Le rituximab : revue de son utilisation au sein des cinq Centres Hospitaliers Universitaires du Québec, protocole du programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)

Emmanuelle Surga

▶ **To cite this version:**

Emmanuelle Surga. Le rituximab : revue de son utilisation au sein des cinq Centres Hospitaliers Universitaires du Québec, protocole du programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM). Sciences pharmaceutiques. 2011. hal-01738962

HAL Id: hal-01738962

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738962

Submitted on 20 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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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-theses-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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2011

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 Juin 2011

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

LE RITUXIMAB : REVUE DE SON UTILISATION AU SEIN DES CINQ CENTRES HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DU QUEBEC, PROTOCOLE DU PROGRAMME DE GESTION THERAPEUTIQUE DES MEDICAMENTS (PGTM)

par **Emmanuelle SURGA**
née le 18 décembre 1985 à Marcq-en-Baroeul (59)

Membres du Jury

Directeur:	Mme Nathalie MARCOTTE,	Pharmacien, CHUQ-Hôtel-Dieu Québec
Président :	Mr Jean-Louis MERLIN,	Professeur, Biologie cellulaire, Oncologie, Faculté de Pharmacie Nancy, CHU Nancy
Juges :	Mme Béatrice DEMORÉ,	MCU, Pharmacien hospitalier, Faculté de Pharmacie Nancy, CHU Nancy
	Mr Pierre FEUGIER,	Médecin, Hématologie clinique, Professeur, Faculté de Médecine Nancy, CHU Nancy
	Mr Jean VIGNERON,	Pharmacien hospitalier, CHU Nancy

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Mobilité ERASMUS et Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement : Pharmaceutique Hospitalier	Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE
Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES
Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE
Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER ..... Pharmacie clinique
Alain BAGREL..... Biochimie
Jean-Claude BLOCK ..... Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ..... Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE ..... Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL..... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER ..... Microbiologie environnementale
Max HENRY ..... Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU ..... Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE ..... Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD..... Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR ..... Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER ..... Biochimie
Pierre LEROY ..... Chimie physique générale
Philippe MAINCENT ..... Pharmacie galénique
Alain MARSURA ..... Chimie thérapeutique
Patrick MENU ..... Physiologie
Jean-Louis MERLIN ..... Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS ..... Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN ..... Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON..... Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS ..... Parasitologie
Mariette BEAUD ..... Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT ..... Communication et santé
Isabelle BERTRAND ..... Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN ..... Chimie thérapeutique
François BONNEAUX ..... Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER..... Chimie Physique
Cédric BOURA ..... Physiologie
Igor CLAROT ..... Chimie analytique
Joël COULON ..... Biochimie
Sébastien DADE ..... Bio-informatique
Dominique DECOLIN ..... Chimie analytique
Roudayna DIAB..... Nanotechnologies pharmaceutiques
Béatrice DEMORE ..... Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU ..... Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY ..... Chimie thérapeutique
François DUPUIS ..... Pharmacologie
Raphaël DUVAL ..... Microbiologie clinique

Béatrice FAIVRE .....Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ .....Biophysique-acoustique
Luc FERRARI .....Toxicologie
Caroline GAUCHER DI STASIO .....Expertise biopharmacologique
Stéphane GIBAUD .....Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT .....Chimie organique
Frédéric JORAND .....Santé et environnement
Olivier JOUBERT.....Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ .....Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT .....Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI .....Hématologie biologique
Christophe MERLIN .....Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU .....Pharmacognosie
Maxime MOURER.....Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS .....Informatique
Christine PERDICAKIS .....Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO .....Pharmacologie
Virginie PICHON .....Biophysique
Anne SAPIN.....Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER .....Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY .....Santé publique
Gabriel TROCKLE .....Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER .....Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU .....Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI .....Pharmacie galénique

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Marie SOCHA .....Pharmacie clinique
Julien PERRIN .....Hématologie

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER .....Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD .....Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET ..... Directeur

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

A notre Directeur de thèse,

Madame Nathalie MARCOTTE,

Pharmacien au CHUQ-Hôtel-Dieu de Québec.

Vous m'avez fait un très grand honneur en acceptant la direction de cette thèse. Pour vos conseils, votre écoute et votre disponibilité recevez le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon plus grand respect. Je tiens également à vous remercier pour votre accueil chaleureux à Québec, pour votre sympathie et de la confiance que vous m'avez accordée en me confiant une partie de cette étude, pour cela recevez ma profonde gratitude.

A notre Président du jury,

Monsieur Jean-Louis MERLIN

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Laboratoire de Biologie Cellulaire Oncologique.

Je tiens à vous remercier pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant la présidence de cette thèse. Veuillez accepter mes sincères remerciements et soyez assuré de ma profonde gratitude.

A nos membres du jury

Madame Béatrice DEMORÉ,

Pharmacien hospitalier, CHU de Nancy

Maître de conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy

Je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail et vos conseils avisés qui m'ont aidé à débuter cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Monsieur Pierre FEUGIER,

Chef du service d'hématologie, CHU de Nancy

Professeur, Faculté de Médecine

Je suis particulièrement honorée de votre présence dans le jury de cette thèse. Je tiens à vous remercier pour votre accueil au sein de votre service et d'avoir accepter que je puisse y effectuer une étude comparable à celle du Québec. Veuillez acceptez ma profond reconnaissance et mon plus grand respect.

Monsieur Jean VIGNERON,

Pharmacien hospitalier, CHU de Nancy

Veuillez recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail. Je tiens à vous adresser ma profonde gratitude pour votre aide et votre disponibilité dans l'élaboration de l'étude effectuée au CHU de Nancy.

A ma parents,

Je ne vous remercierez jamais assez pour ce que vous avez fait pour moi depuis toujours. Vous m'avez fait confiance et permis de faire des études supérieures, pour cela j'espère ne jamais vous décevoir. Merci pour votre soutien, je vous suis extrêmement reconnaissante de m'avoir permis d'accomplir mes projets jusqu'à présent. Puisse ce travail être le témoignage de ma reconnaissance et de l'amour que je vous porte.

A ma sœur, Audrey,

Avec tout l'amour que je porte pour ma sœur unique.

Merci pour ton soutien depuis toujours.

A toute ma famille, grands-parents, oncles, tantes, cousins et cousines,

Pour tous les moments de joie malgré la distance qui nous sépare.

A mes amis Mélina, Kristell, Mao, Zack, Anna,

Merci pour votre soutien sans faille durant toutes ces années et tous les moments de joie que nous avons pu passer et ceux à venir. Merci pour tout ce que vous m'apporté. Soyez assurés de toute mon affection.

A mon groupe, Anna, Marianne, Alex, Tony,

Pour votre soutien, votre bonne humeur et tous les bons moments que nous partageons. Soyez assurés de toute mon affection.

A tous mes autres amis,

Pour votre bonne humeur et la joie que vous m'apportez.

A Fany,

Pour ta grande gentillesse, ton accueil chaleureux et ton soutien durant ces trois mois au Québec. En espérant te revoir bientôt, sois assurée de ma profonde gratitude.

A mes collègues de travail et Mr Laurent,

Pour votre accueil à la pharmacie, votre gentillesse et votre bonne humeur.

A Marie-Claude Michel,

Pour votre accueil chaleureux au Québec et votre sympathie. Veuillez acceptez ma sincère reconnaissance.

A tous ceux que j'ai oublié de citer ici,

Qu'il puisse me pardonner.

TABLES DES MATIERES

Liste des figures p5

Liste des tableaux p6

Liste des abréviations p7

INTRODUCTION p10

I. LE RITUXIMAB : GENERALITES p12

1. Structure p13

2. Production p14

3. Le CD20 : molécule cible p18

3.1. Structure p18

3.2. Rôle du CD20 ..... p20

4. Mécanismes d'action p22

4.1. ADCC p22

4.2. CDC p28

4.3. Apoptose p36

5. Résistance au rituximab p39

6. Propriétés pharmacologiques p43

7. Posologie et mode d'administration p44

8. Propriétés pharmacocinétiques p45

9. Effets indésirables p46

9.1. Effets indésirables liés à la perfusion p46

9.2. Syndrome de lyse tumorale p47

9.3. Syndrome de relargage des cytokines p47

9.4. Neutropénies p48

9.5. Réactions anaphylactoïdes p49

9.6. Manifestations cardiovasculaires p49

9.7. Infections p49

9.8. Autres effets indésirables p50

10. Contre-indications p50

11. Précautions d'emploi p51

II. **LES MULTIPLES UTILISATIONS DU RITUXIMAB** p53

1. Les lymphomes non hodgkiniens p55

1.1. Définition p55

1.2. Epidémiologie p57

1.3. Etiologie p57

1.4. Classification p57

1.5. Signes cliniques et diagnostic p59

1.6. Les lymphomes indolents p60

1.6.1. Le lymphome folliculaire p60

a) Définition et épidémiologie p60

b) Aspects immunologiques et cytogénétiques ... p61

c) Aspects cliniques p62

d) Index pronostique p63

e) Transformation histologique p64

f) Traitement p65

1.6.2. Les lymphomes de la zone marginale p70

1.6.3. Le lymphome lymphocytaire ou lymphocytique p72

1.6.4. Le lymphome lymhoplasmocytaire p73

1.7. Les Lymphome agressifs p73

1.7.1. Le lymphome B diffus à grandes cellules p73

a) *Définition et épidémiologie* p73

b) *Aspects immunologiques et cytogénétiques* p74

c) *Aspects cliniques* p74

d) Index pronostique p74

e) *Traitements conventionnels* p75

1.7.2. Le Lymphome du manteau p77

a) *Pronostic* p77

b) *Traitement* p78

1.7.3. Le lymphome de Burkitt p79

a) *Aspects cliniques* p79

b) *Facteurs pronostiques* p79

c) *Traitement* p81

1.8. La leucémie lymphoïde chronique B p83

1.8.1. Définition et épidémiologie p83

1.8.2. Diagnostic p83

1.8.3. Facteurs pronostics p84

1.8.4. Le syndrome de Richter p86

1.8.5. Place du rituximab dans l'arsenal thérapeutique p87

2. Place du rituximab dans les maladies auto-immunes p88

2.1. *L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI)* p89

2.2. *Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI)* p91

2.3. *La polyarthrite rhumatoïde* p93

2.3.1. Définition et épidémiologie p93

2.3.2. Signes cliniques p94

2.3.3. Prise en charge de la PR p96

2.3.4. Le rituximab : un avenir pour la sclérose en plaques ? p100

III. REVUE DE L'UTILISATION DU RITUXIMAB : PROTOCOLE PGTM 2009 ..... p101

1. Présentation de l'étude p102

1.1. Objectifs p102

1.2. Matériel et méthode p103

2. Résultats p103

2.1. Description de la population adulte p103

2.2. Analyse des indications du rituximab chez l'adulte p104

2.3. Utilisation du rituximab dans les LNH chez l'adulte p107

2.4. Utilisation du rituximab en pédiatrie p109

2.5. Utilisation du rituximab en traitement d'entretien . p110

3. Discussion p115

3.1. Description de la population adulte et indications p116

3.2. Utilisation en pédiatrie p117

3.3. Le rituximab en traitement d'entretien p117

3.3.1. Analyse qualitative au Québec et en France .. p117

3.3.2. Efficacité du rituximab en traitement d'entretien p119

3.3.3. Coût du traitement d'entretien p125

4. Conclusion p125

CONCLUSION p126

BIBLIOGRAPHIE p128

ANNEXES p148

Liste des figures

Figure 1. **Structure d'une immunoglobuline G kappa** p14

Figure 2. **Technique des hybridomes** p17

Figure 3. **Structure de l'antigène CD20**..... p20

Figure 4. **Structure des différents récepteurs FcγR**..... p24

Figure 5. **Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)**..... p27

Figure 6. **Les voies du complément**..... p30

Figure 7. **Cytotoxicité cellulaire dépendante du complément (CDC)**..... p35

Figure 8. **Voies d'activation de l'apoptose** p39

Figure 9. **Structure du récepteur FcγRIII lié à la portion Fc de l'IgG1** p41

Figure 10. **Translocation t (14 ; 18) (q32 ; q21)** p62

Figure 11. **Répartition des indications dans les lymphomes et la LLC** p105

Figure 12. **Diagnostic du patient atteint d'un lymphome lors du début du traitement d'entretien (N=232)** p111

Liste des tableaux

Tableau 1. Stades d'Ann Arbor p58

Tableau 2. Prédiction de la survie des patients avec un lymphome folliculaire selon l'index de FLIPI p64

Tableau 3. Rituximab plus chimiothérapie en première ligne de traitement des lymphomes folliculaires de stade avancé p69

Tableau 4. Index pronostique international des lymphomes agressifs p75

Tableau 5. Classification des lymphomes de Burkitt d'après Murphy p80

Tableau 6. Classification des lymphomes de Burkitt du National Cancer Institute (NCI) p81

Tableau 7. Classification de RAI p85

Tableau 8. Classification de Binet p86

Tableau 9. Répartition des indications autres que les LNH et la LLC p106

Tableau 10. Répartition selon le nombre de patients des traitements reçus avec rituximab pour les LNH p108

Tableau 11. Répartition des indications du rituximab en pédiatrie p109

Tableau 12. Description de la chimiothérapie (des patients atteints d'un lymphome) ayant précédé le traitement d'entretien p112

Tableau 13. Conformité de l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien selon les critères d'utilisation p114

Tableau 14. Le rituximab en traitement d'entretien des lymphomes folliculaires après une chimiothérapie d'induction avec ou sans rituximab p122

Tableau 15. Le rituximab en traitement d'entretien des lymphomes folliculaires après un traitement d'induction avec rituximab seul p124

Liste des abréviations

Ac: anticorps

ACR: Amercian College of Rheumatology

ACVBP : Adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone

ADCC: Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity

ADN: Acide désoxyribonucléique

Ag : Antigène

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BCR: B-cell receptor

CDC: Complement-Dependent Cytotoxicity

CDCC: Complement-Dependent Cellular Cytotoxicity

CFU-GEMM: Colony Forming Unit-Granulocyte, Erythrocyte, Monocyte, Megacaryocyte

CHOP : Cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone

CHUQ : Centre hospitalier universitaire de Québec

CHVP : Cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide, prednisone

COP : Cyclophosphamide, oncovin, prednisone

CVAD : Cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, dexamethasone

CVP: Cyclophosphamide, vincristine, prednisone

D5W: Dextrose 5% in Water

DAF: Decay accelerating factor

EBV: Epstein Barr virus

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGTA: Ethylene glycol tetraacetic acid

FC: Fludarabine, cyclophosphamide

FDA: Food and Drug Administration

FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index

GCLLSG: German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group

GELA : Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte

GLSG: German Low Grade Lymphoma Study Group

GM-CSF: Granulocyte, Macrophage- Colony Stimulating Factor

G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor

GPI: Glycophosphatidylinositol

HAMA: Human anti-murin antibodies

HAS : Haute autorité de santé

Hb : Hémoglobine

IFN: Interféron

Ig: Immunoglobuline

IPI: International Prognostic Index

ITAM: Immunoreceptor tyrosine-based activation motif

ITIM: Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif

Kd: constante de dissociation

Da: Dalton

LDGCB: Lymphome diffus à grandes cellules B

LDH : Lactate déshydrogénase

LF : Lymphome folliculaire

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LNH : Lymphome non-Hodgkinien

MAC : Membran attack complex

MAF : Maladie des agglutinines froides

MALT: Mucosa-associated lymphoid tissue

MBL: Mannan binding lectin

MCP: Mitoxantrone, chlorambucil, prednisone

MS4A: membrane-spanning four-domains, superfamily A

NCI : National Cancer Institute

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PGTM : Programme de gestion thérapeutique des médicaments

Plaq : Plaquettes

PR : Polyarthrite rhumatoïde

PRIMA : Primary Rituximab and Maintenance

PTI : Purpura thrombocytopénique idiopathique

REAL: Revised European-American Lymphoma

SEP : Sclérose en plaques

SIDA: Syndrome de l'immunodéficience acquise

SMD: Syndrome myélodysplasique

TNF: Tumor necrosis factor

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Les lymphomes sont des tumeurs touchant le système lymphatique qui assure normalement la défense de l'organisme contre différents germes (bactéries, les virus ou les parasites). Ils existent deux grands types de lymphomes : les lymphomes non-Hodgkiniens (LNH) et les lymphomes Hodgkiniens. Les LNH représente en France le 6^{e} rang des cancers et le 7^{e} en termes de décès par cancers. Ils occupent la 5^{e} place des cancers les plus fréquents au Canada. Les plus répandus sont ceux se développant à partir des lymphocytes B tels que le lymphome folliculaire (LF) et le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB). Le traitement de ces type de lymphomes n'est toutefois pas évident et dépend de nombreux critères : l'âge du patient, le stade du lymphome, le pronostic de la maladie, etc. La chimiothérapie a longtemps été le traitement de référence pour ces pathologies. Cependant, depuis quelques années, une nouvelle arme thérapeutique est apparue: les anticorps monoclonaux. Le rituximab fut le premier à être utilisé en hématologie. Commercialisé par le laboratoire Roche depuis 1998, il occupe aujourd'hui une place prépondérante dans le traitement des LF et des LDGCB. D'autres indications ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) se sont ajoutées par la suite à sa liste: le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la leucémie lymphoïde chronique et le traitement d'entretien des LF. Cependant, il a pu être utilisé dans d'autres pathologies non reconnues où son efficacité a été prouvée dans la littérature scientifique. Ainsi, devant l'augmentation des prescriptions et par conséquent des dépenses liées à l'utilisation du rituximab, les cinq centres hospitaliers de Québec ont mené une analyse décrivant la population et les diverses indications.

Bien que ce médicament ne soit pas délivré en officine, le Pharmacien joue un rôle clé dans l'information et la prise en charge du malade. Ainsi, pour mieux comprendre cet anticorps monoclonal, notre première partie sera consacrée à sa structure et ses mécanismes d'action puis au résumé de ses caractéristiques. Nous aborderons en deuxième partie, les différentes indications autorisées et celles n'ayant reçues aucune approbation mais dont l'efficacité a été démontrée dans de nombreux essais. Enfin, nous présenterons, en troisième partie, l'étude réalisée en 2009 par le Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments (PGTM), dont l'objectif était de décrire la population recevant le rituximab et ses diverses utilisations et de revoir son indication en tant que traitement d'entretien.

I. LE RITUXIMAB : GENERALITES

Le rituximab (Mabthera® en France, Rituxan® aux Etats-Unis et au Canada) est le premier anticorps monoclonal à avoir obtenu une AMM en 1998 en France et approuvée la même année par la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis. Le rituximab a obtenu des résultats intéressants dans le traitement des lymphomes folliculaires en particulier ceux de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la seconde rechute après chimiothérapie qui est l'indication officielle. Cependant cet anticorps monoclonal a prouvé son efficacité dans bien d'autres indications que nous aborderons dans la deuxième partie de cette thèse.

1. Structure

Dans le traitement par les anticorps monoclonaux, l'anticorps doit atteindre les cellules tumorales de tout l'organisme et aucun anticorps dirigé contre l'anticorps thérapeutique ne doit être produit par l'hôte. La chimérisation a permis de pallier en partie aux problèmes posés par les anticorps murins qui conduisaient à la production d'anticorps humains anti-murins (HAMA). Dans l'anticorps chimérique, la région variable murine garde ses propriétés immunogènes afin de permettre l'activation du système immunitaire tandis que la région constante humaine va permettre l'interaction avec les cellules par l'extrémité Fc (Kahn A. and Gisselbrecht S., 2007).

Le rituximab est une immunoglobuline (Ig) de type G dirigée spécifiquement contre l'antigène CD20. Son poids moléculaire est de 144 kDa. Elle est constituée de 1328 acides aminés. C'est une Ig chimérique qui est constituée de deux parties :

- une partie d'origine murine au niveau des régions variables (Fab) des chaînes légères et lourdes. C'est cette partie qui se lie spécifiquement à l'Ag CD20 des cellules B et pré-B.

- une partie d'origine humaine au niveau des régions constantes (Fc). Celle-ci permet au rituximab d'agir en synergie avec les mécanismes effecteurs du système immunitaire humain (Cartron G. *et al,* 2004).

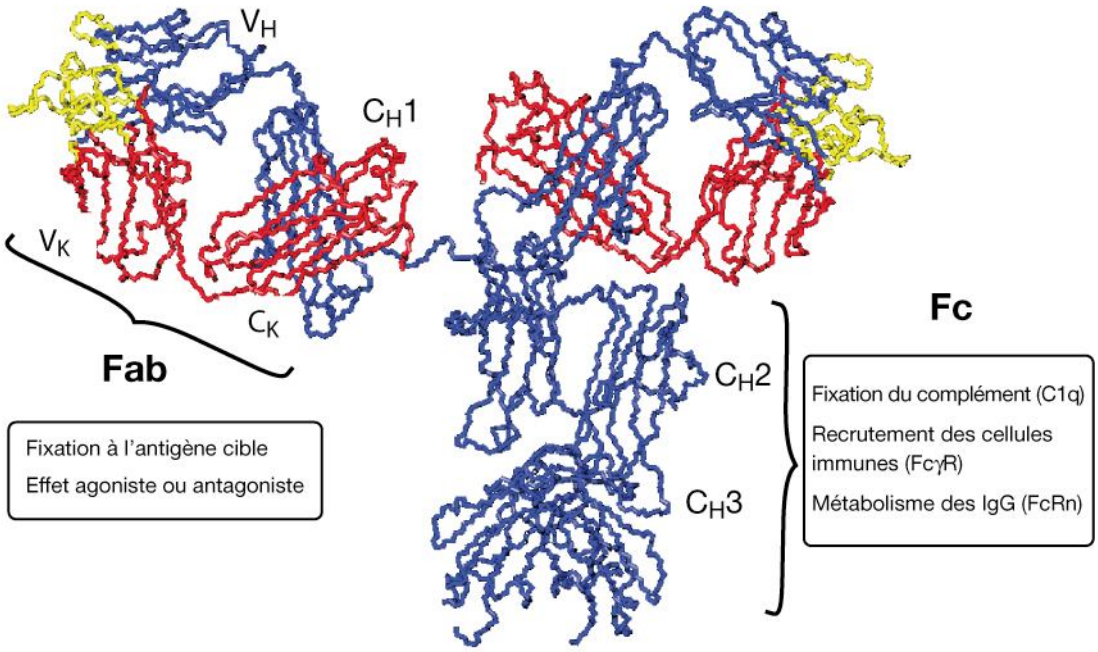


Figure 1. Structure d'une immunoglobuline G kappa (d'après Cartron G., 2007)

2. Production

Les anticorps monoclonaux constituent un traitement de choix pour les tumeurs étendues à un seul clone de cellules. Ce traitement se base sur le fait qu'un antigène est présent uniquement sur un seul type de cellules impliquées dans la tumeur. La destruction de l'antigène se fait par un anticorps qui se lie spécifiquement à celui-ci et forme ainsi un complexe immun. Le lymphocyte B mature, après reconnaissance spécifique de l'épitope antigénique, se divise et se différencie en plasmocyte qui va sécréter un seul clone d'Ig, toutes dirigées contre le même antigène. L'anticorps se lie donc à l'antigène qui a déclenché l'activation des lymphocytes B. Ce principe est à la base de l'utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux.

En 1975, Milstein et Köhler ont mis au point une technique ayant permis de produire une source permanente d'anticorps monoclonaux (à partir d'hybridome), tout en s'affranchissant du problème d'hétérogénéité des anticorps. Le rituximab est produit par génie génétique et le procédé de fabrication repose sur l'immunisation de souris par des cellules tumorales de patients atteints de lymphomes B. La souris est immunisée de façon répétitive avec un antigène choisi conduisant à la production, par les cellules B, d'anticorps dirigés spécifiquement contre cet antigène. Les cellules B de souris immunisées sont ensuite fusionnées avec une culture de myélomes immortalisées. La cellule hybride obtenue, appelée hybridome, réunit les propriétés de chacune des deux cellules mères : capacité de prolifération illimitée de la cellule tumorale et capacité de production d'anticorps de la cellule B. Une chimère de l'anticorps produit par la souris est mise au point grâce aux techniques de recombinaison génétique qui demande d'assembler les gènes codant la région variable (Fab) murine avec la région constante (Fc) humaine (Milstein C. and Köhler G., 1975).

Dans le cas du rituximab on utilise un antigène répandu à la surface des lymphocytes pré-B et B matures: la molécule CD20. On obtient un hybride immortalisé (hybridome) sur lequel est réalisé un *screening*, afin de le rendre plus spécifique. L'hybridome est cloné pour permettre une production en masse de l'anticorps monoclonal anti-CD20.

La production du rituximab se fait à partir des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) selon les étapes suivantes :

- mise au point d'un gène codant pour la région constante avec l'ADN humain et mise au point d'un autre gène codant pour la région variable de la chimère, avec l'ADN murin issu de l'hybridome obtenu par immunisation avec les cellules CD20+ du patient.

- clonage des cellules CHO transfectées avec un vecteur contenant les deux gènes. On obtient une banque de cellules mères productrices d'anticorps anti-CD20.

- culture en bioréacteurs.

- filtration pour recueillir l'Ig.

- extraction et purification par des chromatographies successives, d'affinité et d'échange d'ions, de l'anticorps anti-CD20 obtenu, afin d'éliminer tous les résidus (ADN, CHO…). Cette dernière étape donne un anticorps monoclonal anti-CD20 très pur et utilisable en thérapeutique sous forme de solution pour perfusion.

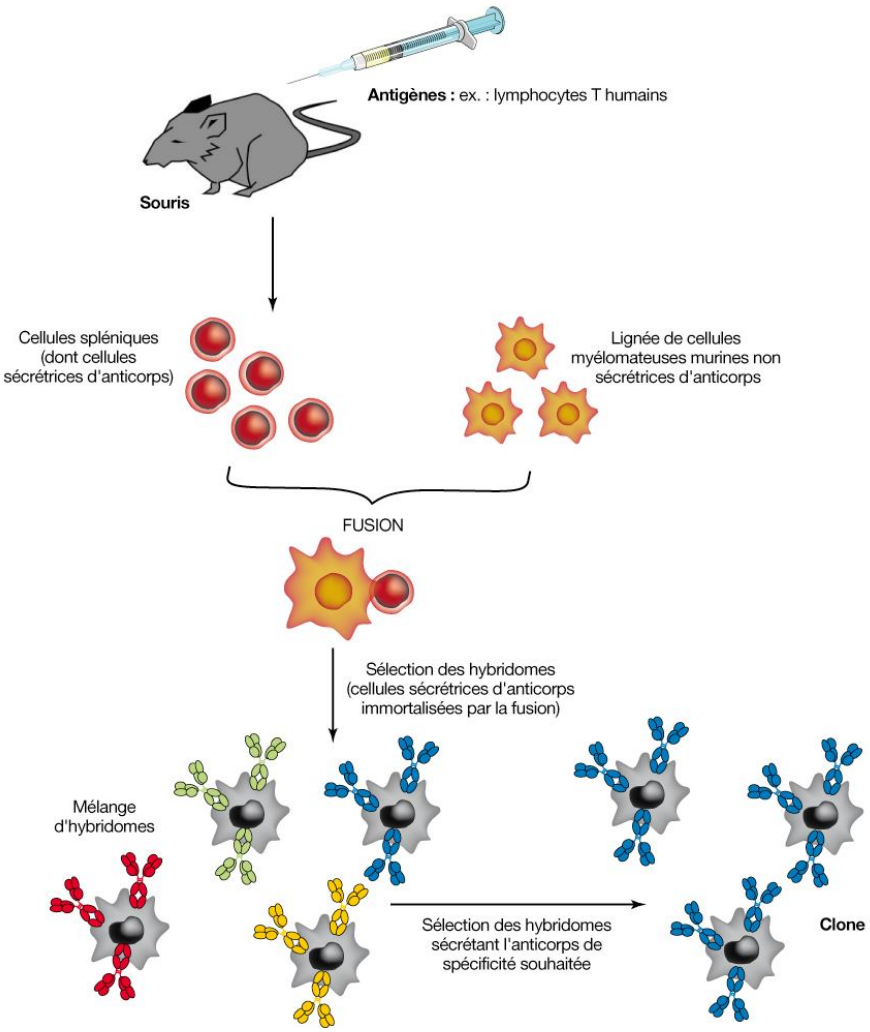


Figure 2. Technique des hybridomes (d'après Cartron G., 2007)

3. Le CD20 : molécule cible

3.1. Structure

Le rituximab, de par sa région variable Fab d'origine murine, a pour cible spécifique l'antigène CD20. Cette molécule est une phosphoprotéine transmembranaire non glycosylée de 297 acides aminés. Elle fait partie de la famille des MS4A (*membrane spanning four domains, superfamily A*) et est exprimée dans plus de 95% des cellules B des LNH (Cartron G. *et al*, 2004). Au niveau des lymphocytes T, elle n'est présente qu'en très faible quantité, inférieur à 5%. L'antigène CD20 est présent à la surface des lymphocytes pré-B et B matures (normaux et/ou néoplasiques) mais pas sur les souches hématopoïétiques, les pro-B, la grande majorité des plasmocytes et les autres tissus normaux. L'administration de rituximab n'affecte donc pas les cellules souches ou le développement des précurseurs des cellules B. Ceci permet aux cellules B saines de se régénérer après le traitement, à partir des cellules et des précurseurs B, et de revenir à un niveau normal après un délai de quelques mois (9 à 12 mois). Cela permet également de maintenir un taux d'immunoglobulines stables et d'éviter certaines infections. Le CD20 est utilisé comme marqueur précoce des cellules B (Reff M.E. *et al*, 1994).

L'antigène CD20 ne s'internalise pas lors de la liaison à l'anticorps et n'est pas libéré de la surface cellulaire. De plus il ne circule pas sous forme libre dans le plasma. Ainsi l'anticorps dirigé contre le CD20 ne sera pas neutralisé avant d'avoir atteint sa cible cellulaire. Cette protéine est donc une cible idéale pour les anticorps monoclonaux.

Le gène codant pour la protéine CD20 se trouve sur le bras long du chromosome 11, entre les loci 12 et 13 (11q12-q13).

La protéine CD20 des lymphocytes B possède trois isoformes. La forme prédominante a une masse moléculaire de 33 kDa. Les deux autres formes (35 et 37 kDa) sont moins répandues et ne représentent qu'une petite fraction des protéines CD20 totales. Ces trois formes résultent de la phosphorylation différentielle d'une seule espèce de protéine au niveau des résidus sérine et thréonine qui se trouve dans la partie cytoplasmique (Bubien J.K. *et al*, 1993).

Cet antigène est constitué de quatre domaines transmembranaires avec une extrémité amine (N-terminal) et carboxy (C-terminal) localisées dans le cytoplasme. Ce sont des sites potentiels de phosphorylation. Cette partie intracellulaire est associée à des protéines kinases appartenant à la famille des src : Lyn, Fyn, Lck (Deans J.P. *et al*, 1995). La portion cytoplasmique est riche en sérine et thréonine. Un court segment de la protéine (44 acides aminés), qui forme une boucle, entre le $3^{ème}$ et le $4^{ème}$ domaine est extracellulaire. Cette configuration bien ancrée dans la membrane protège contre le déversement de l'antigène. Dans la membrane plasmatique la protéine CD20 n'est pas organisée en une forme monomérique mais en un complexe supramoléculaire associant des dimères ou des tétramères de CD20.

La structure secondaire de la boucle extracellulaire dépend de 2 résidus : alanine et proline en position respective 170 et 172. Une étude menée par l'équipe de Deans a montré qu'une mutation de ces résidus détruit les épitopes de tous les anticorps anti-CD20 testés sans perturber le complexe oligomérique. Ils sont donc indispensables à la fixation de l'anticorps sur le CD20 (Deans J.P. *et al*, 2002).

Le CD20 humain est identique à 73% au CD20 murin avec une grande similarité au niveau des séquences d'acides aminés des régions transmembranaires. Le domaine extracellulaire diffère de 16 à 43 résidus incluant l'alanine en position 170 et la proline en position 172, ce qui peut expliquer pourquoi le rituximab ne se lie pas au CD20 murin. Cependant le remplacement de seulement 2 résidus au niveau des positions 170 et 172 dans la séquence murine par alanine et proline permet de reconstituer les épitopes reconnus par les anticorps monoclonaux anti-CD20 humain (Polyak M.J. and Deans J.P., 2002).

Le CD20 serait associé à d'autres protéines que les kinases : la protéine p75/80 (tyrosine phosphorylée, Cbp), CD40, MCHII. La liaison de l'Ac au CD20 peut donc interférer avec les fonctions associées de ces protéines. En effet, elle conduit à l'activation de la tyrosine kinase.

