nombre de dossiers auxquels le critère était applicable	59
Dossiers conformes	45 (76%)
Non conformes :	14 (24%)
- LNH folliculaire transformé en lymphome B diffus à grande cellule CD20+	1
- Lymphome du manteau	13

**Tableau XX : Critères d'indication pour des patients ayant un LF en rechute ou réfractaire (8cures) ayant reçu du rituximab en entretien entre le 1<sup>er</sup> août 2012 et le 31 juillet 2013**

<b>LYMPHOME NON HODGKINIEN (LNH) DE TYPE B, CD20 POSITIF FOLLICULAIRE EN RECHUTE OU REFRACTAIRE (8 cures)</b>	
	<b>CHUN (N = 13)</b>
Nombre de dossiers auxquels le critère était applicable	13
Dossiers conformes	13 (100 %)
Non conformes :	0 (0%)

#### b. Posologie

- La posologie recommandée chez les patients atteints d'un LF non précédemment traité ou en rechute/réfractaire est de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.

**Tableau XXI : Critères de dose chez des patients atteints d'un LF non précédemment traité (12 cures)**

<b>DOSE TRAITEMENT D'ENTRETIEN (12 CURES)</b>	
	<b>CHUN</b>
Nombre de dossiers auxquels le critère était applicable	45

Conformes : 375 mg/m <sup>2</sup>	100% (n = 45)
Non conformes : Dose > 375 mg/m <sup>2</sup> Dose < 375 mg/m <sup>2</sup>	0% (n = 0)

**Tableau XXII : Critères de dose chez des patients atteints d'un LF en rechute ou réfractaire (8 cures)**

<b>DOSE TRAITEMENT D'ENTRETIEN (8 CURES)</b>	
	<b>CHUN</b>
Nombre de dossiers auxquels le critère était applicable	13
Conformes : 375 mg/m <sup>2</sup>	100% (n=13)
Non conformes : Dose > 375 mg/m <sup>2</sup> Dose < 375 mg/m <sup>2</sup>	0% (n = 0)

### c. Schéma posologique

Le schéma posologique recommandé chez les patients atteints d'un LF non précédemment traité est l'administration une fois tous les deux mois (débutant 2 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans.

Le schéma posologique recommandé chez les patients atteints d'un LF en rechute ou réfractaire est l'administration du rituximab une fois tous les trois mois (débutant 3 mois après la dernière dose du traitement d'induction).

**Tableau XXIII : Critère du schéma posologique (12 cures)**

<b>TRAITEMENT D'ENTRETIEN FREQUENCE (12 cures)</b>	
	<b>CHUN (N = 45)</b>
Nombre de dossiers auxquels le critère était applicable	45
Conformes : 1 dose tous les 2 mois	100% (n = 45)
Non conformes :	

Fréquence différente de celles proposées	0% (n = 0)
--	------------

**Tableau XXIV : Critères du schéma posologique (8 cures)**

<b>TRAITEMENT D'ENTRETIEN FREQUENCE (8 cures)</b>	
	<b>CHUN (N = 13)</b>
Nombre de dossiers auxquels le critère était applicable	13
Conformes : 1 dose tous les 3 mois	100% (n = 13)
Non conformes : Fréquence différentes de celles proposées	0% (n = 0)

#### d. Temps d'administration du rituximab

La première perfusion doit être débutée à la vitesse de 50 mg/h ; après les 30 premières minutes, la vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h soit environ 4 heures.

Si la première perfusion a été bien tolérée, les perfusions suivantes peuvent être débutées à 100 mg/h, puis augmentées de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h en 90 minutes.

Remarque : Dans la majorité des cas, la première perfusion de rituximab a lieu lors de la première chimiothérapie et sera administrée sur 4 heures. Si le rituximab est bien toléré, la première administration du rituximab en traitement d'entretien sera immédiatement administrée sur 90 minutes.

**Tableau XXV : Temps d'administration du rituximab dans le groupe 12 cures**

<b>TRAITEMENT D'ENTRETIEN : TEMPS D'ADMINISTRATION DU RITUXIMAB (12 CURES)</b>	
	<b>CHUN (N = 45)</b>
(1) A 50-100 mg/h puis augmentation toutes	0% (n = 0)

les 30 minutes jusqu'à 400 mg/h	
(2) En perfusion « accélérée » en 90 minutes	60 % (n = 27)
(1) puis (2)	40 % (n = 18)

**Tableau XXVI : Temps d'administration du rituximab dans le groupe 8 cures**

<b>TRAITEMENT D'ENTRETIEN : TEMPS D'ADMINISTRATION DU RITUXIMAB (8 CURES)</b>	
	<b>CHUN (N = 13)</b>
(1) A 50-100 mg/h puis augmentation toutes les 30 minutes jusqu'à 400 mg/h	0 % (n = 0)
(2) En perfusion « accélérée » en 90 minutes	69% (n = 9)
(1) puis (2)	31% (n = 4)

**e. Durée du traitement**

La durée maximale de traitement d'après les recommandations de la HAS est de deux ans. Les patients ayant une mention « terminé » relative à l'administration de rituximab en traitement d'entretien ont reçu ce produit pendant en moyenne 629 jours (12 cures) et 600 jours (8 cures).

**Tableau XXVII : Critères durée de traitement pour les patients atteints d'un LF non précédemment traité (12 cures)**

<b>LNH FOLLICULAIRE TRAITEMENT EN ENTRETIEN (12 CURES)</b>	
<b>DURÉE DU TRAITEMENT</b>	
	<b>CHUN (N = 45)</b>
Traitement en cours au 31 juillet 2013 :	
- Nombre de patients	69% (n = 31)
- Durée moyenne de traitements (jours)	349
- Nombre moyen de doses au 31 juillet 2013	7
Traitement terminé (ayant reçu 12 doses) au 31 juillet 2013 :	
- Nombre de patients	24% (n = 11)

- Durée moyenne de traitement (jours)	629
- Nombre de traitement $\leq$ 2 ans	100% (n = 11)
- Nombre de traitements > 2 ans (Non-conforme)	0% (n = 0)
Traitement interrompu au 31 juillet 2013 :	
- Nombre de patients	7% (n = 3)
- Durée moyenne de traitements (jours)	345
- Nombre moyen de doses au 31 juillet 2013	7

**Tableau XXVIII : Critères durée de traitement pour les patients atteints d'un LF en rechute ou réfractaire (8 cures)**

<b>LNH FOLLICULAIRE TRAITEMENT EN ENTRETIEN (8 CURES)</b>	
<b>DURÉE DU TRAITEMENT</b>	
	<b>CHUN (N = 13)</b>
Traitement en cours au 31 juillet 2013 :	
- Nombre de patients	53.8% (n = 7)
- Durée moyenne de traitements (jours)	245
- Nombre moyen de doses au 31 juillet 2013	4
Traitement terminé (ayant reçu 12 doses) au 31 juillet 2013 :	
- Nombre de patients	30.8% (n = 4)
- Durée moyenne de traitement (jours)	600
- Nombre de traitement $\leq$ 2 ans	100% (n = 4)
- Nombre de traitements > 2 ans (Non-conforme)	0% (n = 0)
Traitement interrompu au 31 juillet 2013 :	
- Nombre de patients	15.4% (n = 2)
- Durée moyenne de traitements (jours)	461
- Nombre moyen de doses au 31 juillet 2013	6

f. Délai entre la fin du traitement d'induction et le début du traitement d'entretien

**D'après les recommandations de la HAS (68) :**

- Pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire non précédemment traité :

le rituximab doit être administré 2 mois après la dernière dose du traitement d'induction.

- Pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire :  
le rituximab doit être administré 3 mois après la dernière dose du traitement d'induction.

**Tableau XXIX : Délai entre la fin du traitement d'induction et le début du traitement d'entretien pour le groupe 12 cures**

<b>DÉLAI ENTRE FIN DU TRAITEMENT D'INDUCTION ET DÉBUT DU TRAITEMENT D'ENTRETIEN (12 CURES)</b>	
	<b>CHUN N = 45</b>
Délai moyen (en jours) selon la chimiothérapie administrée lors du dernier traitement d'induction :	
- Rituximab monothérapie	55
- R-CVP	49
- R2CHOP (essais prospectif)	64
- R-Bendamustine	67
- R-CHOP	56
- R-ESHAP	102
Conformes :	
Délai ≤ 2 mois :	
- Rituximab monothérapie	100 % (n = 1)
- R-CVP	80 % (n = 4)
- R2CHOP (essais prospectif)	77,8 % (n = 7)
- R-Bendamustine	66,7 % (n = 2)
- R-CHOP	58 % (n = 15)
- R-ESHAP	0 % (n = 0)
Non conformes :	
Délai > 2 mois :	
- Rituximab monothérapie	0 % (n = 0)
- R-CVP	20 % (n = 1)
- R2CHOP (Essais prospectif)	22,2 % (n = 2)
- R-Bendamustine	33,3 % (n = 1)
- R-CHOP	42 % (n = 11)
- R-ESHAP	100 % (n = 1)

**Tableau XXX : Délai entre la fin du traitement d'induction et le début du traitement d'entretien pour le groupe 8 cures**

<b>DELAI ENTRE LA FIN DU TRAITEMENT D'INDUCTION ET LE DEBUT DU TRAITEMENT D'ENTRETIEN (8 CURES)</b>	
	<b>CHUN N = 13</b>
Délai moyen (en jours) selon la chimiothérapie administrée lors du dernier traitement d'induction :	
- R-Bendamustine	88
- RFM	153
- R-ESHAP	117
- R-ESHAC	192
Conformes :	
Délai ≤ 3 mois :	
- R-Bendamustine	75 % (n = 6)
- RFM	0 % (n = 0)
- R-ESHAP	0 % (n = 0)
- R-ESHAC	0% (n = 0)
Non conformes :	
Délai > 3 mois :	
- R-Bendamustine	50% (n = 2)
- RFM	100 % (n = 1)
- R-ESHAP	100 % (n = 3)
- R-ESHAC	100% (n = 1)

## 6. Analyse et commentaires

### a. Analyse

#### ➤ Description de la population et indications :

##### ✓ L'âge moyen de la population ayant reçu le rituximab était :

- Pour les patients recevant 12 cures, l'âge moyen est de 61 ans avec 62% d'hommes et 38% de femmes ;
- Pour les patients recevant 8 cures, l'âge moyen est de 65 ans avec 46% d'hommes et 54% de femmes.

##### ✓ Statut du patient à la fin de la collecte de données :

Dans le groupe 12 cures, aucun décès n'est constaté pendant la collecte de données, 69% avaient toujours un traitement en cours avec le rituximab, 24% ont terminé leur traitement et 7% ont vu leur traitement interrompu pendant cette période.

Lorsque le traitement a été interrompu, il l'a été pour 33% en raison d'une progression de la maladie et pour 67% pour d'autres raisons qui ont été une mission professionnelle et un arrêt prématuré de l'essai clinique dans lequel le patient était inclus.

Dans le groupe 8 cures, aucun patient n'est décédé pendant la collecte de données, 54% de patients avaient toujours un traitement en cours avec le rituximab, 31% ont terminé leur traitement et 15% ont vu leur traitement interrompu pendant cette période.

Lorsque le traitement a été interrompu, il l'a été pour 100% en raison d'une progression de la maladie.

#### ➤ Concernant le traitement d'induction précédant le traitement d'entretien :

Pour le groupe 12 cures, les patients ont reçu pour 58 % du R-CHOP en moyenne pendant 129 jours, pour 20 % du R2CHOP en moyenne pendant 150 jours, pour 11 % du R-CVP en moyenne pendant 158 jours, pour 7 % du R-Bendamustine en moyenne pendant 85 jours, pour 2 % du Rituximab en monothérapie en moyenne pendant 25 jours et pour 2 % du R-ESHAP en moyenne pendant 85 jours. Le traitement d'induction comprenait à chaque fois (100%) du rituximab en association avec la chimiothérapie.

Concernant le groupe 8 cures, les patients ont reçu pour 61 % du R-Bendamustine en moyenne pendant 143 jours, pour 23 % du R-ESHAP en moyenne pendant 56 jours, pour 8 % du RFM en moyenne pendant 56 jours, pour 8 % du R-ESHAC en moyenne pendant 69 jours. Le traitement d'induction comprenait à chaque fois (100 %) du rituximab.



➤ Lors de la revue d'utilisation :

✓ Indication :

Dans le groupe 12 cures, 59 patients ont reçu du rituximab en entretien entre le 1<sup>er</sup> août 2012 et le 31 juillet 2013. Seulement 45 dossiers se sont avérés conformes, 14 dossiers se sont avérés non conformes car diagnostiqués par la suite LNH folliculaire transformé en lymphome B diffus à grande cellule CD20+ (1 patient) et lymphome du manteau (13 patients).

Dans le groupe 8 cures, 13 patients ont reçu du rituximab en entretien entre le 1<sup>er</sup> août 2012 et le 31 juillet 2013. Les 13 dossiers se sont avérés conformes quant à l'indication.

✓ Dose :

Que ce soit le groupe 12 ou 8 cures tous les patients ont reçu comme recommandé le rituximab à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup>.

✓ Schéma posologique :

Le schéma posologique comprenant 12 cures de rituximab en entretien pour des patients ayant un LF non précédemment traité et comprenant 8 cures pour les patients ayant un LF en rechute / réfractaire a été respecté à 100%.

✓ Durée d'administration :

Dans le groupe 12 cures, 60% des patients ont reçu le rituximab en perfusion « accélérée » sur 90 minutes et 40% l'ont d'abord reçu sur 4 heures puis sur 90 minutes comme recommandé.