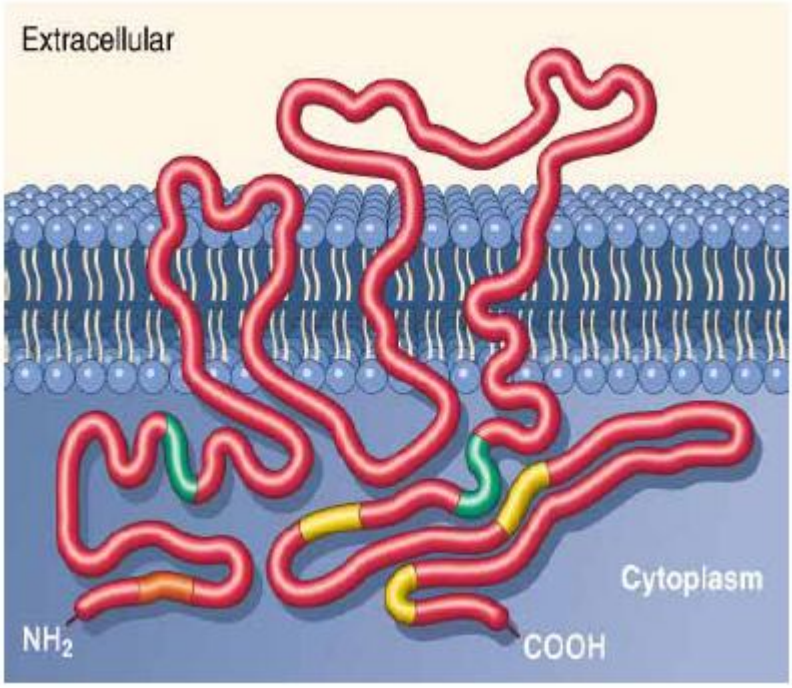


Figure 3. Structure de l'antigène CD20 (d'après Pescovitz M.D., 2001)

3.2. Rôle du CD20

Le CD20 est un antigène qui a la capacité de modifier la croissance et la différenciation des cellules B. *In vivo* la fonction exacte reste largement inconnue car une souris déficiente en CD20 n'a pas de défauts apparents concernant les fonctions des cellules B (O'Keefe T.L. *et al,* 1998). Il semble que cette protéine intervient dans

la fonctionnalité des lymphocytes B au sein de la réponse immunitaire B dépendante. Elle intervient également dans la régulation de la croissance des cellules B, car son inhibition entraîne une altération du signal de transduction, avec blocage de la progression de la cellule dans le cycle cellulaire à la phase S/G2+M (Cartron G. *et al*, 2004). Cette molécule n'est pas phosphorylée dans les cellules B au repos mais le devient fortement après stimulation par un mitogène, prouvant ainsi son implication dans l'activation et la différenciation des cellules B. La liaison de l'anticorps au CD20 génère un signal transmembranaire qui conduit à la phosphorylation de molécules, à l'activation de la tyrosine kinase et à l'expression d'oncogène c-myc (Jazirehi A.R. and Bonavida B., 2005). Quelques données ont montré que le CD20 pourrait jouer un rôle important dans l'afflux de calcium à travers la membrane plasmatique, maintenant la concentration intracellulaire de calcium et permettant l'activation des cellules B. Ainsi en modulant la concentration cytoplasmique de calcium, le CD20 jouerait un rôle dans la régulation de la prolifération des cellules B (Bubien J.K. *et al,* 1993 ; Uchida J. *et al,* 2004). En effet, les variations de la concentration cytoplasmique de calcium déterminent le passage d'un cycle cellulaire à l'autre comme par exemple le passage de la phase G0 à G1 se fait par une augmentation de cette concentration ou le passage de la phase G1 à S se fait au contraire par une diminution de celle-ci. Compte-tenu du nombre important de résidus acides (chargés négativement), le CD20 semble former un canal ionique de type calcique au niveau de la membrane cellulaire. De plus, cette protéine a une structure similaire à quelques canaux ioniques : chaque monomère de CD20 possède quatre domaines transmembranaires qui passent à travers la membrane et les extrémités amine et carboxy se situe dans le cytoplasme. Le CD20 forme donc un oligomère multimérique dans la membrane comme certains canaux ioniques. Ainsi, il agit lui-même comme un canal calcique et régule directement les flux de calcium dans les lymphocytes B (Bubien J.K. *et al,* 1993).

4. Mécanismes d'action

L'action du rituximab est liée à la présence de l'antigène CD20 sur les lymphocytes B. Il y a en effet une diminution du nombre de molécule CD20 à la surface de ces cellules parallèlement à l'augmentation des concentrations du rituximab dues aux doses répétées.

La liaison du rituximab sur le CD20 initie une cascade de signaux intracellulaires. Les molécules de CD20 forment des dimères qui s'associent aux radeaux lipidiques après fixation du rituximab.

Les mécanismes d'action du rituximab ne sont pas complètement élucidés à ce jour mais des études *in vitro* ont pu en mettre certains en évidence:

- Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)
- Cytotoxicité dépendante du complément (CDC)
- Apoptose

4.1. ADCC

L'ADCC est un mécanisme impliquant la liaison de la portion Fc de l'anticorps au récepteur Fcγ exprimé à la surface des cellules immunitaires cytotoxiques telles que les cellules NK (*natural killer*), les monocytes et les granulocytes. Ces cellules vont conduire à la destruction du complexe rituximab-cellule B soit par phagocytose soit par la libération de granules cytotoxiques contenus dans ces cellules immunitaires (Cartron G. *et al*, 2004 ; Manches O. *et al*, 2003 ; Smith M.R., 2003).

Les cellules effectrices agissent, après liaison de la portion Fc de l'IgG du rituximab sur leur récepteur spécifique FcγR, contre les cellules sur lesquelles sont liés les Ac afin de les détruire.

Il existe trois types de récepteurs : FcγRI ou CD64, FcγRII ou CD32 et FcγRIII ou CD16. Ils comprennent des récepteurs activateurs tels que FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIc et FcγRIIIa qui portent un motif ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) contenant une tyrosine. Ce motif est phosphorylé lors de la liaison à l'anticorps ou complexe immun. Il s'ensuit soit une phagocytose, une exocytose de granules toxiques, l'ADCC ou la synthèse de cytokines. Il existe également des récepteurs inhibiteurs tels que FcγRIIb qui contiennent des motifs ITIM (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*). Ils n'entraînent pas de mort ou de lyse cellulaire mais engendrent l'activation de la cellule B. Selon une étude menée par Clynes *et al* en 2000, des souris déficientes en récepteur inhibiteur FcγRIIb seraient hypersensibles au mécanisme d'ADCC tandis que des souris déficientes en récepteurs activateurs FcγRI et FcγRIIIa seraient incapables d'arrêter la croissance tumorale *in vivo*. Ces résultats démontrent que l'ADCC est dépendante des récepteurs FcγR et que pour atteindre une efficacité optimale l'anticorps doit se lier de préférence aux récepteurs activateurs (Clynes R.A. *et al,* 2000).

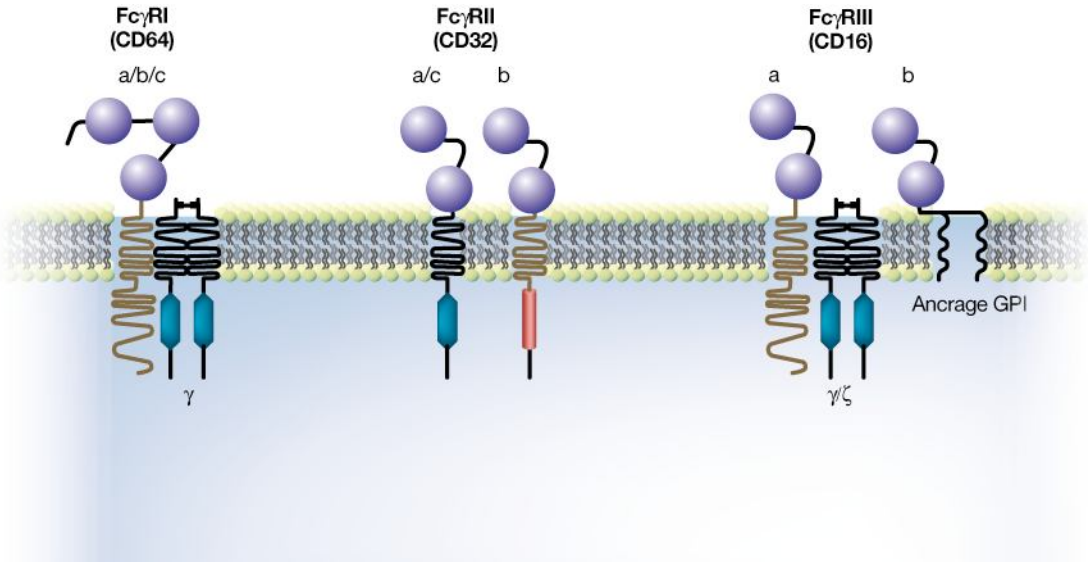


Figure 4. Structure des différents récepteurs FcγR (d'après Cartron G., 2007)

Le motif ITIM est représenté par un cylindre rouge et confère au FcγRIIb ses propriétés inhibitrices. Les motifs hexagonaux bleus représentent le motif ITAM qui permet aux autres FcγR d'avoir des propriétés activatrices. On distingue par ailleurs des récepteurs de haute affinité pour les IgG (FcγRI) avec trois domaines extra-cellulaires et des récepteurs de faible affinité pour les IgG (FcγRII et FcγRIII) possèdant deux domaines extra-cellulaires.

Ce mécanisme nécessite donc le recrutement des effecteurs cellulaires de type NK ou macrophagique et l'interaction récepteur FcγR présent à la surface des cellules. Les travaux de Cartron et de son équipe ont montré qu'il existe un lien entre le génotype FCGR3A et la réponse au rituximab. En effet ce gène dimorphique code pour des récepteurs FcγRIIIa avec soit une phénylalanine (F) soit une valine (V) en position 158. Ce résidu interagit directement avec la région charnière inférieure d'IgG1. Il semble que l'allotype 158 V possède une plus forte affinité pour l'IgG1 humaine que l'allotype F et augmente ainsi l'ADCC. Le génotype homozygote FCGR3A-158 V apporte de loin une meilleure réponse au rituximab que l'homozygote 158-F ou l'hétérozygote. Les cellules NK et les macrophages portent le récepteur FcγRIIIa. Ainsi les patients homozygotes 158V ont une meilleure ADCC. Ce polymorphisme n'a cependant pas été confirmé dans les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), ce qui implique que l'ADCC n'est peut être pas valable pour tous les types cellulaires (Cartron G. *et al*, 2002 ; Farag S.S. *et al*, 2004 ; Hatjiharissi E. *et al*, 2007 ; Koene H.R. *et al*, 1997)

En 2008, Cartron *et al* ont démontré que le facteur de croissance GM-CSF augmente l'activité du rituximab (pour mémoire). Le GM-CSF est une glycoprotéine sécrétée par les macrophages, les lymphocytes T, les cellules endothéliales et les fibroblastes. Il favorise la prolifération des cellules myéloïdes et leur différenciation. Il favorise la transformation des cellules souches en CFU-GEMM (*colony-forming unit granulocyte/erythrocyte/megacaryocyte/monocyte*) puis la transformation de ces derniers en thrombocytes, polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages, éosinophiles et basophiles. Ce facteur de croissance intervient dans la fabrication de nouvelles cellules et de nouveaux tissus tout particulièrement après une lésion à n'importe quel endroit de l'organisme. Il est utilisé pour accélérer la récupération du système myéloïde après une transplantation de moelle osseuse et pour traiter les leucopénies induites par les chimiothérapies. L'équipe de Cartron a donc mené une étude clinique de phase II sur l'association du rituximab et du GM-CSF chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou en progression. Cinq μg/kg/jour de GM-CSF ont été données pendant 8 jours. Le rituximab était administré le 5^{e} jour à la posologie de 375 mg/m². Les cycles étaient répétés aux 21 jours pour un total de quatre. Les auteurs ont observé 70% de réponse objective dont 39% de

réponse complète et 25% de réponse partielle. Ils ont également comparé le nombre de cellules présentes dans le sang périphérique avant et après chaque cycle. L'association rituximab et GM-CSF augmente significativement le nombre de neutrophiles, d'éosinophiles et de monocytes. Ainsi cette combinaison active les cellules immunitaires, particulièrement les granulocytes et les monocytes, qui expriment les récepteurs FcγRIIIa et FcγRIIa et qui sont impliquées dans le mécanisme d'ADCC du rituximab. Le facteur de croissance renforce ainsi l'efficacité du rituximab par l'augmentation du taux de réponses complètes par rapport à l'utilisation du rituximab seul chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou en progression. Cette combinaison devrait être étudiée de plus près et pourrait être utilisée pour d'autres formes de LNH de bas grade (Cartron G. *et al*, 2008).

Il existe un lien entre le mécanisme d'ADCC et la CDC. En effet, les molécules provenant de l'activation de la cascade du complément telles que C3b, iC3b, C4b, viennent se fixer sur la cellule cible. Les cellules effectrices qui possèdent des récepteurs pour les fractions du complément vont alors lyser ces cellules cibles. Ces cellules tueuses impliquées sont les cellules NK (récepteur CD11c/CD18) et les macrophages (récepteur CD11b/CD18). Ce mécanisme connu sous le nom de CDCC est aussi favorisé par des anaphylatoxines telles que le C5a, C3a et C4a qui jouent un rôle important dans l'inflammation et dans la défense de l'hôte. Ces anaphylatoxines conduisent à la libération d'histamine et de leucotriènes. Ainsi CDCC pourrait être un mécanisme effecteur mais il est souvent ignoré ou inclus dans l'ADCC (Van Meerten T. *et al*, 2006 ; Zhou X. *et al*, 2008).

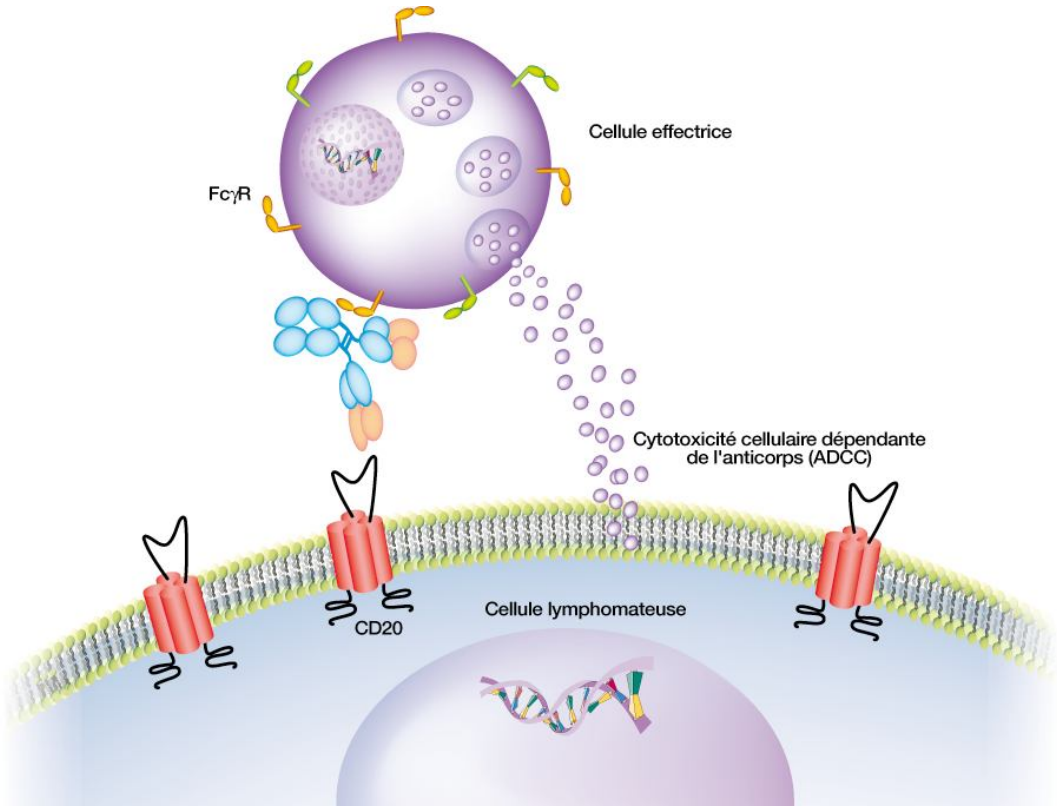


Figure 5. Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) (d'après Cartron G., 2007)

La fixation de l'anticorps sur sa cible permet le recrutement de cellules effectrices par l'intermédiaire de leurs FcγRs. L'activation cellulaire induite par cette fixation va conduire à la lyse cellulaire (ici la dégranulation par une cellule NK).

4.2. CDC

Il s'agit du mécanisme déclenché après l'activation des fractions du complément en présence du fragment Fc provenant de l'IgG1 du rituximab. Le système du complément est constitué d'un ensemble de protéines plasmatiques participant à la destruction des corps étrangers. Les protéines sont produites sous forme inactive et l'activation se fait par clivage ou homopolymérisation. La nomenclature de ces protéines est particulière. Elles sont désignées par un C majuscule suivi d'un numéro donné arbitrairement selon l'ordre de leur découverte. Ce doublet de caractères peut être suivi de la lettre b pour désigner le grand fragment de la protéine clivée ou par la lettre a pour le petit fragment. L'activation du complément peut se faire par trois voies différentes aboutissant toutes à la destruction de la cellule par le complexe d'attaque membranaire (MAC : *membrane attack complex*) (Cartron *et al*, 2004) :

- la ***voie classique*** : Elle est activée par le complexe antigène-anticorps. Seules les IgG1, IgG3 et IgM sont capables d'entraîner la cascade des événements de cette voie. L'IgG1, une fois fixée à la surface d'un micro-organisme, passe alors d'une forme inactive à une forme active laissant ainsi apparaître ses Fc (fragments constants). C1 peut alors se fixer au Fc ce qui l'active, et permet l'hydrolyse de C4 en C4b (et C4a) qui se fixent par covalence à l'Ag (antigène). C1 clive aussi C2 et C2b se fixe à C4b formant le complexe C4b2b (ou C4b2a selon la littérature) nommé aussi C3 convertase de la voie classique. Il y a alors hydrolyse de C3 et production de C3b qui se lie au pathogène par liaison covalente ou à C4bC2b formant un nouveau complexe C4b2b3b qui est la C5 convertase. La phase effectrice peut alors commencer.

- la ***voie alterne*** : La protéine C3 est circulante dans le plasma ; c'est la protéine la plus abondante système. Elle s'hydrolyse spontanément mais ses produits sont instables et ne peuvent généralement donner lieu d'eux-mêmes à une initiation du système du complément, sauf lorsqu'un des

produits de cette hydrolyse, le C3b, peut se fixer sur un pathogène par liaison covalente avec une protéine ou un polysaccharide. Le fragment Bb issu de l'hydrolyse du facteur B par une protéase plasmique vient se fixer à C3b (lui même fixé au pathogène). Ce complexe C3bBb est nommé la C3 convertase de la voie alterne, car il permet l'hydrolyse d'autres molécules de C3, permettant ainsi la production importance de C3b et de C3bBb. D'autres molécules de C3bBb vont se fixer à des molécules de C3b formant le complexe C3bBb3b qui est une C5 convertase. La C5 convertase a pour fonction de dégrader la protéine C5 et par la suite d'initier la phase effectrice.

- la ***voie des lectines*** : Cette voie fait intervenir une collectine (coll- car c'est une protéine ayant un motif répété d'acides aminés comme le collagène, et lectine car elle lie les sucres) qui se fixe sur le mannose bactérien. C'est une MBL (*mannose binding lectin*) dont la structure est identique au C1q, aux résidus de mannose ou N-acetylglucosamine de certains agents pathogènes. Elle active C4 et permet la formation du complexe C4b2b (ou C4b2a selon la littérature). La suite est similaire à la voie classique.

Ces trois voies du complément conduisent toutes à l'activation de la fraction C3 qui elle-même active la fraction C5. Les phases terminales communes utilisent les fractions C6, C7, C8 et C9.

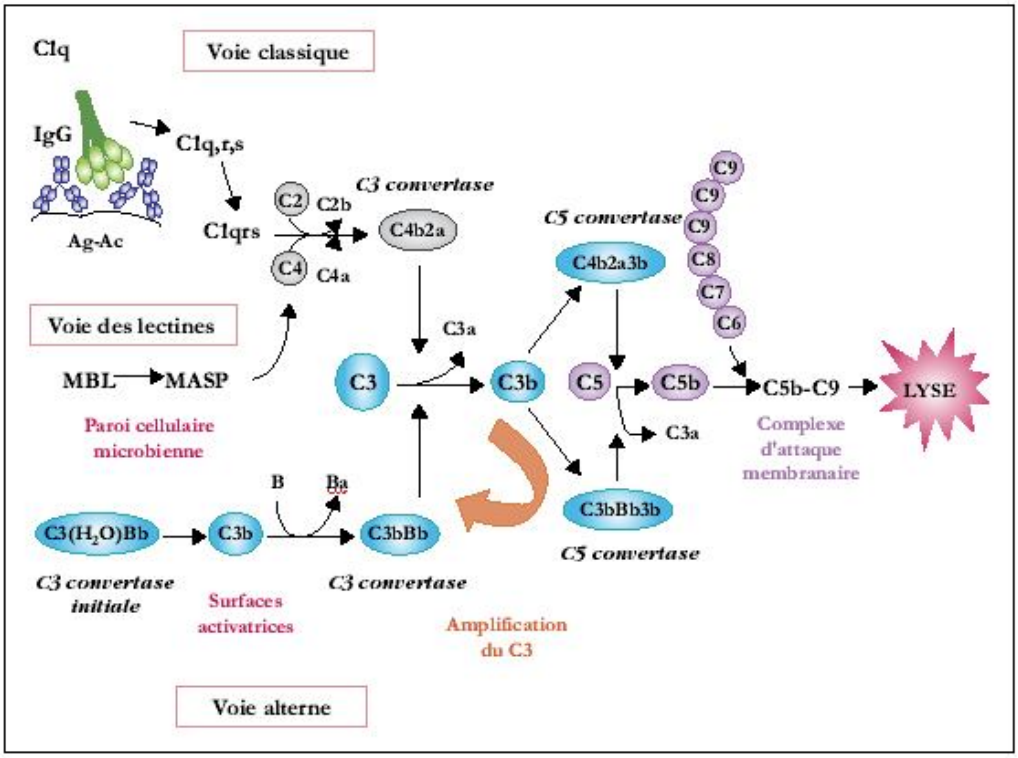


Figure 6. Les voies du complément (d'après Probst A., 2006)

La voie classique est induite par la liaison du C1q au complexe Ag-Ac. La voie alterne est induite pour sa part par la liaison du C3b aux surfaces activatrices et la voie des lectines par la liaison de la MBL à la surface des agents pathogènes. Toutes ces voies génèrent des C3 convertases (C4b2a ou C4b2b selon la littérature et C3bBb) responsables respectivement de la formation de C3b et de C5b. Le C3 engendre une C3 convertase et le C3b alimente une étape amplificatrice du C3. Le C5b lié à sa cible est converti en complexe d'attaque membranaire par une séquence de réactions terminales communes aux trois voies.

Les effets de la CDC sont caractérisés par un gonflement des mitochondries, une dilatation du réticulum endoplasmique rugueux, des altérations du complexe de Golgi et de la membrane plasmatique et nucléaire, et la disparition de l'hétérochromatine conduisant à la production d'espèces réactives de l'oxygène (Bellosillo B. *et al*, 2001).

Le complément possède trois grandes fonctions :

- l'opsonisation : le fragment C3 du complément vient s'attacher de façon covalente à la surface des bactéries. Les bactéries ainsi recouvertes de C3 sont phagocytées plus efficacement par les macrophages.

- l'inflammation : les fragments C5 (ou anaphylatoxines) se fixent à des récepteurs du complément présents sur les mastocytes et les neutrophiles. Dans le premier cas, cela conduit à la dégranulation des mastocytes. Ces granules contiennent elles-mêmes des molécules pro-inflammatoires telles que l'histamine. Dans le deuxième cas, on a un chimiotactisme (attraction) des neutrophiles vers le foyer infectieux.

- la lyse : les fragments C6-C9 forment le complexe d'attaque membranaire (MAC) qui perfore la paroi et la membrane des bactéries. Ce mode d'action ne nécessite pas l'implication des récepteurs du complément.

La fixation du rituximab à sa cible (le CD20) entraîne la formation d'un complexe immun et conduit à sa redistribution au sein des radeaux lipidiques de la membrane cytoplasmique. Ceci augmente la fixation de la protéine complément C1q à la portion Fc du rituximab. En effet, Cragg et ses collègues ont montré que les Ac anti-CD20 sont particulièrement efficaces pour activer le complément dans le but de détruire les cellules B néoplasiques. Cette activité est fortement liée à la capacité de ces Ac de redistribuer le CD20 vers les radeaux lipidiques membranaires après fixation de l'Ac au CD20. Ainsi, la redistribution de la molécule CD20 est

particulièrement indispensable à la CDC. Le C1q activé va déclencher une cascade lytique entraînant la destruction des cellules cibles par les différentes fractions du complément (Cragg M.S. *et al*, 2003).

L'accumulation de CD20 dans les radeaux ne change pas la composition des lipides et des phospholipides de la membrane mais rend plus résistants les sphingolipides à un détergent qui habituellement les dissocie (n-octyl-beta-pyranoside). Dans les radeaux lipidiques de cellules lymphoblastoïdes qui expriment une faible quantité de la protéine Cbp/PAG, le rituximab redistribue le CD20 mais ne module pas l'activité des protéines tyrosine kinases. Ceci suggère que la présence de la protéine Cbp/PAG est nécessaire pour la transmission des signaux du rituximab. La redistribution de CD20 rend la protéine de défense du complément CD55 hypersensible aux phospholipases spécifiques de cette protéine. Ainsi le rituximab modifie leur stabilité et leur organisation et régule les voies de signalisation associées et les capacités de défense du complément. Une étude menée par Semac *et al* a comparé des radeaux contenant le CD20 avec ceux n'en possédant pas au niveau de l'activité des protéines kinases, de la composition générale des lipides et du type de phospholipides, du comportement vis à vis de molécules perturbant les radeaux, et de la sensibilité de la protéine de défense GPI-linked CD55 aux phospholipases C et D. Les résultats de l'étude montrent que le rituximab redistribue le CD20 vers les radeaux lipidiques sans en modifier la composition générale mais il augmente la résistance des sphingolipides et de la protéine Cbp/PAG vis à vis de l'OTG. Il régule l'activité catalytique de la kinase Lyn, augmente la sensibilité du GPI-linked et de la protéine de défense du complément CD55 aux phospholipases C et D. Le rituximab redistribue le CD20 dans les radeaux lipidiques et module l'activité de la protéine kinase Lyn. La présence de Cbp/PAG est donc nécessaire pour assurer l'effet du rituximab sur l'activité catalytique de la kinase Lyn associée aux radeaux et ainsi favoriser la CDC (Semac I. *et al*, 2003).

Smith et ses collègues ont montré que la redistribution du CD20 vers les radeaux lipidiques est indispensable à la CDC. Elle est nécessaire pour activer les étapes précoces des voies d'activation du complément et augmenterait la sensibilité du MAC (Smith M.R. *et al*, 2003).

La CDC serait en partie associée au nombre de cellules B exprimant le CD20 sur leur membrane. Plus le taux de CD20 est élevé, plus les MAC seront assemblés (Golay J. *et al*, 2001).

La plupart des protéines du complément régulent l'action des facteurs C1-C9 essentiellement afin d'éviter l'emballement du système et de protéger les autres cellules contre le complément. La cascade du complément peut être inhibée par les protéines de surface CD55 et CD59. Des recherches sur le rôle des inhibiteurs du complément (CD35, CD46, CD55 et CD59) ont montré que CD55 et CD59 sont des régulateurs importants de la CDC dans les lignées cellulaires des LNH folliculaires. En effet, le blocage de CD55 et CD59 par des anticorps spécifiques a augmenté significativement la CDC dans les cellules des LNH folliculaires (Golay J. *et al*, 2000). CD55 se lie aux C3b et C4b et accélère le déclin des convertases C3 et C5. CD59 se fixe à C8 et C9 et empêche la formation de pores par les complexes d'attaque membranaires, l'étape finale de la CDC. Selon Sibilia et ses collègues, la CDC serait régulée par ces deux molécules et l'étude de leur expression permettrait de prédire *in vitro* la réponse clinique au rituximab mais cette hypothèse reste cependant à confirmer (Sibilia J. *et al*, 2005).

En plus de la lyse finale par le MAC, l'activation du complément entraîne le dépôt de C3, C3b et des protéines de dégradation du C3b à la surface des cellules. Ces fragments attachés à la membrane pourraient constituer des cibles pour les cellules effectrices portant le récepteur C3, augmentant ainsi la mort cellulaire par ADCC (Cartron G. *et al*, 2004).

Il semblerait que l'activation du complément soit responsable de certains effets indésirables du rituximab. En effet, Van Der Kolk et son équipe ont montré que dans les premières minutes suivant l'administration du rituximab, on observe une augmentation des facteurs du complément en particulier les fractions C3b/c et C4b/c ainsi que le TNF alpha. Il semble que ces fractions du complément activées agissent comme des anaphylatoxines (Van Der Kolk L.E. *et al*, 2001). Une étude menée par Bienvenu *et al* confirme l'augmentation du TNF alpha en présence du rituximab. En

effet, ils ont comparé le traitement CHOP seul et celui associant le rituximab ; l'association CHOP + rituximab augmente le taux de TNF alpha (Bienvenu J. *et al*, 2001). Tawara et son équipe ont également prouvé l'idée que la CDC serait responsable des effets indésirables observés. En effet, ils ont réduit l'activité de leur anticorps HD8 chez les singes et les rats en modifiant la région Fc. Ils ont substitué les résidus 332 (lysine) et 331 (proline) nécessaires à la liaison du C1q et ont observé une diminution de la CDC et aucun effet indésirable n'est survenu suite à la perfusion. L'apparition des effets toxiques seraient donc en majeure partie liée au complément (Tawara T. *et al*, 2008).

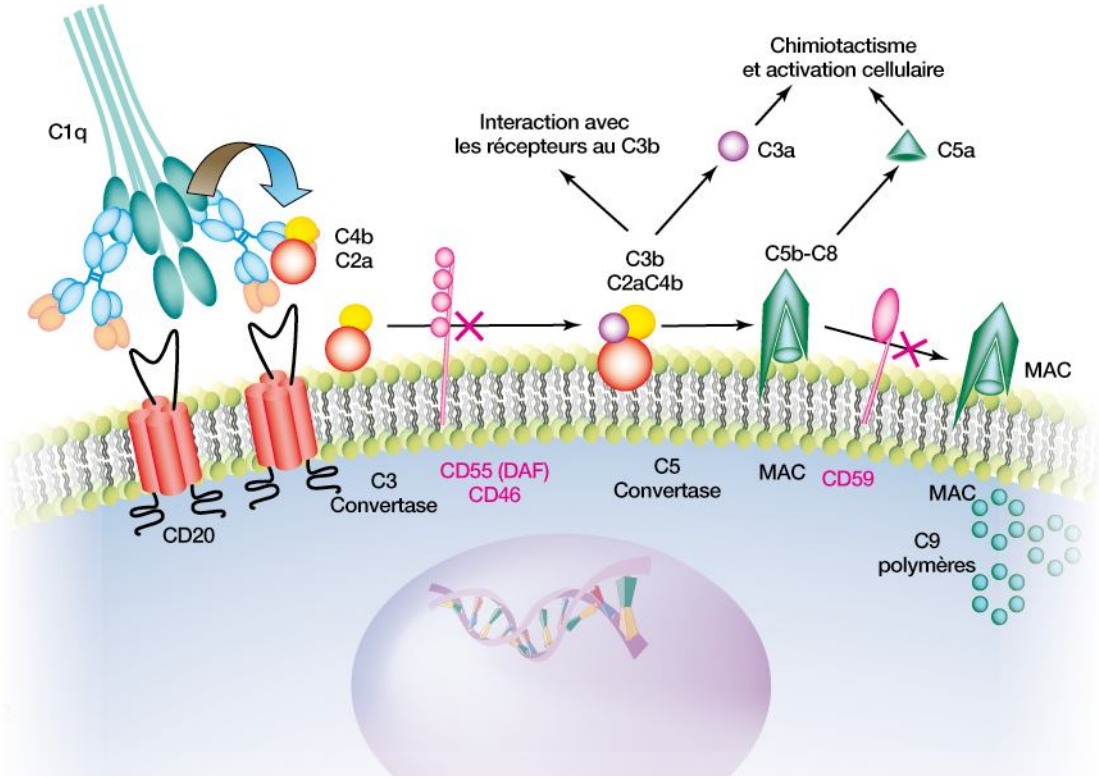


Figure 7. Cytotoxicité cellulaire dépendante du complément (CDC)

(d'après Cartron G., 2007)

La liaison de l'anticorps à sa cible permet l'activation de la voie classique du complément via la fixation de C1q sur la portion Fc de l'anticorps. Ceci aboutit à la production de C3b qui va permettre d'activer la phase terminale et lytique (C5-C9) à l'activation du complément conduisant à la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC) et à la lyse de la cellule lymphomateuse. La libération des produits de clivage C3a et C5a (anaphylatoxines) va permettre la migration, sur le site d'activation de l'anticorps, de cellules effectrices (monocytes, polynucléaires, cellules *natural killer*). Ces cellules qui expriment les récepteurs au C3b vont alors être recrutées et exerceront leur activité cytolytique ou de phagocytose envers la cellule lymphomateuse. CD55, CD46 (DAF : *decay accelerating factor*) et CD59 présents à la surface membranaire sont des protéines permettant de réguler négativement l'activation du complément en inhibant la phase précoce (complexe C3 convertase ; CD55, CD46) ou plus tardive (formation du MAC) de l'activation du complément (CD59)

4.3. Apoptose

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, correspond à une autodestruction des cellules lorsqu'elles ne sont plus utiles à l'organisme, c'est-à-dire quand elles sont endommagées ou dysfonctionnelles.

L'apoptose contrôle le nombre de cellules dans les tissus et élimine individuellement les cellules qui pourraient conduire à des états pathologiques. Elle se distingue de la nécrose par le fait qu'elle concerne des cellules individuelles et n'induit pas d'inflammation.

La lyse cellulaire par apoptose se fait en plusieurs étapes : condensation du cytoplasme, du noyau et de la chromatine, fragmentation de l'ADN, bourgeonnement de la membrane plasmique (formation de corps apoptiques). Les corps apoptiques sont ensuite relargués puis phagocytés par les macrophages.

Il existe deux voies apoptiques : la **voie mitochondriale**, utilisée préférentiellement par le rituximab, et la **voie des TNF-R ou Fas**. Ces deux voies conduisent à l'activation des caspases (protéines cysteines cytosoliques). Il semble en effet que le rituximab induit l'activation des caspases et plus particulièrement la caspase 3 qui cause le clivage d'une variété de protéines importantes. Cette caspase 3 peut être activée par divers mécanismes incluant la voie impliquant la caspase 9 (voie mitochondriale) et celle de la caspase 8 (voie des récepteurs de la famille des TNF). Il a été montré par Byrd et ses collègues, que la caspase 9 diminue après un traitement avec le rituximab chez des patients atteints de LLC mais pas la caspase 8. Ainsi le rituximab induit l'apoptose via la voie de la caspase 9, c'est-à-dire la voie mitochondriale (Byrd J.C. *et al*, 2002).