Dans le groupe 8 cures, 69% des patients l'ont reçu sur 90 minutes et 31% sur 4 heures puis 90 minutes.

✓ Durée du traitement :

Dans le groupe 12 cures, au 31 juillet 2013 : les patients avec un traitement en cours avaient en moyenne reçu 7 doses de rituximab pendant 349 jours, alors que les patients avec un statut terminé l'ont reçu pendant en moyenne 629 jours et 100 % des traitements étaient conformes avec une durée ≤ 2 ans. Lorsque le traitement a été interrompu, le nombre moyen de doses reçues a été de 7 pendant 345 jours.

Dans le groupe 8 cures, les patients ayant un traitement en cours l'ont reçu en moyenne pendant 245 jours et ont reçu 4 doses. Les patients avec un statut terminé l'ont reçu pendant 600 jours et tous les

traitements étaient conformes car  $\leq 2$  ans. Pour un traitement interrompu, le nombre moyen de doses a été de 6 pour une durée de 461 jours.

✓ Délai entre la fin du traitement d'induction et le début du traitement d'entretien :

Dans le groupe 12 cures, le délai  $\leq 2$  mois est majoritairement respecté selon le type de chimiothérapie : Rituximab en monothérapie (100%), R-CVP (80%), R2CHOP (78%), R-Bendamustine (67%), R-CHOP (58%), R-ESHAP (0%).

Dans le groupe 8 cures, le délai  $\leq 3$  mois est seulement respecté pour la chimiothérapie R-Bendamustine (75%). Lorsque la chimiothérapie d'induction a été du RFM, R-ESHAP et du R-ESHAC, le délai a été dans 100% des cas  $> 3$  mois.

## b. Discussion

Cette étude avait pour but d'analyser l'utilisation du rituximab (dose, schéma posologique, durée de traitement) au sein du service d'hématologie du CHU de Nancy.

Concernant l'indication, on remarquera que seulement 76% (n = 45) des dossiers sont conformes dans le groupe 12 cures. L'indication reconnue pour l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien par la HAS est le Lymphome Non Hodgkinien folliculaire. Plusieurs dossiers se sont révélés non conformes au critère d'indication, puisque le rituximab était utilisé pour 1 patient ayant un LNH folliculaire transformé en lymphome B diffus à grande cellule CD20+ et pour 13 patients ayant un lymphome du manteau. La sélection des dossiers s'est faite sur la base de « traitement d'entretien », d'où le nombre important de cas de lymphome du manteau retrouvés lors de ma collecte de données. Le rituximab n'a pas l'indication AMM concernant le traitement d'entretien du lymphome du manteau, cependant une étude publiée en 2012 valide son utilisation chez le sujet âgé de plus de 60 ans après chimiothérapie d'induction à base de R-CHOP ou R-FC(80). Ma période de collecte de données étant du 1<sup>er</sup> août 2012 au 31 juillet 2013, les patients âgés avec un lymphome du manteau ont donc reçu le rituximab en entretien suite à cette publication.

Certains patients ayant reçu le rituximab en entretien étaient inclus dans des essais cliniques prospectifs. Ceci étant mentionné lorsque nécessaire dans les résultats. Leurs résultats constituent un biais car le rituximab n'a pas d'AMM avec les chimiothérapies d'induction utilisées dans ces essais prospectifs.

La pratique usuelle au Québec et en France est d'administrer en première intention une chimiothérapie à base de CHOP ou CVP en combinaison avec le rituximab.

Au Québec, l'indication de l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien du lymphome folliculaire a été approuvée par la Régie d'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) en février 2007.

En 2013, suite à la publication de nouvelles études (PRIMA, Van Oers et Martinelli), le PGTM a jugé utile une mise à jour de ses recommandations. Le conseil scientifique du PGTM recommande comme en France une administration aux 2 mois pour les patients ayant un LF non précédemment traité ayant répondu à un traitement d'induction et une administration aux 3 mois pour des patients atteints d'un LF en rechute ou réfractaire et ayant répondu à un traitement d'induction. D'un point de vue scientifique, l'administration aux 2 mois est ressortie favorite en raison de l'absence de littérature claire sur l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien aux 3 mois à la suite d'un traitement de première intention. Il apparaît donc intéressant que des études futures, comparant directement ces deux régimes posologiques, puissent voir le jour.

Cependant, à la suite de l'évaluation pharmacoéconomique, les recommandations finales diffèrent de l'avis scientifique et le PGTM recommande une administration de rituximab aux 3 mois pour les deux indications. En considérant que les organismes Cancer Care Ontario et le British Columbia Cancer Agency recommandent l'utilisation de la posologie aux 3 mois à la suite d'une première intention de traitement.

Au Québec, les patients doivent présenter un statut de performance selon l'ECOG inférieur ou égal à 2 et avoir une espérance de vie d'au moins six mois au début du traitement d'entretien. Cette indication n'est pas mentionnée dans l'avis soumis par la HAS concernant l'utilisation du rituximab en entretien en France.

Aux vu des résultats, le rituximab est bien utilisé (dose, schéma posologique, durée de traitement) lors de son administration en traitement d'entretien d'un lymphome folliculaire, tel que le décrit la littérature médicale(68). Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés par le PGTM.

Une étude récente RESORT (81) a été menée auprès de patients atteints d'un lymphome folliculaire avec une charge tumorale faible avec pour objet l'administration du rituximab en entretien versus un retraitement au moment de la progression. Cette étude a démontré qu'une stratégie de retraitement utilise moins de rituximab tout en assurant un contrôle de la maladie comparable à celle obtenue avec une stratégie de maintenance. Les indications et la posologie d'utilisation du rituximab en maintenance sont donc amenées à évoluer dans les prochaines années avec la publication de nouvelles études.



## CONCLUSION

---

De grandes avancées ont été réalisées dans la thérapeutique et la prise en charge des lymphomes folliculaires. Les options thérapeutiques actuelles permettent une prise en charge adaptée à chaque stade de la maladie et à chaque patient, que ce soit pour une forme asymptomatique avec l'adoption d'une attitude d'attente et d'observation ou pour une forme symptomatique grâce à l'immunochimiothérapie qui permet une augmentation du taux de réponse et de survie. Lors de l'évolution de la maladie, d'autres options thérapeutiques - avec notamment l'arrivée de nouveaux traitements - peuvent être envisagées selon l'âge du patient, ses antécédents thérapeutiques, son état général et l'étendue de la rechute.

En France, depuis 2004, l'ajout du rituximab à la chimiothérapie a permis une amélioration significative de la survie globale chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire à un stade avancé. Puis en 2006, le rituximab a obtenu son AMM en traitement d'entretien pour les patients avec un LF en rechute ou réfractaire et enfin en 2010 pour le LF non précédemment traité.

Santé Canada, en août 2006, a approuvé le rituximab pour le traitement d'entretien des lymphomes folliculaires ayant répondu à un traitement d'induction.

L'analyse des pratiques au CHU de Nancy, basée sur une revue d'utilisation Québécoise, a permis de justifier l'utilisation et le mode d'administration et la posologie du rituximab dans le traitement d'entretien du LF. Au final toutes les administrations de rituximab au sein du service d'hématologie sont faites sous couvert de l'AMM ou dans le cadre d'une étude.

L'impact budgétaire d'un traitement d'entretien par rituximab pour des patients ayant un LF est important pour le CHU, mais s'avère acceptable vu le rapport coût-efficacité, sachant que ce traitement retarde significativement les prochaines récurrences.

Le rituximab présente de nombreux éléments positifs qui soutiennent l'espoir des malades de parvenir à une amélioration conséquente de leur état et encouragent les médecins et les chercheurs à avancer dans la découverte d'une thérapie dans la guérison du lymphome folliculaire mais aux effets bienfaisants déjà réels.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- [1] Monereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, et al. Estimation Nationale de l'incidence des Cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 : hémopathie maligne. 2013. Disponible à : [file:///C:/Documents%20and%20Settings/u556353/Mes%20documents/Downloads/rapport\\_estimation\\_nationale\\_incidence\\_cancers\\_hemopathies\\_malignes.pdf](file:///C:/Documents%20and%20Settings/u556353/Mes%20documents/Downloads/rapport_estimation_nationale_incidence_cancers_hemopathies_malignes.pdf) [Consulté le 22/04/2014]
- [2] Ekstrom-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma a review. *Acta Oncol* 2006. 2006;45(3):258–71. Disponible à : <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/02841860500531682> [Consulté le 11/04/2014]
- [3] Ferman J-P, Amé-Thomas P, Arnulf B, Delfau Larue MH, et al. Mécanismes physiopathologiques des anomalies de la prolifération lymphocytaire, notion de clonalité/prolifération clonale [Internet]. Association des Collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française (ASSIM); 2012. Disponible à : <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-13.3.anomalies-de-la-prolife0301ration-lymphocytaire.pdf> [Consulté le 22/04/2014]
- [4] Lamy T. Avancées dans les Lymphomes Non Hodgkiniens indolents. Les lymphomes folliculaires [Internet]. France lymphome espoir. Disponible à : <http://www.francelymphomespoir.fr/medias/Mundipharma-Les-lymphomes-folliculaires.pdf> [Consulté le 22/04/2014]
- [5] Stevenson FK, Stevenson GT. Follicular lymphoma and the immune system: from pathogenesis to antibody therapy. *Blood*. 2012 Apr 19;119(16):3659–67. Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/119/16/3659.full.pdf> [Consulté le 07/05/2014]
- [6] Rajnai H, Bődör C, Balogh Z, Gagy E, et al. Impact of the reactive microenvironment on the bone marrow involvement of follicular lymphoma. *Histopathology*. 2012 May;60(6B):E66–75. Disponible à : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2559.2012.04187.x/pdf> [Consulté le 12/04/2014]
- [7] Varet B. Lymphomes Non Hodgkiniens. Le livre de l'interne Hématologie. Flammarion. Paris: Flammarion; 2007. p. 579.
- [8] SFH. Référentiel 2009. Lymphome Folliculaire [Internet]. Société Française d'Hématologie; 2009. Disponible à : [http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL\\_SFH\\_2008\\_2009.pdf](http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL_SFH_2008_2009.pdf) [Consulté le 12/04/2014]
- [9] Jegalian AG, Eberle FC, Pack SD, Mirvis M, et al. Follicular lymphoma in situ: clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma. *Blood*. 2011 Sep 15;118(11):2976–84. Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/118/11/2976.full.pdf> [Consulté le 21/05/2014].

- [10] Cong P, Raffeld M, Teruya-Feldstein J, Sorbara L, et al. In situ localization of follicular lymphoma: description and analysis by laser capture microdissection. *Blood*. 2002 May 1;99(9):3376–82.
- Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/99/9/3376.full.pdf> [Consulté le 20/05/2014]
- [11] Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019–32.
- Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/117/19/5019.full.pdf> [Consulté le 20/05/2014]
- [12] Mamessier E, Broussais-Guillaumot F, Chetaille B, Bouabdallah R, et al. Nature and importance of follicular lymphoma precursors. *Haematologica*. 2014 May 1;99(5):802–10. Disponible à : <http://www.haematologica.org/content/99/5/802.full-text.pdf+html> [Consulté le 21/05/2014]
- [13] Schmidt P-M, Cornu P, Anne Angelillo-Scherrer. Bases physiopathologiques en hématologie générale. Un aide mémoire d'hématologie. Le lymphome folliculaire. Service d'hématologie CHUV-Lausanne; 2013.
- Disponible à : [https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB\\_FEB5047B3E5F.P001/REF](https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB_FEB5047B3E5F.P001/REF) [Consulté le 21/05/2014]
- [14] Horn H, Schmelter C, Leich E, Salaverria I, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*. 2011 Sep;96(9):1327–34.
- [15] Saati TA, Galoin S, Roda D, Huynh A, et al. Détection de la maladie résiduelle dans les lymphomes folliculaires par la technique de PCR : intérêt des sondes clono-spécifiques. *Bull Cancer (Paris)*. 1998 Nov 12;85(10):847–54. [Consulté le 21/05/2014]
- [16] Sørensen CD, Jørgensen JM, Nederby L, Hokland P, et al. Common consensus LNA probe for quantitative PCR assays in cancer: Vehicles for minimal residual disease detection in t(11;14) and t(14;18) positive malignant lymphomas. *J Immunol Methods*. 2014 Mar 13. [Consulté le 10/05/2014]
- [17] Ladetto M, Lobetti-Bodoni C, Mantoan B, Ceccarelli M, et al. Persistence of minimal residual disease in bone marrow predicts outcome in follicular lymphomas treated with a rituximab-intensive program. *Blood*. 2013 Nov 28;122(23):3759–66.
- Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/122/23/3759.full.pdf> [Consulté le : 10/05/2014]
- [18] Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):571–8.
- [19] Gallamini A, Borra A. Role of PET in Lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2014 Mar 12. Disponible à : [http://download.springer.com/static/pdf/373/art%253A10.1007%252Fs11864-014-0278-4.pdf?auth66=1410965637\\_63f8fb4e3ec26f8ad463c8fe3e645938&ext=.pdf](http://download.springer.com/static/pdf/373/art%253A10.1007%252Fs11864-014-0278-4.pdf?auth66=1410965637_63f8fb4e3ec26f8ad463c8fe3e645938&ext=.pdf) [Consulté le 10/05/2014]