Une étude conduite par Sibilia *et al.* en 2005, sur un modèle cellulaire de LLC, montre également que l'apoptose induite par le rituximab se fait par la voie mitochondriale plutôt que par la voie du TNF alpha ou la voie Fas/FasI (Sibilia J. *et al*, 2005).

L'apoptose est nécessaire à la survie de l'organisme et est régulée par un nombre important de gènes dont la famille Bcl-2. La protéine bcl-2 inhibe le mécanisme de mort cellulaire en bloquant l'activité de la caspase, en régulant le flux de $Ca^{2}+$ ou en exerçant une activité antioxydative (Stolz C. *et al*, 2008). Plusieurs études ont prouvé que le rituximab régule l'activité des protéines antiapoptiques telles que Bcl-2, Mcl-1 et XIAP permettant ainsi l'apoptose. L'équipe de Byrd a apporté la première preuve *in vivo* que le rituximab induit l'apoptose dans les cellules humaines. L'anticorps monoclonal réduit l'expression des protéines antiapoptiques XIAP et Mcl-1 chez tous les patients examinés. Cette régulation des signaux antiapoptiques a permis de comprendre pourquoi le rituximab sensibilise les cellules néoplasiques aux effets cytotoxiques de la chimiothérapie. Cette étude est également la première qui met en évidence l'activation de la caspase-3 *in vivo* qui conduit au clivage d'une variété importante de protéines cellulaires telles que PARP. Cette activation est associée à celle de la caspase-9 qui conduit à l'apoptose via la voie mitochondriale (Byrd J.C. *et al*, 2002).

La fixation de l'Ac au CD20 entraîne un changement de conformation de la molécule CD20 à la suite d'une phosphorylation. Ceci conduit à une augmentation du flux calcique vers la cellule, la concentration intracellulaire de calcium augmente et le cycle cellulaire bloque en phase S. Une étude menée par Shan et ses collègues a démontré que la ligation de CD20 déclenche l'activation de protéines tyrosine kinase telles que Lck ou Fyn. Les protéines kinases ne sont pas associées de façon covalente au CD20 ; c'est la liaison de l'anticorps anti-CD20 à l'antigène CD20 qui déclenche leur activation. Ceci conduit à l'activation de la phospholipase C gamma. Cette PLC gamma activée hydrolyse le phophatidilinositol 4,5 bisphosphate produisant l'inositol triphosphate, qui favorise la libération de Ca^{2+} depuis le réticulum endoplasmique, et le diacylglycerol, qui active la protéine kinase C (Shan D. *et al*, 1998 ; Shan D. *et al*, 2000).

Une autre étude sur les cellules B de la LLC indique que la liaison du rituximab au CD20 induit également l'activation d'une protéine qui permet le déclenchement de l'apoptose : la protéine p38. En effet la présence de l'inhibiteur de cette protéine bloque p38 et diminue les chances du rituximab d'induire l'apoptose.

Dans tous les cas, lorsque l'activité de la p38 était complètement bloquée, l'apoptose normalement déclenchée par le rituximab avait diminué. Cette étude a également découvert l'implication de la protéine kinase mitogène MAP dans l'induction de l'apoptose (Pedersen I.M. *et al*, 2002).

Shan et ses collègues ont également montré que l'apoptose dépend des changements de concentrations intracellulaires de calcium. Les anticorps anti-CD20 inhibent la progression cellulaire de la phase G1 à la phase S/G2+M. Cette inhibition du cycle cellulaire dérive de la capacité des anticorps anti-CD20 à avoir une activité sur le courant de calcium car la progression du cycle cellulaire est dépendante de la basse concentration de calcium cytosolique. Cette activité sur les flux de calcium conduit à l'apoptose. Il est possible que le CD20, de par sa configuration ancrée dans la membrane, joue le rôle de canal calcique générant ainsi un flux de calcium nécessaire à l'apoptose après liaison à l'anticorps anti-CD20. Il semble aussi que le CD20 active différentes voies de signalisation dont certaines entraîneraient des effets proapoptiques dus aux protéines kinases et d'autres conduiraient à des effets antiapoptiques (Shan D. *et al*, 1998).

Beaucoup d'études suggèrent que l'augmentation du calcium intracellulaire activerait directement les caspases conduisant ainsi à l'apoptose. L'implication des concentrations de calcium a été démontrée par l'utilisation de chélateurs : EGTA pour le calcium extracellulaire et Bapta AM pour le calcium intracellulaire. Ces chélateurs inhibent la dégradation de l'ADN et donc de l'apoptose. Les travaux de Shan et collègues ont montré que l'apoptose des cellules des lymphomes induite par les anticorps anti-CD20 semble être dépendante de l'augmentation de la concentration de calcium ; ceci fut démontré par l'inhibition de l'apoptose par les chélateurs de calcium intra et extra-cellulaire (Shan D. *et al*, 1998 ; Shan D. *et al*, 2000).

Une étude de Deans *et al* suggère que les effets apoptiques résulteraient de la transactivation des kinases src présentes sur les radeaux. En effet, il semblerait que le CD20 redistribué vers les radeaux lipidiques soit associé aux protéines kinases src (Deans J.P. *et al*, 2002).

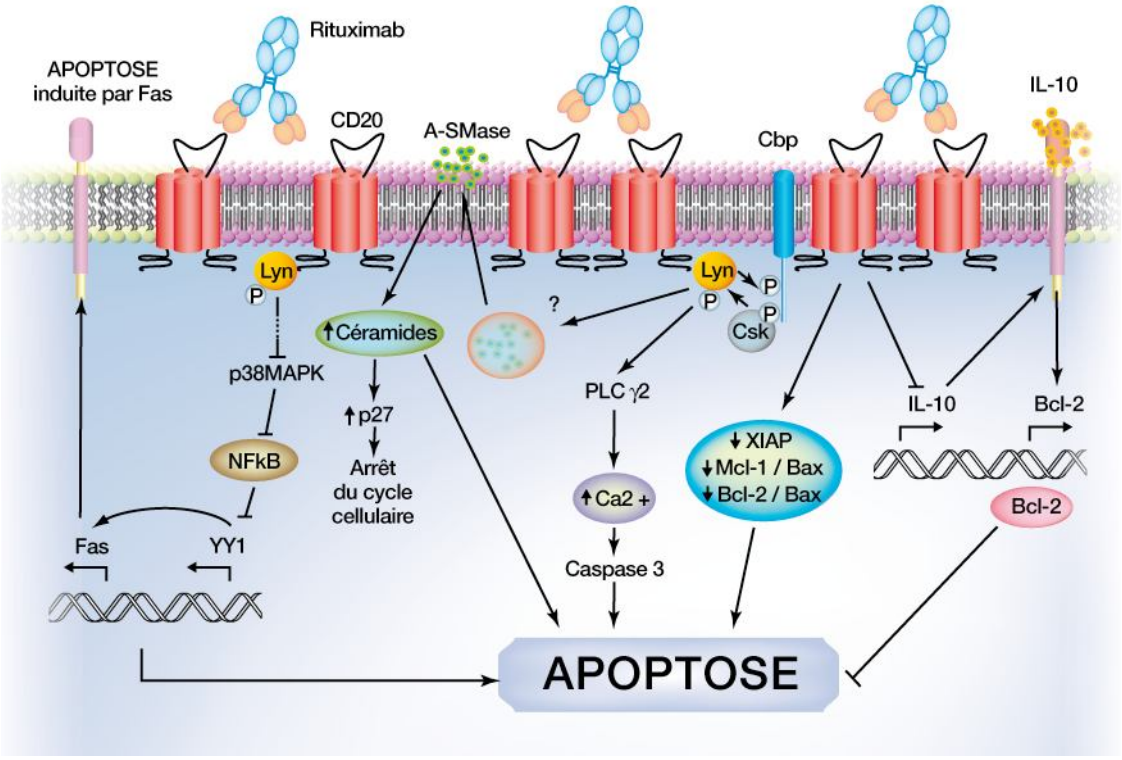


Figure 8. Voies d'activation de l'apoptose (d'après Cartron G., 2007)

Les mécanismes d'action du rituximab sont complexes et bien que plusieurs études ont prouvé leur existence *in vitro* et *in vivo*, ils ne sont pas totalement élucidés. De même, il demeure incertain de savoir lequel de ces mécanismes est le plus important dans l'activité du rituximab.

5. Résistance au rituximab

Le rituximab a prouvé son efficacité dans les LNH à cellules B CD20 positif réfractaires ou en rechute. Cependant, cette efficacité ne touche que 50 à 60 % des patients atteints d'un LNH. Parmi les patients ayant répondu au rituximab et qui ont ensuite rechuté 6 mois après, seulement 40% répondent à nouveau quand ils sont retraités avec le rituximab. Ainsi, il doit y avoir un mécanisme de résistance impliqué.

Plusieurs études ont décrit les différents mécanismes d'action du rituximab. Cependant, on ne sait pas lequel de ceux-ci est le plus important chez les patients. Il est ainsi difficile de connaître les mécanismes potentiels de résistance.

Polymorphisme du récepteur FcγRIIIa

L'ADCC est un des mécanismes du rituximab nécessaire à l'éradication des cellules tumorales. Il nécessite l'interaction entre la portion Fc de l'IgG et le récepteur de la famille FcγR porté par les cellules effectrices telles que les macrophages, les monocytes et les cellules NK. Il existe trois classes de récepteurs FcγR : I, II et III. Leurs sous-classes sont codées par huit gènes chez l'humain qui sont tous situés sur le bras long du chromosome I. Il existe un polymorphisme connu, décrit en 1997 par Koene *et al,* pour le récepteur FcγRIIIa susceptible de modifier son affinité de liaison à la portion Fc de l'anticorps. Il entraîne la substitution d'une phénylalanine (F) en une valine (V) en position 158. Un tel polymorphisme serait susceptible de modifier la réponse de l'ADCC déclenchée par le rituximab et pourrait ainsi influencer la réponse au traitement (Koene H.R. *et al*, 1997).

Selon Cartron et ses collègues, les 30 à 50% de patients souffrant d'un LNH de bas grade résistant au rituximab seraient liés au polymorphisme de FCGR3A. Le gène dimorphique FCGR3A code pour FcγRIIIa avec soit une phénylalanine (F) ou une valine (V) en position 158. C'est ce résidu qui interagi directement avec la portion Fc de l'IgG1. Il a été démontré que ce dernier possède une affinité beaucoup plus élevée pour le résidu valine. En effet, l'IgG1 se lie beaucoup plus aux cellules NK portant le gène homozygote FCGR3A-158V qu'aux cellules NK et aux macrophages portant le gène hétérozygote ou le gène homozygote FCGR3A-158F. Ainsi, le récepteur FcγRIIIa étant exprimé sur les cellules effectrices NK et les macrophages, l'équipe de Cartron a formulé l'hypothèse selon laquelle le gène dimorphique FCGR3A pourrait influencer la réponse au rituximab utilisé en première intention de traitement. Ils ont évalués la réponse clinique chez les patients homozygotes 158V, chez les homozygotes 158F et chez les hétérozygotes. Les patients homozygotes 158V qui représentent un cinquième de la population ont une plus grande probabilité d'avoir une réponse clinique soit respectivement 100% et 90% de réponse objective à 2 mois (M2) et à un an (M12). Ainsi, il existe une forte

relation entre le polymorphisme FCGR3A-158F/V et la réponse au traitement par rituximab en monothérapie (Cartron G. *et al*, 2002). Il serait ainsi intéressant de développer de nouvelles molécules ou d'améliorer le rituximab en prenant en compte ce facteur génétique pour traiter les porteurs homozygotes 158F et les hétérozygotes qui ont des lymphomes à cellules B. C'est ce qu'ont fait Shields et ses collègues en 2001. Ils ont produit des mutants d'IgG1 en modifiant les résidus de la partie charnière inférieure de l'IgG1 conduisant ainsi à une affinité accrue pour l'allotype FcγRIIIa-158F. Ainsi ces mutants se fixent mieux au récepteur FcγRIIIa-158F (Shields R.L. *et al*, 2001).

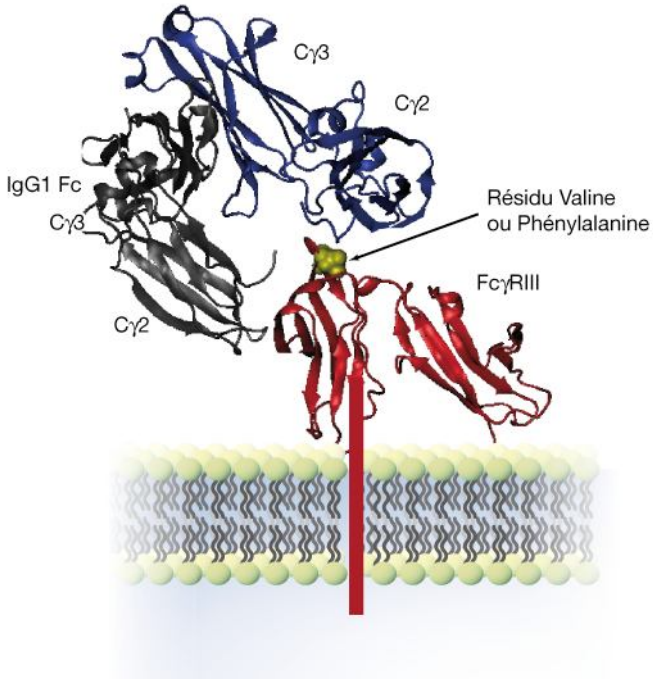


Figure 9. Structure du récepteur FcγRIII lié à la portion Fc de l'IgG1 (d'après Cartron G., 2007)

Polymorphisme FCGR2A-131H/R

Un autre polymorphisme semble avoir également un lien avec la réponse au traitement par rituximab : FCGR2A-131H/R. Une étude menée par Weng W.-K. et Levy R. en 2003 a démontré que des patients homozygotes pour l'allèle FCGR2A-

131H ont un meilleur taux de réponse au rituximab que les porteurs de l'allèle FCGR2A-131R. En effet, ils ont observé les taux de réponses respectifs suivants : à M6 76% et 34%, à M9 65% et 26% et à M12 47% et 18%. Pour les patients homozygotes 131H, la courbe de survie à 2 ans est de 37% contre 19% pour les homozygotes 131R. Ainsi les patients homozygotes FCGR2A-131H répondent mieux au traitement par rituximab (Weng W.K. and Levy R., 2003).

Les inhibiteurs du complément CD55 et CD59

L'équipe de Golay suggère que le complément et les inhibiteurs du complément CD55 et CD59 jouent probablement un rôle dans l'hétérogénéité de la réponse au rituximab *in vivo*. Le CD55 ou DAF (*decay accelerating factor*) contrôle l'activation de C3 en inhibant les convertases C3/C5. Le blocage de cet inhibiteur augmente donc la CDC et pourrait lors du traitement avec le rituximab augmenter la réponse clinique des patients résistants à ce médicament. Le CD59 (protectine), quant à lui, inhibe les dernières étapes de l'activation du complément. Il régule la formation de complexes d'attaques membranaires (MAC) et son blocage augmente également la CDC. Cependant on ne peut pas exclure la possibilité que d'autres facteurs que CD55 et CD59 contribuent aux différences de sensibilité au complément. Ainsi cette étude pourrait être importante pour prédire la réponse possible au rituximab in vivo (Golay J. *et al*, 2000). De plus, de nouvelles immunothérapies pourraient être mises en place en combinant soit le rituximab avec des anticorps anti-CD55/CD59 ou soit des agents bispécifiques anti-CD20/CD55 et anti-CD20/CD59 afin de pallier aux résistances observées.

L'expression de la protéine Bcl-2

Le rituximab déclenche l'apoptose via la voie mitochondriale de l'activation des caspases. L'expression de molécules antiapoptiques telles que Bcl-2 confère une résistance contre l'apoptose induite par le rituximab in vitro. Stolz *et al* ont montré que la régulation pharmacologique des protéines de la famille Bcl-2 ou l'expression de leur inhibiteur est une stratégie prometteuse pour pallier à la résistance au rituximab (Stolz C. *et al*, 2008).

L'expression des protéines Bcl-2 serait associée selon Park *et al* à l'interleukine 10 (IL-10) qui agit comme un facteur protecteur, favorisant la croissance cellulaire. En effet, l'inhibition de la boucle autocrine/paracrine IL-10 chez des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules diminue l'expression de Bcl-2 et sensibilise les cellules du lymphome à l'activité cytotoxique des chimiothérapies. A la vue de ces observations, l'interaction entre le facteur de croissance IL-10 et l'expression de Bcl-2 peut être une des causes de résistance aux chimiothérapies et pourrait être une cible pour le développement de nouveaux traitements (Park Y.H. *et al*, 2009).

6. Propriétés pharmacologiques

Le rituximab est un anticorps monoclonal qui se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20. Son affinité pour celui-ci est très élevée avec un Kd (Constante de dissociation. Le K signifie *kompatibel*, compatibilité en allemand, et le D signifie dissociation. Plus ce Kd est faible et plus l'affinité est élevée) de 5,2 nM dans les cellules humaines. Le CD20 est exprimé sur plus de 95% des cellules B, normales et malignes des lymphomes non hodgkiniens, en particulier les cellules pré-B et B matures. Ainsi, du fait de la présence exclusive du CD20 sur les cellules B, l'action de l'anticorps se limite à ces seules cellules. Cet antigène n'est pas présent sur les cellules souches hématopoïétiques, les pro-B et les plasmocytes normaux, ainsi que dans les autres tissus normaux (Cartron G. *et al*, 2004).

L'action du rituximab se traduit par la liaison de son fragment Fab avec le CD20 des cellules B. Ceci conduit à la lyse de ces cellules par des mécanismes divers évoqués précédemment. Après l'administration du rituximab, on observe une chute du nombre de lymphocytes B en dessous de la normale et ceci dès la première dose. Cette déplétion dure environ 6 mois. Le patient retrouve un taux normal de lymphocytes B 9 à 12 mois après la fin du traitement (Reff M.E. *et al*, 1994).

7. Posologie et mode d'administration

Le rituximab se présente sous la forme d'une solution à diluer de façon extemporanée jusqu'à une concentration finale entre 1 et 4 mg/mL dans un sac pour perfusion contenant soit du NaCl ou du D5W (Dextrose 5% in Water). L'administration se fait par voie intraveineuse uniquement par perfusion lente.

- Monothérapie :

    - Traitement initial : en intraveineuse directe à la dose de 375 mg/m² par semaine pendant quatre semaines. Il est recommandé de débuter la première perfusion à une vitesse de 50mg/h. Après 30 min on peut augmenter la vitesse de perfusion de 50mg/h toutes les 30 min jusqu'à un maximum de 400mg/h.

    - Traitement d'une rechute : la posologie et la vitesse de perfusion sont les mêmes.

- En association à une chimiothérapie (CHOP ou CVP) en traitement d'induction chez les patients n'ayant jamais été précédemment traités, ou chez les patients réfractaires ou présentant une rechute:

    - 375 mg/m² le premier jour de chacune des 8 cures. Le rituximab est administré après la corticothérapie utilisée dans le cadre du protocole CHOP ou CVP. Il peut aussi être administré après la chimiothérapie.
    - La vitesse de la première perfusion est de 50 mg/h pendant 30 min puis augmentation de 50 mg/h toutes les 30 min jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

- Les perfusions suivantes peuvent être administrées à une vitesse initiale de 100 mg/h et peut être augmentée de 100 mg/h toutes les 30 min jusqu'à la vitesse maximale de 400 mg/h. Les autres composants de la chimiothérapie sont administrés après, ou parfois avant, la perfusion de rituximab.

Une prémédication est recommandée avant chaque perfusion afin de prévenir l'apparition de fièvre et de frissons. On donne ainsi un antalgique tel que le paracétamol et un antihistaminique comme par exemple la diphenhydramine.

On ne réduit jamais la dose de rituximab lorsque l'administration se fait en association à une chimiothérapie standard mais on réduit les doses de chimiothérapie en cas de besoin (ROCHE RCP).

8. Propriétés pharmacocinétiques

Chez les patients traités par rituximab à une dose de 100, 250 ou 375 mg/m², administrée en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines, on a noté une augmentation des concentrations sériques d'anticorps en fonction de l'augmentation de la dose. Chez les patients recevant la dose de 375 mg/m², la demi-vie plasmatique moyenne du rituximab était de 68,1 heures, la concentration maximale de 238,7 μg/mL et la clairance plasmatique moyenne de 0,0459 L/h après la première perfusion. Après la quatrième perfusion, les valeurs respectives étaient de 189,9 heures, 480 mg/mL et 0,0145 L/h. Les concentrations sériques de rituximab sont plus élevées de façon statistiquement significative chez les patients répondeurs comparativement aux patients non répondeurs au traitement, et elles sont inversement proportionnelles à la masse tumorale. En général, le rituximab reste décelable dans le sang pendant 3 à 6 mois après la fin du dernier traitement (ROCHE RCP).

9. Effets indésirables

L'utilisation des médicaments anticancéreux présente souvent de nombreux effets indésirables très gênants. Le rituximab présente une meilleure tolérance et n'induit que des effets habituellement bénins et réversibles. Contrairement aux autres immunosuppresseurs, le rituximab n'entraîne pas d'immunosuppression profonde et prolongée, sauf dans certains cas particuliers. La majorité des effets indésirables observés sont liés à la perfusion. Plusieurs études ont démontré que ces effets seraient dus au mécanisme de CDC. En effet, une augmentation des concentrations sériques des produits d'activation C3a, C3b/c et C4b/c a lieu durant les premières heures suivant l'injection (Van Der Kolk L.E. *et al*, 2001).

9.1. Effets indésirables liés à la perfusion

Les effets indésirables les plus rencontrés et survenant habituellement dans les deux premières heures suivant la perfusion (dans plus de 50% des cas) sont les suivants (R0CHE RCP, Van Der Kolk L.E. *et al*, 2001) :

- Symptômes généraux : fièvre, frissons, tremblements, céphalées, asthénie, vomissements, nausées, douleur au site de perfusion, prurit, éruption, urticaire, rash, angio-œdème, vertiges, érythème, rhinite, irritation laryngée (≥ 1/10)
- Symptômes respiratoires : bronchospasme, dyspnée, toux accrue (≥ 1/100 et < 1/10)
- Symptômes cardiovasculaires : hypertension, hypotension, bouffées vasomotrices, tachycardie (≥ 1/100 et <1/10)
- Symptômes hématologiques : thrombopénie aiguë réversible (fréquence non connue)
- Symptômes cardiaques : voir paragraphe 9.6

- Syndrome de lyse tumorale : voir paragraphe 9.2
- Syndrome de relargage des cytokines : voir paragraphe 9.3

9.2. Syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale est le relargage rapide dans le sang de produits intracellulaires à la suite de la mort d'une grande quantité de cellules cancéreuses en rapport avec l'efficacité du traitement. En effet, le rituximab provoque la lyse rapide des cellules B exprimant le CD20 et peut déclencher un syndrome de lyse tumorale avec hyperuricémie, hyperphosphatémie, élévation des taux de lactates déshydrogénases (LDH) et une insuffisance rénale aiguë. Les patients présentant un taux élevé de cellules malignes dans la circulation (>25 x 10^9/l) ou une charge tumorale importante (lésions>10cm) ont plus de risque de développer ce syndrome et doivent donc être traités avec une extrême prudence et il convient d'envisager une prophylaxie adaptée. Afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale, les patients devront être bien hydratés et traités par des uricostatiques tel que l'Uricozyme (1000 UI toutes les 6 heures), 12 à 24h avant la première perfusion (ROCHE RCP).

9.3. Syndrome de relargage des cytokines

L'effet le plus grave est le syndrome de relargage des cytokines. Il est caractérisé par une dyspnée sévère, souvent accompagnée de bronchospasme et d'hypoxie, associés à de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et des angio-oedèmes. Ce syndrome peut être également accompagné d'hyperuricémie, d'hyperkaliémie, d'hypocalcémie, d'hyperphosphatémie, d'un taux de lactates déshydrogénases (LDH) élevé, d'une insuffisance rénale aiguë ou d'une insuffisance respiratoire qui met en jeu le pronostic vital. Cette insuffisance

respiratoire peut être accompagnée des événements tels qu'un infiltrat pulmonaire interstitiel ou un œdème pulmonaire visible sur la radiographie thoracique. Ce syndrome apparaît pendant la première ou la deuxième heure qui suit le début de la perfusion et conduit à l'arrêt immédiat du traitement, avec instauration d'un traitement symptomatique. On place ces patients sous surveillance étroite jusqu'à disparition totale des troubles. Le traitement ne sera remis en route que lorsque tous les examens biologiques seront normaux. Il faut également réduire la vitesse d'administration. L'arrêt définitif se fait au cas par cas. Il faut être extrêmement prudent avec des patients ayant des antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'infiltrat pulmonaire (Winkler U. *et al*, 1999 ; ROCHE RCP). Ce syndrome a plus de risque de se déclencher chez les patients ayant une masse tumorale importante (lésion>10 cm) et dont le taux de cellules malignes est élevé (>25 x 10^9/l). On diminuera pour ces patients la vitesse de perfusion dans le premier cycle ainsi que dans les cycles suivants si le nombre de lymphocytes se maintient à un nombre supérieur à 25 x 10^9/L. On peut également répartir la perfusion sur deux jours. Ces patients doivent être étroitement surveillés lors de la première perfusion (ROCHE, RCP).

9.4. Neutropénies

Des neutropénies de cause diverses ont été observées chez les patients atteints d'un lymphome et traités par rituximab. Ces neutropénies, de grade 3/4, peuvent être transitoires mais il s'agit le plus souvent de neutropénies retardées survenant 1 à 5 mois après la dernière perfusion de rituximab. Elles s'observent chez 4,2% des patients. L'hypothèse la plus simple est celle d'une lyse des polynucléaires par la fixation du rituximab sur leur récepteur membranaire Fc. La neutropénie est habituellement réversible et de courte durée (<10 jours). Tous les patients traités avec du GCSF ont vu leur taux de leucocytes se normaliser (ROCHE RCP).

9.5. Réactions anaphylactoïdes

Ces réactions d'hypersensibilité sont rares (< 1/1000) peuvent apparaître dans les minutes suivant le début de la perfusion ou au cours de la perfusion. De l'adrénaline, des antihistaminiques et des glucocorticoïdes doivent être disponibles pour un usage immédiat en cas de réaction allergique se développant lors de la perfusion de rituximab (ROCHE RCP).

9.6. Manifestations cardiovasculaires

Des cas d'angine de poitrine ou d'arythmie tels que la fibrillation auriculaire, l'insuffisance cardiaque ou l'infarctus du myocarde ont été observés chez des patients traités par rituximab. Les patients ayant des antécédents de pathologie cardiovasculaire devront être étroitement surveillés.

9.7. Infections

Bien que le rituximab entraîne une déplétion en lymphocytes B le taux d'immunoglobulines n'est pas significativement modifiée. En effet, le CD20 n'est pas exprimé sur les cellules souches hématopoïétiques, ni sur les autres précurseurs ou les plasmocytes. Les concentrations d'IgG, IgM et IgA demeurent donc dans la normale. Bien qu'on puisse voir apparaître chez les patients des infections plus ou moins graves, l'incidence (≥ 1/100 et < 1/10) des infections ne semble pas être plus importante que celle attendue. Les patients concernés n'ont développé que des infections banales, non opportunistes et peu sévères (ROCHE RCP).

9.8. Autres effets indésirables

Autres effets indésirables rapportés ayant touchés au moins 1% des patients :

- Tolérance générale : douleurs abdominales, dorsales ou thoraciques, malaise, gonflement abdominal
- Appareil digestif : diarrhée, dyspepsie, anorexie
- Troubles métaboliques et nutritionnels : hyperglycémie, oedème, hausse des LDH, hypocalcémie
- Système musculo-squelettique : arthralgie, myalgie, douleurs, hypertonie
- Système nerveux : anxiété, agitation, insomnie, nervosité
- Appareil respiratoire : majoration de la toux, sinusite, bronchite, pneumopathie
- Organes hématopoïétiques : adénopathies
- Peau et annexes : sueurs nocturnes, zona, herpès
- Organes des sens : conjonctivite, troubles de la sécrétion lacrymale, modification du goût.

10. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des composants
- Hypersensibilité connue aux protéines murines
- Précaution pour les patients ayant une masse tumorale importante ou un nombre élevé de cellules malignes circulantes, du fait des syndromes de lyse tumorale et de relargage des cytokines.
- Administration rapide ou en bolus

- Toute femme en âge de procréer et traitée par rituximab doit utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 12 mois après son arrêt.
- Allaitement (les IgG passent dans le lait maternel)
- Grossesse : aucune étude n'a été réalisée. Les IgG passant la barrière placentaire, peuvent induire une déplétion lymphocytaire chez le fœtus. Le traitement ne sera envisagé que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel (ROCHE RCP).

11. Précautions d'emploi

Une surveillance hématologique doit être faite durant le traitement avec mesure du taux de plaquettes et numération de la formule sanguine complète même si le rituximab n'est pas myélosuppréssif.

Etant donnée la possibilité d'apparition d'effets indésirables dès le début de l'administration (84% des patients), il est recommandé de faire une prémédication par un antalgique, de type paracétamol afin de prévenir les symptômes grippaux susceptibles de survenir au cours de l'administration. Un antihistaminique, de type diphenhydramine ainsi qu'une corticothérapie sont également utilisées pour parer à une éventuelle hypersensibilité.

L'éventualité d'une hypotension transitoire pendant la perfusion doit faire envisager l'arrêt de tous traitements antihypertenseurs 12 heures avant la perfusion. Des récidives d'angor et de trouble du rythme ont été observées chez des patients ayant des antécédents cardiaques ; ces patients devront bénéficier d'une surveillance particulière.

L'administration intraveineuse de rituximab peut provoquer des réactions anaphylactoïdes ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les médicaments nécessaires pour traiter de telles réactions devront être disponibles pour un usage immédiat en cas de réaction allergique liée à la perfusion de l'anticorps monoclonal:

adrénaline, antihistaminiques et corticoïdes. Dans tous les cas, les effets adverses disparaissent lors des administrations ultérieures.

Les perfusions de rituximab sont réalisées en milieu hospitalier, avec des moyens de réanimation immédiate disponibles et sous contrôle par un oncologue ou un hématologue confirmé (ROCHE RCP).

II. LES MULTIPLES UTILISATIONS DU RITUXIMAB

Le rituximab est un anticorps monoclonal qui a prouvé son efficacité dans un grand nombre d'indications depuis sa découverte, que celles-ci soit une AMM ou non. En France, le rituximab est actuellement indiqué officiellement dans les LNH :

- le traitement en association à une chimiothérapie des patients atteints d'un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traité
- le traitement en monothérapie des patients atteints d'un lymphome folliculaire de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie
- le traitement d'entretien chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans rituximab
- le traitement en association à une chimiothérapie CHOP pour le traitement des patients présentant un LNH agressif diffus à grandes cellules B

Au Canada, les indications officielles sont :

- le traitement des patients atteints d'un LNH de bas grade ou folliculaire, CD20 positifs, en rechute ou réfractaire.
- le traitement des patients atteints d'un LNH diffus à grandes cellules B, CD20 positifs, conjointement avec la chimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone).
- le traitement en première ligne des patients atteints d'un LNH folliculaire, CD20 positifs, de stade III/IV conjointement avec la chimiothérapie de type COP (cyclophosphamide, oncovin et prednisone).
- le traitement de maintien des patients atteints d'un LNH folliculaire qui ont répondu à la thérapie par induction conjointement avec une chimiothérapie de type CHOP +/- rituximab.

Depuis peu, en Europe et au Canada le rituximab a obtenu en 2008 l'approbation pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en première intention et en association à une chimiothérapie type FC (fludarabine, cyclophosphamide). Il est également apparu comme un espoir pour le traitement de maladies auto-immunes notamment la polyarthrite rhumatoïde où il est associé au méthotrexate.

Pour que l'efficacité du traitement avec rituximab soit optimale il faut la présence de l'antigène CD20. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, le CD20 est une cible de choix pour cet anticorps monoclonal. Cet antigène est présent dans plus de 95% des cellules B des lymphomes non-Hodgkiniens.

En Europe, les lymphomes non-Hodgkiniens se situent au huitième rang des cancers. Ils se placent au cinquième rang des cancers les plus fréquents au Canada ; les quatre premiers étant le cancer du poumon, du sein, de la prostate, et le cancer colo-rectal. Au Québec, on compte 1550 cas de LNH par an et ce chiffre ne fait qu'augmenter chaque année.

1. Les lymphomes non hodgkiniens

1.1. Définition

Les lymphomes sont des tumeurs qui touchent le système lymphatique. Ce système assure la défense de l'organisme. Il est constitué de cellules que l'on appelle les lymphocytes. On retrouve ceux-ci dans les ganglions, la rate et les amygdales en particulier, mais aussi dans tous les autres organes tels que la moelle osseuse, l'intestin, les glandes, etc. Les lymphocytes sont divisés en deux grandes familles :

- les ***lymphocytes B*** : ils font partie de la réponse humorale. Une fois leur maturité atteinte, ils se transforment en plasmocytes et fabriquent des anticorps ou immunoglobulines dirigés contre des antigènes étrangers. Chaque lymphocyte possèdent une immunoglobuline qui lui est propre et qui reconnaît un antigène spécifique. Cette spécificité est donnée par le BCR, B-cell receptor, le récepteur des cellules B.

- les ***lymphocytes T*** : appelés également thymocytes (leur développement s'achève dans le thymus), ils jouent un rôle important dans la réponse immunitaire secondaire. Les lymphocytes T repèrent et détruisent des agents pathogènes provenant de l'extérieur de l'organisme tels que les virus, les bactéries mais également des cellules de l'organisme ayant subi des transformations anormales telles que les cellules cancéreuses.