- [20] Tychyj-Pinel C, Ricard F, Fulham M, Fournier M, et al. PET/CT assessment in follicular lymphoma using standardized criteria: central review in the PRIMA study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Mar;41(3):408–15.
- Disponible à : [http://download.springer.com/static/pdf/918/art%253A10.1007%252Fs00259-013-2441-8.pdf?auth66=1410965845\\_819704894176007ccc009aae3901c166&ext=.pdf](http://download.springer.com/static/pdf/918/art%253A10.1007%252Fs00259-013-2441-8.pdf?auth66=1410965845_819704894176007ccc009aae3901c166&ext=.pdf) [Consulté le 10/05/2014]
- [21] Luminari S, Biasoli I, Versari A, Rattotti S, et al. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014 Feb;25(2):442–7.
- Disponible à : <http://hwmain.jco.ascopubs.org/cgi/reprint/29/23/3194> [Consulté le 20/05/2014]
- [22] Bouché A-S, Lize C, Ranchère-Vince D. Lymphome. ANABIBLE. Laboratoire d'anatomie pathologique [Internet]. CFB de Caen et du CHPC de Cherbourg; 2009.
- Disponible à : <http://anabile.webethan.org/spip.php?article3580> [Consulté le 21/05/2014]
- [23] Salles GA. Clinical features, prognosis and treatment of follicular lymphoma. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;216–25.
- Disponible à : <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2007/1/216.full.pdf+html> [Consulté le 21/05/2014]
- [24] NCCN Guidelines Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. [Internet]. Disponible à : [www.nccn.org](http://www.nccn.org) [Consulté le 26/05/2014]
- [25] Aamot HV, Torlakovic EE, Eide MB, Holte H, et al. Non-Hodgkin lymphoma with t(14;18): clonal evolution patterns and cytogenetic-pathologic-clinical correlations. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007 Jul;133(7):455–70.
- Disponible à : [http://download.springer.com/static/pdf/485/art%253A10.1007%252Fs00432-006-0188-3.pdf?auth66=1411030160\\_938b36b6f07dc08bd404796171b52381&ext=.pdf](http://download.springer.com/static/pdf/485/art%253A10.1007%252Fs00432-006-0188-3.pdf?auth66=1411030160_938b36b6f07dc08bd404796171b52381&ext=.pdf) [Consulté le 26/05/2014]
- [26] O'Shea D, O'Riain C, Taylor C, Waters R, et al. The presence of TP53 mutation at diagnosis of follicular lymphoma identifies a high-risk group of patients with shortened time to disease progression and poorer overall survival. *Blood*. 2008 Oct 15;112(8):3126–9.
- Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/112/8/3126.full.pdf> [Consulté le 26/05/2014]
- [27] Leich E, Ott G, Rosenwald A. Pathology, pathogenesis and molecular genetics of follicular NHL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011 Jun;24(2):95–109. [Consulté le 26/05/2014]
- [28] Eide MB, Liestøl K, Lingjaerde OC, Hystad ME, et al. Genomic alterations reveal potential for higher grade transformation in follicular lymphoma and confirm parallel evolution of tumor cell clones. *Blood*. 2010 Sep 2;116(9):1489–97.
- Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/116/9/1489.full.pdf> [Consulté le 26/05/2014]
- [29] Dave SS, Wright G, Tan B, Rosenwald A, et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med*. 2004 Nov 18;351(21):2159–69. Disponible à : <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa041869> [Consulté le 26/05/2014]



- [30] Carreras J, Lopez-Guillermo A, Fox BC, Colomo L, et al. High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. *Blood*. 2006 Nov 1;108(9):2957–64.
- Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/108/9/2957.full.pdf> [Consulté le 28/05/2014]
- [31] Lee AM, Clear AJ, Calaminici M, Davies AJ, et al. Number of CD4+ cells and location of forkhead box protein P3-positive cells in diagnostic follicular lymphoma tissue microarrays correlates with outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Nov 1;24(31):5052–9.
- Disponible à : <http://jco.ascopubs.org/content/24/31/5052.full.pdf+html> [Consulté le 28/05/2014]
- [32] Glas AM, Kersten MJ, Delahaye LJM, Witteveen AT, et al. Gene expression profiling in follicular lymphoma to assess clinical aggressiveness and to guide the choice of treatment. *Blood*. 2005 Jan 1;105(1):301–7.
- Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/105/1/301.full.pdf> [Consulté le 28/05/2014]
- [33] Wahlin BE, Aggarwal M, Montes-Moreno S, Gonzalez LF, et al. A unifying microenvironment model in follicular lymphoma: outcome is predicted by programmed death-1--positive, regulatory, cytotoxic, and helper T cells and macrophages. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2010 Jan 15;16(2):637–50.
- Disponible à : <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/16/2/637.full.pdf+html> [Consulté le 28/05/2014]
- [34] Wahlin BE, Sander B, Christensson B, Kimby E. CD8+ T-cell content in diagnostic lymph nodes measured by flow cytometry is a predictor of survival in follicular lymphoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007 Jan 15;13(2 Pt 1):388–97.
- Disponible à : <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/13/2/388.full.pdf+html> [Consulté le 28/05/2014]
- [35] Clear AJ, Lee AM, Calaminici M, Ramsay AG, et al. Increased angiogenic sprouting in poor prognosis FL is associated with elevated numbers of CD163+ macrophages within the immediate sprouting microenvironment. *Blood*. 2010 Jun 17;115(24):5053–6.
- Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/115/24/5053.full.pdf> [Consulté le 28/05/2014]
- [36] Michels J, Foria V, Mead B, Jackson G, et al. Immunohistochemical analysis of the antiapoptotic Mcl-1 and Bcl-2 proteins in follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2006 Mar;132(6):743–6.
- Disponible à : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2005.05954.x/pdf> [Consulté le 28/05/2014]
- [37] Zhao W-L, Daneshpouy ME, Mounier N, Brière J, et al. Prognostic significance of bcl-xL gene expression and apoptotic cell counts in follicular lymphoma. *Blood*. 2004 Jan 15;103(2):695–7.
- Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/103/2/695.full.pdf> [Consulté le 30/05/2014]

[38] Li Y, Nagai H, Ohno T, Yuge M, et al. Aberrant DNA methylation of p57(KIP2) gene in the promoter region in lymphoid malignancies of B-cell phenotype. *Blood*. 2002 Oct 1;100(7):2572–7.

Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/100/7/2572.full.pdf> [Consulté le 30/05/2014]

[39] Rossi D, Capello D, Gloghini A, Franceschetti S, et al. Aberrant promoter methylation of multiple genes throughout the clinico-pathologic spectrum of B-cell neoplasia. *Haematologica*. 2004 Feb;89(2):154–64.

Disponible à : <http://www.haematologica.org/content/89/2/154.full-text.pdf+html> [Consulté le 30/05/2014]

[40] Giachelia M, Bozzoli V, D'Alò F, Tisi MC, et al. Quantification of DAPK1 Promoter Methylation in Bone Marrow and Peripheral Blood as a Follicular Lymphoma Biomarker. *J Mol Diagn JMD*. 2014 May 9.