Un lymphome se développe à partir d'un des deux types de lymphocytes, B ou T. Il est caractérisé par des proliférations de cellules malignes dans les organes lymphoïdes secondaires en particulier les ganglions. On distingue deux types de lymphomes :

- le lymphome de Hodgkin ou la ***maladie de Hodgkin*** : la prolifération maligne ganglionnaire est caractérisée par la présence grosses cellules, les cellules de Sternberg.

- les ***lymphomes non-Hodgkiniens*** : ils sont classés en fonction de leur degré de malignité. Il existe plusieurs types de LNH que l'on identifie en fonction de l'apparence des cellules sous le microscope. On nomme indolents, les LNH à faible malignité, et agressifs ceux à malignité élevée. Les LNH sont cinq fois plus fréquents que le lymphome de Hodgkin.

1.2. Epidémiologie

Les lymphomes non-Hodgkiniens sont de plus en plus fréquents. Depuis les années soixante-dix, le nombre de nouveaux cas augmente de 5% chaque année. Le LNH représente le sixième cancer le plus fréquent en France, le cinquième au Canada et aux Etats-Unis. Ils concernent à l'heure actuelle plus de 100 000 nouvelles personnes par an dans notre pays avec une nette prédominance masculine et un âge médian de survenue de 55 à 65 ans.

1.3. Etiologie

La cause exacte des lymphomes reste inconnue. Cependant, il a été clairement établi que cette maladie n'est pas contagieuse et qu'elle n'est pas due à un accident. Il semble que certains facteurs de risque soient responsables de certains cas de LNH :

- l'âge, 60 ans et plus
- les affections auto-immunes
- une exposition à des pesticides, des solvants chimiques ou à des colorants
- une exposition à certains virus tel que le virus d'Epstein-Barr
- les états d'immunodéficiences comme le SIDA, l'immunodéficience congénitale et l'immunosuppression causée par certains médicaments
- une exposition préalable à une chimiothérapie ou à une radiothérapie

1.4. Classification

Il existe plusieurs classifications dans la littérature :

- la ***classification de REAL*** (Revised European American Lymphoma) publiée en 1994 : elle définit les entités selon plusieurs critères tels que les critères morphologiques, immunologiques, génétiques et cliniques. Elle est devenue la classification de référence des lymphomes et a été reprise par la ***classification de l'OMS*** en 2001 (Harris N.L. *et al,* 1994 ; Harris N.L. *et al,* 1997 ; Annexe 1)

- la ***classification d'Ann Arbor*** : elle se base sur le pronostic du lymphome. Les stades I et II ont un bon pronostic du fait de leur faible malignité tandis que les stades III et IV ont un mauvais pronostic (Tableau 1)

Stade I	Une seule aire ganglionnaire atteinte
Stade IE	Atteinte d'un seul territoire extraganglionnaire
Stade II	≥ 2 aires ganglionnaires atteintes d'un même côté du diaphragme préciser le nombre d'aires ganglionnaires atteintes par II(1), II(2)…
Stade IIE	Associé à une atteinte extraganglionnaire de contiguïté
Stade III	Atteinte ganglionnaire sus-et sous-diaphragmatique
Stade IIIS	Associé à une atteinte splénique
Stade IIIE	Associé à une atteinte extraganglionnaire localisée
Stade IIIES	Associé à une atteinte extraganglionnaire et splénique
Stade IV	Existence d'une atteinte viscérale : cutanée, digestive, foie, poumon, moelle osseuse, os avec ou sans atteinte ganglionnaire

Tableau 1. Stades d'Ann Arbor (d'après Gisselbrecht C., 2008)

- ***classification selon le degré de malignité*** :

  - les lymphomes non hodgkiniens indolents (faible malignité)
    - lymphome folliculaire (LF)
    - lymphome lymphocytaire
    - lymphome de la zone marginale
    - macroglobulinémie de Waldenström
    - lymphome lymphoplasmocytaire
    - lymphome cutané à cellules T

  - les lymphomes non hodgkiniens agressifs (malignité élevée)
    - lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)
    - lymphome du manteau
    - lymphome de Burkitt
    - lymphome T périphérique

1.5. Signes cliniques et diagnostic

Les symptômes d'un lymphome non-Hodgkinien comprennent en général un gonflement des ganglions lymphatiques au niveau du cou, des aisselles et de l'aine (signe le plus fréquent), de la fièvre, des frissons, un amaigrissement supérieur ou égal à 10% du poids du corps, des sueurs nocturnes et une grande fatigue.

Le diagnostic repose sur la biopsie (procédure qui consiste à prélever des cellules de l'organisme et à les examiner au microscope) d'un ganglion volumineux

dont l'examen histologique permet d'identifier le type de lymphome. D'autres investigations morphologiques, immunologiques et génétiques sont nécessaires. Etant donné que les atteintes extra-ganglionnaires (moelle osseuse, rate, tube digestif, poumon …) sont fréquentes, il est nécessaire de procéder à d'autres examens tels qu'un hémogramme, une biopsie de la moelle osseuse, un bilan sanguin, un bilan rénal et hépatique, l'immunophénotypage des lymphocytes, une ponction lombaire, un scanner du thorax, etc. La tomodensitométrie par émissions de positons (TEP-scan) occupe une place importante dans l'évaluation de la réponse thérapeutique.

1.6. Les lymphomes indolents

1.6.1. Le lymphome folliculaire

a) Définition et épidémiologie

Le lymphome folliculaire (LF) fait partie des lymphomes à faible malignité. Il représente 20 à 35% des lymphomes non-Hodgkiniens et constitue le deuxième lymphome le plus important après le lymphome diffus à grandes cellules B. On l'observe essentiellement chez les personnes âgées de 55 à 60 ans et touchent plus souvent les hommes que les femmes. Le LF est souvent marqué par une succession de rechutes. Sa médiane de survie est d'environ 8 à 10 ans. Il est considéré comme « indolent » car il peut conduire à une longue survie. Les formes étendues de stade III ou IV sont les plus fréquentes et sont considérées, de même que les rechutes, comme non curables avec les thérapeutiques conventionnelles.

b) Aspects immunologiques et cytogénétiques

Les LF sont des tumeurs dérivées des cellules lymphoïdes B des centres germinatifs des ganglions. Ces cellules expriment à leur surface, à l'état normal, certains marqueurs de différenciation tels que CD20, CD10, BCL6 avec un défaut d'expression des marqueurs CD5 et CD23.

On distingue chez tous les lymphomes folliculaires des anomalies cytogénétiques dont la plus fréquente est la translocation t (14 ; 18) (q32 ; q21). On la retrouve dans 80 à 85% des LF. Cette translocation a lieu entre le chromosome 18 qui porte le gène bcl-2, qui joue un rôle clé dans le cycle cellulaire, et le chromosome 14 qui contient les gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines. On obtient un réarrangement bcl-2/JH. Ceci conduit à une surexpression du gène bcl-2 ; il s'ensuit donc une production importante de la protéine bcl-2. Celle-ci sert d'inhibiteur puissant de la mort cellulaire programmée, appelée également apoptose. Cette inhibition de l'apoptose jouerait un rôle majeur dans les mécanismes de développement des LF (Lopez-Guillermo A. *et al,* 1999). Les cellules porteuses de cette translocation ont donc une survie prolongée par rapport aux cellules normales (Merino R. *et al,* 1994). Cette anomalie n'est cependant pas spécifique aux lymphomes folliculaires car on la retrouve également dans 20 à 30% des lymphomes diffus à grandes cellules.

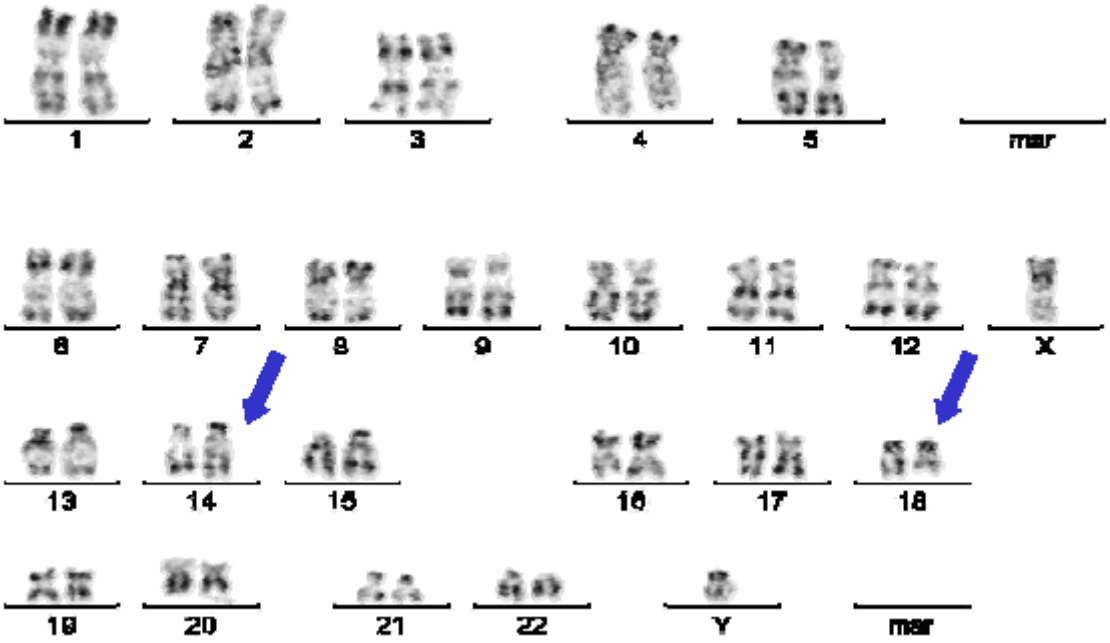


Figure 10. Translocation t (14 ; 18) (q32 ; q21) (d'après Dastugue N., 2011)

Caryotype de sexe masculin montrant une translocation t(14 ;18)(q32 ;q21)

c) *Aspects cliniques*

L'évolution des lymphomes folliculaires est le plus souvent très lente et asymptomatique. Ceci explique pourquoi le diagnostic est souvent tardif (après plusieurs mois voire plusieurs années d'évolution). Les adénopathies présentes chez les LF sont souvent peu symptomatiques sauf quand elles sont volumineuses, pouvant dans ce cas être compressives et être responsables d'un lymphoedème d'un membre par exemple. Elles ne sont jamais inflammatoires, sont souvent disséminées et peuvent atteindre des aires ganglionnaires multiples superficielles voire profondes tels que les ganglions intra-abdominaux, rétro-péritonéaux et intra-péritonéaux. A côté de ces localisations ganglionnaires, on peut retrouver des atteintes extra-ganglionnaires. Ainsi, la biopsie médullaire est systématique et l'on retrouve une atteinte dans plus de 70% des cas. Sur le plan symptomatique, l'état général du malade est presque toujours conservé. On peut cependant retrouver quelques

symptômes généraux comme de la fièvre, des sueurs, un amaigrissement notamment dans les LF présentant une masse tumorale très volumineuse. La survie médiane des patients atteints d'un lymphome folliculaire est d'environ 8 à 10 ans.

d) Index pronostique

La création de l'index pronostique international pour le LF, le FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) a constitué une avancée importante pour prédire l'espérance de vie des patients. Cet index est basé sur cinq facteurs péjoratifs :

- l'âge supérieur à 60 ans
- le stade d'Ann Arbor III et IV
- le taux d'hémoglobine inférieur à 120 g/L
- le nombre d'aires ganglionnaires atteintes supérieur à 4
- le taux de LDH (lactates déshydrogénases) supérieur à la normale (100-350 UI/L)

Le FLIPI a permis ainsi de définir trois groupes de risques regroupés dans le tableau ci-après (Tableau 2). Cet index pourrait servir dans le choix du traitement le plus approprié pour les patients atteints de lymphome folliculaire.

Nombre de facteurs de risques	Score FLIPI	Proportion de patients	Survie globale	
			à 5 ans	à 10 ans
0 ou 1	Faible	36 %	91 %	71 %
2	Intermédiaire	37 %	78 %	51 %
3	Elevé	27 %	53 %	36 %

Tableau 2. **Prédiction de la survie des patients avec un lymphome folliculaire selon l'index de FLIPI (d'après Solal-Céligny P., 2004)**

e) Transformation histologique

Les lymphomes folliculaires sont considérés comme des lymphomes indolents ou de faible malignité. Leur évolution est lente mais de nombreuses rechutes peuvent conduire à sa transformation en un lymphome plus agressif et de malignité élevée. Le type histologique le plus fréquemment décrit est le lymphome diffus à grandes cellules et plus rarement le lymphome de Burkitt ou lymphoblastique. Le risque de transformation en lymphome agressif est de l'ordre de 5 à 10%. Cette transformation s'accompagne d'une augmentation rapide du volume de l'adénopathie et d'une altération de l'état général. Ces symptômes ne sont cependant pas toujours présents. Le pronostic des lymphomes transformés est souvent faible, soit environ 10 mois. Le taux de survie à un an est de 20%. Ce mauvais pronostic dépend de plusieurs facteurs tels que l'âge avancé du patient, le stade du lymphome, une atteinte ganglionnaire diffuse, une infiltration médullaire, des atteintes extra-ganglionnaires, une altération de l'état général, des valeurs de LDH élevées, l'absence de traitement antérieur ou un nombre élevé de chimiothérapies antérieures avec l'absence de réponse au traitement. Des anomalies chromosomiques contribuent également à cette transformation. Celles-ci sont nombreuses et

complexes et interviennent dans la régulation du cycle cellulaire (Solal-Céligny P., 1997).

f) Traitement

- *Les formes localisées*

Dans les lymphomes folliculaires, 15 à 30% des patients sont au stade I ou II. La radiothérapie à visée curative est dans ce cas le traitement recommandé. L'irradiation ne doit pas dépasser 36 grays et est limitée aux aires ganglionnaires ou extraganglionnaires atteintes. Une chimiothérapie peut être nécessaire lorsque la radiothérapie risque d'entraîner des séquelles à long terme. Cependant le rôle de la chimiothérapie dans les stades I et II n'est pas encore complètement élucidé.

- *Les formes disséminées*

  - L'**abstention thérapeutique** : elle est souvent justifiée au départ mais n'est souvent que temporaire du fait d'une grande majorité de patients mourant de leur lymphome. Elle est généralement recommandée pour les patients ayant une faible masse tumorale et sans symptôme clinique. Les auteurs d'une étude rétrospective menée à Standford ont signalé la survenue de rémissions spontanées de lymphomes folliculaires non traités avec une incidence de 23% (Horning S.J. *et al*, 1984). Cette analyse a été étendue à un groupe de 314 malades de Standford dont la survie médiane fut de 12 ans (Horning S.J. *et al*, 1993). Plusieurs études ont montré que l'initiation précoce d'une thérapeutique agressive ne montre aucune différence vis à vis de la survie globale par rapport à l'abstention thérapeutique (Young R.C. *et al*, 1988 ; Brice P. *et al*, 1997 ; Ardeshna K.M. *et al*, 2003). Ces études confirment que l'abstention de tout traitement n'a pas d'incidence sur la survie des patients et sur la transformation histologique de leur lymphome. Elle a pour but d'éviter les toxicités des

traitements à court et long terme. Elle est parfois difficile à faire admettre aux malades et fait courir le risque d'une évolution à bas bruit qui peut conduire à une complication aiguë.

- La **chimiothérapie** : les associations CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) et CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) sont les polychimiothérapies standards pour le traitement des LF. Elles permettent une amélioration des taux de réponse, de la survie sans progression et de la survie globale. Cependant la toxicité cardiaque de la doxorubicine est à prendre en compte, notamment chez les patients d'âge avancé. La fludarabine a également rapporté de bons résultats mais elle ne semble pas d'efficacité supérieure par rapport aux polychimiothérapies (Solal-Céligny P., 1997).

- L'**interféron** : en première ligne associé à une chimiothérapie, il allonge généralement la survie sans progression des patients à mauvais pronostic. Cependant son impact sur la survie globale reste à discuter. De même ses effets secondaires sur la qualité de vie des patients sont un frein à son utilisation. Toutefois certains de ces effets tel que la dépression peuvent être traités. Il est utilisé largement en France, en association à CHOP pour les patients à mauvais pronostic (pour mémoire - Solal-Céligny P., 1997).

- Le **rituximab** : cet anticorps monoclonal anti-CD20 a obtenu une AMM en 1998 en France. Il a comme première indication le traitement en monothérapie des patients atteints de lymphome folliculaire de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie. L'étude pivot de phase II chez 166 patients, atteints de lymphome folliculaire ou d'un lymphome de bas grade en rechute ou chimiorésistant, a apporté la première preuve de l'efficacité du rituximab. Tous ont reçu quatre injections hebdomadaires de 375 mg/m² de rituximab qui ont permis d'obtenir 48% de réponses objectives dont 6% de rémissions complètes et 42% de réponses partielles. Le temps médian

jusqu'à progression de la maladie pour les répondeurs était de 13,0 mois. La toxicité était modeste et due principalement à la première perfusion. D'après cet essai, le rituximab présente donc une arme thérapeutique efficace et pratique dans cette indication (McLaughlin P. *et al*, 1998).

En 2004, le rituximab est en plus indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été traités précédemment. Quatre études randomisées de phase III ont comparé l'utilisation de l'immunothérapie et celle de la chimiothérapie seule. Dans l'essai du groupe allemand GLSG (*German Low-grade lymphoma Study Group*), des patients atteints de LF de stade avancé et non traités auparavant ont reçu six à huit cycles de rituximab plus CHOP (R-CHOP) ou CHOP seul. Le groupe R-CHOP a obtenu une meilleure réponse avec un taux de réponse global de 96% contre 90% dans le groupe CHOP. Une amélioration de la survie sans progression a également été observée avec un temps médian jusqu'à l'échec du traitement de 31 mois avec CHOP alors qu'il n'a pas été atteint dans le bras R-CHOP (Hiddemann W. *et al*, 2003). Marcus et ses collègues ont effectué une étude de phase III randomisée, ouverte, qui a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association du rituximab à la chimiothérapie CVP au CVP seul chez 322 patients atteints d'un lymphome folliculaire de stade III ou IV non prétraités. Les traitements ont été administrés toutes les trois semaines pendant huit cycles. Le rituximab a été donné au premier jour du cycle CVP. Le suivi médian des patients était de 53 mois. L'efficacité a été évaluée sur 321 malades et les auteurs de cette étude ont observé que l'association R-CVP a conduit, à 30 mois, à un bénéfice significatif par rapport au CVP en terme de temps jusqu'à l'échec du traitement (27 mois contre 6,6 mois). Ils ont obtenus un taux de réponse globale et de réponses complètes dans le groupe R-CVP de 81% et 41% respectivement contre 57% et 10% dans le groupe CVP. Le traitement R-CVP a nettement prolongé le temps jusqu'à progression de la maladie ou le décès par rapport au CVP (33,6 mois et 14,7 mois respectivement). Quant à la durée médiane de réponse, elle était de 37,7

mois pour R-CVP et 13,5 mois pour CVP. Une différence significative a été constatée entre les deux groupes en ce qui concerne la survie globale (taux de survie à 53 mois : 80,9% pour R-CVP vs 71,1% pour CVP). Il est important de noter que les temps médian jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement ou le décès n'avaient pas encore été atteints dans le groupe R-CVP (12 mois pour CVP). La combinaison rituximab plus CVP a été relativement bien toléré avec des effets indésirables similaires à ceux observés avec CVP utilisé seul et étaient de faible grade (fièvre, douleur, rash cutané, urticaire, crampe musculaire, …). On note toutefois une incidence plus élevée de neutropénie avec le rituximab. Ainsi cet essai apporte les preuves que l'utilisation du rituximab associé à une chimiothérapie, en première ligne de traitement pour les LF, améliore significativement les résultats par rapport à la chimiothérapie utilisée seule avec une adjonction minimale d'effets secondaires. R-CVP peut donc être considéré comme un traitement standard pour les LF de stade avancé et non prétraité (Marcus R. *et al*, 2005 ; Marcus R. *et al*, 2008). Deux autres essais ont également comparé l'association du rituximab par rapport à une chimiothérapie seule. Herold et son équipe ont constaté que le rituximab plus MCP (mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone) augmente le taux de réponse global (92% vs 75% pour MCP seul) ainsi que le taux de rémissions complètes (50% vs 25%). La survie sans événements et la survie sans progression ont aussi été améliorées (elles n'ont pas été atteintes alors qu'elles étaient de 26 et 28,8 mois respectivement dans le groupe MCP). On note aussi un bénéfice en termes de survie globale pour le groupe R-MCP. La survie globale à 4 ans était de 87% pour R-MCP contre 74% pour MCP (Herold M. *et al*, 2004). Le groupe français GELA a quant à lui montré l'efficacité du traitement R-CHVP (rituximab associé à cyclophosphamide, adriamycine, étoposide, prednisone) plus interféron alpha avec un taux de réponse global de 94% contre 85% dans le groupes CHVP plus interféron alpha (Salles G. *et al*, 2004).

Une nouvelle AMM a été obtenue en 2006 pour le rituximab en traitement d'entretien indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire

répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans rituximab. Cette utilisation sera traitée dans la troisième partie « Revue de l'utilisation du rituximab : protocole PGTM 2009 ».

AUTEUR	REGIME	
Hiddeman et al.	CHOP (n=205)	R-CHOP (n=223)
Réponse globale	90%	96%
Temps jusqu'à échec du traitement	31 mois	Non atteint
Marcus et al.	CVP (n=159)	R-CVP (n=162)
Réponse globale	57%	81%
Temps jusqu'à l'échec du traitement	7 mois	27 mois
Herold et al.	MCP (n=96)	R-MCP (n=105)
Réponse globale	75%	92%
Survie médiane sans événement	19 mois	Non atteint
Salles et al.	CHVP/IFN-alpha (n=175)	R-CHVP/IFN-alpha (n=184)
Réponse globale (Rémission complète)	85% (49%)	94% (76%)
Survie médiane sans événement	Non atteint	Non atteint

Tableau 3. Rituximab plus chimiothérapie en première ligne de traitement des lymphomes folliculaires de stade avancé (d'après Dreyling M., 2005)

- **Intensification thérapeutique avec autogreffe** : les cellules des lymphomes sont connues pour être sensibles aux chimiothérapies et plus on augmente la dose de ces dernières plus l'effet sur ces cellules est important. Cependant, l'augmentation des doses signifie aussi l'augmentation de la toxicité, en particulier pour les cellules du sang. C'est donc pour permettre des traitements très intensifs que des intensifications thérapeutiques avec autogreffe de cellules souches ont été mises au point (Solal-Céligny P., 1997)

- L'**allogreffe**, réalisée chez les patients atteints d'une maladie de stade très avancé, chimiorésistants, dont la moelle était largement envahie, en rechute après de multiples lignes de traitement comportant souvent une autogreffe.

- La **radioimmunothérapie** repose sur l'administration d'un anticorps monoclonal sur lequel est fixé un radio-isotope, ce qui permet d'augmenter l'activité anti-tumorale de l'anticorps en préservant la sélectivité du radio-isotope. En effet, les cellules détruites sont celles qui portent l'antigène contre lequel est dirigé l'anticorps monoclonal. Ces molécules exercent également leur action sur les cellules tumorales avoisinantes ce qui permet de pallier au problème des masses tumorales importantes ou peu vascularisées (Cheson B.D., 2003).

1.6.2. Les lymphomes de la zone marginale

Ils représentent entre 5 à 17% des LNH. On distingue trois types de lymphomes B des zones marginales :

- ***les lymphomes extraganglionnaires de la zone marginale*** : on retrouve dans ce groupe les lymphomes du MALT (lymphomes B des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses) qui sont les plus fréquents et représentent 50 à 70% des lymphomes de la zone marginale. Ils sont souvent présents chez les patients atteints d'une maladie auto-immune ou d'une gastrite à Helicobater pylori. L'atteinte gastrique est la plus fréquente mais on peut voir également des localisations pulmonaire, salivaire, thyroïdienne, lacrymale et cutanée. Les formes localisées sont curables tandis que les formes disséminées sont indolentes mais non curables. Sur le plan cytogénétique, plusieurs altérations sont possibles. Les anomalies les plus fréquentes sont les trisomies 3 et 18, ainsi que les translocations t(11 ;18)(q21 ;q21), t(1 ;14)(p22 ;q32), t(14 ;18)(q32 ;q21), t(3 ;14)(q27 ;q32). Les lymphomes du MALT ont dans leur ensemble une évolution favorable avec une survie globale à 5 ans située entre 86 et 95%. Le pronostic peut être influencé par les facteurs classiques des lymphomes tels qu'un mauvais état général, une masse tumorale importante, un taux de LDH et de β2-microglobuline élevé. Il peut y avoir une transformation en lymphome à grandes cellules qui est associée à une survie plus courte. Une étude menée en 2003 a montré que le rituximab avait une place au sein du traitement du lymphome du MALT. En effet sur 35 patients, 73% de réponse globale fut observé avec 15 réponses complètes et 10 réponses partielles. Onze patients avaient reçu précédemment une chimiothérapie. Ceux n'ayant pas été traités auparavant par chimiothérapie ont montré un meilleur taux de la réponse que ceux ayant déjà été traités (87% vs 45%) et un temps plus long jusqu'à l'échec du traitement (22 mois vs 12 mois). La durée médiane de réponse était de 10,5 mois. Seulement 9 patients ont rechuté. Les effets indésirables observés étaient de toxicité moyenne et bien tolérés. Ainsi, cette étude a prouvé que l'utilisation du rituximab dans le lymphome du MALT est efficace et bien toléré (Conconi A. *et al*, 2003).

- ***les lymphomes ganglionnaires de la zone marginale ou lymphome B monocytoïdes*** : ces lymphomes représentent environ 10% des

lymphomes de la zone marginale. Ces formes sont purement ganglionnaires. Leur évolution est indolente. La survie moyenne est estimée à 5 ans environ selon les publications. On peut aussi voir une transformation en lymphome à grandes cellules.

- ***Le lymphome de la zone marginale de la rate*** : il atteint la pulpe rouge et la pulpe blanche de la rate. Les patients ont une splénomégalie, sans adénopathies, avec une atteinte médullaire et sanguine. Cette forme représente environ 20% des lymphomes de la zone marginale. La médiane de survie est selon les études de 5 à 10 ans. La maladie peut devenir agressive dans un tiers des cas et la survie est alors réduite à moins de 4 ans. L'évolution est indolente. La splénectomie est à la base du traitement de ce type de lymphome.

1.6.3. Le lymphome lymphocytaire ou lymphocytique

La plupart des atteintes sont médullaires ou sanguines de type LLC. L'évolution est marquée par un risque de transformation en lymphome agressif (syndrome de Richter) caractérisée par une augmentation rapide de la masse tumorale, des signes généraux, une augmentation des LDH et/ou de la β2 microglobuline sérique. Il n'y a pas de traitement spécifique pour les lymphomes lymphocytiques. On reprend en général le même schéma que les LLC allant de l'abstention thérapeutique aux chimiothérapies telles que CHOP ou CVP (Solal-Céligny P., 1997). Une association du rituximab avec CHOP ou FC a également montré sont efficacité.

1.6.4. Le lymphome lymhoplasmocytaire

Les signes cliniques associés sont : un syndrome tumoral ganglionnaire, splénique avec presque toujours une infiltration médullaire mais sans localisation osseuse et une IgM monoclonale sérique. Le traitement suit le même principe que la LLC (Solal-Céligny P., 1997).

1.7. Les Lymphome agressifs

1.7.1. Le lymphome B diffus à grandes cellules

a) Définition et épidémiologie

Les lymphomes diffus à grandes cellules représentent 30 à 40 %, soit un quart à un tiers, des lymphomes de l'adulte. Ils sont considérés comme la forme la plus fréquente des LNH. Ils touchent tous les âges et ces tumeurs peuvent être présentes chez les enfants, mais on les retrouve particulièrement chez les personnes de plus de 60 ans avec une prédominance masculine. On a cependant observé, depuis quelques années, une augmentation de l'incidence chez les femmes. Ce sont des lymphomes considérés comme agressifs car leur évolution est rapide et sévère. Toutefois, les traitements sont mieux connus que dans les formes indolentes et une rémission voire une guérison est possible. Ce type de lymphome peut atteindre un ganglion mais également un organe ou les deux à la fois. Les sites extra-ganglionnaires représentent 40% avec une prédominance pour l'estomac. On le retrouve aussi au niveau du système nerveux central, des testicules, de l'os, des reins, de la thyroïde, de la peau ou des seins.

b) *Aspects immunologiques et cytogénétiques*

Plusieurs anomalies cytogénétiques ont été décrites dans la littérature. La plus fréquente est celle de la région 3q27 impliquant l'oncogène BCL6. Le réarrangement et l'activation du gène BCL-6 peuvent être observés dans 20 à 30% des lymphomes à grandes cellules B. L'expression du gène BCL6 peut être consécutive à une translocation de nature variée. La protéine BCL-6 a une fonction de répresseur transcriptionnel et se trouve normalement exprimée dans les centres germinatifs. Elle est également exprimée dans 10% des lymphomes folliculaires. Le diagnostic d'une anomalie du BCL6 ne conduit pas à un pronostic défavorable.

Il existe une autre anomalie présente dans 20% des cas. Il s'agit du réarrangement de l'oncogène BCL2 en rapport avec une translocation t (14 ; 18). Il se retrouve alors juxtaposé avec un gène d'Ig. Cette anomalie est également retrouvée dans les lymphomes folliculaires et pourrait résulter de la transformation agressive de ces LF de bas grade. L'expression de la protéine BCL-2 peut également être retrouvée dans les lymphomes diffus à grandes cellules en l'absence de translocation t (14 ; 18) et semble être associée à un pronostic défavorable.

Un petit nombre de ces lymphomes peut présenter d'autres translocations telles que les translocations t (8 ; 14) impliquant l'oncogène c-myc et un gène de l'Ig.

c) *Aspects cliniques*

La maladie se manifeste habituellement par une augmentation rapide de la masse tumorale avec une altération de l'état général et la présence de signes généraux dans la moitié des cas.

d) *Index pronostique*

Dans les lymphomes agressifs, un index pronostique international (IPI) a été établi. Il prend en compte cinq facteurs de risque :

- l'âge (≤ 60 ans vs >60 ans)
- le taux de LDH (≤ normale vs > normale)
- l'indice d'activité Cooperative Oncology Group ECOG (0 ou 1 vs 2-4)
- le stade d'Ann Arbor (I-II vs III-IV)
- le nombre de sites extraganglionnaires (0 ou 1 vs 2-4)

Nombre de facteurs de risque	Score IPI	Rémissions complètes	Survie globale à 5 ans
0 ou 1	Faible	87%	73%
2	Faible intermédiaire	67%	51%
3	Fort intermédiaire	55%	43%
4 ou 5	Fort	44%	26%

Tableau 4. Index pronostique international des lymphomes agressifs (d'après Grisselbrecht C., 2008)

e) Traitements conventionnels

Plusieurs études ont rapporté l'efficacité des polychimiothérapies. La plus utilisée est le CHOP qui permet d'obtenir des taux de réponse complète de 45% à 55% et un taux de guérison de l'ordre de 35%. Le groupe français GELA a développé en 1980 une chimiothérapie ACVBP (doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone) permettant d'acquérir des taux de survie à long

terme de l'ordre de 60%. Toutefois sa toxicité ne permet pas de l'utiliser chez des patients âgés de plus de 65 ans.

Le rituximab a depuis 2002 était accepté, en France, en association à une chimiothérapie « CHOP » pour le traitement des patients présentant un lymphome non-Hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif. Il a démontré une efficacité chez des patients lourdement traités auparavant mais également en traitement de première intention associé à une chimiothérapie. Le groupe d'étude GELA a réalisé en 2002 une étude randomisée en ouvert chez 399 patients âgés de 60 à 80 ans, naïfs, atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B de stade II à IV traités soit par CHOP toutes les trois semaines pour huit cycles, soit par rituximab plus CHOP. La médiane de suivie était de 2 ans et 86 événements ont été observés dans le groupe R-CHOP contre 120 dans le groupe CHOP. Ces événements incluent la progression de la maladie, la rechute ou le décès. Une réponse complète a été constatée chez 76% des patients traités par R-CHOP contre 63% de ceux ayant reçu CHOP seul. A deux ans, la survie globale était estimée à 70% dans le groupe rituximab plus CHOP alors qu'elle était de 57% dans le groupe CHOP. Cette étude a clairement démontré le bénéfice apporté par l'association du rituximab avec la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie utilisée seule (Coiffier B. *et al*, 2002). Une analyse ultérieure à long terme de cette association a été effectuée rapportant toujours une amélioration des résultats avec R-CHOP. La survie sans événements, la survie sans progression et la survie globale à 5 ans étaient respectivement de 47%, 54% et 58% dans le groupe R-CHOP contre 29%, 30% et 45% dans le groupe CHOP (Feugier P. *et al*, 2005). Le rituximab a permis de diminuer nettement le risque d'échec au traitement et de décès lié à l'évolution de la maladie.

Le protocole CHOP était depuis quelques années le traitement de choix dans les lymphomes agressifs diffus à grandes cellules B. Cependant, malgré ses résultats satisfaisants des rechutes étaient encore importantes. L'arrivée du rituximab dans l'arsenal thérapeutique du lymphome diffus à grandes cellules B a permis d'augmenter significativement la survie sans progression et la survie globale des malades lorsqu'il est administré en association au CHOP. Le traitement des rechutes n'est pas encore très bien déterminé. On sait aujourd'hui que seule l'intensification

thérapeutique suivi d'autogreffe a fait ses preuves. Quant à la radiothérapie, sa place dans le traitement des LDGCB tend à diminuer au profit de l'utilisation des chimiothérapies. De nombreuses recherches sont également en cours afin d'augmenter l'arsenal thérapeutique des lymphomes diffus à grandes cellules B visant à obtenir une guérison complète de cette maladie.