Disponible à : <http://www.sciencedirect.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/science/article/pii/S1525157814000701> [Consulté le 30/05/2014]

[41] Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Aug 16;362(9383):516–22. [Consulté le 30/05/2014]

[42] Ghilmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2013 Mar;24(3):561–76.

Disponible à : <http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/3/561.full.pdf+html> [Consulté le 30/05/2014]

[43] Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):424–35. [Consulté le 30/05/2014]

[44] Haas RLM, Poortmans P, de Jong D, Aleman BMP, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Jul 1;21(13):2474–80.

Disponible à : <http://jco.ascopubs.org/content/21/13/2474.full.pdf+html> [Consulté le 30/05/2014]

[45] Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, Smith P, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):457–63. [Consulté le 30/05/2014]

[46] Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8447–52.

Disponible à : <http://jco.ascopubs.org/content/23/33/8447.full.pdf+html> [Consulté le 30/05/2014]

- [47] Freedman A. Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2014 Apr;89(4):429–36. Disponible à : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.23674/pdf> [Consulté le 03/06/2014]
- [48] Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 1;26(28):4579–86.  
Disponible à : <http://jco.ascopubs.org/content/26/28/4579.full.pdf+html> [Consulté le 03/06/2014]
- [49] Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2005 Dec 1;106(12):3725–32.  
Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/106/12/3725.full.pdf> [Consulté le 03/06/2014]
- [50] Herold M, Haas A, Srock S, Nesper S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol.* 2007 May 20;25(15):1986–92. Disponible à : <http://jco.ascopubs.org/content/25/15/1986.full.pdf+html> [Consulté le 03/06/2014]
- [51] Salles G, Mounier N, de Guibert S. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood.* 2008 Dec 15;112(13):4824–31. Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/112/13/4824.long> [Consulté le 03/06/2014]
- [52] Salles G, Ghesquières H. Current and future management of follicular lymphoma. *Int J Hematol.* 2012 Nov;96(5):544–51. Disponible à : [http://download.springer.com/static/pdf/426/art%253A10.1007%252Fs12185-012-1202-y.pdf?auth66=1411053667\\_a373db575239e927c420ead5c0f46fad&ext=.pdf](http://download.springer.com/static/pdf/426/art%253A10.1007%252Fs12185-012-1202-y.pdf?auth66=1411053667_a373db575239e927c420ead5c0f46fad&ext=.pdf) [Consulté le 03/06/2014]
- [53] Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A. Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 10;30(35):4317–22. Disponible à : <http://jco.ascopubs.org/content/30/35/4317.full.pdf+html> [Consulté le 03/06/2014]
- [54] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013 Apr 6;381(9873):1203–10. [Consulté le 06/01/2014]
- [55] Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K. Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 20;29(30):3990–8. Disponible à : <http://jco.ascopubs.org/content/29/30/3990.full.pdf+html> [Consulté le 03/06/2014]

- [56] Colombat P. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood*. 2001 Jan 1;97(1):101–6. Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/97/1/101.full.pdf> [Consulté le 03/06/2014]
- [57] Martinelli G, Schmitz S-FH, Utiger U, Cerny T, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Oct 10;28(29):4480–4. Disponible à : <http://jco.ascopubs.org/content/28/29/4480.full.pdf+html> [Consulté le 03/06/2014]
- [58] Bodet-Milin C, Oudoux A, Kraeber-Bodéré F. La radio-immunothérapie. *Médecine Nucl*. 2009 Mar;33(3):148–51. [Consulté le 03/06/2014]
- [59] Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, Lindén O, et al. (90)Yttrium-ibritumomab-tiuxetan as first-line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up data from an international multicenter phase II clinical trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jan 20;31(3):308–13. Disponible à : <http://jco.ascopubs.org/content/31/3/308.full.pdf+html> [Consulté le 09/06/2014]
- [60] Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Botto B, et al. 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31(16):1977–83. Disponible à : <http://jco.ascopubs.org/content/31/16/1977.full.pdf+html> [Consulté le 09/06/2014]
- [61] Roche. Résumé des caractéristiques du produit. Mabthera (Rituximab) [Internet]. Agence européenne des médicaments; 2014.  
  
Disponible à : [http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche\\_fr/doc/Produits/Mabthera/2014-04-25Mabthera500mg\\_inj.pdf](http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/Produits/Mabthera/2014-04-25Mabthera500mg_inj.pdf) [Consulté le 18/06/2014]
- [62] Maloney DG. Anti-CD20 Antibody Therapy for B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*. 2012;366(21):2008–16.  
  
Disponible à : <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMct1114348> [Consulté le 18/06/2014]
- [63] Boross P, HW Leusen J. Mechanisms of action of cd20 antibodies. *Am J Cancer Res*. 2012;2(6):676–90.  
  
Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3512181/pdf/ajcr0002-0676.pdf> [Consulté le 18/06/2014]
- [64] Rezvani A, Maloney D. Rituximab resistance. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011 Jun;24(2):203–16. [Consulté le 18/06/2014]
- [65] Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42–51. [Consulté le 18/06/2014]
- [66] Takei K, Yamazaki T, Sawada U, Ishizuka H, et al. Analysis of changes in CD20, CD55, and CD59 expression on established rituximab-resistant B-lymphoma cell lines. *Leuk Res*. 2006 May;30(5):625–31. [Consulté le 18/06/2014]

- [67] Golay J, Lazzari M, Facchinetti V, Bernasconi S, et al. CD20 levels determine the in vitro susceptibility to rituximab and complement of B-cell chronic lymphocytic leukemia: further regulation by CD55 and CD59. *Blood*. 2001 Dec 1;98(12):3383–9. Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/98/12/3383.full.pdf> [Consulté le 18/06/2014]
- [68] Jazirehi AR, Vega MI, Bonavida B. Development of rituximab-resistant lymphoma clones with altered cell signaling and cross-resistance to chemotherapy. *Cancer Res*. 2007 Feb 1;67(3):1270–81. Disponible à : <http://cancerres.aacrjournals.org/content/67/3/1270.full.pdf+html> [Consulté le 18/06/2014]
- [69] HAS. Rituximab commission de la transparence avis 18 juillet 2012. HAS; 2012.. Disponible à : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-08/mabthera\\_18072012\\_avis\\_ct\\_12242.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-08/mabthera_18072012_avis_ct_12242.pdf) [Consulté le 18/06/2014]
- [70] Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, Scullin DC, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Oct 15;20(20):4261–7. Disponible à : [jco.ascopubs.org/content/20/20/4261](http://jco.ascopubs.org/content/20/20/4261).lo [Consulté le 18/06/2014]
- [71] Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Feb 20;23(6):1088–95. Disponible à : <http://jco.ascopubs.org/content/23/6/1088.full.pdf+html> [Consulté le 18/06/2014]
- [72] Ghielmini M, Schmitz S-FH, Cogliatti SB, Pichert G, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*. 2004 Jun 15;103(12):4416–23. Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/103/12/4416.full.pdf> [Consulté le 18/06/2014]
- [73] Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck H-P, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*. 2006 Dec 15;108(13):4003–8. Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/108/13/4003.full.pdf> [Consulté le 18/06/2014]
- [74] Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3295–301. Disponible à : <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/108/10/3295.full.pdf> [Consulté le 18/06/2014]
- [75] Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1607–14. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2668968/pdf/zlj1607.pdf> [Consulté le 23/06/2014]

- [76] Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Blundell M, et al. Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma : a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):403–13. Disponible à : [http://download.springer.com/static/pdf/978/art%253A10.1007%252Fs40273-013-0043-8.pdf?auth66=1411056580\\_9f044954286e4868aec5c00974de9682&ext=.pdf](http://download.springer.com/static/pdf/978/art%253A10.1007%252Fs40273-013-0043-8.pdf?auth66=1411056580_9f044954286e4868aec5c00974de9682&ext=.pdf) [Consulté le 23/06/2014]
- [77] Blommestein HM, Issa DE, Pompen M, Ten Hoor G, et al. Cost-effectiveness of rituximab as maintenance treatment for relapsed follicular lymphoma: results of a population-based study. *Eur J Haematol*. 2014 May;92(5):398–406. Disponible à : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.12264/pdf> [Consulté le 23/06/2014]
- [78] Salar A, Avivi I, Bittner B, Bouabdallah R, et al. Comparison of Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Rituximab As Maintenance Treatment for Follicular Lymphoma: Results From a Two-Stage, Phase IB Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Jun 10;32(17):1782–91. Disponible à : <http://jco.ascopubs.org/content/32/17/1782.full.pdf+html> [Consulté le 23/06/2014]
- [79] Davies A, Merli F, Mihaljevic B, Siritanaratkul N, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014 Mar;15(3):343–52. [Consulté le 23/06/2014]
- [80] PGTM (Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments). Rituximab (Rituxan(R)) pour le traitement d'entretien des lymphomes folliculaires. PGTM; 2007. Disponible à : [http://pgtm.org/documentation/FSW/Rituximab\\_RUM\\_PGTM\\_rapp\\_final\\_20100315.pdf](http://pgtm.org/documentation/FSW/Rituximab_RUM_PGTM_rapp_final_20100315.pdf) [Consulté le 23/06/2014]
- [81] Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):520–31.
- [82] Kahl BS, Hong F, Williams ME, Gascoyne RD, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Oct 1; 32(28):3096–102. Disponible à : <http://jco.ascopubs.org/content/32/28/3096.full.pdf+html> [Consulté le 05/09/2014]

# ANNEXE 1 : Formulaire de collecte de données

PGTM – Utilisation du rituximab II

## ANNEXE 3. FORMULAIRE DE COLLECTE DE DONNÉES

No d'étude [ ]-[ ]

M/F [ ] Poids \_\_\_\_ kg Taille \_\_\_\_ cm

Âge au 31 mars 2009 (ans): [ + ] Date du décès (AAAA/MM/JJ) [ / / ]



**Le rituximab a été utilisé pour l'indication suivante** (entre le 1<sup>er</sup> avril 2008 et le 31 mars 2009)

(indiquer le no correspondant à l'indication, une indication par formulaire) [ ]

- (1) LNH Folliculaire type B (2) LNH diffus à larges cellules (3) LNH folliculaire transformé  
(4) Lymphome du M.A.L.T. (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) (5) « Marginal zone lymphoma »  
(6) Lymphome lymphoplasmocytoïde (7) Lymphome du manteau (8) Lymphome de Burkitt  
(9) Lymphome associé au VIH (10) Lymphome cérébral  
(11) LNH autre (préciser SVP) : \_\_\_\_\_  
(12) Leucémie lymphoïde chronique (13) Leucémie prélymphocitaire (14) Leucémie myéloïde chronique  
(15) Purpura thrombocytopénique idiopath. (PTI) (y compris les auto-immunes, PTAI)  
(16) SMD (syndrome myélodysplasique)  
(17) Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (18) Problème auto-immuns post-greffe de moelle osseuse  
(19) Maladie du greffon (Graft vs Host disease, GVHD)  
(20) Myasthénie grave (21) Granulomatose de Wegener  
(22) Arthrite rhumatoïde (23) Traitement du lupus ou de ses complications (24) Macroglobulinémie de Waldenstrom  
(25) Anémie hémolytique (26) Maladie des agglutinines froides / gammopathie (27) Déficit en facteur VIII  
(28) Non disponible  
(29) Autre, (préciser SVP) : \_\_\_\_\_

**Concernant l'utilisation du rituximab au 2009/03/31 :** [ ]

- (1) Traitement en cours (2) Traitement terminé  
(3) Décès (4) Traitement interrompu  
(5) Non disponible / NSP

**Si le traitement avec le rituximab a été interrompu, la raison est :** [ ]

- (1) Progression de la maladie (2) Retrait du patient  
(3) Traitement non efficace (4) Non disponible / NSP  
(5) Effets indésirables,

préciser : \_\_\_\_\_

(6) Autre; préciser : \_\_\_\_\_



**INDICATIONS 1-11 SVP Passer au verso de la feuille**



**Utilisation du rituximab dans les indications 15-29**

Première dose de rituximab [ / / ] Dernière dose de rituximab connue [ / / ]

Dose utilisée (première dose administrée) [ ] mg

Le patient a reçu (du début du traitement dans l'indication étudiée au 31 mars 2009) [ ] doses (nombre de doses)

**Pour les indications 15-29 SVP remplir la feuille de suivi (résultats/efficacité)**



**HISTORIQUE DE TRAITEMENT Indications 1 à 11**

Le patient a reçu (reçoit) un(e) (cocher tout ce qui s'applique pour tous les traitements reçus par le patient dans l'indication sélectionnée au recto (y compris les traitements avant le 1<sup>er</sup> avril 2008))

SVP indiquer si le rituximab faisait partie de cette ligne de traitement « O/N (?) »

Traitement de 1 <sup>ère</sup> intention (induction)	[ ]	avec rituximab	[ ]
Traitement de 2 <sup>ème</sup> intention (récidive ou réfractaire)	[ ]	avec rituximab	[ ]
Traitement de 3 <sup>ème</sup> intention (récidive ou réfractaire)	[ ]	avec rituximab	[ ]
Traitement de 4 <sup>ème</sup> , 5 <sup>ème</sup> intention (plus de 3 traitements)	[ ]	avec rituximab	[ ]
Traitement avec l'ibrutumomab (Zevalin <sup>®</sup> ) ou le tositumomab (Bexxar <sup>®</sup> )	[ ]		[ ]
Traitement d'entretien	[ ]	avec rituximab	[ ]
Traitement <u>après</u> entretien (i.e. récidive après traitement d'entretien)	[ ]	avec rituximab	[ ]
Ne s'applique pas	[ ]		[ ]

Si le patient a reçu/reçoit le rituximab en traitement d'entretien, compléter les sections qui suivent sinon le questionnaire est terminé.