1.7.2. Le Lymphome du manteau

Le lymphome du manteau représente 6% des cas de LNH. L'infiltration concerne des cellules lymphoïdes issues de la zone du manteau des follicules ganglionnaires. Ce type de lymphome est actuellement reconnu comme une forme grave dont la médiane de survie est de 3 à 4 ans. Il touche particulièrement les adultes autour de 65 ans et de sexe masculin. On l'associe souvent à des adénopathies généralisées, des atteintes digestives et des atteintes médullaires.

a) Pronostic

Le pronostic des lymphomes du manteau reste réservé avec une survie médiane d'environ 36 mois. La probabilité d'obtenir une rémission avec un traitement par chimiothérapie conventionnelle est de l'ordre de 60 à 80%. Cependant les rechutes sont fréquentes et surviennent en général dans les 2 ans suivant l'arrêt du traitement. Les plus importants facteurs pronostiques péjoratifs sont une altération de l'état général, des localisations extraganglionnaires multiples, un taux de LDH élevé et un âge avancé. Il est possible d'appliquer, selon les publications, l'index international des lymphomes agressifs B à grandes cellules (IPI).

b) Traitement

Il n'y pas de traitement standard pour le lymphome du manteau. Plusieurs schémas existent et offrent des réponses positives. La chimiothérapie est largement utilisée en première ligne de traitement. Le protocole le plus utilisé est CHOP en association au rituximab mais il ne s'agit pas d'une AMM. Howard *et al* ont obtenu des résultats satisfaisants concernant la réponse clinique au traitement : R-CHOP avec 48% de réponse complète et 48% de réponse partielle. Cependant ces réponses favorables ne traduisent pas une amélioration de la survie sans progression car 28 des 40 patients traités ont rechuté ou ont vu leur maladie progresser (Howard O.M. *et al*, 2002). Une autre étude a comparé l'association R-CHOP à CHOP seul. Les réponses obtenues furent les suivantes : taux de réponse globale de 94% vs 75% et rémission complète de 34% vs 7%. Aucune différence ne fut observée concernant la survie sans progression (Lenz G. *et al*, 2005). Une autre association immunochimiothérapique a prouvé son efficacité : hyper-CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, dexamethasone) plus rituximab. Romaguera et ses collègues ont évalué la réponse au traitement associant le rituximab à hyper-CVAD en alternant des doses de rituximab plus méthotrexate et cytarabine chez des patients atteints de lymphome du manteau non traités. Ils ont constaté que 97% des patients ont répondu au traitement avec 81% de réponse complète. La survie sans échec au traitement et la survie globale à 3 ans étaient respectivement de 64 et 82% (Romaguera J.E. *et al,* 2005). Ce traitement a aussi été évalué chez des patients atteints de lymphome du manteau en rechute ou réfractaire. Le taux de réponse global était de 93%. Ils ont obtenu 45% de réponse complète et 48% de réponse partielle prouvant ainsi l'efficacité de cette association (Wang M. *et al,* 2008). La fludarabine associée au mitoxantrone et au rituximab est également un autre traitement possible pour ce type de lymphome (Forstpointner R. *et al*, 2004). Une fois la rémission complète obtenue, celle-ci est consolidée chez les moins de 65 ans par une thérapie cellulaire autologue. Le rituximab peut être également associée en immunothérapie post-greffe.

1.7.3. Le lymphome de Burkitt

Décrit initialement en Afrique, le lymphome de Burkitt est le plus fréquent des lymphomes de l'enfant dans le monde. Ce lymphome, hautement agressif, se développe à partir d'une cellule B centro-folliculaire, à un stade précoce de différentiation, pré-centroblastique. On le retrouve souvent au niveau de sites extraganglionnaires ou en phase leucémique et demande une prise en charge urgente et spécifique en raison de la présence d'un syndrome de lyse tumorale. Il est principalement présent chez l'enfant de moins de 16 ans (un tiers des lymphomes pédiatriques). Il est rare chez l'adulte (1%) et souvent associé à un déficit immunitaire.

a) Aspects cliniques

Il existe plusieurs formes cliniques. La forme africaine présente une atteinte principalement au niveau de la mâchoire et le génome de l'EBV (virus Epstein Barr) est retrouvée dans la plupart des cas. Dans la forme sporadique non-africaine, rarement associée à l'EBV, la majorité des cas survient au niveau de l'abdomen, la paroi de l'iléon distal, du cæcum ou du mésentère. On retrouve aussi fréquemment une atteinte des seins, des ovaires ou des reins. Une atteinte ganglionnaire est plus fréquente chez l'adulte où la maladie est associée à un déficit immunitaire lié à l'HIV, et comporte souvent une atteinte médullaire. Les signes généraux du lymphome de Burkitt sont habituellement une atteinte de l'état général et un amaigrissement.

b) Facteurs pronostiques

Du fait des localisations extranodales, la classification de Ann Arbor ne peut être appliquée au lymphome de Burkitt. Deux classifications sont plus adaptées : la classification « de Murphy » et la classification du National Cancer Institute (NCI).

Stade I	- Atteinte extraganglionnaire isolée ou ganglionnaire isolée, à l'exception du médiastin ou de l'abdomen.
Stade II	- Tumeur extraganglionnaire isolée avec atteinte ganglionnaire adjacente. - Deux atteintes ganglionnaires ou plus, du même côté du diaphragme. - Deux atteintes extraganglionnaires avec ou sans atteinte ganglionnaire adjacente du même côté du diaphragme. - Atteinte gastro-intestinale, avec ou sans atteinte des ganglions mésentériques adjacents.
Stade III	- Deux atteintes extraganglionnaires situées de part et d'autre du diaphragme. - Deux atteintes ganglionnaires ou plus, situées de part et d'autre du diaphragme. - Atteinte thoracique primitive. - Atteinte intra-abdominale extensive.
Stade IV	- Une des atteintes citées ci-dessus associée à une localisation méningée et/ou médullaire initiale.

Tableau 5. Classification des lymphomes de Burkitt d'après Murphy (d'après Murphy S.B., 1986)

Stade I	- Tumeur unique, localisée, extra-abdominale.
Stade IR	- Tumeur abdominale enlevée chirurgicalement en totalité.
Stade II	- Tumeurs extra-abdominales multiples (sans atteinte de la moelle osseuse ni du système nerveux central).
Stade IIIA	- Tumeur(s) abdominale(s) non extirpable(s).
Stade IIIB	- Tumeurs intra et extra-abdominales (sans atteinte de la moelle ni du système nerveux central).
Stade IV	- Atteinte de la moelle osseuse et/ ou du système nerveux central.

Tableau 6. Classification des lymphomes de Burkitt du National Cancer Institute (NCI) (d'après Magrath I.T., 1984)

Ces deux systèmes de classification évaluent l'importance de la masse tumorale sur la topographie et le nombre de territoires atteints. Le stade d 'extension de la maladie est un facteur pronostique de survie déterminant. Les formes localisées, représentées par les stades I et II de Murphy et I et IR du NCI, constituent environ 30% des lymphomes de Burkitt. Les formes étendues, stade III et IV de Murphy et II, III et IV du NCI, représentent quant à elle 70% des cas de lymphomes de Burkitt.

c) Traitement

Les progrès récents de la chimiothérapie ont fait de cette tumeur maligne particulièrement agressive une tumeur chimiocurable. L'utilisation de la chimiothérapie adaptée permet d'obtenir une guérison dans la grande majorité des

enfants atteints. Cependant, la toxicité est élevée. Actuellement la polychimiothérapie avec une prophylaxie méningée sont les méthodes thérapeutiques essentielles du lymphome de Burkitt. La prévention d'une atteinte du système nerveux central est basée sur l'utilisation de médicaments passant la barrière hémato-méningée et par des injections intrathécales de méthotrexate et d'aracycline. Ceci a conduit à abandonner l'irradiation encéphalique longtemps utilisée à titre prophylactique (Patte *et al*, 1986). Il est impératif de rechercher avant tout traitement la présence d'un syndrome de lyse tumoral afin de traiter en urgence. Les traitements sont stratifiés en fonction de l'âge et des facteurs pronostiques qui dépendent de la masse tumorale et de l'atteinte méningée et/ou médullaire. A partir des années 80, l'introduction de la doxorubicine, l'adjonction d'aracytine, l'augmentation des doses de cyclophospamide et de méthotrexate, selon des cycles séquentiels rapprochés, ont été des déterminants dans les progrès thérapeutiques.

L'utilisation du rituximab est toujours en cours d'évaluation donc non reconnue par une AMM mais des études récentes ont montré qu'il peut jouer un rôle important dans le traitement du lymphome de Burkitt. En effet l'expression de l'antigène CD20 dans ce type de lymphome en fait un candidat de choix pour le traitement. Une étude a observé un patient de 65 ans atteint de ce lymphome au niveau de l'intestin qui a reçu le rituximab en association à une chimiothérapie. Cette combinaison lui a permis d'être en rémission complète pendant 1 an (Yokohama A. *et al,* 2004). Une autre patiente a obtenu des résultats similaires avec le rituximab associé à une chimiothérapie avec une rémission complète pendant 18 mois (Cohen Y. *et al,* 2002). L'association de la chimiothérapie avec le rituximab pourrait être ainsi utilisée pour des patients d'âge avancé et qui ne tolèrent pas les chimiothérapies intensives conventionnelles.

1.8. La leucémie lymphoïde chronique B

1.8.1. Définition et épidémiologie

La leucémie lymphoïde chronique est un syndrome lymphoprolifératif chronique caractérisé par une accumulation dans la moelle, le sang et les organes lymphoïdes de petits lymphocytes appartenant dans 95% des cas à la lignée B d'aspect mature et d'origine monoclonale. Cette lignée cellulaire présente un phénotype particulier associant l'expression de CD5, CD19, CD20 (dans la LLC B) et CD23 principalement. Les scientifiques considèrent aujourd'hui qu'il s'agit d'une forme particulière de lymphome qui conduit à une accumulation de petits lymphocytes B dans les organes lymphoïdes. Cette hémopathie affecte essentiellement le sujet âgé, représentant plus de 40% des leucémies chez le sujet de plus de 65 ans. Cette hémopathie est exceptionnelle avant 40 ans et l'incidence augmente avec l'âge : elle passe de 5 cas après 50 ans à 30 cas après 80 ans pour 100 000 habitants et par an. La LLC atteint presque deux fois plus les hommes que les femmes avec un ratio hommes/femmes de 2/1. C'est une forme de leucémies la plus fréquente dans les pays occidentaux : son incidence est d'environ 3 nouveaux cas pour 100 000 habitants. En France, on dénombre chaque année environ 3200 cas de LLC. Il n'existe pas de risque défini favorisant le développement d'une leucémie lymphoïde chronique. Aucune exposition environnementale particulière n'a été reconnue. Il semble cependant exister une prédisposition familiale si un des membres de la fratrie est atteint avec un risque multiplié par trois.

1.8.2. Diagnostic

Dans un tiers des cas, il n'y a pas de signes cliniques de la maladie. Celle-ci est le plus souvent découverte au cours d'un examen sanguin habituel. En effet, chez un adulte de plus de 50 ans, un hémogramme est systématiquement établi. Celui-ci peut être aussi motivé par la survenue d'une asthénie ou d'une infection. Le plus souvent le diagnostic est suspecté devant l'augmentation du nombre de

lymphocytes supérieur à 4000/mL. Cette lymphocytose peut même être supérieure à 200 000/mL. Un examen clinique peut mettre en évidence des symptômes révélateurs tels que la découverte d'adénopathies et/ou d'une splénomégalie ou d'une complication infectieuse ou auto-immune. Une fois que le diagnostic est suspecté plusieurs examens sont requis (Binet J.L. *et al,* 2006) : un hémogramme, un frottis sanguin, un immunophénotypage T, un examen cytogénétique, une électrophorèse des protéines sériques (hypogammaglobulinémie, moins de 7 g/L, dans 30 à 70% des cas), un test de Coombs (recherche la présence d'éventuels anticorps fixés sur les globules rouges, susceptibles d'entraîner leur destruction), une radiographie thoracique.

1.8.3. Facteurs pronostics

Le pronostic individuel des LLC est extrêmement variable. Deux classifications ont été établies pour adapter le traitement au stade de la maladie :

- La ***classification de RAI***

Stades	Pronostic	Critères de définition	Survie médiane (années)	Pourcentage des LLC
0	Bon	Lymphocytose > 4G/L	>10	31%
I	Intermédiaire	Lymphocytose + adénopathies sans splénomégalie ni hépatomégalie	9	35%
II	Mauvais	Lymphocytose + splénomégalie et/ou adénopathies et/ou hépatomégalie	5	26%
III		Lymphocytose + anémie (Hb<11g/dL) avec ou sans adénopathies ou splénomégalie ou hépatomégalie	2	6%
IV		Lymphocytose et thrombopénie (plaquettes<100G/L) avec ou sans adénopathies ou splénomégalie ou hépatomégalie	2	2%

Tableau 7. Classification de RAI (d'après Rai K.R. *et al*, 1975)

- La ***classification de Binet*** (la plus utilisée)

Stades	Pronostic	Critère de définition	Survie médiane (années)	Pourcentage des LLC
A	Bon	Lymphocytose>4G/L, Hb>100g/L, Plaq>100G/L, moins de 3 aires lymphoïdes atteintes	>10	63%
B	Intermédiaire	Lymphocytose>4G/L, Hb>100g/L, Plaq>100G/L, atteinte d'au moins 3 aires lymphoïdes	5	30%
C	Mauvais	Lymphocytose>4G/L, Hb<100g/L et/ou Plaq<100G/L quelque soit le nombre d'aires lymphoïdes atteintes	2	7%

Tableau 8. Classification de Binet (d'après Binet J.L. *et al,* 1981)

1.8.4. Le syndrome de Richter

Le syndrome de Richter correspond à la transformation lymphomateuse (à grandes cellules) d'une leucémie lymphoïde chronique. Il s'observe dans 3 à 10% des LLC et semble avoir une plus grande affinité chez les patients présentant une prolifération monoclonale ou de nombreuses anomalies chromosomiques. Une augmentation de volume d'une adénopathie avec des signes d'évolution clinique tels que de la fièvre, des sueurs nocturnes et l'altération de l'état général doit faire suspecter un syndrome de Richter. Le type histologique est variable, mais il s'agit le plus souvent d'un lymphome à grandes cellules parfois de type immunoblastique. La réponse aux traitements chimiothérapeutiques est décevante et la médiane de survie ne dépasse pas quatre mois.

1.8.5. Place du rituximab dans l'arsenal thérapeutique

Le traitement de la leucémie lymphoïde chronique dépend du stade de la maladie. Selon Binet, l'abstention thérapeutique pour le stade A est la meilleure attitude à adopter jusqu'à l'apparition de signes soulignant une évolution. Pour les stades B et C, des traitements de chimiothérapie orale ou injectable sont en général proposés. Les plus utilisés sont le chlorambucil employé seul, la polychiothérapie avec CHOP, la fludarabine, l'alemtuzumab, le rituximab en association à la fludarabine et le cyclophosphamide qui est le traitement de référence pour ces deux stades. Le rituximab a en effet prouvé son efficacité dans plusieurs études aussi bien en monothérapie (Hainsworth J.D. *et al,* 2003 ; O'Brien S.M. *et al,* 2001 ; Byrd J.C. *et al,* 2001) qu'en association à une chimiothérapie et a reçu une AMM en 2008 en Europe et au Canada (Byrd J.C. *et al,* 2003 et 2005 ; Schulz H. *et al,* 2002).

Plusieurs études de phase II ont suggéré que l'association du rituximab avec la fludarabine et le cyclophosphamide pouvait améliorer la réponse au traitement. En 2005, Keating *et al* ont évalué cette association comme traitement de première ligne dans la LLC non précédemment traitée chez 224 patients dont l'âge médian était de 58 ans. Ils ont obtenu un taux de réponse global de 95% avec un taux de réponse complète de 72%.(Keating M.J. *et al,* 2005). Wierda et son équipe ont utilisé cette combinaison immunochimiothérapeutique chez 177 patients atteints de LLC ayant déjà été traités. Dans 25% des cas une réponse complète a été atteinte et 73% des patients ont répondu au traitement (Wierda W. *et al*, 2005).

Pour valider ces résultats, le groupe allemand GCLLSG a conduit une étude multicentrique de phase III, évaluant l'efficacité et la tolérance du traitement FCR vs FC en traitement de première intention. Le taux de réponse globale obtenu avec FCR était de 95% avec 44,5% de réponse complète et 39,6% de réponse partielle tandis que dans le groupe FC ces taux étaient respectivement de 88%, 22,9% et 50,4%. La médiane de survie sans progression était de 42,8 mois dans le groupe FCR contre 32,3 mois pour le groupe FC. La survie globale n'était pas cependant significativement différente dans les deux groupes de patients (91% pour FCR et 88% pour FC). Le rituximab associé au FC a causé plus de neutropénies et

leucopénies mais n'a pas augmenté l'incidence des infections. Ainsi, ces résultats confirment que l'association FCR pourrait devenir le traitement de référence en première intention pour les LLC (Hallek M. *et al,* 2008).

Une autre étude de phase III menée par Robak et ses collègues a également comparé FCR et FC chez des patients atteints de LLC précédemment traités. Le rituximab a significativement augmenté la survie sans progression (30,6 mois pour FCR et 20,6 mois pour FC). On voit aussi une augmentation des taux de réponse globale et de réponse complète, de la durée de réponse et de la survie sans événement. Les effets indésirables étaient cependant plus nombreux dans le groupe recevant le rituximab mais ils étaient bien tolérés et n'ont pas affecté la qualité de vie des patients (Robak T. *et al,* 2010). Ainsi, l'association du rituximab à la chimiothérapie fludarabine-cyclophosphamide est aujourd'hui devenue un traitement de choix pour la LLC montrant une efficacité supérieure à l'utilisation de la chimiothérapie seule.

2. Place du rituximab dans les maladies auto-immunes

Jusqu'à présent, le rituximab a été principalement utilisé dans le traitement des lymphomes B. Son efficacité et sa bonne tolérance ont engendré un vrai tournant dans la prise en charge de ces maladies. Depuis quelques années, les scientifiques ont commencé à porter un intérêt particulier pour les thérapeutiques anti-lymphocytes B dans les maladies auto-immunes. Ces maladies correspondent à une perte de la tolérance physiologique aux composants du soi avec pour conséquence la production d'autoanticorps. Le rituximab est apparu comme un nouvel espoir pour ces maladies où le lymphocyte B est un acteur clé et possède un rôle essentiel dans la genèse des maladies auto-immunes. Ainsi, il est possible d'utiliser le CD20 comme cible présent à la surface des lymphocytes B. En éradiquant les clones B réactifs, le rituximab conduit à la rupture d'un cercle d'amplification de la réponse auto-immune et à une diminution de la synthèse d'autoanticorps pathogènes.

2.1. L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

Les AHAI sont définies par la médiation immunologique de la destruction globulaire, liée à la fixation d'autoanticorps à la surface des hématies sur des antigènes de haute fréquence. Cette fixation immune conduit à une cascade de réactions aboutissant soit à la lyse directe des globules rouges dans la circulation sanguine (hémolyse intravasculaire), soit à leur phagocytose par le système macrophagique (hémolyse extravasculaire ou tissulaire). On distingue deux types d'AHAI selon les caractéristiques des autoanticorps mis en jeu :

- les AHAI à autoanticorps « chauds » actifs à une température comprise entre 37 et 40°C. Ce sont les plus fréquentes et représentent 70% des cas.
- Les AHAI à autoanticorps « froids » actifs à des températures inférieures à 30°C. La maladie chronique des agglutinines froides (MAF) en est la forme la plus fréquente.

L'AHAI a une incidence de 1 nouveau cas pour 100 000 habitants dans les pays occidentaux et environ 600 nouveaux cas par an en France. Elle touche les patients de tous les âges, y compris l'enfant de moins de 4 ans. Cependant elle est plus fréquente chez l'adulte entre 60 et 70 ans. Les femmes sont plus touchées que les hommes avec 60% des cas. Il n'y a pas de cause connue. Chez l'adulte, elle est associée dans la moitié des cas à une autre maladie auto-immune. Les symptômes les plus souvent rencontrés sont un essoufflement lors d'efforts peu importants, une pâleur, une fatigue générale, des palpitations, une coloration jaunâtre de la peau et/ou des conjonctives comme le blanc de l'œil et des urines foncées en rouge/brun.

Le traitement des AHAI à autoanticorps chauds repose essentiellement sur les corticoïdes par voie orale ou injectable selon la sévérité de l'anémie. Lorsque l'anémie est particulièrement marquée au début de la prise en charge, une forte dose initiale de corticoïdes est donnée par IV et est maintenue pendant 4 à 6 semaines. Si le traitement semble efficace les doses sont progressivement réduites pour une

durée totale comprise en moyenne entre 12 et 18 mois. La plupart du temps, 80% des patients répondent favorablement à la corticothérapie dans les premiers jours ou les premières semaines. Si un patient est réfractaire aux corticoïdes, il faut envisager d'autres traitements immunosuppresseurs tel que l'azathioprine. Des transfusions sanguines peuvent également être nécessaires lorsque l'anémie est importante et mal supportée. Une splénectomie peut aussi être proposée. En effet, la rate a pour fonction d'éliminer les globules rouges qui terminent leur cycle de vie. Cette activité est alors augmentée en cas d'hémolyse. La splénectomie permet ainsi de guérir 50 à 60% des patients atteints d'AHAI. Lors d'une rechute ou lorsque le patient devient dépendant à son traitement il est possible d'utiliser d'autres thérapeutiques. Le rituximab peut être proposé à ce stade mais est considéré hors AMM (il s'agit d'une utilisation temporaire acceptable). Erdozain et ses collègues ont étudié un cas atteint d'AHAI réfractaire à de fortes doses de corticoïdes. Celui-ci n'a pas subi de splénectomie du fait du risque élevé de complications hémorragiques et thrombotiques. Le rituximab a apporté une réponse rapide qui a permis de diminuer les doses de corticoïdes et d'arrêter la transfusion de globules rouges (Erdozain J.G. *et al,* 2004). Une étude sur l'utilisation du rituximab chez l'enfant a également permis de montrer son efficacité dans les AHAI réfractaires. Deux des quatre patients avaient subi une splénectomie qui n'a malheureusement pas été efficace. Tous étaient dépendants à de fortes doses de corticoïdes et étaient réfractaires aux autres immunosuppresseurs. Après 4 à 6 semaines de traitement, ils sont devenus indépendants à la transfusion et ont complètement cessé la prednisone. Quelques effets indésirables furent observés mais ceux-ci étaient relativement légers et bien tolérés (Motto D.G. *et al*. 2002). Zecca et son équipe ont effectué la même étude sur 15 enfants dont 87% ont répondu au traitement (Zecca M. *et al,* 2003). En ciblant et en détruisant les lymphocytes B responsables de la production des autoanticorps, le rituximab arrête la destruction des globules rouges. Cet anticorps monoclonal a une action rapide avec une amélioration dans les 8 à 10 semaines suivant le traitement. Ainsi le rituximab pourrait permettre de s'abolir de l'utilisation prolongée des corticoïdes qui conduisent à de nombreux effets indésirables tels qu'une prise de poids avec gonflement du visage et du haut du torse, des troubles du sommeil et/ou de l'humeur, une hypertension artérielle, l'ostéoporose, une augmentation de la glycémie avec risque de survenue d'un diabète, un retard de croissance chez les

enfants. De même, le risque élevé d'infection lié à la splénectomie et à l'utilisation des immunosuppresseurs pourrait être en partie supprimée.

Dans la maladie à agglutines froides, de simples mesures de protection contre le froid sont nécessaires. Lorsque l'anémie est marquée, il est possible d'avoir recours à des transfusions sanguines. Le rituximab peut aussi être indiqué dans certains cas. Une étude sur 27 patients a montré une réponse chez 14 d'entre eux dès le premier cycle de rituximab. Le taux de réponse globale était de 54% (Berentsen S. *et al*, 2004). Ces résultats apportent la preuve de l'efficacité de l'anti-CD20 dans les maladies à agglutinines froides. Un autre cas d'un patient de 67 ans réfractaire aux autres traitements a obtenu une rémission après administration de rituximab. Aucune hémolyse n'a été observée 7 mois après la fin du traitement (Layios N. *et al,* 2001). Des recherches sont en cours pour évaluer l'efficacité et la place des nouveaux traitements déjà disponibles appelés « biothérapies » tel que le rituximab, afin de limiter le recours aux corticoïdes qui conduisent à un grand nombre d'effets indésirables.

2.2. Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI)

Le PTI est une des hémopathies acquises non malignes la plus fréquente. Il est caractérisé par une destruction périphérique des plaquettes (Plaq< 150 G/L) due à des autoanticorps, essentiellement de type IgG, dirigés contre les antigènes membranaires plaquettaires. Le PTI touche toutes les tranches d'âge mais particulièrement les enfants de moins de 10 ans (pic de fréquence entre 2 et 5 ans) et les moins de 25 ans. Le sexe féminin est le plus atteint. Le PTI peut être soit asymptomatique, soit être révélé brutalement par des hémorragies cutanées, un purpura pétéchial qui correspond à la présence de petites taches rouges punctiformes ne s'effaçant pas à la pression, des ecchymoses et des hématomes. Des signes muqueux peuvent également être mis en évidence : épistaxis, gingivorragies, hémorragies intrabuccales, métrorragies. Les hémorragies viscérales

sont plus rares mais graves. En cas de thrombopénie sévère inférieure à 20G/L il y a un risque d'hémorragie rétinienne, méningée ou cérébroméningée.

Le traitement n'est indiqué que si les plaquettes sont très basses. En pratique, un traitement est mis en place si les plaquettes sont inférieures à un seuil fixé entre 10000 et 30000 plaquettes/mm^3. Le traitement comprend en général des corticoïdes à une dose de 1 à 2 mg/kg/j pendant 21 à 30 jours puis on diminue de façon progressive les doses sur 1 à 3 mois. Bien que la plupart des patients adultes répondent au traitement par corticoïdes, la majorité rechute. La splénectomie permet alors de traiter ces patients avec un taux de réussite de 60 à 70%. Pour les patients ne répondant pas à la splénectomie ou qui rechutent après celle-ci, plusieurs immunosuppresseurs (danazol, vincristine, cyclophosphamide et dexamethasone) se sont montrés efficaces en augmentant le nombre de plaquettes. Cependant cette augmentation demeure transitoire. Des immunoglobulines sont également utilisées en IV et agissent rapidement mais leur coût élevé les réserve pour des urgences hémorragiques.

Le rituximab occupe une place importante dans le traitement du PTI car il détruit les lymphocytes B responsables de la production d'autoanticorps. Il est principalement utilisé chez les PTI réfractaires aux autres traitements ou en rechute à titre de situation temporaire acceptable. Stasi *et al* ont rapporté son efficacité chez 25 patients adultes atteints d'un PTI chronique et réfractaire. Huit de ces patients ont subi une splénectomie. Ils ont obtenu 52% de réponse avec 5 réponses complètes et 5 réponses partielles. Sept des patients répondeurs ont eu une réponse durable pendant 6 mois (Stasi R. *et al,* 2001). Une étude menée par le même groupe a évalué 7 patients atteints de PTI chronique réfractaire. Le nombre de plaquettes étaient supérieur à 50 G/L chez 6 patients avec quatre ayant une réponse complète et deux une réponse partielle. Cinq des répondeurs ont eu une augmentation des plaquettes seulement 2 à 5 semaines après la dernière perfusion de rituximab et le pic de plaquettes fut obtenu 6 à 12 semaines après la dernière dose (Stasi R. *et al,* 2002). Le traitement avec rituximab dans le PTI a également été étudié à long terme montrant un taux de réponse global élevé (28% de réponse complète, 28% de réponse partielle et 22% de réponse minimale) avec aucune survenue d'effets

indésirables (Garcia-Chavez J. *et al,* 2007). D'après ces différents essais, le rituximab peut être considéré comme efficace dans les PTI ne répondant pas aux traitements conventionnels.

2.3. La polyarthrite rhumatoïde

2.3.1. Définition et épidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie rhumatismale inflammatoire chronique. Cette pathologie entraîne la destruction des articulations qui s'accompagne d'une inflammation persistante de la synoviale. La membrane synoviale tapisse l'intérieur de la cavité articulaire et sécrète le liquide synovial qui lubrifie l'articulation. Cette membrane est le siège de l'inflammation au cours de la PR. Elle va alors produire une trop grande quantité de liquide qui va s'accumuler dans l'articulation formant ainsi un épanchement de synovie. On retrouve ce phénomène dans tous les rhumatismes qui présentent une inflammation. Dans la PR, il existe en plus une multiplication anormale des cellules de la membrane de la synoviale qui conduit à un épaississement de cette dernière appelée pannus synovial. Celle-ci va, à l'aide des enzymes inflammatoires contenus dans le liquide, créer des lésions multiples en attaquant les structures articulaires comme le cartilage, et extra-articulaires tels que les ligaments et les tendons. On parle ici de polyarthrite car plusieurs articulations sont touchées.

Les causes de cette pathologie rhumatismale sont mal connues mais on sait qu'elle est due à un dysfonctionnement du système immunitaire mettant en jeu l'immunité humorale et cellulaire. Les mécanismes effecteurs immunologiques sont multiples. Ils consistent en une stimulation des lymphocytes T CD4+, une stimulation et une différenciation des lymphomes B en plasmocytes responsables de la sécrétion de facteurs rhumatoïdes et d'autoanticorps. On retrouve enfin la sécrétion de

cytokines pro-inflammatoire intra-articulaire telles que le TNF-alpha responsable des synovites et des érosions articulaires.

La PR représente un des rhumatismes inflammatoires chroniques les plus fréquents avec une prévalence de 0,3% à 0,8% selon les pays. Elle touche 0,25 à 0,5% de la population en France et 1% de la population canadienne. On remarque une prédominance féminine (sexe ration de 3/1). Tous les âges sont concernés mais le pic de fréquence se situe entre 40 et 60 ans (Alarcon G.S., 1995).

2.3.2. Signes cliniques

La PR se manifeste en général par des arthrites périphériques, bilatérales et symétriques. Les symptômes les plus fréquents sont :

- un gonflement d'une ou de plusieurs articulations, appelé également synovite. L'atteinte est souvent symétrique, ce qui permet de différencier la PR des autres rhumatismes inflammatoires tels que l'arthrose. En effet, les mêmes articulations sont touchées des deux côtés du corps. Le gonflement concerne en général les articulations des poignets, des mains, des doigts de pieds. Au cours de l'évolution, d'autres articulations peuvent être atteintes telles que celles au niveau du genou, de la hanche, de l'épaule, du coude, etc...
- Les articulations touchées sont chaudes et parfois rouges
- des douleurs inflammatoires qui sont plus forte la nuit et au petit matin (elles causent un réveil nocturne). Elles apparaissent également après un repos prolongé.
- une raideur articulaire matinale qui persiste durant 30 minutes environ voire plus. Elle s'atténue après le « dérouillage » des articulations, c'est-à-dire après les avoir bougées et « réchauffées ». Cette raideur peut aussi

survenir durant la journée, notamment après une période d'inactivité prolongée.

La présence du facteur rhumatoïde constitue un élément essentiel du diagnostic et est retrouvé dans 80% des cas. C'est une immunoglobuline de type IgM ayant une activité anticorps dirigée contre le fragment Fc des IgG. Cependant, il n'est pas exclusif à la PR et se retrouve dans d'autres maladies inflammatoires, infectieuses ou néoplasiques. Il n'est ni indispensable ni suffisant pour affirmer le diagnostic et sa présence n'est pas synonyme de PR. Sa spécificité est de 75 à 80% et sa sensibilité de 70 à 80%.

L'évolution de la maladie se manifeste par des poussées et se fait sur plusieurs années. Ces poussées sont généralement entrecoupées de rémissions de rythme et de durée imprévisibles. Après plusieurs années d'évolution, des déformations caractéristiques peuvent apparaître. Celles-ci sont secondaires à la destruction articulaire et à l'atteinte tendineuse. Les plus communes sont situées au niveau des mains qui présentent une déformation des doigts en col de cygne et un pouce en Z, au niveau des pieds avec des orteils en marteau ou en griffe par exemple, au niveau du coude et des genoux avec un flessum irréductible, au niveau du rachis cervical où il peut y avoir une compression de la moelle épinière. Des atteintes extra-articulaires sont possibles : altération de l'état général, manifestations tendineuses, nodules rhumatoïdes, syndrome de Gougerot-Sjögren (xérostomie et xérophtalmie). Le cœur, les poumons et le système nerveux périphérique peuvent aussi être touchés (Menkès C.J, 2004).

2.3.3. Prise en charge de la PR

Les principes du traitement de la PR consistent à soulager les douleurs et empêcher l'évolution de la maladie dans le but de prévenir un handicap.

Le traitement symptomatique comprend le repos, la prise d'antalgiques de niveau I ou l'association d'antalgiques de niveau II, d'AINS, d'anti-inflammatoires stéroïdiens ou de corticoïdes. Une réadaptation fonctionnelle à l'aide d'un ergothérapeute ou d'un kinésithérapeute peut aussi être efficace.

Afin de limiter la progression de la maladie, c'est-à-dire des destructions articulaires, un traitement de fond est prescrit. Il repose sur la réduction de la fréquence, de la durée et de l'intensité des poussées. Le traitement de fond utilisé en première intention est le méthotrexate qui possède des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Il constitue le *gold standard* dans le traitement de la PR du fait de son action rapide, de son efficacité clinique et radiologique et de sa bonne tolérance. Il possède également un bon taux de maintien thérapeutique. Des immunosuppresseurs tels que le léflunomide peuvent aussi être utilisés en traitement de fond.

Une nouvelle classe de médicaments a démontré une efficacité considérable dans la prise en charge de cette pathologie rhumatismale inflammatoire. Il s'agit des biothérapies qui ciblent précisément les substances responsables de l'inflammation et de la destruction articulaire. Ces nouvelles molécules sont en général utilisées chez les patients atteints de PR grave et réfractaires aux antirhumatismaux. On retrouve parmi eux les anti-TNF-alpha tel que l'infliximab (Remicade®), l'étanercept (Enbrel®) ou l'adalimumab (Humira®) dont l'efficacité clinique et radiologique est spectaculaire malgré des effets secondaires sérieux. Les anticorps monoclonaux, tel que le rituximab, ont présenté une avancée considérable dans la prise en charge de la PR. En effet, l'émergence de publications envers une implication des lymphocytes B dans l'immunopathogénèse de la PR a suscité un certain intérêt quant à la possibilité d'utiliser le rituximab dans cette pathologie. Trois études cliniques de courte durée (24 semaines) ont confirmé cette hypothèse :

- ***Edwards et coll.*** : Dans les années 90, Edwards et Cambridge ont formulé l'hypothèse que les lymphocytes B étaient capables de produire le facteur rhumatoïde qui joue un rôle important au niveau de l'inflammation présente dans la PR. Ils ont traité 5 patients en 2001, atteints de PR réfractaires aux traitements conventionnels. Tous avaient un lymphome et ont été traités par R-CHOP. Ils ont obtenu d'excellents résultats. Deux des patients ont acquis un ACR 50 (critère ACR=American College of Rheumatology, ACR 50 signifie une amélioration d'au mois 50% des symptômes d'arthrite) et trois un ACR 70. Cette efficacité s'est maintenue après le traitement pendant moins de six mois sans apparition d'effets indésirables graves. Les deux patients ayant obtenu un ACR 50 ont ensuite été retraités ce qu'il leur a permis d'avoir un ACR 70. Le facteur rhumatoïde a été abaissé chez tous les patients sans qu'il n'y ait une diminution des immunoglobulines. Ainsi, cette étude pilote prouve l'efficacité de l'anticorps monoclonal dans l'amélioration de la PR (Edwards J.C.W. and Cambridge G., 2001). Suite à ces résultats, Edwards et son équipe ont entrepris une étude de phase II afin de comparer le rituximab seul, le rituximab avec le méthotrexate et le rituximab avec le cyclophosphamide à un groupe de contrôle recevant uniquement le méthotrexate chez 161 patients. Après 24 semaines, le groupe ayant reçu le rituximab associé au méthotrexate a montré une nette amélioration de l'ACR 50 chez 43% des patients. Le groupe rituximab/cyclophosphamide a également montré de bons résultats avec 41% des patients atteignant l'ACR 50 contrairement au groupe de contrôle ne recevant que du méthotrexate (13%). L'amélioration en termes d'ACR 20 était supérieure dans les groupes recevant du rituximab seul ou en association (65 à 76%) que dans le groupe sous méthotrexate seul. Ainsi dans la PR réfractaire au méthotrexate, le rituximab semble apporter une amélioration considérable de la maladie qu'il soit administré seul ou en association. On note cependant une efficacité plus importante lorsqu'il est combiné au méthotrexate par rapport à l'utilisation concomitante de cyclophosphamide. En plus de son efficacité clinique, le rituximab a montré une bonne tolérance. La majorité des effets indésirables étaient dus à la perfusion (frissons, fièvre, tremblements, etc.) et quatre patients recevant

l'anticorps monoclonal ont développé une infection sévère contre un patient dans le groupe de contrôle (Edwards J.C.W. *et al,* 2004).

- ***Etude DANCER*** (Emery et coll.) : l'étude DANCER (*Dose-ranging Assessment iNternational Clinical Evaluation of Rituximab in RA*) est une étude multicentrique de phase II qui a pour but de déterminer l'influence de la dose de rituximab et le rôle concomitant des glucocorticoïdes sur l'efficacité clinique et la tolérance du rituximab dans la prise en charge de la PR. Emery et son équipe ont comparé deux doses de rituximab (500 mg ou 1000 mg jours 1 et 15) à un placebo chez 465 patients sous méthotrexate. Chacun des trois groupes a reçu différentes doses de glucocorticoïdes per os ou en IV ou un placebo. Parmi les patients, 26 à 33% n'avaient pas répondu aux anti-TNF. Après 24 semaines, le rituximab a montré un effet significatif en ACR 20 (55 et 54% contre 28% pour le placebo) et en ACR 50 (33 et 34% contre 13%). Il a été rapporté que les patients recevant 2x1000 mg ont une meilleure réponse (ACR 70 et bonne réponse pour EULAR). L'administration de glucocorticoïdes en IV ne semble pas influencer la réponse au rituximab mais ils améliorent sa tolérance lors de la première perfusion car ils diminuent l'intensité et la fréquence des effets indésirables. Cette étude confirme donc l'efficacité du rituximab pour les PR réfractaires au méthotrexate et montre des réponses ACR 20 et ACR 50 satisfaisantes aux deux posologies, 500 mg et 1000 mg, avec une meilleure efficacité pour la dose de 1000 mg, administrée deux fois, qui permet d'atteindre l'ACR 70 (Emery P. *et al,* 2004 ; Emery P. *et al,* 2006).

- ***Etude REFLEX*** (Cohen et coll.) : Etude pivot de phase III visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du rituximab en association au méthotrexate par rapport au méthotrexate seul chez 520 patients atteints de PR. Tous ont répondu mais de façon inadéquate à un ou plusieurs traitements utilisant les anti-TNF-alpha. A la 24ème semaine, le rituximab a apporté une amélioration chez 51% des patients traités avec l'association rituximab plus méthotrexate (18% pour méthotrexate seul). On note également une

évolution des lésions structurelles beaucoup moins importante dans le groupe rituximab après 56 semaines. Ainsi associé au méthotrexate, l'anticorps monoclonal semble empêcher l'apparition de ces lésions dans les PR réfractaires aux anti-TNF-alpha (Cohen S.B. *et al,* 2006).

Selon les experts, le rituximab peut être utilisé chez les patients ayant obtenu une réponse inadéquate ou qui sont réfractaires aux anti-TNF. Ainsi, lorsqu'un patient n'a pas obtenu les résultats attendus avec un anti-TNF-alpha, plutôt que de passer à un autre anti-TNF-alpha, le rituximab pourrait se montrer plus efficace. Ce dernier a obtenu une AMM en 2006 en cas de « PR active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF » (HAS, Commission de la transparence, 2006). L'anticorps monoclonal doit être utilisé en association au méthotrexate pour une efficacité optimale. La posologie recommandée, d'après les résultats de l'étude REFLEX, est de 1g en perfusion IV suivi d'une seconde perfusion à deux semaines d'intervalle. Le rituximab ne doit cependant pas être utilisé en cas d'hypersensibilité à cet anticorps, d'infections graves et actives ou d'insuffisance cardiaque grave ou toute autre cardiopathie non contrôlée. Une surveillance est nécessaire en cas d'antécédents cardiaques connus. L'anticorps monoclonal a cependant présenté dans les trois études phares une bonne tolérance avec la survenue de quelques effets secondaires en général liés à la perfusion (fièvre, tremblements, irritation pharyngée, frissons, etc.). Le rituximab est donc apparu comme un véritable espoir thérapeutique dans la prise en charge de la PR. Son introduction a bouleversé les pratiques en ne visant que les lymphocytes B. Son utilisation est très pratique avec un rythme de deux perfusions à quinze jours d'intervalle et présente une efficacité prolongée pendant au moins un an. Des études à long terme sont nécessaires pour juger de l'efficacité et de l'innocuité du rituximab dans cette maladie chronique.

2.4. Le rituximab : un avenir pour la sclérose en plaques ?

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique auto-immune, évoluant le plus souvent par poussées successives. Le traitement des phases aiguës repose sur les glucocorticoïdes, la prévention des poussées et de l'aggravation de la maladie sur les interférons bêta et le glatiramère. Il est également possible de recourir au natalizumab dans les formes très sévères.

Une étude parue dans le *New England Journal of Medicine* montre que l'administration de rituximab en perfusion intraveineuse, 1000 mg à 15 jours d'intervalle, chez des malades atteints de sclérose en plaques réduit l'aggravation des lésions cérébrales détectées par I.R.M. et réduit d'environ de moitié la fréquence des poussées. Cette étude confirme l'efficacité du rituximab sur l'activité inflammatoire de la SEP et l'importance des LB dans la pathogénie de la SEP (Hauser S.L. *et al*, 2008).

Des études sont encore en cours pour évaluer le bénéfice et les éventuels effets indésirables apporté par le rituximab. Il sera peut être mis sur le marché mais avant 2013 (LORSEP, 2011).

III. REVUE DE L'UTILISATION DU RITUXIMAB : PROTOCOLE PGTM 2009

1. Présentation de l'étude

1.1. Objectifs

Le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, est utilisé en premier lieu dans les lymphomes non-Hodgkiniens. Depuis quelques années, plusieurs études ont recensé son efficacité dans bien d'autres indications dont la pathogenèse inclut les lymphocytes B et que nous avons développé précédemment. La large utilisation du rituximab n'est donc pas prête de diminuer. Dans les cinq centres hospitaliers universitaires du Québec au Canada, cet anticorps anti-CD20 représente plus de 10% des dépenses totales en médicaments ; plus de dix millions de dollars furent dépensés en un an, uniquement pour l'achat de rituximab. Tous les centres ont constaté un élargissement de son emploi. Devant les dépenses croissantes liées à ce médicament et l'élargissement des indications (AMM et hors AMM reconnues par Santé Canada) pour lesquels le rituximab est utilisé, une analyse a été entreprise par le PGTM (programme de gestion thérapeutique des médicaments). Le PGTM, créer en janvier 2004 par les cinq centres hospitaliers universitaires de Québec, a pour objectif de favoriser l'utilisation optimale des médicaments en termes d'efficacité, d'innocuité et d'efficience en privilégiant la qualité dans la dispensation des soins et la communication de l'information pour améliorer la santé des patients. L'analyse effectuée concernant le rituximab a été mis en place dans le but d'en décrire la population traitée et les diverses indications. L'autre objectif de cette étude était de revoir l'utilisation du rituximab en tant que traitement d'entretien dans les lymphomes folliculaires selon des critères prédéfinis par la littérature médicale (Annexe 2), et de décrire le traitement d'entretien dans d'autres indications comme la leucémie lymphoïde chronique.

1.2. Matériel et méthode

Les données des pharmacies des cinq centres nous a permis d'identifier les patients ayant reçu du rituximab du 1er avril 2008 au 31 mars 2009. Les patients ayant débuté le traitement avant le 1er avril mais qui étaient en cours de traitement durant la période ciblée étaient inclus dans l'étude. Aucun échantillonnage n'a été réalisé et tous les patients traités durant cette période ont été inclus dans l'analyse. Une fois la liste des patients établie, chaque centre a recherché dans les dossiers médicaux les informations nécessaires telles que l'âge du patient, le sexe, le poids, la taille, l'indication, l'historique du traitement, les effets secondaires, etc. Toutes ces données ont été anonymisées. En effet, un numéro d'étude différent du numéro d'hospitalisation était attribué au patient. Nous avons rassemblé toutes les données à l'aide d'une fiche de collecte (Annexe 3) pour être ensuite saisie dans un fichier Excel. Toutes les données ont dû été envoyées dans le CHU qui agissait à titre de centre d'analyse. Les données des cinq CHU ont été regroupées et analysées pour établir un rapport rendu public en février 2010 (www.pgtm.qc.ca). En tout nous avons revu 797 dossiers adultes et 41 dossiers pédiatriques. Mon rôle a été d'effectuer cette collecte de données au sein d'un des centres, le centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ).

2. Résultats

2.1. Description de la population adulte

L'âge moyen de la population ayant reçu du rituximab entre le 1er avril 2008 et le 31 mars 2009 était de 62 ans. Cette population était constituée de 53% d'hommes et 47% de femmes. Chaque patient avait un statut différent au 31 mars 2009. Nous avons observé 38 décès (5%) durant la période de collecte, 42% des patients avaient toujours un traitement en cours et 45% l'avaient terminé. Nous avons constaté que 6% de la population étudiée avait dû arrêter le traitement pour

différentes raisons : certains ont vu leur maladie progresser et le rituximab s'est révélé inefficace (26%), trois patients ont été retiré de l'étude et dans 34% des cas, la cause de l'interruption du traitement a été lié à la survenue d'effets indésirables, principalement liés à la perfusion de rituximab. Pour les autres patients les données étaient soit indisponibles (16%) soit de causes diverses (18%) telles que le transfert du patient, la survenue d'un autre cancer à traiter, etc.

2.2. Analyse des indications du rituximab chez l'adulte

Dans notre analyse, le rituximab a été principalement utilisé chez des patients atteints d'un lymphome non-Hodgkinien, en particulier d'un LNH folliculaire ou d'un LNH diffus à grandes cellules B qui représentent tous les deux 62% des indications. Par ailleurs, 8,2% des malades étaient traités avec le rituximab pour une leucémie lymphoïde chronique. Enfin, 12% de notre population a reçu le rituximab pour d'autres utilisations que le lymphome non-Hodgkinien ou la LLC. Nous avons retrouvé parmi ces diverses indications des maladies auto-immunes telles que l'anémie hémolytique, le purpura thrombocytopénique idiopathique ou encore la polyarthrite rhumatoïde (Figure 12, Tableau 9).

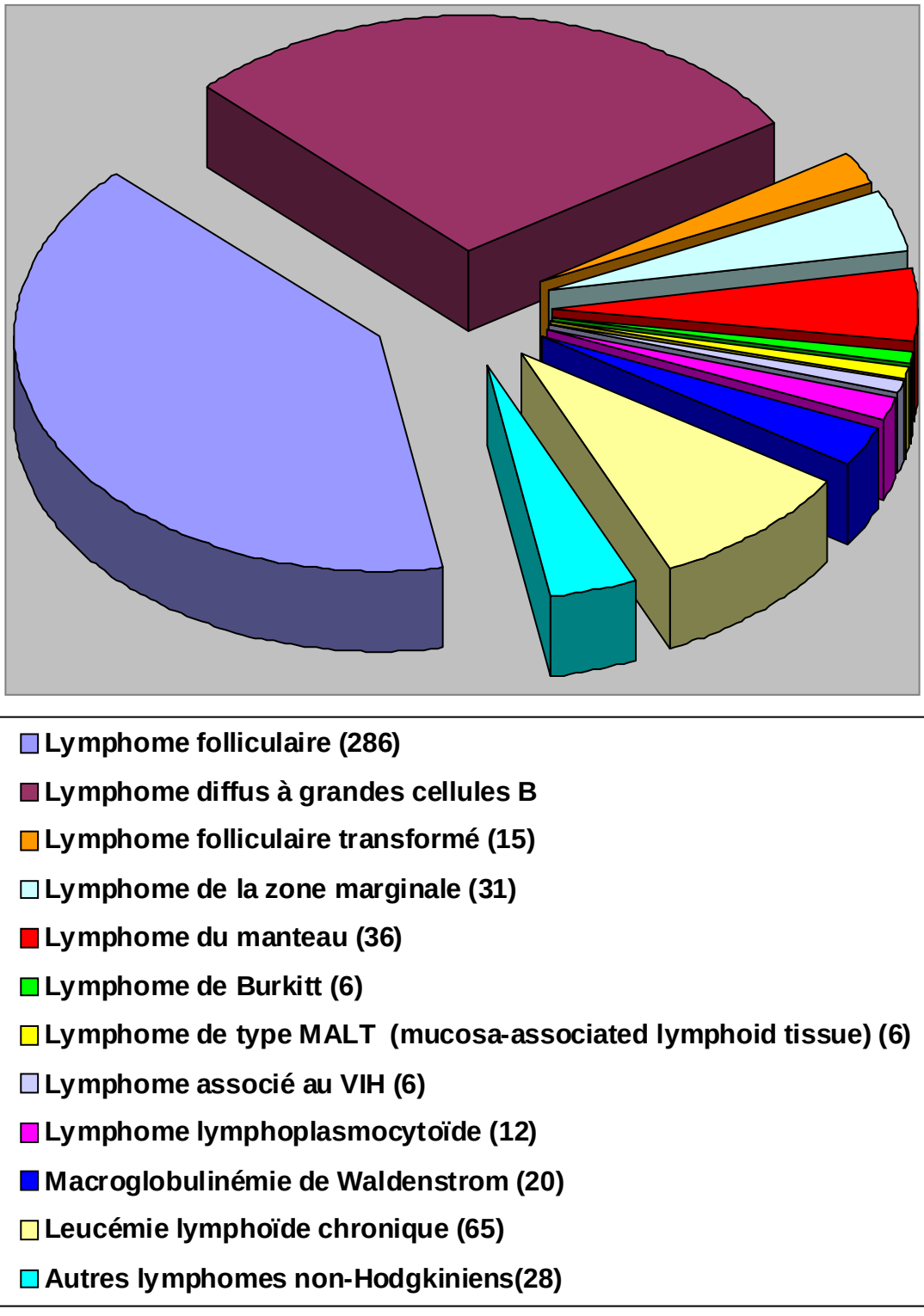


Figure 11. Répartition des indications dans les lymphomes et la LLC (d'après PGTM, 2010)

INDICATIONS	RÉPARTITION EN % (nombre total de patients dans l'étude = 797)
Purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI)	1,8 % (n=14)
Anémie hémolytique	1,2 % (n=12)
Maladie des agglutinines froides/gammapathie	0,4 % (n=3)
Traitement du lupus et de ses complications	0,5 % (n=4)
Polyarthrite rhumatoïde	0,4 % (n=3)
Granulomatose de Wegener	0,3 % (n=2)
Maladie du greffon	0,3 % (n=2)
Déficit en facteur VIII	0,3 % (n=2)
Syndrome myélodysplasique (SMD)	0,1 % (n=1)
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation	0,1 % (n=1)
Myasthénie grave	0,1 % (n=1)
Autre*	4,4 % (n=35)

Tableau 9. Répartition des indications autres que les LNH et la LLC (d'après PGTM, 2010)

*Le groupe « autre » comprend : la maladie de Hodgkin, la leucémie lymphoïde aiguë, les néphropathies, les glomérulonéphrites, le rejet de greffe de rein, le syndrome de Sjögren, des cryoglobulinémies, etc.

2.3. Utilisation du rituximab dans les LNH chez l'adulte

Les patients traités pour un LNH ont reçu un traitement d'induction et, pour les LNH réfractaires ou en rechute, un traitement de deuxième intention (ou plus) avec ou sans rituximab. Le PGTM a constaté que la plupart des malades ont reçu l'anti-CD20 en induction ou lors des autres traitements de 2ème ligne ou plus. Il faut noter que pour les lymphomes folliculaires et les lymphomes diffus à grandes cellules seulement 25 et 22% respectivement ont été réfractaires au traitement d'induction ou étaient en rechute et 6 et 3% respectivement ont reçu plus de trois traitements (Annexe 4). Le tableau suivant représente les traitements avec du rituximab selon le type de LNH. Notons qu'à la fin de la collecte de données 43% des patients atteints de LNH et ayant reçu le rituximab ont terminé leur traitement. Pour 45% d'entre eux le traitement était toujours en cours et 6% ont dû l'interrompre pour causes principales d'effets indésirables (40%) et de progression de la maladie (25%). Parmi les 632 patients traités avec le rituximab et atteints de LNH nous avons constaté 31 décès (Annexe 5).

INDICATIONS (N=632)	Traitement d'induction	2ème ligne de traitement	3ème ligne de traitement	4ème ligne de traitement ou plus
Lymphome folliculaire	251	56	23	13
Lymphome diffus à grandes cellules B	188	35	9	4
Lymphome folliculaire transformé	15	6	1	1
Lymphome du MALT (mucosa-associated lymphoid tissue)	6	2		
Lymphome de la zone marginale	29	11	2	2
Lymphome lymphoplasmocytoïde	11	3	0	1
Lymphome du manteau	36	11	3	1
Lymphome de Burkitt	4	1	1	
Lymphome associé au VIH	6	1		
Autres lymphomes non-Hodgkiniens	24	7	5	3

Tableau 10. Répartition selon le nombre de patients des traitements reçus avec rituximab pour les LNH (d'après PGTM, 2010)

2.4. Utilisation du rituximab en pédiatrie

Entre le 1er avril 2008 et le 31 mars 2009, nous avons identifié 41 patients pédiatriques (<18 ans) ayant reçu du rituximab dans plusieurs indications (Tableau 11). Nous avons observé que l'anticorps monoclonal était principalement utilisé dans le syndrome néphrotique, l'anémie hémolytique et le LNH diffus à grandes cellules B (LDGCB).

INDICATIONS	RÉPARTITION EN % (N=41)
Lymphome diffus à grandes cellules B	10% (n=4)
Lymphome de Burkitt	2% (n=1)
Purpura thrombocytopénique idiopathique	5% (n=2)
Maladie du greffon	5% (n=2)
Myasthénie grave	5% (n=2)
Granulomatose de Wegener	2% (n=1)
Polyarthrite rhumatoïde	2% (n=1)
Traitement du lupus et de ses complications	7% (n=3)
Anémie hémolytique	12% (n=5)
Syndrome néphrotique	27% (n=11)
Autre	22% (n=9)

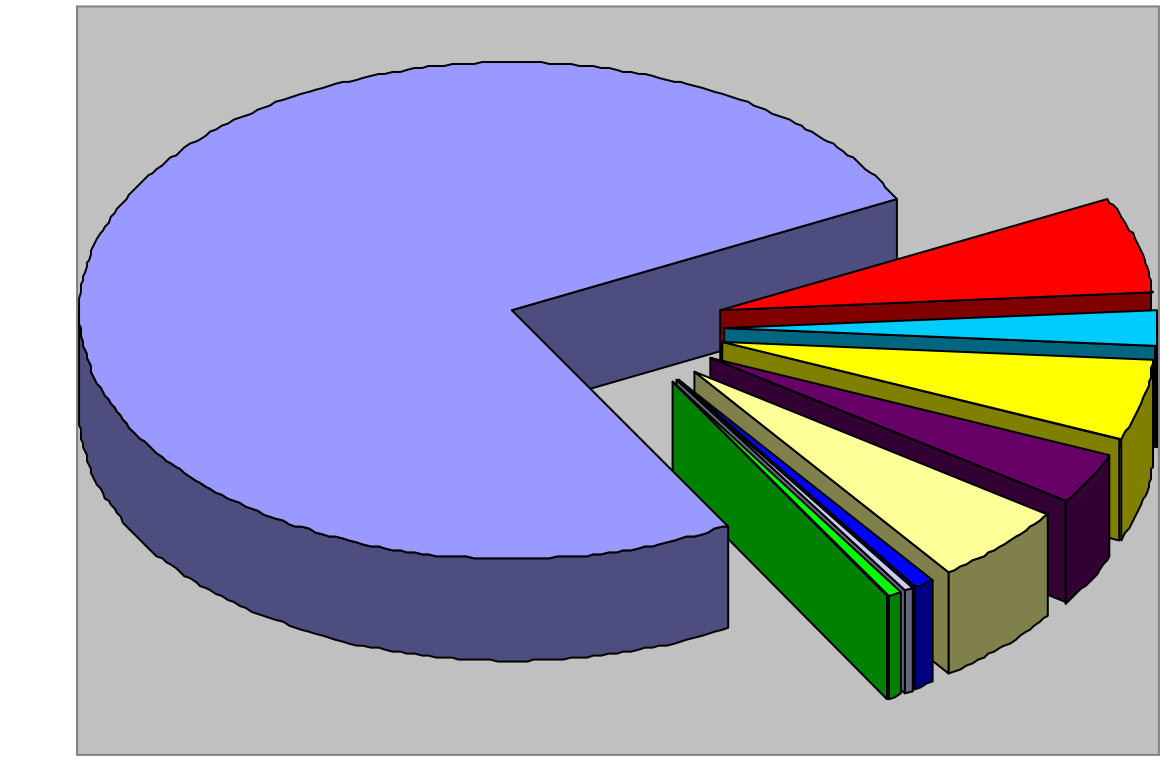
Tableau 11. Répartition des indications du rituximab en pédiatrie (d'après PGTM, 2010)

Parmi les cinq patients traités pour un lymphome (LDGCB et lymphome de Burkitt), trois ont reçu un traitement d'induction comprenant le rituximab et trois ont présenté une récidive de leur lymphome ou une maladie réfractaire au premier traitement (avec ou sans rituximab). Ils ont ainsi bénéficié d'une deuxième intention de traitement et deux d'entre eux ont reçu l'anticorps monoclonal.

Au 31 mars 2009, nous avons observé que 73% (n=30) de cette population pédiatrique avaient terminé leur traitement et pour 10% (n=4), le traitement était toujours en cours. Deux patients sont décédés et trois ont dû interrompre leur traitement, principalement à cause de la progression de la maladie (67%).

2.5. Utilisation du rituximab en traitement d'entretien

Environ 30% de la population étudiée de cette analyse a reçu le rituximab dans le cadre d'un traitement d'entretien. Ce médicament a reçu l'approbation de Santé Canada en août 2006 pour le traitement de maintenance des patients atteints d'un LNH folliculaire qui ont répondu à la thérapie par induction conjointement avec une chimiothérapie de type CHOP avec ou sans rituximab. Ainsi dans notre étude la majorité des LNH traités par rituximab en entretien étaient des lymphomes folliculaires (76%) respectant un des critères d'utilisation (Annexe 6). Cependant, certains patients présentant d'autres types de LNH ont bénéficié de ce traitement d'entretien, portant à 28% le taux de non-conformité au critère d'indication (Figure 13). La chimiothérapie précédant le traitement d'entretien était, pour 94% des patients, associée au rituximab et était principalement R-CVP et R-CHOP (pour 53% et 19% des cas respectivement). D'autres chimiothérapies associant le rituximab ont aussi été utilisées mais beaucoup plus rarement. Nous retrouvons parmi celles-ci R-ESHAP ou l'association du rituximab avec la fludarabine par exemple.



- Lymphome folliculaire (176)
- Lymphome diffus à grandes cellules B (15)
- Lymphome folliculaire transformé (5)
- Lymphome de la zone marginale (12)
- Lymphome du manteau (8)
- Lymphome non-Hodgkiniens autres (12)
- Lymphome du MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) (2)
- Lymphome lymphoplasmocytoïde (1)
- Lymphome de Burkitt (1)

Figure 12. Diagnostic du patient atteint d'un lymphome lors du début du traitement d'entretien (N=232) (d'après PGTM, 2010)

TYPE DE CHIMIOTHERAPIE PRÉCÉDANT LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN	RÉPARTITION EN % (N=232)
CHOP	0,5% (n=1)
R-CHOP	19% (n=45)
CVP	1% (n=2)
R-CVP	53% (n=122)
Fludarabine IV en monothérapie	0,5% (n=1)
R-Fludarabine IV	1% (n=2)
R-Fludarabine per os	0,5% (n=1)
R-Fludarabine-cyclophosphamide	2% (n=4)
Rituximab seul	9% (n=22)
R-ESHAP	2% (n=4)
R-MINE	2% (n=4)
Autre	10% (n=23)
Non disponible	0,5% (n=1)

*R- : la chimiothérapie comprenait du rituximab ; CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone ; CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone ; ESHAP : etoposide (VP-16), méthylprednisolone, cytarabine, cisplatine ; MINE : Mesna, ifosfamide, mitoxantrone, étoposide.

Tableau 12. Description de la chimiothérapie (des patients atteints d'un lymphome) ayant précédé le traitement d'entretien (d'après PGTM, 2010)

Le PGTM a également étudié les raisons de l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien. Pour 88% des patients, l'anticorps monoclonal était prescrit en suivi de l'induction sans qu'il y ait une récidive ou que la maladie soit réfractaire à la chimiothérapie précédant l'entretien alors que dans 10% des cas ce traitement était utilisé à la suite d'une récidive ou en raison d'un échec au traitement d'induction. Notons par ailleurs que la posologie du rituximab utilisée en entretien chez tous les patients atteints de LNH était de 375 mg/m². Plusieurs schémas thérapeutiques étaient possibles selon les critères d'utilisations (Annexe 2) tels que : une dose tous les trois mois (97%, n=224), une dose tous les deux mois (1%, n=2) ou quatre doses une fois par semaine tous les six mois (1%, n=3). Concernant la vitesse de perfusion, nous avons observé trois plans d'administration différents: 50-100 mg/h puis augmentation toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h pour toutes les doses (31%, n=72), en perfusion « accélérée » c'est-à-dire en 90 minutes pour toutes les doses (30%, n=69), 50-100 mg/h puis augmentation toutes les 30 minutes jusqu'à 400 mg/h maximum en perfusion « accélérée » (39%, n=90).

Par ailleurs, le PGTM a également constaté que 14 patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ont bénéficié du rituximab en traitement d'entretien. A la fin de la collecte, 20% des malades avec une LLC avaient terminé ce traitement et 66% recevaient toujours l'anticorps monoclonal en entretien. Un seul patient a dû interrompre ce traitement pour cause d'inefficacité et de progression de la maladie. Les patients atteints de LLC ont également reçu le rituximab à la dose de 375 mg/m². Nous avons distingué pour cette population quatre schémas posologiques différents: une dose tous les trois mois (53%), une dose tous les deux mois (7%), quatre doses une fois par semaine tous les six mois (14%). ou une dose tous les mois (21%).

Selon les résultats observés concernant l'indication, la posologie, le schéma posologique et la durée du traitement, le PGTM a pu analyser la conformité de l'utilisation du rituximab en entretien. Rappelons que l'indication autorisée au Canada est le traitement des patients atteints d'un lymphome folliculaire ayant répondu à un traitement d'induction associant une chimiothérapie de type CHOP avec ou sans le rituximab.

	Critères d'utilisation	Conformité
Indication (N=246*)	Lymphome folliculaire	72% (n=176)
Dose**	375 mg/m²	100%
Schéma posologique**	Une dose tous les 2 mois ou une dose tous les 3 mois ou quatre doses tous les 6 mois	99%
Durée du traitement***	2 ans	87%

* Les 246 dossiers étudiés pour le critère « indication » comprennent les LNH (232) et la LLC (14).

** Seuls les dossiers mentionnant l'indication « lymphome folliculaire » ont été évalués selon ce critère.

*** Dossiers mentionnant l'indication « lymphome folliculaire » et dont le traitement d'entretien était « terminé » à la fin de la collecte (n=52).

Tableau 13. Conformité de l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien selon les critères d'utilisation (d'après PGTM, 2010)

D'après ces données, le rituximab semble être relativement bien utilisé dans les cinq centres hospitaliers du Québec, conformément à la description qu'en fait la littérature scientifique.

3. Discussion

Le rituximab est un anticorps monoclonal qui a révolutionné le traitement des lymphomes non-Hodgkiniens. En effet, il est devenu le médicament phare de ces maladies. On note une nette croissance des dépenses liée à son utilisation. Dans les cinq centres hospitaliers universitaires du Québec il représente plus de 10% des dépenses totales en médicaments avec environ 10 millions de dollars dépensés en un an uniquement pour le rituximab. On a également observé qu'il était administré de plus en plus pour des utilisations autres que celle autorisée.

Devant l'augmentation de la prescription de rituximab, le programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) a décidé d'établir une analyse descriptive de son utilisation dans cinq CHU du Québec. Une étude avait déjà été menée par le PGTM en 2005, évaluant la place de ce médicament dans la thérapie. Celle-ci avait permis d'identifier les caractéristiques des patients traités, les indications pour lesquelles le rituximab était administré, les doses et le nombre de doses administrées ainsi que la chimiothérapie utilisée en association. Dans cette analyse, le PGTM avait identifié deux principales indications soit le LDGCB et le LF mais d'autres utilisations avaient également été observées telles que le lymphome du manteau, le lymphome de Burkitt, le PTI, le lymphome du « MALT » et la LLC. Tous les patients traités avaient reçu la dose recommandée de 375 mg/m². Les chimiothérapies utilisées en associations avaient révélé une préférence pour CHOP et CVP (PGTM, 2005). Suite à ces observations et devant l'augmentation des dépenses liées au rituximab, le PGTM a décidé en 2009 d'effectuer une seconde revue d'utilisation et une analyse descriptive portant sur des patients traités entre le 1er avril 2008 et le 31 mars 2009 dans les cinq CHU du Québec. Cette étude a permis non seulement de décrire les différentes indications pour lesquelles l'anti-CD20 était administré mais aussi d'effectuer une analyse qualitative concernant son utilisation comme traitement d'entretien du LNH.

3.1. Description de la population adulte et indications

L'âge moyen de la population adulte était de 62 ans. La majorité des patients avaient reçu le rituximab en traitement de première intention de leur maladie et associée à une chimiothérapie, le plus souvent CVP ou CHOP. L'anticorps monoclonal était également présent pour une large proportion de malades dans le traitement d'une récidive ou lors d'une maladie réfractaire. En France, un étude, OLYMPE, menée par le professeur Feugier et ses collègues a évalué les traitements utilisés dans les LF en rechute ou réfractaires, démontrant que le rituximab était le traitement d'induction le plus fréquemment prescrit pour ce type de lymphome pour la 1ère rechute ou pour les suivantes, associé ou non à une chimiothérapie. Les auteurs ont également évalué les taux de réponses complètes et de réponses partielles avec un taux de réponse globale plus élevé chez les patients recevant le rituximab (Feugier P. *et al*, 2010).

La plupart des patients de l'étude du PGTM (62%) étaient traités pour un lymphome folliculaire ou un lymphome diffus à grandes cellules B. La leucémie lymphoïde chronique représentait 8,2% des malades. Le reste de la population était traitée pour des indications diverses (12%) telles que l'anémie hémolytique, le purpura thrombocytopénique idiopathie, la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Waldenstrom. Le PGTM avait prévu dans le formulaire de collecte 27 indications auxquelles se sont ajoutées plusieurs autres. Quelques unes des utilisations « autres » étaient reconnues par Santé Canada, le rituximab ayant prouvé son efficacité dans ces indications comme par exemple la polyarthrite rhumatoïde ou encore la LLC. Cependant pour les autres indications non reconnues, des études approfondies, concernant le bénéfice apporté par cet anti-CD20 et les effets indésirables liés à son utilisation pourraient être mises en place. Le PGTM a tenté lors de la collecte de données rétrospectives de réunir toutes les informations concernant l'efficacité du rituximab dans ces nombreuses indications mais en vain ; certains cas n'étaient pas suffisamment détaillés et dans d'autres cas l'efficacité ne pouvait s'évaluer qu'à plus long terme. Pour le moment, les CHU considèrent ces indications comme des cas d'exception mais des données supplémentaires seraient utiles afin de statuer sur la place du rituximab dans la stratégie thérapeutique.

3.2. Utilisation en pédiatrie

Pour les 41 dossiers étudiés, l'indication la plus fréquente était le syndrome néphrotique, l'anémie hémolytique, le lymphome diffus à grandes cellules ou la glomérulose segmentaire focale. Pour cette population, d'autres indications se sont également ajoutées et des études devraient être effectuées dans les CHU afin d'analyser l'efficacité du rituximab, les effets indésirables possibles et les caractéristiques d'utilisations dans ces indications « autres » qui deviennent de plus en plus fréquentes. De même que pour les patients adultes, d'autres analyses seraient nécessaires afin de définir de façon plus précise la place du rituximab dans la population pédiatrique.

3.3. Le rituximab en traitement d'entretien

3.3.1. Analyse qualitative au Québec et en France

Devant l'utilisation croissante du rituximab et les bénéfices apportés par celui-ci en entretien, le PGTM a souhaité évaluer la conformité de ce traitement de maintenance. Les critères à respecter était la présence d'un lymphome folliculaire, une dose administrée de 375 mg/m², 1 dose tous les deux mois ou tous les trois mois ou 4 doses hebdomadaires tous les six mois, une durée de traitement de deux ans. Nous avons pu observer que 72% des dossiers étudiés étaient conformes concernant l'indication, 100% pour la dose et 99% pour le schéma posologique et la durée de traitement. D'autres indications ont été rapportées tels que le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome du manteau ou la leucémie lymphoïde chronique par exemple. En effet plusieurs études ont rapporté des résultats concluant concernant l'utilisation du rituximab en entretien dans ces pathologies. Plusieurs auteurs ont déjà rapportés des résultats concluant dans le lymphome du manteau ou la LLC (Forstpointner R. *et al*, 2006 ; Kahl B.S. *et al*, 2006 ; Ghielmini M. *et al*, 2005 ; Del Poeta G. *et al*, 2007) mais des études approfondies concernant ces

autres indications seraient nécessaires afin d'évaluer les bénéfices que le rituximab en traitement d'entretien pourraient y apporter. De même il serait utile d'étudier quel schéma posologique est le mieux adapté parmi ceux proposés.

Suite aux résultats de l'analyse québécoise, nous avons effectué une étude rétrospective au sein du service d'hématologie du CHU de Nancy, pendant la même période que celle étudiée par le PGTM, afin d'évaluer la place et la conformité du traitement d'entretien en France. Rappelons qu'en Europe, l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien concerne les patients atteints d'un lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans rituximab. Soixante-dix patients ont été analysés avec 51% d'hommes et 49% de femmes. L'âge médian était de 61 ans. Nous avons trouvé que 17% de nos patients avaient reçu le rituximab en entretien. Ceux-ci avaient tous comme indication un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, répondant ainsi au premier critère du traitement d'entretien en France. Tous les patients avaient reçu auparavant un traitement d'induction par chimiothérapie associant le rituximab dont R-CHOP (46%), R-FM (18%), R-CVP (9%), R-FC (9%) et R-COP (18%). Toutes les doses administrées étaient toutes de 375 mg/m² et le schéma posologique principalement retrouvé (93%) était d'une dose tous les deux mois pendant deux ans. Dans 7% des cas le schéma utilisé était d'une dose tous les trois mois, alors que dans les CHU du Québec ce dernier était le plus courant. Nous pouvons donc conclure que l'utilisation en entretien du rituximab au sein du CHU de Nancy était conforme aux recommandations de la littérature scientifique et qu'aucune différence significative n'a été observé par rapport à l'utilisation au Québec si ce n'est que l'indication officielle concerne les LF en rechute ou réfractaires en France alors qu'au Canada le traitement d'entretien est aussi administré après un traitement première intention initial. De même, le nombre de patients analysés était relativement faible et n'a pas permis de voir si l'anticorps monoclonal était utilisé en entretien pour d'autres LNH ou pour la LLC comme le PGTM a pu le constater au Québec. Il serait sans doute nécessaire d'effectuer cette étude à plus grande échelle.

3.3.2. Efficacité du rituximab en traitement d'entretien

Les traitements de maintenance sont utilisés en médecine lorsque la maladie présente un risque potentiel de rechutes ou lorsque l'on souhaite stabiliser une pathologie chronique connue pour être incurable, ce qui est le cas des LNH indolents tels que le lymphome folliculaire. Ces traitements diffèrent de la consolidation qui a pour but d'éliminer la maladie résiduelle. Ici la maintenance sert à prolonger la survie des patients en stabilisant la maladie et en diminuant le nombre de rechutes. Plusieurs traitements d'entretien à base de chimiothérapie avaient été proposés pour les LNH indolents et avaient prolongé la survie sans progression de la maladie mais les résultats en terme de survie globale se sont révélés très médiocre. Le rituximab apportant des réponses objectives dans le traitement des LNH a alors été proposé comme traitement d'entretien de ces lymphomes indolents en particulier le type folliculaire pour lequel plusieurs études ont démontré l'apport bénéfique de cette maintenance.

Après une chimiothérapie d'induction avec ou sans rituximab

Une étude de phase III menée par Van Oers et ses collègues a évalué l'utilisation de cet anticorps monoclonal en entretien versus l'absence de traitement chez 465 patients atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après un maximum de deux lignes de chimiothérapie (sans anthracyclines et sans rituximab). Dans la première partie de l'étude, l'équipe a évalué la réponse au traitement d'induction R-CHOP versus CHOP. Le taux de réponse globale était plus élevé dans le groupe R-CHOP (87% vs 74%). Ils ont également observé une médiane de survie sans progression plus longue pour R-CHOP (33,2 mois vs 19,4 mois). Les patients répondeurs (CHOP et R-CHOP) ont ensuite reçu le rituximab en entretien à la dose de 375 mg/m² tous les trois mois pendant un maximum de deux ans. L'efficacité de ce traitement a été évaluée par rapport à un groupe d'observation non traité. Les auteurs ont constaté que la médiane de survie sans progression était plus longue dans le groupe rituximab que dans le groupe non traité (42,2 mois vs 14,3 mois). Van Oers a également observé dans le groupe rituximab une diminution de 61%, du risque de progression de la maladie et de décès. En effet, dans le groupe non traité,

63,3% des patients ont présenté une progression de leur maladie ou sont décédés contre 37,1% pour le groupe recevant le traitement d'entretien. Le taux de survie globale estimé à 3 ans était de 89,2% pour les malades traités avec l'anti-CD20 vs 78,4%. Le traitement d'entretien avec le rituximab a permis de prolonger la médiane de survie des patients quelque soit la chimiothérapie reçue en induction (37,5 mois pour CHOP, 51,9 mois pour R-CHOP). De même, l'équipe a constaté que la durée des réponses complètes et partielles étaient plus longues chez les malades ayant reçu l'anticoprs monoclonal en entretien (RC : 52,8 mois vs 14,3 mois ; RP : 37,8 mois vs 14,3 mois). Quant aux effets indésirables, ils étaient principalement observés lors de la première perfusion (fièvre, douleurs, rashs cutanés, urticaire, crampes musculaires, etc.). On note toutefois une fréquence de neutropénie et d'infection de grade 3-4 plus élevée avec l'antiCD20. Le rituximab a été le premier médicament à valider l'intérêt d'un traitement d'entretien suite à une rémission dans le cadre de la prise en charge des LF en rechute ou réfractaires. Cette étude est la première qui a permis de prouver les bénéfices apportés par une thérapie prolongée avec le rituximab sur la survie sans progression et la survie globale après un traitement avec le protocole CHOP ou R-CHOP (Van Oers M.H. *et al,* 2006).

Ces mêmes auteurs ont effectué la même analyse mais sur un long terme avec une médiane de suivi de 6 ans. Des résultats similaires ont été observés : le rituximab en entretien augmente la médiane de survie sans progression (3,7 ans vs 1,3 ans) après une chimiothérapie d'induction CHOP ou R-CHOP (Van Oers M.H. *et al,* 2010).

Plusieurs auteurs avaient également supporté le bénéfice apporté par le rituximab en entretien après un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans rituximab pour des LF réfractaires ou en rechute. Vidal et ses collègues ont démontré que cette maintenance améliore la survie globale et la stabilité de la maladie par rapport à un groupe d'observation chez des patients atteints de LF en rechute ou réfractaires et répondant à un traitement d'induction (Vidal L. *el al*, 2009). Forstpointner et son équipe ont mené une étude démontrant que l'anticorps monoclonal en entretien prolonge la durée de réponse après un traitement d'induction par FCM ou R-FCM (rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone) dans les LF en rémission ou réfractaires mais également dans les

lymphomes du manteau. Le groupe R-FCM a montré une efficacité supérieure par rapport au groupe FCM. De même les patients ayant reçu par la suite un traitement d'entretien ont obtenu de meilleurs résultats que le groupe d'observation. Le schéma posologique était d'une dose tous les deux mois. Le taux de survie à 3 ans était de 77% pour le groupe entretien et de 57% pour le groupe contrôle. Les auteurs ont constaté après un suivi médian de 26 mois que le rituximab prolongeait significativement la durée de réponse (médiane non atteinte dans le groupe rituximab alors qu'elle atteint 16 mois dans le groupe contrôle). Les résultats de ces études sont encourageants et démontre que d'autres chimiothérapies que CHOP ou CVP pourraient être utilisées avant le traitement d'entretien (Forstpointner R. *et al*, 2006).

L'étude PRIMA (Primary Rituximab and Maintenance, étude en cours lors de l'analyse PGTM) de phase III a permis de montrer les bénéfices apportés par ce traitement d'entretien sur deux ans chez des malades atteints d'un LF non précédemment traités. Plus de 1200 patients de 25 pays différents ont été étudiés. Ils étaient tous atteints d'un lymphome folliculaire non traité et ont répondu à un traitement de première ligne associant le rituximab à une chimiothérapie telle que R-CVP (8 cycles), R-CHOP (6 cycles) ou R-FCM. La majorité des patients ont reçu R-CHOP (75%). Ceux ayant répondus au traitement d'induction ont été enrôlé dans une seconde analyse afin d'évaluer l'efficacité du rituximab en entretien. Une partie de ces malades ont donc reçu ce traitement (375 mg/m² en IV tous les deux mois pendant deux ans) et l'autre a servi de groupe contrôle. Les auteurs ont observé une prolongation de la survie sans progression (critère principal d'évaluation) à 2 ans dans le groupe rituximab par rapport au groupe d'observation (82% vs 66%). De même, on note un taux de réponse plus élevé avec l'anticorps monoclonal; taux de réponse global : 74% vs 53%, taux de réponses complètes : 66,8% vs 47,7%. De plus, le rituximab diminue le risque de progression de 50%. Il n'y a pas eu d'addition d'effets indésirables avec l'anti-CD20 mais on a toutefois observé que les neutropénies et les infections étaient plus nombreuses avec ce médicament (respectivement 4% vs 1%). L'étude PRIMA a démontré que 2 ans de maintenance par rituximab, après un traitement d'induction dans les LF non traités, augmente de manière très significative la survie sans progression avec une toxicité acceptable. Elle montre clairement qu'un certain nombre de malades ayant reçu la maintenance

ne rechuteront pas ou très tardivement. Cela éviterait d'éventuels traitements de rattrapage et des greffes onéreuses. Cette étude apporte la preuve d'une nouvelle norme de soins pour les patients atteints d'un LF ayant besoin d'un traitement (Salles G. *et al*, 2010).

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Forstpointer [10]	319 (176)	Étude de phase III ouverte, randomisée	Lymphome folliculaire avancé ou récidivant ou réfractaire et lymphome du manteau	1ère randomisation : FCM +/- R x 4 cycles Si réponse objective ou maladie stable : 2ème randomisation : R 375 mg/m² iv q semaine x 4; 3 mois et 9 mois après induction Ou observation	Première randomisation arrêtée après 147 patients car R-FCM plus efficace que FCM Survie à 3 ans (n=176) 77% vs 57% (p=0.056) Suivi médian de 26 mois : Durée réponse : non atteinte vs 17 mois	EI phase d'entretien Grade 1-2 Infection 24% Neurotoxicité 13% Réaction liée à la perfusion 8% Grade 3 et 4 Granulocytopénie 13% Lymphocytopénie 22% Leucocytopénie 10%
Van Oers 2005[11]	474 (334)	Phase III, randomisée, ouverte	Lymphome folliculaire indolent stade III ou IV en première intention ou en récidive après un maximum de 2 lignes de traitement sans anthracyclines	1ère randomisation : R-CHOP x 6 versus CHOP x 6 2ème randomisation chez RC ou RP : R 375 mg/m² iv q3 mois x 8 doses Ou observation	**1ère randomisation :** Taux réponse RG 85.1% vs 72.3% (p<0.001) CR 29.5% vs 15.6%(p<0.001) Suivi médian de 39.4 mois Survie sans progression 33.1 mois vs 20.2 mois (p<0.001) **2ème randomisation :** Suivi médian de 33,3 mois Survie sans progression 51.5 mois vs 14.9 mois p<0.001) Survie globale à 3 ans 85% vs 77% (p=0.011)	Patients ayant reçu **CHOP à l'induction** Survie sans progression 42.2 mois vs 11.6 mois (p<0.001) **Patients ayant reçu R-CHOP** à l'induction Survie sans progression 51.8 mois vs 23.0 mois (p=0.04) EI grade 3 ou 4 traitement induction Neutropénie 54.7% vs 48.2% EI phase d'entretien Neutropénie 10.8% vs 5.4% Infection grade 3 ou 4 9% vs 2.4%

Tableau 14. Le rituximab en traitement d'entretien des lymphomes folliculaires après une chimiothérapie d'induction avec ou sans rituximab (d'après PGTM, 2007)

Après un traitement d'induction avec le rituximab seul

En 2002, Hainsworth a évalué la réponse à cet anticorps monoclonal chez des patients atteints d'un LNH indolent non précédemment traités. Ils ont tous reçu 4 doses hebdomadaires de rituximab en monothérapie d'induction. Ceux ayant répondu au traitement ou présentant une maladie stable ont bénéficié de l'anti-CD20 en maintenance avec 4 doses hebdomadaires à 6 mois d'intervalle pendant deux ans. La réponse après le premier cycle était de 47%, elle a augmenté jusqu'à 73% à la fin du traitement d'entretien et la médiane de survie sans progression a été prolongée jusqu'à 34 mois (Hainsworth J .D. *et al*, 2002). Cet auteur a également effectué un autre essai dans lequel il comparait le traitement d'entretien et le

retraitement administré seulement lors de la récidive de la maladie. La survie sans progression (entretien : 31,3 mois vs observation : 7,4 mois), de même que le taux de réponse global et le taux de réponse complète ont été largement plus élevés chez les patients ayant reçu un traitement de maintenance. Cependant, les résultats observés concernant la durée de réponse n'étaient pas significativement différents dans les deux groupes (31,3 mois vs 27,4 mois) mais un nombre de patient plus important recevant l'anticorps monoclonal en entretien restait en rémission complète (Hainsworth J.D. *et al*, 2005).

Ghielmini et ses collègues ont apporté la preuve que l'utilisation du rituximab en tant que traitement de maintenance dans le LF (non traité auparavant ou en rechute ou réfractaire) avec une dose tous les deux mois répétée quatre fois prolonge la survie sans progression et la durée de réponse par rapport à l'observation suite à un traitement d'induction par rituximab seul. Le taux de survie sans événements était de 23,2 mois dans le groupe entretien et 11,8 mois dans le groupe observation (Ghielmini M. *et al*, 2004).

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Hainsworth [7]	62 (46)	Phase II, ouverte	Lymphome folliculaire indolent ou lymphocytaire stade II,III ou IV en première intention ou stade I ou II si récidive	Induction avec R 375 mg/m^2 iv q semaine x 4 doses Si réponse objective ou maladie stable : R 375 mg/m^2 iv q semaines x 4 doses q 6 mois ad progression ou maximum x 4 doses	Survie sans progression Suivi médian de 30 mois Survie actuarielle : 34 mois Survie sans progression à 1 an : 69% à 2 ans : 64%	62 pts au départ, 60 évaluables, 55 avec réponse ou maladie stable, 46 aurait reçu au moins une dose en entretien, résultats pour tous les patients mélangés. 74% des patients ont au moins reçu une dose en entretien EI grade 1-2 lors du traitement d'induction Fièvre 18% Frissons 26% Nausées 21% Réaction reliée à l'infusion 6% EI lors du traitement d'entretien Aucun effet grade 3-4
Hainsworth 2005[8]	114 (44)	Phase II, ouverte	Lymphome folliculaire indolent et lymphoma lymphocytaire (*follicular small cleaved* (grade 1), *follicular mixed small cleaved and large cell* (grade 2) SLL) préalablement traités	Induction avec R 375 mg/m^2 iv q semaine x 4 doses Si réponse objective ou maladie stable : R 375 mg/m^2 iv q semaine x 4 q 6 mois ad progression ou maximum x 4 cycles OU traitement lors de la récidive	Survie sans progression 31.3 mois vs 7.4 mois (p=0.007) Suivi médian de 41 mois Mais bénéfice du rituximab est le même dans les 2 groupes : 31,7 mois versus 27.4 mois Survie à 3 ans 72 % vs 68% (NS)	EI grade 3-4 Groupe entretien : 2 patients :réactions liées à la perfusion 1 patient : fatigue 1 patient : neutropénie Groupe re-traitement 1 patient : anémie 1 patient : dyspnée
Ghielmini 2004[9]	202	Phase III, randomisée, ouverte	Lymphome folliculaire CD20+ grade I,II ou III récidivant ou non traité	Induction avec R 375 mg/m^2 iv q semaine x 4 doses Si réponse objective ou maladie stable : randomisation à R 375 mg/m^2 iv q2 mois x 4 doses Ou observation	Taux réponse induction : 52% (8% RC) Suivi médian 36 mois Survie sans événement 23.2 mois versus 11.8 mois (HR=0.61, IC95% 0.40-0.93, p=0.024)	Différence significative de réponse au traitement d'induction pour les patients jamais traités : 67% versus 46% p=0.0097 Effets indésirables grade 3 ou 4 Phase induction Réaction reliée à la perfusion 2.5% Asthénie 4% Neutropénie 9.4% Phase d'entretien Non hématologique : 10% Hématologique : 18%

Tableau 15. Le rituximab en traitement d'entretien des lymphomes folliculaires après un traitement d'induction avec rituximab seul (d'après PGTM, 2007)

Toutes ces études ont clairement démontré le rôle du traitement d'entretien avec le rituximab dans le lymphome folliculaire avec une prolongation de la survie sans progression et de la durée de réponse. Ceci prouve donc que cette maintenance freine la survenue de nouvelles rechutes grâce à un traitement peu contraignant du fait du schéma posologique qui est de une dose tous les deux ou trois mois en général en hospitalisation de jour. De plus, cette thérapie n'augmente pas le nombre ou l'intensité des effets indésirables bien que certaines des études mentionnées précédemment ont observé une fréquence plus importante de neutropénies ou d'infections chez les patients recevant le rituximab. Ces résultats nous permettent ainsi de recommander cette maintenance dans les LF après un traitement d'induction permettant de prévenir une rechute. L'évaluation dans les autres LNH est actuellement en cours et des études approfondies pourraient amener à prescrire de plus en plus le rituximab en entretien pour éviter les récidives.

3.3.3. Coût du traitement d'entretien

Au Canada, la dose moyenne de rituximab est de 375 mg/m² en IV tous les 3 mois pendant deux ans. Le coût d'un traitement par patient étant de 2996 $, le coût total sur deux ans serait de 23 972 $ pour un patient. En France, la dose est de 375 mg/m² administrée tous les 2 mois pendant deux ans ; coût d'une dose par patient : 1736 €, coût de deux ans de traitement par patient : 20 829 €. Globalement, la prise en charge moyenne d'un patient traité pendant 2 ans par le rituximab en entretien est très bénéfique pour les malades, puisqu'un certain nombre ne rechuteront pas ou très tardivement. Ainsi, malgré des dépenses importantes engendrées par l'utilisation du rituximab, le traitement en entretien est coût-efficace. Son coût global est similaire à celui d'une autogreffe et 5 fois moins onéreux qu'une allogreffe.

4. Conclusion

Cette analyse au sein des CHU du Québec a permis de décrire les indications pour lesquelles le rituximab est prescrit chez l'adulte et l'enfant. Le PGTM a montré une utilisation de plus en plus croissante du rituximab dans une multitude d'indications. Il serait intéressant que les cliniciens mettent en place un compte-rendu de l'efficacité et de la toxicité du rituximab dans les indications non approuvées afin de mieux définir le rôle de celui-ci dans l'arsenal thérapeutique de ces pathologies non reconnues. Cette étude a également permis de mettre en évidence un recours au traitement d'entretien conforme aux critères d'utilisation pour la majorité des cas étudiés mais démontrant aussi une efficacité dans des pathologies autres que celle autorisée telles que la LLC ou le lymphome diffus à grandes cellules. Une révision approfondie de la littérature scientifique et des essais pourraient être nécessaires pour statuer la place du rituximab en traitement d'entretien dans d'autres indications que le LF et de déterminer le schéma posologique et la durée de traitement les plus bénéfiques.

CONCLUSION

L'arrivée des anticorps monoclonaux a présenté une avancée considérable dans le traitement des lymphomes non-Hodgkiniens. Le rituximab, disponible depuis 1998, est devenu une thérapie phare de ces pathologies en particulier le lymphome folliculaire et le lymphome diffus à grandes cellules B. Grâce à une meilleure connaissance de ses mécanismes d'action et de la pathogénèse des maladies, le rituximab a démontré, depuis quelques années, son efficacité dans une multitude d'indications telles que la leucémie lymphoïde chronique (AMM en 2008), des maladies auto-immunes mettant en jeu les lymphocytes B telles que la polyarthrite rhumatoïde (AMM en 2006), l'anémie hémolytique ou le purpura thrombocytopénique idiopathique (hors AMM actuellement).

Devant cette utilisation croissante, les cinq centres hospitaliers universitaires du Québec ont analysé les indications pour lesquelles il était prescrit ainsi que la population de patients ayant reçu l'anticorps monoclonal. En plus des indications reconnues par Santé Canada, le PGTM a constaté que le rituximab était également prescrit pour des pathologies n'ayant pas d'AMM mais dont plusieurs essais cliniques dans la littérature scientifique ont prouvé son efficacité aussi bien dans la population adulte que dans la population pédiatrique. Cette étude a également apporté la preuve de l'efficacité du rituximab en traitement d'entretien des lymphomes folliculaires avec une utilisation de plus en plus fréquente et conforme aux recommandations. De plus, cette analyse a permis de mettre en évidence un recours à cette maintenance dans le lymphome diffus à grandes cellules mais aussi dans la leucémie lymphoïde chronique.

Dans les années futures, le nombre de prescriptions devraient continuer à augmenter notamment pour le traitement de maintenance. Des essais cliniques sont actuellement en cours ou devraient être mises en place pour les indications hors AMM afin de mieux cibler l'intérêt du rituximab. Des groupes d'études pourraient être créés au sein des centres hospitaliers du Québec dans le but de mieux définir la place du rituximab dans ces indications.

Bien que le rituximab ne soit pas commercialisé en officine, le Pharmacien joue un rôle important dans l'information au patient et les multiples indications du rituximab en font un produit majeur du futur ; une nouvelle AMM devrait voir le jour d'ici quelques années pour la sclérose en plaque. Ainsi, le Pharmacien doit être suffisamment informé afin d'améliorer la prise en charge des patients.

BIBLIOGRAPHIE

ALARCON G.S. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* (1995) 21, 589-604.

ARDESHNA K.M., SMITH P., NORTON A., *et al.* Long-term effect of watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* (2003) 362, 516-522.

BELLOSILLO B., VILLAMOR N., LOPEZ-GUILLERMO A., MARCE S., *et al.* Complement-mediated cell death induced by rituximab in B-cell lymphoproliferative disorders is mediated in vitro by a caspase-independent mechanism involving the generation of reactive oxygen species. *Blood* (2001) 98, 2771-2777.

BERENTSEN S., ULVESTAD E., GJERTSEN B.T., HJORTH-HANSEN H., *et al.* Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* (2004) 103, 2925-2928.

BERTHOU C (consulté le 25 avril 2011) *Le lymphome du manteau*. http:/www.leucemie-espoir.org/IMG/pdf/lmnh_manteau.pdf

BIENVENU J., CHVETZOFF R., SALLES G., BALTER C., *et al.* Tumor necrosis factor α release is a major biological event associated with rituximab treatment. *The Hematology Journal* (2001) 2, 378-384.

BINET J.L., AUQUIER A., DIGHIERO G., *et al.* A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* (1981) 48, 198-206.

BINET J.L., CALIGARIS-CAPPIO F., CATOVSKY D., CHESON B., DAVIS T., DIGHIERO G., DOHNER H., HALLEK M., HILLMEN P., KEATING M., *et al.* Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Blood* (2006) 107, 755-861.

BRICE P., BASTION Y., LAPAGE E., *et al.* Comparison in low-tumor burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine or interferon-alpha : a randomized study from the « Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaires ». *J Clin Oncol* (1997) 15, 1110-1117.

BUBIEN J.K, ZHOU L.J., BELL P.D., FRIZELL R.A. and TEDDER TF. Transfection of the CD20 cell surface molecule into ectopic cell types generates a Ca^{2+} conductance found constitutively in B lymphocytes. *J Clin Oncol* (1993) 121, 1121-1132.

BYRD J.C., MURPHY T., HOWARD R.S., *et al.* Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol* (2001) 19, 2153-2164.

BYRD J.C., KITADA S., FLINN I.W., *et al.* The mechanism of tumor cell clearance by rituximab in vivo in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia: evidence of caspase activation and apoptosis induction. *Blood* (2002) 99, 1038-1043.

BYRD J.C., PETERSON B.L., MORRISSON V.A., *et al.* Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia: results from Cancer And Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* (2003) 101, 6-14.

BYRD J.C., RAI K., PETERSON B.L., *et al.* Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* (2005) 105, 49-53.

CARTRON G., DACHEUX L., SALLES G., *et al.* Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcgammaRIIIa gene. *Blood* (2002) 99, 754-758.

CARTRON G., WATIER H., GOLAY J. and SOLAL-CELIGNY P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* (2004) 104, 2635-2642.

CARTRON G. In *Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie* (2007) [CD-ROM]. John Libbey Eurotext. Livre (152 p) + CD-ROM.

CARTRON G., ZHAO-YANG L., BAUDARD M., KANOUNI T., *et al.* Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor potentiates rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* (2008) 26, 2725-2731.

CHESON B.D. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas. *Blood* (2003) 101, 391-398.

CLYNES R.A., TOWERS T.L., PRESTA L.G. and RAVETCH J.V. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytoxicity against tumor targets. *Nat Med* (2000) 6, 443-446.

COIFFIER B., LEPAGE E., BRIERE J., HERBRECHT R., *et al.* CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* (2002) 346, 235-242.

COHEN Y., AMIR G., RACHMILEWITZ E.A., *et al.* Sustained complete remission following a combination of very low intensity chemotherapy with rituximab in an elderly patient with Burkitt's lymphoma. *Haematologica* (2002) 87, ELT04.

COHEN S.B., EMERY P., GREENWALD M.W., *et al.* Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* (2006) 54, 2793-806.

CONCONI A., MARTINELLI G., THIEBLEMONT C., *et al.* Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* (2003) 102, 2741-2745.

CRAGG M.S., MORGAN S.M., CHAN H.T.C., *et al.* Complement-mediated lysis by anti-CD20 mAb correlates with segregation into lipid rafts. *Blood* (2003) 101, 1045-1052.

DASTUGUE N., DOBBELSTEIN S. and PRADE N (consulté le 18 mars 2011). *Place de l'exploration globale du génome dans les hémopathies malignes*. http://www.edimark.fr

DEANS J.P., KALT L., LEDBETTER J.A., *et al.* Association of 75/80-kDa phosphoproteins and the tyrosine kinases Lyn, Fyn, and Lck with the B cell molecule CD20. Evidence against involvement of the cytoplasmic regions of CD20. *J Biol Chem* (1995) 270, 22632-22638.

DEANS J.P., LI H. and POLYAK M.J. CD20-mediated apoptosis: signalling through lipid rafts. *Immunology* (2002) 107, 176-182.

DEL POETA G., DEL PRINCIPE M.I., MAURILLO L., *et al.* Rituximab consolidation and maintenance immunotherapy improve outcome in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood (ASH ANNUAL MEETING ABSTRACTS)* (2007) 110, 2035.

DREYLING M., BUSKE C. and HIDDEMANN W. Advances in molecular biology diagnostic and treatment of B-cell malignancies: indolent B-cell lymphoma. *Annals of Oncology* (2005) 16 (supplement 2), 99-104.

EDWARDS J.C.W. and CAMBRIDGE G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* (2001) 40, 205-211.

EDWARDS J.C.W., SZCZEPANSKI L., SZECHINSKI J., *et al.* Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* (2004) 350, 2572-2581.

EMERY P., SHEERAN T., LEHANE P.B., *et al.* Efficacy and safety of rituximab at 2 years following a single treatment in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* (2004) 50, S659.

EMERY P., FLEISCHMANN R., FILIPOWICZ-SOSNOWSKA A., *et al.* The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* (2006) 54, 1390-1400.

ERDOZAIN J.G., RUIZ-IRASTORZA G., ERGURBIDE M.V., *et al.* Sustained response to rituximab of autoimmune hemolytic anemia associated with antiphospholipid syndrome (abstract). *Haematologica* (2004) 89, ERC34.

FARAG S.S., FLINN I.W., MODALI R., LEHMAN T.A., YOUNG D. and BYRD J.C. Fc gamma RIIIa and Fc gamma RIIa polymorphisms do not predict response to rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Blood* (2004) 103, 1472-1474. JAZIREHI A.R. and BONAVIDA B. Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention. *Oncogene* (2005) 24, 2121-2143.

FEUGIER P., VAN HOOF A., SEBBAN C., SOLAL-CELIGNY P., *et al.* Long-term results of the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* (2005) 23, 4117-4126.

FEUGIER P., MAYNADIE M., REZGUI M., *et al.* Management of relapsed or refractory follicular lymphoma patients – a French pharmaco-epidemiological study: the OLYMPE study (ML20248). *Haematologica the Hematology Journal* (2010) 95, 0275.

FORSTPOINTER R., DREYLING M., REPP R., *et al.* The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxanthrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular mantle cell lymphomas: results of a prospective randomised study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* (2004) 104, 3064-3071.

FORSTPOINTNER R., UNTERHALT M., DREYLING M., *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 randomised study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* (2006) 108, 4003-4008.

GARCIA-CHAVEZ J., MAJLUF-CRUZ A., MONTIEL-CERVANTES L., *et al.* Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura : a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol* (2007) 86, 871-877.

GHIELMINI M., SCHMITZ S.F., COGLIATTI S.B., *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) 103, 4416-4423.

GHIELMINI M., RUFIBACH K., SALLES G., *et al.* Single agent rituximab in patients with follicular or mantle cell lymphoma: clinical and biological factors that are predictive of response and event-free survival as well as the effect of rituximab on the immune system: a study of the Swiss Group for Clinical Research (SAKK). *Ann Oncol* (2005) 16, 1675-1682.

GISSELBRECHT C. *Les lymphomes non hodgkiniens*. John Libbey Eurotext, Montrouge, 2008.

GOLAY J., ZAFFARONI L., VACCARI T., *et al.* Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro : CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* (2000) 95, 3900-3908.

GOLAY J., LAZZARI M., FACCHINETTI V., *et al.* CD20 levels determine the in vitro susceptibility to rituximab and complement of B-cell chronic lymphocytic leukaemia: further regulation by CD55 and CD59. *Blood* (2001) 98, 3383-3389.

HAINSWORTH J.D., LITCHY S., BURRIS H.A., *et al.* Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* (2002) 20, 4261-4267.

HAINSWORTH J.D., LITCHY S., BARTON J.H., *et al.* Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* (2003) 21, 1746-1751.

HAINSWORTH J.D., LITCHY S., SHAFFER D.W., *et al.* Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma – a randomised phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* (2005) 23, 1088-1095.

HALLEK M., FINGERLE-ROWSON G,. FINK A., BUSCH R., MAYER J., *et al.* Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) imporves response rates and progression-free survival of previously untreated patients with advanced chronic lymphocytic leukemia (abstract). *Blood* (2008) 112, 325.

HARRIS N.L., JAFFE E.S., STEIN H., *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* (1994) 84, 1361-1392.

HARRIS N.L., JAFFE E.S., STEIN H., *et al.* World Health Organization Classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting. Airlie House, Virginia. November 1997. *J Clin Oncol* (1999) 17, 3835-3849.

HAS (consulté le 21 mars 2011) *Commission de la transparence, Mabthera, avis.* http://www.has-sante.fr

HATJIHARISSI E., XU L., SANTOS D.D., HUNTER Z.R., *et al.* Increased natural killer cell expression of CD16, augmented binding and ADCC activity to rituximab among individuals expressing the Fc{gamma}RIIIa-158 V/V and V/F polymorphism. *Blood* (2007) 110, 2561-2564.

HAUSER S.L., WAUBANT E., ARNOLD D.L., *et al.* B-Cell depletion with rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* (2008) 358, 2645-2647.

HEROLD M., PASOLD R., SROCK S., *et al.* Results of a prospective randomised open label phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucile, prednisolone chemotherapy (R-MCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and mantle-cell-lymphoma (MCL). *Blood* (2004) 104, 584a.

HEROLD M., HAAS A., SROCK 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 haematology and oncology study. *J Clin Oncol* (2007) 25, 1986-1992.

HIDDEMANN W., DREYLING M.H., FORSTPOINTNER R., *et al.* Combined immuno-chemotherapy (R-CHOP) significantly improves time to treatment failure in first line therapy of follicular lymphoma – results of a prospective randomised trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* (2003) 102, 104a.

HORNING S.J. and ROSENBERG S.A. The natural history of initially untreated low-grade non-hodgkin's lymphomas. *N Engl J. Med* (1984) 311, 1471-1475.

HORNING S.J. Natural history of and therapy for the indolent non-hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* (1993) 20 (suppl. 5), 75-88.

HOWARD O.M., GRIBBEN J.G., NEUBERG D.S., GROSSBARD M., *et al.* Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* (2002) 20, 1288-1294.

JAZIREHI A.R. and BONAVIDA B. Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention. *Oncogene* (2005) 24, 2121-2143.

KAHL B.S., LONGO W.L., EICKHOFF J.C., *et al.* Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncol* (2006) 17, 1418-1423.

KAHN A. and GISSELBRECHT S. *Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie*. John Libbey Eurotext, Montrouge, 2007.

KOENE H.R., KLEIJER M., ALGRA J., *et al.* Fc gamma RIIIa-158V/F polymorphism influences the binding of IgG by natural killer cell Fc gamma RIIIa, independently of the Fc gamma RIIIa-48L/R/H phenotype. *Blood* (1997) 90, 1109-1114.

KEATING M.J., O'BRIEN S., ALBITAR M., *et al.* Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* (2005) 23, 4079-4088.

LAYIOS N., VAN DEN NESTE E., JOST E., *et al.* Remission of severe cold agglutinin disease after rituximab therapy. *Leukemia* (2001) 15, 187-188.

LENZ G., DREYLING M., HOSTER E., WORMANN B., *et al.* Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomised trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* (2005) 23, 1984-1992.

LOPEZ-GUILLERMO A., CABANILLAS F., McDONNELL T.I., *et al.* Correlation of bcl-2 rearrangement with clinical characteristics and outcome in indolent follicular lymphoma. *Blood* (1999) 93, 3081-3087.

LORSEP (consulté le 3 mai 2011). *Patient n°3* (Janvier 2011). www.lorsep.org

MAGRATH I.T., JANUS C., EDWARDS B.K., *et al.* An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt's) lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults. *Blood* (1984) 63, 1102-1104.

MALONEY D.G., GRILLO-LOPEZ A.J., BODKIN D.J., *et al.* IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* (1997) 15, 3266-3274.

MANCHES O., LUI G., CHAPEROT L., *et al.* In vitro mechanisms of action of rituximab on primary non-Hodgkin lymphomas. *Blood* (2003) 101, 949-954.

MARCUS R., IMRIE K., BELCH A., *et al.* CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP at first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* (2005) 105, 1417-1423.

MARCUS R., IMRIE K., SOLAL-CELIGNY P., *et al.* 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) 26, 4579-4586.

McLAUGHLIN P., GRILLO-LOPEZ A.J., LINK B.K., *et al.* Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* (1998) 16, 2825-2833.

MENKES C.J. and ALLANORE Y., *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte.* Masson, Paris, 2004.

MERINO R., DING L., VEIS D., *et al.* Developmental regulation of the bcl-2 protein and susceptibility to cell death in B lymphocytes. *EMBOJ* (1994) 13, 683-691.

MILSTEIN C. and KOHLER G. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* (1975) 256, 495-497.

MOTTO D.G., WILLIAMS J.A. and BOXER L.A. Rituximab for refractory childhood autoimmune haemolytic anemia. *Isr Med Assoc J* (2002) 4, 1006-1008.

MURPHY S.B., BOWMAN W.P., ABROMOWITZ M., *et al.* Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B-cell stage (SIg+) acute lymphoblastic leukaemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* (1986) 4, 1732-1739.

O'BRIEN S.M., KANTARJIAN H., THOMAS D.A., *et al.* Rituximab dose-escalation rial in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Oncol* (2001) 19, 2165-2170.

O'KEEFE T.L., WILLIAMS G.T., DAVIES S.L., NEUBERGER M.S. Mice carrying a CD20 gene disruption. *Immunogenetics* (1998) 48, 125-132.

OFFIT K., LOUIE D.C., PARSA N.Z., NOY A. and CHAGANTI R.S.K. Del 7 q 32 is associated with a subset of small lymphocytic lymphoma with plasmocytoid features. *Blood* (1995) 86, 2365-2370.

PARK Y.H., SOHN S.K., KIM J.G., LEE M.H., *et al.* Interaction between BCL2 and interleukin-10 gene polymorphisms alter outcomes of diffuse large B-cell lymphoma following rituximab plus CHOP chemotherapy. *Clin Cancer Res* (2009) 15, 2107-2115.

PATTE C., PHILIP T., RODARY C., *et al.* Improved survival rate in children with stage III and IV B cell non Hodgkin's lymphoma and leukaemia using multi-agent chemotherapy: results of a study of 114 children from French Pediatric Oncology Society. *J Clin Oncol* (1986) 4, 1219-1226.

PEDERSEN I.M., BUHL A.M., KLAUSEN P., *et al.* The chimeric anti-CD20 antibody rituximab induces apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells through a p38 mitogen activated protein-kinase-dependent mechanism. *Blood* (2002) 99, 1314-1319.

PESCOVITZ M.D. and MARK D (consulté le 26 juillet 2010). *Reducing acute rejection with monoclonal antibodies.* http://www.medscape.org/viewarticle/416578

PGTM (consulté le 12 juillet 2010). *Rituxmab (Rituxan) pour le traitement de première ligne des lymphomes non-hodgkiniens, de type B, folliculaires (2005).* www.pgtm.com

PGTM (consulté le 12 juillet 2010). *Rituximab (Rituxan) (2006).* www.pgtm.com

PGTM (consulté le 20 juillet 2010). *Rituximab (Rituxan) pour le traitement d'entretien des lymphomes folliculaires (2007).* www.pgtm.com

PGTM (consulté le 20 février 2010). *Revue de l'utilisation II Rituximab (Rituxan). Rapport PGTM (2010).* www.pgtm.com

POLYAK M.J. and DEANS J.P. Alanine-170 and proline-172 are critical determinants for extracellular CD20 epitopes; heterogeneity in the fine specificity of CD20 monoclonal antibodies is defined by additional requirements imposed by both amino acid sequence and quaternary structure. *Blood* (2002) 99, 3256-3262.

PROBST A., CARTRON G., WATIER H., *et al.* Mechanisms of action of recombinant monoclonal antibodies used in oncology. *Bulletin du cancer* (2006) 93, 107-112.

RAI K.R., SAWITSKY A., CRONKITE E.P., CHANANA A.D., LEVY R.N. and PASTERNACK B.S. Clinical staging of chronic lymphocytic leukaemia. *Blood* (1975) 46, 219-234.

REFF M.E., CARNER K., CHAMBERS K.S., *et al.* Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* (1994) 83, 435-445.

ROBAK T., DMOSZYNSKA A., SOLAL-CELIGNY P., WARZOCHA K., LOSCERTALES J., *et al.* Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Oncol* (2010) 28, 1756-1765.

ROCHE (consulté le 21 mars 2011). *RCP Mabthera 100 mg (10 mg/mL), solution à diluer pour perfusion*. http://www.roche.fr

ROMAGUERA J.E., FAYARD L., RODRIGUEZ M.A., *et al.* High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* (2005) 23, 7013-7023.

SALLES G., FOUSSARD C., NICOLAS M., *et al*. Rituximab added to aIFN+CHVP improves the outcome of follicular lymphoma patients with a high tumor burden: first analysis of the GELA-GOELAMS FL-2000 randomized trial in 359 patients. *Blood* (2004) 104, 160a.

SALLES G., MOUNIER N., GUIBERT S., *et al.* Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* (2008) 112, 4824-4831.

SALLES G., SEYMOUR J.F., FEUGIER P., *et al.* Rituximab maintenance for 2 years in patients with untreated high tumor burden follicular lymphoma after response to immunochemotherapy. *J Clin Oncol* (2010) 28, abstract n°8004.

SALLES G., CATALANO J., FEUGIER P., *et al.* Rituximab maintenance for 2 years significantly improves outcome of patients with untreated high tumor burden follicular lymphoma after response to immunochemotherapy : results of the PRIMA study. *EHA* (2010), abstract 557.

SCHULZ H., KLEIN S.K., REHWALD U., *et al.* Phase 2 study of a combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* (2002) 100, 3115-3120.

SEMAC I., PALOMBA C., KULANGARA K., *et al.* Anti-CD20 therapeutic antibody rituximab modifies the functional organization of rafts/microdomains of B lymphoma cells. *Cancer Res* (2003) 63, 534-540.

SHAN D., LEDBETTER J.A. and PRESS O.W. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood* (1998) 91, 1644-1652.

SHAN D., LEDBETTER J.A. and PRESS O.W. Signaling events involved in anti-CD20-induced apoptosis of malignant human B cells. *Cancer Immunol Immunother* (2000) 48, 673-683.

SHIELDS R.L., NAMENUK A.K., HONG K., *et al.* High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for Fc gamma RI, Fc gamma RII, Fc gamma RIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the Fc gamma R. *J Biol Chem* (2001) 276, 6591-6601.

SIBILIA J. and SORDET C. Rituximab: a original biotherapy in auto-immune disorders. *Rev Med Int* (2005) 26, 485-500.

SMITH M.R. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* (2003) 22, 7359-7369.

SOLAL-CELIGNY P. *Lymphomes : lymphomes non hodgkiniens, maladie de Hodgkin*. Frison-Roche, Paris, 1997.

SOLAL-CELIGNY P., ROY P., COLOMBAT P., WHITE J., *et al.* Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* (2004) 104, 1258-1265.

STASI R., PAGANO A., STIPA E. and AMADORI S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* (2001) 98, 952-957.

STASI R., STIPA E., FORTE V., MEO P. and AMADORI S. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic trombocytopenic purpura. *Blood* (2002) 99, 3872-3973.

STOLZ C., HESS G., HAHNEL P.S., GRABELLUS F., *et al.* Targeting Bcl-2 family proteins modulates the sensitivity of B-cell lymphoma to rituximab-induced apoptosis. *Blood* (2008) 112, 3312-3321.

TAM C.S., O'BRIEN S., WIERDA W., *et al.* Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* (2008) 112, 975-980.

TAWARA T., HASEGAWA K., SUGIURA Y., HARADA K., *et al.* Complement activation plays a key role in antibody-induced infusion toxicity in monkeys and rats. *J Immunol* (2008) 180, 2294-2298.

UCHIDA J., LEE Y., HASEGAWA M., LIANG Y., *et al.* Mouse CD20 expression and function. *Int Immunol* (2004) 16, 119-129.

VAN DER KOLK L.E., GRILLO-LOPEZ A.J., BAARS J.W., HACK C.E. and VAN OERS M.H. Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment. *British Journal of Haematology* (2001) 115, 807-811.

VAN MEERTEN T., VAN RIJN R.S., HOL S., HAGENBEEK A. and EBELING S.B. Complement-induced cell death by rituximab depends on CD20 expression level and acts complementary to antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Clin Cancer Res* (2006) 12, 4027-4035.

VAN OERS M.H., KLASA R., MARCUS R.E., *et al.* Rituximab maintenance imptoves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma in patients both with and without rituximab during infusion: results of a prospective randomized phase III intergroup trial. *Blood* (2006) 108, 3295-3301.

VAN OERS M.H., VAN GLABBEKE M., GIURGEA L., *et al.* Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomised intergroup study. *J Clin Oncol* (2010) 28, 2853-2858.

VIDAL L., GAFTER-GVILI A., LEIBOVICI L., *et al.* Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review ans meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* (2009) 101, 248-255.

WANG M., FAYAD L., CABANILLAS F., HAGEMEISTER F., McLAUGHLIN P., *et al.* Phase 2 trial of rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus methotrexate-cytarabine for relapsed or refractory aggressive mantle cell lymphoma. *Cancer* (2008) 113, 2734-2741.

WENG W.K. and LEVY R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphism independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* (2003) 21, 3940-3947.

WIERDA W., O'BRIEN S., WEN S., *et al.* Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* (2005) 23, 4070-4078.

WINKLER U., JENSEN M., MANZKE O., SCHULZ H., *et al.* Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* (1999) 94, 2217-2224.

YOKOHAMA A., TSUKAMOTO N., UCHIUMI H., *et al.* Durable remission induced by rituximab-containing chemotherapy in a patient with primary refractory Burkitt's lymphoma. *Ann Hematol* (2004) 83, 120-123.

YOUNG R.C., LONGO D.L., GLADSTEIN E., *et al.* The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting versus aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* (1998) 25, 11-16.

ZECCA M., NOBILI B., RAMENGHI U., *et al.* Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* (2003) 101, 3857-3861.

ZHOU X., HU W. and QIN X. The role of complement in the mechanism of action of rituximab for B-cell lymphoma: implication for therapy. *The Oncologist* (2008) 13, 954-966.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification de REAL

Dénomination REAL	Equivalence WF	Aspects anatomo-pathologiques	Immunophénotype	Anomalie cytogénétique eu/ou moléculaire
Lymphome centro-folliculaire a. à prédominance de petites cellules (garde I) b. m ixte (grade II) c. à prédominance de grandes cellules>50% de centroblastes (grade III) Variante : lymphome centro-folliculaire diffus (à prédominance de petites cellules)	Folliculaire à petites cellules clivées (B), mixte (C) ou à grandes cellules (D) Diffus à petites cellules clivées (E) ou diffus mixte (F)	•Cellules d'origine centro-folliculaire, •Architecture folliculaire ± diffuse ± sclérose •Centrocytes et centroblastes Prolifération diffuse de centrocytes	CD19+, CD20+, CD79a+, CD10+/-, CD23-/+, CD5-, bcl2+, SigM+/-, SigD+/- idem	t (14;18) réarrangement bcl2
Lymphome lymphocytaire B Variante prolymphocytaire Variante avec différenciation palsmocytoïde	Lymphome à petits lymphocytes (A)	Infiltrarion diffuse de petits lymphpocytes > 50% de cellules avec un noyau un peu irrégulier, une chromatine mottée, un nucléole central volumineux Présence de plasmocytes et de cellules intermédiaires (lymphoplasmocytes)	CD19+, CD20+, CD5+, CD23+, CD10-, SigM+ faible, SIgD+/- Idem CD5+/- Sig++ CIg+ IGM sérique monoclonale	Trisomie 12 (30%) Anomalies 13q Réarrangements IgH+, IgL+
Lymphome lymphoplasmocytoïde ou immunocytome	Diffus à petits lymphocytes (A) ou diffus mixte (F)	Infiltation diffuse de petits lymphocytes, de lympho-plasmocytes et de plasmocytes	CD19+, CD20+, CD5-, c IgM++	Réarrangement IgH+ et IgL+
Lymphome B des zones marginales -ganglionnaire : lymphome B à cellules monocytoïdes -extraganglionnaire : lymphome du MALT de faible grade de malignité	Souvent classé en diffus à petits lymphocytes (A) ou folliculaire mixte (C) ou diffus mixte (F)	•Prolifération hétérogène avec cellules de la zone marginale (centrocyte-like), cellules B monocytoïdes, petits lymphocytes, plasmocytes •Dans les ganglions, prédominance des lésions dans la zone marginale du follicules, dans les zones interfolliculaires et en périsunusoïdal •Hyperplasie folliculaire réactionnelle ± infiltration •Lésions lymphoépithéliales	CD19+, CD20+, CD5-,CD23-, CD10-, S IgM+, SigD-,C c Ig+	

Dénomination REAL	Equivalence WF	Aspects anatomo-pathologiques	Immunophénotype	Anomalie cytogénétique eu/ou moléculaire
Lymphome splénique des zones marginales, avec ou sans lymphocytes villeux	Souvent classé en diffus à petits lymphocytes	Atteinte splénique : - au niveau du manteau (petits lymphocytes) et de la zone marginale de la pulpe blanche - au niveau de la pulpe blanche	Idem lymphome B des zones marginales DB44+	
Lymphome du manteau	Lymphome folliculaire à petites cellules clivées (B) ou diffus à petites cellules clivées (E)	•Prolifération de cellules lymphoïdes de petite taille à moyenne •Noyau irrégulier ± clivé, rare cytoplasme pâle •Rares cellules de grande taille à cytoplasme basophile •Aspect diffus±nodulaire avec atteinte de la couronne des follicules restants •Désorganisation du réseau de cellules folliculaires dendritiques	CD19+, CD20+, CD5+, CD23-, CD43+, CD11c-, CD10-/+, S IgM+, S IgD+ /-	t(11;14) Réarrangement bcl_1
Lymphome diffus à grandes cellules B	Diffus à grandes cellules clivées ou non clivées (G) ou immunoblastiques (G)	•Prolifération diffuse de grandes cellules lymphoïdes (noyau=2fois la taille d'un lymphocyte)ou noyau vésiculaire avec des nucléoles proéminents, au cytoplasme basophile •Parfois grandes cellules clivées ou multilobées ou anaplasiques à grandes cellules	CD19+, CD20+, CD5-, S Ig+/-, c Ig-/+	Réarrangement bcl_2 (30%)
Variante : lymphome diffus à grandes cellules B du médiastin		•Prolifération de grandes cellules centroblastiques ou centroblatiques multilobées •Sclérose formant une compartimentalisation	CD19+, CD20+, CD30-/+, CD15-, CD45+/-, S Ig-, c Ig-	

Dénomination REAL	Equivalence WF	Aspects anatomo-pathologiques	Immunophénotype	Anomalie cytogénétique eu/ou moléculaire
Lymphome B à grandes cellules anaplasiques		Cellules lymphoïdes de grande taille, au cytoplasme abondant, au noyau irrégulier ou multilobé, plusieurs nucléoles sternbergoïde	CD19+, CD20+, CD30+, EMA+, CD15+/-, CD45+/-,	t(2 ;5) ALK+ Réarrangement IgH+/- TCR-/+ EBV+/-
Lymphome de Burkitt	Diffus à petites cellules non clivées de type Burkitt	•Prolifération diffuse monomorphe de cellules de taille moyenne, au noyau rond avec plusieurs nucléoles, à cytoplasme basophile •Index mitotique élevé •Vacuoles lipidiques intracytoplasmiques sur les empreintes ganglionnaires •Présence de macrophages ayant ingéré des cellules tumorales en apoptose (aspect en « ciel étoilé »	CD19+, CD20+, CD10+, CD5-, CD23-, S IgM+	t(8;14) ou t(2 ;8) ou t(8 ;22) Réarrangement c-myc+ Liaison avec EBV
Lymphome B de haut grade de type Burkitt (« Burkitt-like »)	Diffus à petites cellules non clivées, non Burkitt	Forme intermédiaire entre lymphome à grandes cellules et lymphome de Burkitt	CD19+, CD20+, CD5-, CD10-, S Ig+/-, c Ig-/+	Réarrangement c-myc-; réarrangement bcl_2+(30%)
Lymphome lymphoblastique T	Lymphoblastique à noyau convoluté ou non	•Taille des cellules intermédiaires entre lymphocytes et gandes cellules •Noyau rond ou convoluté •Chromatine fine, rares nucléoles •Cytoplasme peu basophile •Index mitotique élevé	CD3+, CD7+, CD1a+ /-, CD2+ /-, CD5+ /-, TdT+, S Ig-, CD19-, CD20-	Réarrangement TCR +/-, Réarrangement Ig-/+
Lymphome lymphoblastique B	Lymphoblastique		CD19+, CD79a+, CD22+, CD10+/-, CD34+/-, HLA-DR+, S Ig-, c IgM-/+, TdT+	Réarrangement IgH+, IgL+/-

Dénomination REAL	Equivalence WF	Aspects anatomo-pathologiques	Immunophénotype	Anomalie cytogénétique eu/ou moléculaire
Lymphomes T périphériques				
Lymphome T périphérique à cellules de taille moyenne ou mixte à cellules de taille moyenne à grande	Diffus à petites cellules clivées (E) ou diffus mixte (F) ou diffus à grandes cellules (G)	Prolifération diffuse ou à prédominance interfolliculaire, de cellules de taille moyenne à grande, au noyau irrégulier avec parfois des cellules sternbergoïdes	CD3+/-, CD2+/-, CD5+/-, CD7-/+, CD4+>CD8+	Réarrangement TCR+
Lymphome T angio-immunoblastique	Non pris en compte <u>Classification de Kiel</u> Lymphomes des zones T, lymphome lympho-épithéloïde de Lennert, lymphome T pléiomorphe, lymphome T immunoblastique	•Hyperplasie vasculaire •Prolifération de cellules folliculaires dendritiques autour des vaisseaux •Prolifération lymphoïde pléomorphe (petits lymphocytes, immunoblastes, cellules atypiques à cytoplasme clair)	CD2+, CD3+, CD7+, CD4+	Trisomie 3 Trisomie 5 Réarrangement TCR+
Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ (de phénotype T ou nul) 2 formes : -systémique -cutanée primitive Lymphome anaplasique à grandes cellules de type Hodgkin	Lymphome anaplasique	Prolifération diffuse à prédominace intrasinusale, pléomorphe avec grandes cellules au noyau irrégulier, d'aspect cohésif Même aspect mais compartmentalisation par bandes de fibrose, épaississement vasculaire et amas de cellules tumorales	CD30+, CD45+/-, CD25+/-, CD15-/+, EMA+/-, CD3-/+	t(2;5) Réarrangement TCR+ (50-60%) ALK+
Lymphome T angiocentrique **Atteinte pulmonaire : granulomatose lymphomatoïde** **Atteinte faciale : granulome centrofacial**	Non pris en compte	Infiltrat angiocentrique et angiodestructeur de petits lymphocytes, immunoblastes et plasmocytes, avec infiltration des parois vasculaires et lésions ischémiques d'aval ; hémophagocytose visible	CD2+/-, CD5+/-, CD3-, CD4 ou CD8+, CD56+	Réarrangement TCR+, EBV+

Dénomination REAL	Equivalence WF	Aspects anatomo-pathologiques	Immunophénotype	Anomalie cytogénétique eu/ou moléculaire
Lymphomes T périphériques				
Lymphome T intestinal avec ou sans entéropathie	Non pris en compte	Atteinte intestinale et jéjunale multifocale, avec infliltrat pléomorphe, infiltration épithéliale, avec ou sans atrophie villositaire	CD3+, CD7+, CD8+/-, CD103+	Rearrangement TCR+
Mycosis fongoïde/Syndrome de Sézary	Mycosis fongoïde	Petites cellules au noyau cérébriforme avec épidermotropisme, infiltration ganglionnaire paracorticale	CD2+, CD3+, CD5+, CD7-/+, CD4+	Rearrangement TCR+
Leucémie/lymphome de l'adulte à cellules T (ATL)	Diffus à petites cellules clivées (E) ou mixte (F) ou à grandes cellules (G)	Prolifération diffuse et polymorphe avec petites et grandes cellules, parfois au noyau hyperlobulé en feuille de trèfle	CD3+, CD2+, CD5+, CD7-, CD4+, CD25+	Réarrangement TCR+ HTLV1+
Lymphome T périphérique à grandes cellules **- de type hépatosplénique γδ** **-de type panniculite sous-cutanée**				

Annexe 2 : Critères d'utilisation du rituximab en entretien

CRITÈRES

1. INDICATION

Traitement d'entretien du lymphome non Hodgkinien (LNH) de type B CD20 positif

LNH folliculaire : en monothérapie, après un traitement d'induction.

2. POSOLOGIE

2.1 Traitement d'entretien

2.1.1 Dose :

Rituximab : 375 mg/m^2 /perfusion (ou dose)

2.1.2 Fréquence:

1 perfusion par semaine X 4 semaines aux 6 mois
Ou
1 perfusion aux 3 mois
Ou
1 perfusion aux 2 mois

2.2 Durée du traitement d'entretien

2.2.1 Maximum 2 ans

Annexe 3 : Fiche de collecte de données

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 1er avril 2008 et le 31 mars 2009)
(indiquer le no correspondant à l'indication, 1 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 moëlle 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 / gammapathie (27) Déficit en facteur VIII
(28) Non disponible
(29) Autre, Préciser :_____

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 1er avril 2008**)
SVP indiquer si le rituximab faisait partie de cette ligne de traitement)

« **O/N** /?»

1ère ligne de traitement (induction) [__] avec rituximab [__]

2ième ligne de traitement (récidive-réfractaire) [__] avec rituximab [__]

3ième ligne de traitement (récidive-réfractaire) [__] avec rituximab [__]

Une 4ième, 5ième …(plus de 3 lignes de traitement [__] avec rituximab [__]

Traitement avec l'ibritumomab (Zevalin®) ou le tositumomab (Bexxar®) [__]

→ **Traitement d'entretien** [__] avec rituximab [__]

Traitement <u>après</u> maintenance (i.e. récidive après traitement de maintenance) [__] 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 **<u>dernier traitement</u>** d'induction (AAAA/MM/JJ) [_ _ _ _ /_ _/_ _]

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 de maintien au 31 mars 2009 **[ ]**

RÉGIME UTILISÉ

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

Dose de rituximab : **[ ]** (1) Dose 375 mg/m^2 (2) 500 mg/m^2 (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)

Feuille de suivi

Résultats/efficacité
Pour les indications 15-29

SVP Documenter l'évolution du patient suite à l'administration du rituximab (efficacité)
Ex : pour l'arthrite rhumatoïde : note sur articulations, PTI : plaquettes augmentées, ↓ de la médication concomitante :↓ de la prednisone et/ou du MTX pour la Granulomatose de Wegener, fonction rénale pour néphrite lupique, besoin en transfusion et amélioration de l'hémoglobine, disparition de l'anticorps et normalisation de l'activité du facteur VIII, ↓ plasmaphérèse.

Efficacité du traitement (oui, non, NSP)

Annexe 4 : Description des traitements reçus par les patients adultes au PGTM pour les indications de lymphomes

Description des traitements reçus par les patients adultes au PGTM pour les indications de lymphomes

RÉPARTITION EN %
(N=632)

INDICATIONS		Traitement de 1ère intention (induction)		Traitement de 2ième intention (récidive ou réfractaire)		Traitement de 3ième intention (récidive ou réfractaire)		Traitement de 4ième, 5ième intention (plus de 3 traitements)		Traitement d'entretien		Traitement après entretien		Traitement avec ibritumomab ou tositumomab Reçu
		Reçu	Avec Rituximab	Reçu	Avec Rituximab	Reçu	Avec Rituximab	Reçu	Avec Rituximab	Reçu	Avec Rituximab	Reçu	Avec Rituximab	
LNH Folliculaire type B (n=286)		100 % (n=286)	88 % (n=251)	25 % (n=72)	78 % (n=56)	10 % (n=29)	79 % (n=23)	6 % (n=17)	76 % (n=13)	62 % (n=176)	100 % (n=176)	2 % (n=7)	86 % (n=6)	3 % (n=8)
LNH diffus à larges cellules (n=206)		100 % (n=206)	91 % (n=188)	22 % (n=46)	76 % (n=35)	6 % (n=12)	75 % (n=9)	3 % (n=6)	67 % (n=4)	7 % (n=15)	100 % (n=15)	0,5 % (n=1)	100 % (n=1)	2 % (n=5)
LNH folliculaire transformé (n=15)		100 % (n=15)	100 % (n=15)	40 % (n=6)	100 % (n=6)	7 % (n=1)	100 % (n=1)	7 % (n=1)	100 % (n=1)	33 % (n=5)	100 % (n=5)	13 % (n=2)	100 % (n=2)	13 % (n=2)
Lymphome du M.A.L.T. (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) (n=6)		100 % (n=6)	100 % (n=6)	33 % (n=2)	100 % (n=2)					33 % (n=2)	100 % (n=2)			
« Marginal zone lymphoma » (n=31)		100 % (n=31)	94 % (n=29)	39 % (n=12)	92 % (n=11)	10 % (n=3)	67 % (n=2)	6 % (n=2)	100 % (n=2)	39 % (n=12)	100 % (n=12)			
Lymphome lymphoplasmocytoïde (n=12)		100 % (n=12)	92 % (n=11)	42 % (n=5)	60 % (n=3)	8 % (n=1)	0 % (n=0)	8 % (n=1)	100 % (n=1)					
Lymphome du manteau (n=36)		100 % (n=36)	100 % (n=36)	36 % (n=13)	85 % (n=11)	11 % (n=4)	75 % (n=3)	6 % (n=2)	50 % (n=1)	22 % (n=8)	100 % (n=8)			
Lymphome de Burkitt (n=6)		100 % (n=6)	67 % (n=4)	50 % (n=3)	33 % (n=1)	17 % (n=1)	100 % (n=1)			33 % (n=2)	100 % (n=2)			
Lymphome associé au VIH (n=6)		100 % (n=6)	100 % (n=6)	17 % (n=1)	100 % (n=1)									
LNH autre (n=28)		100 % (n=28)	86 % (n=24)	39 % (n=11)	64 % (n=7)	18 % (n=5)	100 % (n=5)	11 % (n=3)	100 % (n=3)	43 % (n=12)	100 % (n=12)	7 % (n=2)	100 % (n=2)	

Annexe 5 : Statut des patients adultes ayant reçu le rituximab pour le traitement d'un lymphome à la fin de la collecte de données

*Statut des patients adultes ayant reçu le rituximab pour le traitement d'un lymphome à la fin de la collecte de données**

STATUT	*PGTM (N=632)*
Décès	5 % (n=31)
Traitement terminé	43 % (n=269)
Traitement en cours	45 % (n=283)
Non disponible	1 % (n=9)
Interruption du traitement	6 % (n=40)
RAISONS INTERRUPTION DU TRAITEMENT	
	(N=40)
Effets indésirables	40 % (n=16)
Retrait du patient	5 % (n=2)
Progression de la maladie/ traitement inefficace	25 % (n=10)
Non disponible	13 % (n=5)
Autre*	18 % (n=7)

* Autres raisons d'interruption (PGTM) : transfert à un autre centre, complication infectieuse

Annexe 6 : Diagnostic du patient ayant un lymphome lors du début du traitement d'entretien

Diagnostic du patient ayant un lymphome lors du début du traitement d'entretien

DIAGNOSTIC DU PATIENT LORS DU DÉBUT DU TRAITEMENT D'ENTRETIEN	
DIAGNOSTIC	***PGTM (N=232)***
LNH folliculaire type B	76 % (n=176)
LNH diffus à larges cellules (DLBCL)	6 % (n=15)
LNH folliculaire transformé	2 % (n=5)
« Marginal zone lymphoma »	5 % (n=12)
Lymphome du manteau	3 % (n=8)
LNH autre	5 % (n=12)
Lymphome du MALT	0,5 % (n=2)
Lymphome lymphoplasmocytoïde	0,5 % (n=1)
Lymphome de Burkitt	0,5 % (n=1)

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 29 Juin 2011

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Emmanuelle SURGA

Sujet : LE RITUXIMAB : REVUE DE SON UTILISATION DANS LES CINQ CENTRES HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DU QUEBEC, PROTOCOLE DU PROGRAMME DE GESTION THERAPEUTIQUE DES MEDICAMENTS (PGTM)

Jury :

Président : Mr Jean-Louis MERLIN, Professeur
Directeur : Mme Nathalie MARCOTTE, Pharmacien

Juges : Mme Béatrice DEMORÉ, Pharmacien hospitalier
Mr Pierre FEUGIER, Médecin
Mr Jean VIGNERON, Pharmacien hospitalier

Vu,

Nancy, le 23 mai 2011

Le Président du Jury Le Directeur de Thèse

M. Jean-Louis MERLIN **M.** Nathalie MARCOTTE

Vu et approuvé,

Nancy, le 03 JUIN 2011

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 22.06.11

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement :

N° d'identification :

TITRE

LE RITUXIMAB : REVUE DE SON UTILISATION AU SEIN DES CINQ CENTRES HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DU QUEBEC, PROTOCOLE DU PROGRAMME DE GESTION THERAPEUTIQUE DES MEDICAMENTS (PGTM)

Thèse soutenue le 29 Juin 2011

Par Emmanuelle SURGA

RESUME :

Le rituximab (Mabthera® en France, Rituxan® au Canada) est un anticorps monoclonal qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché en juin 1998. Il est utilisé dans le traitement des lymphomes non-Hodgkiniens tels que le lymphome folliculaire et le lymphome diffus à grandes cellules B.

Depuis quelques années, d'autres pathologies autres que les LNH ont vu leur arsenal thérapeutique s'enrichir avec le rituximab : la polyarthrite rhumatoïde et la leucémie lymphoïde chronique.

En plus de ces indications reconnues, cet anticorps monoclonal est utilisé dans d'autres pathologies qui n'ont pas à ce jour reçu d'approbation mais qui présentent des résultats satisfaisants dans la littérature scientifique.

Après avoir rappelé les caractéristiques du produit et ses mécanismes d'action puis les multiples utilisations du rituximab, nous présenterons les résultats de l'étude effectuée par les cinq centres hospitaliers universitaires du Québec visant à décrire la population recevant l'anticorps monoclonal et les diverses pathologies pour lesquelles il était prescrit sur la période du 1er avril 2008 au 31 mars 2009.

Cette analyse a permis de mettre en évidence un élargissement de l'utilisation du rituximab et de revoir son indication en tant que traitement d'entretien dans les lymphomes folliculaires démontrant le rôle majeur de cet anticorps monoclonal dans les années futures.

MOTS CLES : Rituximab, anticorps monoclonal, mécanismes d'action, indications, lymphomes non-Hodgkiniens, lymphome folliculaire, lymphome diffus à grandes cellules, polyarthite rhumatoïde, leucémie lymphoïde chronique, PGTM, traitement d'entretien

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Mme Nathalie MARCOTTE	**Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ)**	**Expérimentale** **Bibliographique** **Thème**	**x** **□** **3**

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**