**Traitement d'induction précédant le traitement d'entretien**

Date début du dernier traitement d'induction (AAAA/MM/JJ) [ \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ]

Date dernière dose connue du traitement d'induction (AAAA/MM/JJ) [ \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ]

Le dernier traitement d'induction (avant le traitement d'entretien) incluait le rituximab O/N ? [ ]

Chimio administrée lors du dernier traitement d'induction [ ]

- (1) CHOP (2) CVP (3) Fludarabine IV monothérapie  
 (4) Fludarabine po monothérapie (5) Fludarabine – cyclophosphamide (6) FND  
 (7) Autre, Préciser :

**TRAITEMENT D'ENTRETIEN**

Le traitement d'entretien a été initié après (selon note au dossier) : [ ]

- (1) Une récidive de la maladie (2) Pcq maladie réfractaire (3) ni récidive ni réfractaire, en suivi de l'induction  
 (4) Comme premier traitement de la maladie (5) Raison non disponible / NSP

**En traitement d'entretien**

Première dose de rituximab administrée [ \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ]

Dernière dose de rituximab administrée (au + tard le 31 mars 2009) [ \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ]

Nombre de doses administrées en traitement d'entretien au 31 mars 2009 [ ]

**RÉGIME UTILISÉ**

Le patient reçoit le rituximab [ ] (1) en monothérapie (2) et de la chimiothérapie en concomitance

Dose de rituximab : [ ] (1) Dose 375 mg/m<sup>2</sup> (2) 500 mg/m<sup>2</sup> (3) Autre dose

Fréquence d'administration prévue du rituximab [ ]

- (1) 4 doses 1 fois par semaine aux 6 mois (2) 1 dose aux 2 mois (3) 1 dose aux 3 mois (4) autre

Temps d'administration du rituximab: les doses ont été administrées : [ ]

- (1) à 50-100 mg/h puis augmentation q 30minutes ad 400mg/h (toutes les doses)  
 (2) En perfusion « accélérée » i.e. en 90minutes (toutes les doses)  
 (3) (1) puis (2)

**Addendum :**

Les questions suivantes ont été ajoutées au formulaire :

Pour les patients avec diagnostic de (12) Leucémie lymphoïde chronique

Documenter :

- si le rituximab est administré en monothérapie
- la fréquence d'administration
- la date de la première dose et de la dernière dose
- le nombre de doses reçues
- le statut du patient à la fin de la collecte des données



## Annexe II : Fichier Excel de collecte de données

AN1										6	Temps d'administration
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
1	No d'étude	M/F	Poids	Taille cm	Age au 11 juillet 2011	Date de décès	Indication	Utilisation du Rituximab au 31/07/2011	Si interférence	Raison	
2	12-3	M	77	178	52,8		1		1		
3	12-4	F	73	169	89		1		1		
4	12-5	M	88	173	81,10		1		1		
7	12-8	M	90	182	74,9		1		1		
12	12-17	F	45	164	86,3		1		1		
15	12-18	F	65	162	75,8		1		1		
14	12-20	F	70	172	54,6		1		1		
15	12-21	F	73	155	73,10		1		2		
17	12-23	M	81	170	44,6		1		1		
23	12-33	F	93	174	56		1		1		
24	12-36	M	59	160	67,2		1		1		
25	12-37	M		175	55,11		1		1		
26	12-38	F	37	167	48,5		1		1		
28	12-40	F	69	168	74		1		1		
29	12-41	F	95	168	60,7		1		1		
30	12-42	M	94	178	60,2		1		1		
31	12-43	M	90	175	83		1		1		
32	12-44	M	68	170	50,8		1		1		
34	12-47	F	90	169	43,11		1		1		
35	12-49	M	83	180	41,5		1		1		
36	12-50	F	98	181	72,3		1		2		
38	12-52	M	75	170	62,1		1		1		
40	12-54	M	62	182	61,4		1		1		
41	12-55	M	67	163	67,8		1		1		
43	12-57	M	92	188	88,3		1		1		
44	12-58	M	70	170	81		1		2		

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Lundi 27 octobre 2014

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>Présenté par : Margaux Vallée</p> <p><u>Sujet</u> : Le Rituximab dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire : analyse des pratiques au CHU de Nancy basée sur une revue d'utilisation Québécoise</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme. Faivre, Professeur, pharmacien          Directeur : Mme Faivre, Professeur, pharmacien          Co-directeur : Mme Marcotte, Pharmacien          Juges : Mr Bologna, Médecin          Mme Vigneron, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 26/09/2014</p> <p>Le Président du Jury    Directeur de Thèse    Co-directeur de thèse</p> <p align="center">B. FAIVRE                      B. FAIVRE                      Nathalie Marcotte Mme.                              Mme.                              Mme.</p> <p align="center"><i>[Signature]</i>                      <i>[Signature]</i>                      <i>[Signature]</i></p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 26.09.2014</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   <b>Francine PAULUS</b>   </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 2 OCT. 2014</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">           Pour le Président et par délégation          Le Vice-Président  <b>Martial DELIGNON</b>    <b>Pierre MUTZENHARDT</b> </p> <p align="center">N° d'enregistrement : 6679</p>

N° d'identification : 6679

**TITRE :**

**Le Rituximab dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire : analyse des pratiques au CHU de Nancy basée sur une revue d'utilisation Québécoise**

**Thèse soutenue le 27 octobre 2014**

**Par Margaux Vallée**

**RESUME :**

L'arrivée du rituximab dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire a permis une amélioration significative de la survie sans progression et a retardé les prochaines récives.

Depuis 2004, avec l'utilisation du rituximab en association à une chimiothérapie les recommandations ont évolué. Le rituximab est depuis 2006 autorisé en traitement d'entretien du lymphome folliculaire, d'abord pour les patients en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie, puis en 2010, pour les patients non précédemment traités ayant répondu à un traitement d'induction.

Nous avons réalisé une analyse descriptive de l'utilisation du rituximab dans le traitement d'entretien du lymphome non hodgkinien de type B chez l'adulte au CHU de Nancy sur le modèle du Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments au Québec (PGTM). La collecte de données a eu lieu entre le 31 juillet 2012 et le 1<sup>er</sup> août 2013.

Nous en avons conclu que le rituximab est correctement utilisé (dose, schéma posologique et durée du traitement). Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés par le PGTM.

L'impact économique du rituximab en traitement d'entretien n'est pas négligeable. Il a pu être évalué par son rendement coût-efficacité grâce à plusieurs études.

**MOTS CLES :** Rituximab – Entretien – Pharmaco-économie – Québec – France – Lymphome Folliculaire

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Béatrice Faivre	Biologie cellulaire, Hématologie	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

1–Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle