

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



**UTILISATION DU RITUXIMAB AU SEIN DU CHU DE BLIDA : EXEMPLE
DU SERVICE
D'HEMATOLOGIE SUR L'ANNEE 2020**

Mémoire de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du titre de Docteur en

Pharmacie

Session : Mars 2021

Présenté par :

- **BETINA Imène Lina**
- **GHALEM Hanane**
- **MEDJAHDI Aicha**

Encadré par :

**Professeur RAMAOUN Mohammed : Chef de service d'Hématologie au niveau du
CHU Blida.**

Co-Encadré par :

Dr HERROUG Nabila : Assistante en Pharmacologie au niveau du CHU Blida.

REMERCIEMENTS

Nous remercions tout d'abord Allah de nous avoir donné les capacités de faire ce travail jusqu'au bout et avoir guidé nos pas vers son élaboration.

Nous tenons ensuite à remercier notre cher encadreur Professeur «Ramaoun » et notre chère copromotrice Docteur «Herroug »qui nous ont accompagnés méticuleusement tout le long de l'élaboration de notre travail et qui ont veillé sur son bon achèvement.

Nous tenons aussi à remercier les membres de nos familles, nos camarades, nos amis qui nous ont soutenus et qui nous ont toujours encouragés.

Nous remercions également toute personne qui a contribué à l'élaboration de ce travail.

Un énorme merci à tous.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| Introduction | 1 |
| Chapitre I : Biothérapie | 3 |
| 1. Définition de la biothérapie | 3 |
| 2. Historique de la biothérapie: | 4 |
| 3. Les différentes formes de la biothérapie: | 4 |
| 3.1. Les cytokines: | 5 |
| 3.2. Les facteurs de croissance: | 7 |
| 3.3. Anticorps monoclonaux: | 9 |
| 3.4. vaccinothérapie: | 10 |
| Chapitre II : Pharmacologie du Rituximab | 15 |
| 1. Historique : | 15 |
| 2. Propriétés pharmacodynamiques : | 16 |
| 2.1. Le CD20 : molécule cible : | 16 |
| 2.2. Présentation de l'anticorps Rituximab : | 19 |
| 2.3. Mécanisme d'action du rituximab : | 22 |
| 2.4. Propriétés pharmacocinétiques : | 29 |
| 2.5. Résistance au Rituximab : | 30 |
| 2.6. Propriétés thérapeutiques : | 33 |
| Chapitre III :Utilisation du Rituximab en Onco-hématologie | 41 |
| 1. Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) : | 41 |
| 1.1. Généralités : | 41 |
| 1.2. Les grades du lymphome non hodgkinien (bas grade /haut grade) : | 42 |
| 1.3. Les stades du lymphome non hodgkinien : | 42 |
| 1.4. Pronostic : | 42 |
| 1.5. Protocole : | 43 |
| 1.6. Classification : | 43 |
| 1.7. Les lymphomes indolents : | 44 |
| 1.8. Les Lymphomes agressifs : | 48 |
| 2. La leucémie lymphoïde chronique B : | 50 |
| 2.1. Aspect clinique : | 51 |
| 2.2. Facteurs pronostic : | 52 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3. Traitement : | 53 |
| 3. Le purpurathrombopénique idiopathique : PTI | 54 |
| 3.1. Aspect clinique :..... | 54 |
| 3.2. Traitement : | 55 |
| 4. L'apport thérapeutique du rituximab dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes : | 55 |
| 4.1. Effet du rituximab dans les maladies hématologiques : | 56 |
| 4.2. Effet du rituximab dans les maladies auto-immunes hématologiques exp : PTI : 66 | |
| PARTIE PRATIQUE | 68 |
| 1. Présentation et Objectifs : | 68 |
| 2. Utilisation du rituximab au sein du service d'hématologie du CHU Blida :..... | 68 |
| 2.1. Matériels : | 68 |
| 2.2. Méthodes :..... | 69 |
| 2.3. Résultats et discussion : | 70 |
| 3. Consommation du rituximab au sein du service d'hématologie du CHU Blida pendant l'année 2020 :..... | 81 |
| 3.1. Matériel et méthode :..... | 81 |
| 3.2. Résultat et discussion :..... | 82 |
| CONCLUSION..... | 84 |
| PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE | 86 |
| RESUME | 93 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1:Prédiction de la survie des patients avec un lymphome folliculaire selon l'index de FLIPI (49). | 45 |
| Tableau 2: Rituximab plus chimiothérapie en première ligne de traitement des lymphomes folliculaires de stade avancé (53). | 46 |
| Tableau 3:Index pronostique international des lymphomes agressifs (55). | 49 |
| Tableau 4:Classification de RAI. | 52 |
| Tableau 5:Classification de Binet..... | 53 |
| Tableau 6:Rituximab en monothérapie dans les lymphomes indolents (principalement folliculaires) en rechute ou réfractaires. | 56 |
| Tableau 7:Essais de phase III comparant Chimiothérapie + Rituximab versus Chimiothérapie chez des patients avec un LNH folliculaire non traités antérieurement. | 58 |
| Tableau 8:Répartition des patients selon le sexe. | 70 |
| Tableau 9:Répartition des patients en fonction de l'âge. | 71 |
| Tableau 10:: Répartition des patients en fonction des pathologies traitées..... | 72 |
| Tableau 11:Répartition des 29 patients atteints du Lymphome diffus à grande cellule B en fonction de l'index pronostique international des lymphomes agressifs (IPI). | 74 |
| Tableau 12 :Répartition des 9 patients atteints des lymphomes diffus à petites cellules B (LNH folliculaire+ LNH MALT + LNP) en fonction de l'index pronostique international des lymphomes folliculaire(FLIPI). | 75 |
| Tableau 13:Répartition des 5 patients atteints du Lymphome à cellule du manteau en fonction de l'index pronostique international (MIPI). | 76 |
| Tableau 14:Répartition des 5 patients atteints de la LLC en fonction du stade de la maladie selon la classification de Binet. | 77 |
| Tableau 15:Répartition des patients en fonction du protocole de chimiothérapie..... | 78 |
| Tableau 16:Répartition des patients en fonction de la réponse au traitement. | 80 |
| Tableau 17:Consommation globale du rituximab en unité au sein du service d'hématologie durant l'année 2020..... | 82 |
| Tableau 18:Consommation en dinars du rituximab au sein du service d'hématologie durant l'année 2020. | 82 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 : mode d'action des cytokines(9). | 7 |
| Figure 2 : traitement par des anticorps monoclonaux (13). | 10 |
| Figure 3:traitement du cancer par vaccinothérapie (15). | 12 |
| Figure 4:traitement par des vaccins anti-cancer (16). | 13 |
| Figure 5: Schéma représentatif de l'expression des CD20 sur les cellules | 17 |
| Figure 6:Structure d'une immunoglobuline G kappa (d'après Cartron G., 2007). | 20 |
| Figure 7:Technique des hybridomes (d'après Cartron G, 2007). | 22 |
| Figure 8:Cascade d'activation entrainant la signalisation cellulaire (33). | 25 |
| Figure 9:Cascade d'activation entrainant l'apoptose induite par la fixation d'un anticorps (33). | 26 |
| Figure 10: Cytotoxicité cellulaire dépendante du complément (CDC) (18). | 27 |
| Figure 11:Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) (18). | 28 |
| Figure 12:Structure du récepteur FcγRIII lié à la portion Fc de l'IgG1 (18). | 31 |
| Figure 13:Etude GELA : avantage en survie globale a trois ans. | 62 |
| Figure 14:Etude de l'intergroupe américain : CHOP ou R-CHOP avec ou sans rituximab comme traitement de maintenance d'après Habermann et Col..... | 62 |
| Figure 15:Comparaison de l'étude américaine avec celle du GELA 98-5 d'après Valente et Coll. | 63 |
| Figure 16:Résultats de l'utilisation du R-CHOP en Colombie-Britannique. | 64 |
| Figure 17:Survie globale en fonction du traitement et de l'hyperexpression de bcl-2 dans l'étude GELA LNH 98-5. | 65 |
| Figure 18:Répartition des patients selon le sexe. | 70 |
| Figure 19:Répartition des patients en fonction d'age..... | 71 |
| Figure 20 : Répartition des patients en fonction des pathologies traitées. | 73 |
| Figure 21:Répartition des 29 patients atteints du Lymphome diffus à grande cellule B en fonction de l'index pronostique international des lymphomes agressifs (IPI). | 74 |
| Figure 22:Répartition des 9 patients atteints des lymphomes diffus à petite cellule B (LNH folliculaire+ LNH MALT + LNP) en fonction de l'index pronostique international des lymphomes folliculaires(FLIPI). | 75 |
| Figure 23:Répartition des 5 patients atteints du Lymphome à cellule du manteau en fonction de l'index pronostique international (MIPI). | 76 |
| Figure 24:Répartition des 5 patients atteints de la LLC en fonction du stade de la maladie. (classification de binet) | 77 |
| Figure 25 :Répartition des patients en fonction du protocole de chimiothérapie. | 79 |
| Figure 26:Répartition des patients en fonction de la réponse au traitement. | 80 |

LISTE DES ABREVIATIONS

- **TNF- α** : facteur nécrosant la tumeur.
- **CXC** : chimiokines.
- **CC** : chimiokines.
- **C** : chimiokines.
- **CX3C** : chimiokines.
- **IL** : Interleukine.
- **NK** : Natural killer.
- **CSF** : colony-stimulating factor.
- **G-CSF** : granulocyte colony-stimulating factor.
- **GM-CSF** : granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.
- **M-CSF** : macrophage colony-stimulating factor.
- **Inj** : injectable.
- **HER2** : human epidermal growth factor receptor 2. (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain).
- **VEGF** : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.
- **Protéine CD20** : antigène a la surface des lymphocytes B.
- **R-EGF** : récepteur du facteur de croissance épidermique.
- **VPH** : virus du papillome humain.
- **VHB** : virus de l'hépatite B.
- **ADN** : acide désoxyribonucléique.
- **MBR** : modificateur de la réponse biologique.
- **RCI** : remission incomplete.
- **Ac** : anticorps.
- **IgG1** : immunoglobuline g.
- **FRC** : fludarabine-cyclophosphamide-rituximab.

Liste des abréviations

- **MS4A** : Membrane Spanning 4 domain Subfamily A.
- **Src kinases** : Lyn, Fyn, Lck.
- **BCR** : B-cell receptor(récepteur des lymphocytes B).
- **Aa** : acide aminé.
- **p75/80** : la protéine adaptatrice transmembranaire, également appelée protéine de liaison à la kinase src C-terminale (Cbp), CD40, MCHII ou complexe d'histocompatibilité majeur de classe II.

- **ADCC** : cytotoxicité dépendante des anticorps.
- **CDC** : cytotoxicité dépendante du complément.
- **Bcl-2** : molécule anti-apoptotique.
- **MAC** : Complexes d'attaque de la membrane.
- **C** : complément.
- **Fc** : portion de l'anticorps.
- **Fcy** : récepteur exprimé à la surface des cellules immunitaires cytotoxiques.

- **C5a** : anaphylatoxine.
- **CPA** : cellules présentatrices de l'antigène.
- **FcRn** : Néonatal Constant Fraction receptor.
- **RTX** : rituximab.
- **mPRC** : protéines de membrane régulatrices du complément.
- **FcyR** : récepteur de la famille Fcy porté par les cellules effectrices telles que les macrophages, les monocytes et les cellules NK.

- **F** : phénylalanine.
- **V** : Valine.
- **NFκB** : facteur nucléaire kappaB.
- **Bcl-2** : protéine anti-apoptotique.
- **LF** :
- **ARMM** : médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie.
- **GPAg** : granulomatose avec poly angéite (maladie de Wegener

Liste des abréviations

- **PAM :** poly angéite microscopique.
- **PV :** pemphigus vulgaris.
- **CHMP :** comité des médicaments à usage humain.
- **DLBCL :** lymphome à grandes cellules B diffus.
- **BL :** lymphome de Burkitt.
- **BAL :** Leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures).
- **Mg /ml :** milligramme/millilitre.
- **Na Cl :** chlorure de sodium.
- **mg/m² :** milligramme /mètre carré.
- **J :** jour.
- **Mg /H :** milligramme /heure.
- **AgHBs :** antigène de l'hépatite B.
- **Ac anti-HBc :** anticorps anti-hépatite c.
- **Mmol :** millimole.
- **ml :** millilitre.
- **HAMA :** anticorps anti-murins.
- **ADA :** anticorps anti médicament.
- **°C :** degré Celsius.
- **FDA :** Food and Drug Administration.
- **EMA :** l'Agence européenne des médicaments.
- **PTI :** purpura thrombopénique idiopathique.
- **RP :** remission partielle.
- **API :** ingrédient pharmaceutique actif.
- **IV :** intraveineuse.
- **LNH :** Les lymphomes non hodgkiniens.
- **LH :** lymphome hodgkinien ou maladie de Hodgkin.
- **CHOP :** cyclophosphamide – Doxorubicine – Vincristine – Prednisone.

Liste des abréviations

- **R-CHOP** : CHOP + Rituximab.
- **R-CVP** : Cyclophosphamide – Vincristine – Prednisone + Rituximab.
- **HAS** : la Haute Autorité de Santé.
- **INCa** : l'Institut National du Cancer.
- **REAL** : Revised European American Lymphoma.
- **LF** : lymphome folliculaire.
- **LDGCB** : lymphome diffus à grandes cellules B.
- **FLIPI** : Follicular Lymphoma International Prognostic Index.
- **LDH** : lactates déshydrogénases.
- **CVP** : cyclophosphamide, vincristine, prednisone.
- **MALT** : lymphomes B des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses.
- **IPI** : index pronostique international.
- **ECOG** : l'indice d'activité Cooperative Oncology Group.
- **LLC** : leucémie lymphoïde chronique.
- **PTI** : purpura thrombopenique idiopathique.
- **LNHGCB** : lymphome non hodgkinien a grande cellule B.
- **LDP** : lymphome diffus a petite cellule.
- **LDP** : lymphome diffus folliculaire.
- **SG** : survie globale.
- **Mm3** : mellimetre cube.
- **RC** : remission complete.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

INTRODUCTION

De nos jours, de nombreux anticorps monoclonaux font partie des médicaments innovants qui marquent un tournant important dans plusieurs domaines thérapeutiques. Le rituximab fut le premier à être utilisé en hématologie. Pour le traitement des lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH). Malgré les échecs initiaux rencontrés avec des molécules peu efficaces ou responsables d'effets indésirables sévères, les anticorps monoclonaux génèrent aujourd'hui un regain d'intérêt, justifié par les succès thérapeutiques indéniables obtenus au cours de la dernière décennie.

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.

Bien que ce médicament ne soit pas délivré en officine, le pharmacien hospitalier joue un rôle clé dans l'information et la prise en charge du malade, et devant l'augmentation des prescriptions et par conséquent des dépenses liées à l'utilisation du rituximab.

L'objectif de notre travail est de faire une étude sur les multiples utilisations du RITUXIMAB au niveau du service d'hématologie du **CHU de BLIDA** ainsi d'évaluer sa consommation en dinars au sein du même service sur **l'année 2020**.

Pour bien détailler les points cités, notre travail est subdivisé en deux parties, l'une théorique et l'autre pratique.

Le plan de travail sur la partie théorique, est étalé sur trois chapitres. Sur le premier chapitre on va définir la biothérapie et parler de son historique et ses différentes formes, ainsi que les anticorps monoclonaux. Le second chapitre se consacre à la molécule du rituximab, son historique, ses propriétés pharmacologiques et ses indications. Le dernier chapitre entame les pathologies oncologiques rencontrées aux niveaux du service d'hématologie du CHU de BLIDA et traitées par le **Rituximab** durant l'année 2020.

INTRODUCTION

La deuxième partie, pratique, s'entame par une étude rétrospective sur l'utilisation du RITUXIMAB dans les hémopathies malignes (LNH, LLC) et les hémopathies bénignes (PTI) au niveau du service d'hématologie du CHU de BLIDA et s'achève par une évaluation de la consommation en dinars du produit sus cité au sein du même service sur l'année 2020. Pour ce faire, les données relatives aux patients, aux pathologies et aux traitements ont été récoltées et analysées.

**PARTIE
THEORIQUE**

CHAPITRE I :

BIOThERAPIE

CHAPITRE I : BIOTHERAPIE

Le système immunitaire est un réseau complexe de cellules et d'organes qui travaillent ensemble pour défendre l'organisme contre les attaques par des «corps étrangers». Ce réseau est l'une des principales défenses de l'organisme contre l'infection et la maladie. Le système immunitaire fonctionne contre les maladies, notamment le cancer, de multiples façons. Par exemple, il peut reconnaître la différence entre les cellules saines et les cellules cancéreuses dans le corps et travailler à éliminer les cellules cancéreuses.

Cependant, le système immunitaire n'identifie pas toujours les cellules cancéreuses en tant que « corps étrangers ». Aussi, le cancer peut se développer lorsque le système immunitaire ne fonctionne pas correctement.

Les biothérapies sont conçues pour réparer, stimuler ou améliorer les réponses du système immunitaire face à ces attaques **(1)**.

1. DEFINITION DE LA BIOTHERAPIE

Les biothérapies sont définies comme des méthodes thérapeutiques fondées sur l'emploi d'organismes vivants (cellules, virus...) ou de substances produites par ou prélevées sur des organismes vivants (levure, bactérie), hormones (extraits d'organes ou de tissus). Par opposition aux chimiothérapies, où l'on utilise des substances de synthèse.

« Les biothérapies peuvent être définies comme des traitements issus du vivant » **(2)**.

Les biothérapies peuvent être utilisées pour les raisons suivantes :

- Arrêter, contrôler ou supprimer les processus qui permettent la croissance du cancer
- Rendre les cellules cancéreuses plus reconnaissables et, par conséquent, plus sensibles à la destruction par le système immunitaire.
- Augmenter la puissance de destruction des cellules du système immunitaire.
- Modifier les schémas de croissance des cellules cancéreuses.
- Bloquer ou inverser le processus qui transforme une cellule normale ou une cellule précancéreuse en une cellule cancéreuse.
- Renforcer la capacité du corps à réparer ou à remplacer les cellules normales endommagées ou détruites par d'autres formes de traitement du cancer, comme la chimiothérapie ou la radiothérapie.
- Empêcher les cellules cancéreuses de se propager à d'autres parties du corps **(1)**.

2. HISTORIQUE DE LA BIOTHERAPIE :

Les premiers bio-thérapeutes modernes sont certainement Edward Jenner (invention du vaccin contre la variole en 1796 dans la petite ville marchande de Berkeley au Royaume-Uni) (3) et Louis Pasteur (mise au point du vaccin contre la rage, première vaccination de l'homme contre la rage : 6 juillet 1885 (4) qui, en jetant les bases de la vaccination, ont démontré avec éclat qu'il était possible de détourner au profit de la santé humaine des molécules ou organismes issus du vivant.

Les biothérapies ont vu ensuite leur champ d'action s'élargir considérablement avec, d'une part, une maîtrise constamment accrue des greffes d'organes, grâce aux efforts conjoints des chirurgiens et des immunologistes et, d'autre part, la sérothérapie, induite par Paul Ehrlich et Emil Von Behring.

La sérothérapie a constitué en fait la première immunothérapie ciblée passive, fondée sur le transfert d'anticorps neutralisants dirigés contre des toxines (en 1970 en s'appuyant sur deux révolutions technologique) (4).

Le clonage ou la synthèse artificielle d'un acide désoxyribonucléique (ADN) codant une protéine d'intérêt thérapeutique issue du vivant et sa production à une échelle industrielle ; le premier exemple en fut l'insuline, obtenue par génie génétique presque simultanément par Herbt Boyer (co-fondateur de Genentech) et par Walter Gilbert (co-fondateur de Biogen).

La génération d'anticorps monoclonaux de spécificité prédéfinie, à l'aide de la technique des hybridomes développée par G.KOHLER et C.MILSTEIN (4).

Le succès des anticorps monoclonaux est le résultat d'un long cheminement depuis la découverte historique, en 1975 à Cambridge, de leur technique de fabrication par Georges Kohler et César Milstein. La technique dite des hybridomes qu'ils ont développée a permis de créer des anticorps monoclonaux de souris contre une très grande variété d'antigènes. Les deux chercheurs ont été récompensés par prix Nobel de médecine et physiologie en 1984, cette découverte remarquable a ouvert une ère thérapeutique nouvelle dont on n'est sans doute pas encore en mesure d'apprécier toute l'importance quelque 30 années plus tard (5).

3. LES DIFFERENTES FORMES DE LA BIOTHERAPIE :

Certains anticorps, les cytokines, et d'autres substances du système immunitaire peuvent être produites en laboratoire pour une utilisation dans le traitement du cancer. Ces substances sont souvent appelées modificateurs de la réponse biologique (MRB). Ils modifient l'interaction entre les défenses immunitaires de l'organisme et les cellules cancéreuses pour stimuler, orienter, ou rétablir la capacité du corps à combattre la maladie.

3.1. LES CYTOKINES:

Les cytokines sont un groupe de protéines diverses produites par les leucocytes et les cellules apparentées. Elles ont de nombreux rôles distincts dans la régulation du système immunitaire comme celle de l'hématopoïèse.

La technologie de l'ADN recombinant a rendu possible la production de cytokines purifiées ce qui, en retour, a permis d'approfondir les études sur les effets immun-régulateurs des cytokines (6).

Les cytokines correspondent à des glycoprotéines, comparables aux hormones, qui peuvent être membranaires, ou sécrétées suite à une stimulation. Elles sont une centaine et classées par classes suivant l'homologie de structures.

Chaque cytokine peut être synthétisée par plusieurs types de cellules et agir sur un grand nombre de cellules cibles sur lesquelles elle aura des actions variées autocrine, juxtacrine, paracrine et endocrine.

Les cytokines ne peuvent agir que par l'intermédiaire de récepteurs qui doivent être présent sur les cellules. Certains de ces récepteurs se clivent après fixation et forment un récepteur soluble inhibant ainsi l'action de la cytokine.

Parmi les cytokines, on trouve les chimiokines, le TNF- α , les interleukines, et les interférons.

3.1.1. LES CHIMIOKINES :

Les chimiokines sont de toutes petites cytokines, dont la plupart sont produites lors d'une réponse inflammatoire et qui ont pour rôle d'activer les cellules immunitaires, ainsi que de les recruter au site de l'inflammation.

Quatre sous-familles de chimiokines ont été définies : les CXC-chimiokines, les CC-chimiokines, les C-chimiokines et les CX3C-chimiokines. Cette division en sous-familles repose sur des considérations structurales et génétiques.

3.1.2. LE TNF- A (FACTEUR NECROSANT LA TUMEUR):

Le TNF- α est la plus importante des cytokines pro-inflammatoires. Elle agit au niveau du foie lors d'une infection en induisant la synthèse de molécules de la phase aigüe de l'inflammation (7).

3.1.3. LES INTERLEUKINES (IL):

Les interleukines sont des protéines qui régulent les réponses immunitaires et inflammatoires. Elles sont produites principalement par des globules blancs. Leur fonction consiste à envoyer des signaux aux autres globules blancs en leur demandant de se mettre au travail ! Le préfixe « inter » pour « communication entre les cellules », et « leukine » fait référence aux leucocytes. Les interleukines sont donc la passerelle de communication entre les leucocytes. Il existe de nombreux types d'interleukines, et chacun a un rôle à jouer dans le système immunitaire. Ces fonctions comprennent la croissance, la maturation, et l'activation des cellules immunitaires (7).

- L'IL-1 est une cytokine pro-inflammatoire qui va agir au niveau de l'hypothalamus lors d'une infection, afin d'induire la synthèse de prostaglandine qui sera à l'origine de la fièvre, ainsi qu'au niveau du foie pour activer la synthèse de molécules de la phase aiguë de l'inflammation.
- L'IL-7 joue un rôle indispensable à la maturation des lymphocytes B, grâce à sa sécrétion au niveau de la moelle osseuse.
- L'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire, jouant un rôle de régulation de la réaction inflammatoire, permettant ainsi qu'elle ne devienne pas exagérée et donc pathologique.

3.1.4. LES INTERFERONS:

Les interférons sont des cytokines dont la production est induite suite à une infection virale, une infection bactérienne, une infection parasitaire ou à la présence de cellule tumorales. Ils ont pour action principale d'interférer avec la réplication virale, mais ils ont également une action antibactérienne, antiproliférative et d'activation d'autres cellules immunitaires telles que les cellules NK, les macrophages et les lymphocytes.

On distingue deux groupes d'interférons suivant les récepteurs qu'ils activent :

- Les interférons de type 1 prennent en compte les interférons α et interférons β et jouent un rôle dans la réponse immunitaire innée.
- Les interférons de type 2 prennent en compte les interférons γ et jouent un rôle lors de la réaction immunitaire adaptative (8).

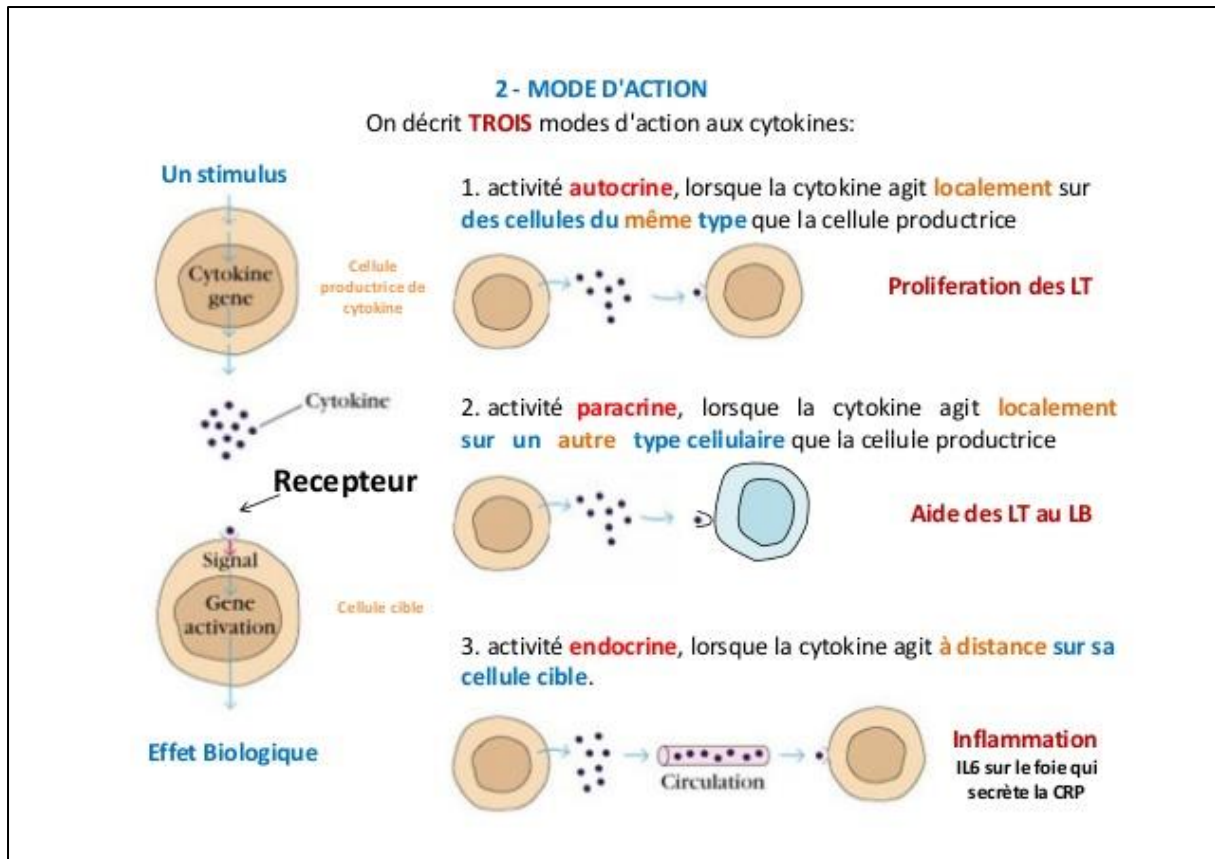


FIGURE 1 : MODE D'ACTION DES CYTOKINES(9).

3.2. LES FACTEURS DE CROISSANCE:

Grace à l'essor des biotechnologies, les cliniciens ont aujourd'hui à leur disposition un certain nombre de facteurs de croissance hématopoïétique, outils médicamenteux innovants, avec des indications soit précises comme l'insuffisance rénale chronique pour l'érythropoïétine, soit plus large comme la diminution de la période d'aplasie ou de neutropénie au cours des chimiothérapies ou des greffes.

Les facteurs de croissance sont divisés en deux groupes : **facteurs de croissance hématopoïétiques et non hématopoïétiques**.

Les cellules sanguines matures ont une courte durée de vie et doivent être renouvelées en permanence. Ce renouvellement s'appelle l'hématopoïèse. Il s'effectue dans le foie au cours du développement embryonnaire, ensuite dans l'os en développement et enfin dans la moelle osseuse.

Le renouvellement et la différenciation des cellules sanguines sont stimulés par des facteurs de croissance hématopoïétiques appelés CSF (colony-stimulating factor). On distingue :

- L'érythropoïétine.
- Le G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor).
- Le GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor).
- Le M-CSF (macrophage colony-stimulating factor).

3.2.1. L'ERYTHROPOÏÉTINE:

L'érythropoïétine, est une glycoprotéine, responsable de l'augmentation du nombre de réticulocytes et de la synthèse d'hémoglobine. Elle agit à de nombreux stades de la maturation des érythrocytes dans la moelle osseuse et dans le sang périphérique.

L'érythropoïétine utilisée en thérapeutique est obtenue par génie génétique et est dite recombinante (exp : EPREX, ROCORMON...). Elle est indiquée dans le traitement des anémies, en particulier celle des insuffisants rénaux chroniques, dialysés et non dialysés. Elle est aussi utilisée pour traiter les anémies après une perte importante de sang, après chimiothérapie, lors d'une intervention chirurgicale ou encore pour constituer une réserve de sang en vue d'une intervention chirurgicale.

La prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré est une indication possible de l'érythropoïétine.

La darbépoétine (Aranespinj) est une érythropoïétine chimiquement modifiée qui a les mêmes indications que l'érythropoïétine.

L'érythropoïétine peut entraîner une fibrose médullaire, une hypertension artérielle, un risque accru de thromboses, des symptômes grippaux, des douleurs osseuses, des courbatures et des frissons (10).

3.2.2. G-CSF:

Le G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) ou facteur de croissance granulocytaire est une glycoprotéine libérée par les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes en réponse à diverses stimulations.

Le G-CSF stimule la différenciation, la prolifération et la maturation de la lignée granulocytaire. Il augmente aussi la capacité migratrice des polynucléaires neutrophiles et leur activité phagocytaire.

Le G-CSF est indiqué dans le traitement des neutropénies spontanées ou induites par des chimiothérapies anticancéreuses. La neutropénie qui est un des principaux effets indésirables des traitements antinéoplasiques, diminue la capacité de défense de l'organisme contre les infections. Le G-CSF est disponible en thérapeutique sous la forme de deux protéines obtenues par génie génétique, chimiquement très proches, ayant des effets apparemment

identiques, le Filgrastime G-CSF (Neupogeninj) et le Lénograstime G-CSF (Granocyteinj) (10).

Les effets indésirables du G-CSF sont des douleurs osseuses et des dysuries.

3.2.3. GM-CSF:

Le GM-CSF (granulocyte macrophage-colony-stimulating factor) est une glycoprotéine sécrétée par les macrophages, les lymphocytes T, les cellules endothéliales et les fibroblastes.

Le GM-CSF renforce les fonctions antimicrobiennes des polynucléaires neutrophiles (adhésivité, chimiotactisme, phagocytose), des éosinophiles et des macrophages. Il augmente leur activité anti-tumorale.

Le GM-CSF est utilisé pour accélérer la récupération du système myéloïde après transplantation de moelle osseuse et traiter les leucopénies induites par la chimiothérapie. Il augmente la production de neutrophiles, d'éosinophiles et de macrophages. Le GM-CSF existe sous la forme de deux produits obtenus par génie génétique : le sargramostime et le molgramostime, ce dernier est disponible dans certains pays sous le nom de Leucomax*.

Les principaux effets indésirables du GM-CSF sont des douleurs osseuses, une splénomégalie, un état grippal. Le risque d'augmentation de prolifération tumorale a été également signalé (10).

3.3. ANTICORPS MONOCLONAUX:

Les anticorps monoclonaux sont des variantes des protéines du système immunitaire, appelées anticorps, qui sont conçues en laboratoire. Les anticorps monoclonaux bloquent une cible située sur la surface externe de la cellule cancéreuse. La cible est souvent un autre type de protéine. Ils y parviennent en reconnaissant la protéine et en s'y fixant, l'empêchant ainsi de faire son travail. Les anticorps monoclonaux peuvent aussi aider les agents chimiothérapeutiques et la radiation à entrer dans les cellules cancéreuses et à les détruire (11).

Ils y arrivent en se fixant à une protéine à la surface de la cellule pour permettre aux agents chimiothérapeutiques ou à la radiation d'être absorbés par la cellule cancéreuse.

On administre habituellement les anticorps monoclonaux par voie intraveineuse.

Les anticorps monoclonaux sont des éléments d'immunothérapie puisqu'ils incitent le système immunitaire à attaquer et à détruire les cellules cancéreuses. Il est facile de reconnaître les anticorps monoclonaux puisque leur nom se termine toujours par « **mab** ».

On a souvent recours aux anticorps monoclonaux qui suivent pour traiter le cancer :

- **Le trastuzumab** cible les tumeurs qui contiennent beaucoup de protéine HER2, soit les tumeurs HER2 positives. Une trop grande quantité de protéine HER2 est produite quand il y a une mutation du gène ErbB2 (HER2), ce qui fait qu'il fabrique trop de

copies de lui-même. On a recours au trastuzumab pour traiter les cancers HER2 positifs, dont les cancers du sein, de l'estomac et de l'œsophage (11).

- **Le bévacizumab** se lie aux protéines du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) présentes sur les cellules cancéreuses. On y a recours pour traiter les cancers qui fabriquent beaucoup de protéines du récepteur du VEGF dont les cancers du col de l'utérus et de l'ovaire et le cancer colorectal.
- **Le rituximab** se lie à la protéine CD20 présente sur les lymphocytes B. On y a le plus souvent recours pour traiter les types de lymphome non hodgkinien dont le nombre de lymphocytes B anormaux est élevé.
- **Le cétuximab** se lie aux protéines du récepteur du facteur de croissance épidermique (R-EGF) présentes sur les cellules cancéreuses. On y a recours pour traiter les cancers qui fabriquent une grande quantité de protéine R-EGF dont le cancer colorectal et certains types de cancer de la tête et du cou (12).

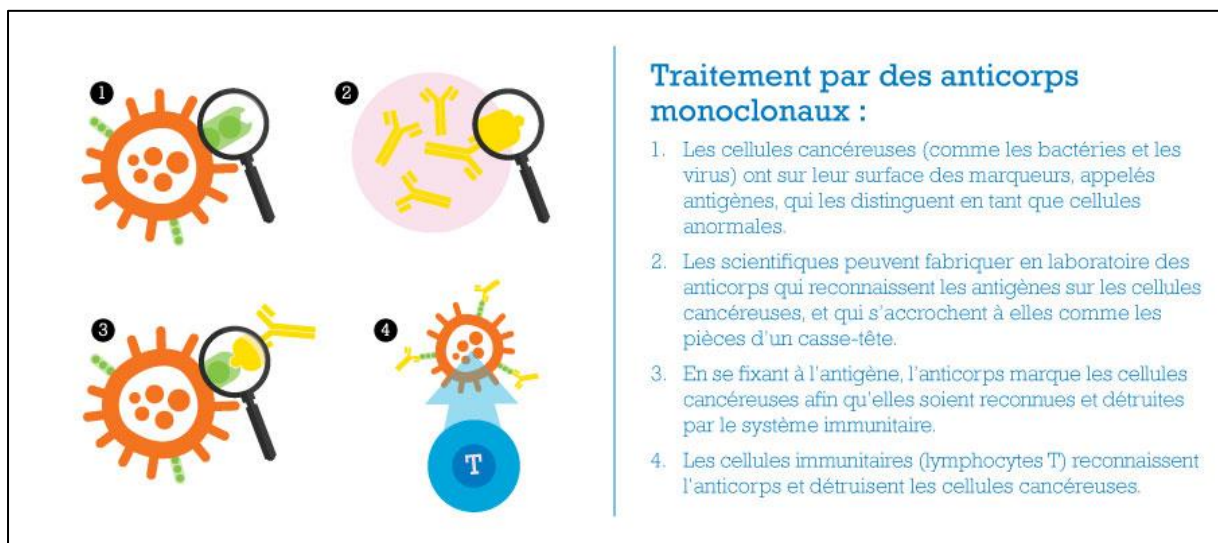


FIGURE 2 : TRAITEMENT PAR DES ANTICORPS MONOCLONAUX (13).

3.4. VACCINOTHERAPIE:

Alors que les vaccins prophylactiques sont généralement administrés à des individus en bonne santé, les vaccins thérapeutiques sont administrés à des patients atteints de tumeurs dans le but d'éradiquer les cellules cancéreuses en renforçant la réponse immunitaire des patients.

Les différents effecteurs immunitaires mobilisés par la vaccination thérapeutique attaquent et détruisent spécifiquement les cellules cancéreuses et préservent les cellules saines.

Ainsi les vaccins thérapeutiques anticancéreux peuvent être utilisés pour inhiber la croissance des tumeurs et /ou faire régresser des cancers réfractaires aux traitements conventionnels comme la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie (14).

3.4.1. VACCINS QUI PREVIENNENT LE CANCER:

Les vaccins préventifs, ou prophylactiques, permettent de prévenir les infections virales qui causent le cancer ou qui contribuent à son apparition. Ils sont conçus de façon à inciter le système immunitaire à attaquer certains virus avant qu'ils ne causent une infection. Ces vaccins sont administrés à des personnes en bonne santé avant que le cancer se manifeste.

***Les vaccins contre le virus du papillome humain (VPH)** :protègent de l'infection causée par certains types de VPH. Les trois vaccins anti-VPH disponibles au Canada sont Gardasil, Cervarix et Gardasil(9). Ces vaccins aident à protéger contre les infections aux types de VPH les plus fréquemment liés à des états précancéreux et au cancer du col de l'utérus (11).

Actuellement, les vaccins anti-VPH sont approuvés au Canada pour prévenir le cancer du col de l'utérus lié au VPH. Ce virus est aussi associé aux cancers du vagin, de la vulve, de l'anus et du pénis ainsi qu'à certains cancers de la cavité buccale et de la gorge (pharynx) (11).

***Les vaccins anti-hépatite B:** peuvent réduire le risque de cancer du foie chez certaines personnes. L'hépatite est une inflammation du foie qui peut être causée par certains virus. Les personnes atteintes depuis longtemps d'une infection au virus de l'hépatite B (VHB) risquent davantage d'avoir un cancer du foie (11).

3.4.2. VACCINS QUI TRAITENT LE CANCER:

Les vaccins thérapeutiques anticancéreux peuvent être faits de cellules cancéreuses, de parties de cellules cancéreuses ou d'antigènes. Ces vaccins sont conçus pour reconnaître des protéines à la surface de certaines cellules cancéreuses, ce qui aide le système immunitaire à reconnaître et à attaquer ces cellules cancéreuses. Les vaccins thérapeutiques peuvent un jour aider à empêcher le cancer de se développer davantage, à prévenir la réapparition du cancer et à détruire les cellules cancéreuses qui restent après d'autres traitements (11).

Pour un **vaccin à base de cellules tumorales entières**, on utilise toute la cellule cancéreuse (pas juste un antigène). Le vaccin est constitué de nos propres cellules cancéreuses, des cellules cancéreuses d'une autre personne ou de cellules cancéreuses cultivées en laboratoire.

Pour un **vaccin antigénique**, on utilise les antigènes des cellules cancéreuses. Le but est d'inciter le système immunitaire à attaquer le cancer.

Pour un **vaccin à base de cellules dendritiques**, on utilise des cellules dendritiques qui ont été cultivées en laboratoire avec des cellules cancéreuses. Ce vaccin devrait inciter votre système immunitaire à attaquer le cancer.

Pour un **vaccin à ADN**, on utilise des fragments d'ADN des cellules cancéreuses. Ce vaccin devrait rendre les cellules du système immunitaire plus aptes à réagir aux cellules cancéreuses et à les détruire.

Le **vaccin anti-idiotype** incite le corps à produire des anticorps contre des cellules cancéreuses presque de la même façon que les vaccins antigéniques le font. L'idiotype est la partie d'un anticorps qui reconnaît l'antigène spécifique contre lequel l'anticorps devra lutter (11).

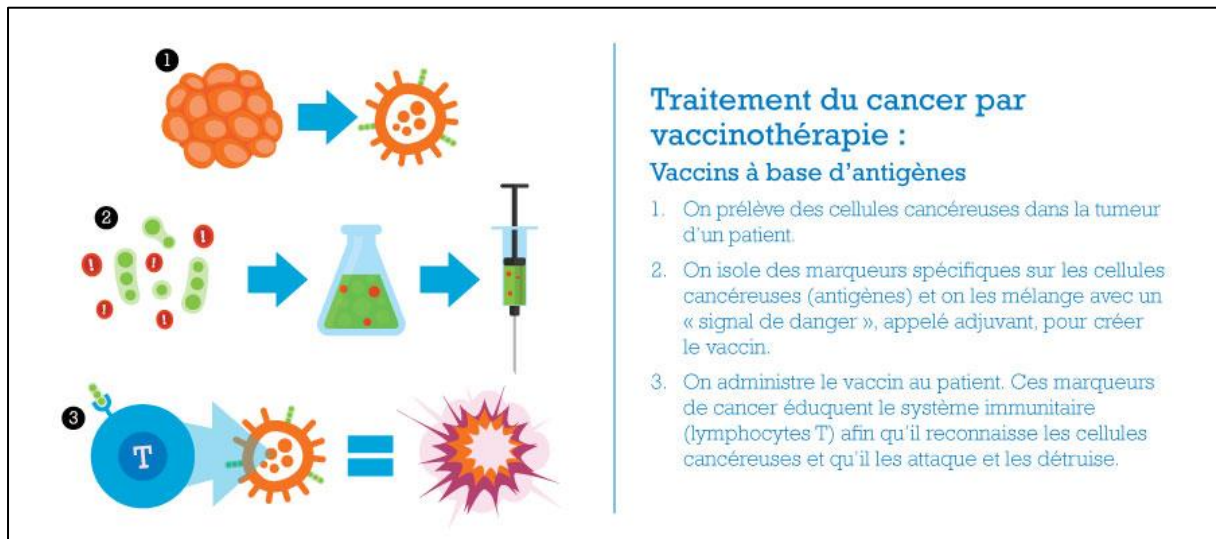


FIGURE 3:TRAITEMENT DU CANCER PAR VACCINOTHERAPIE (15).

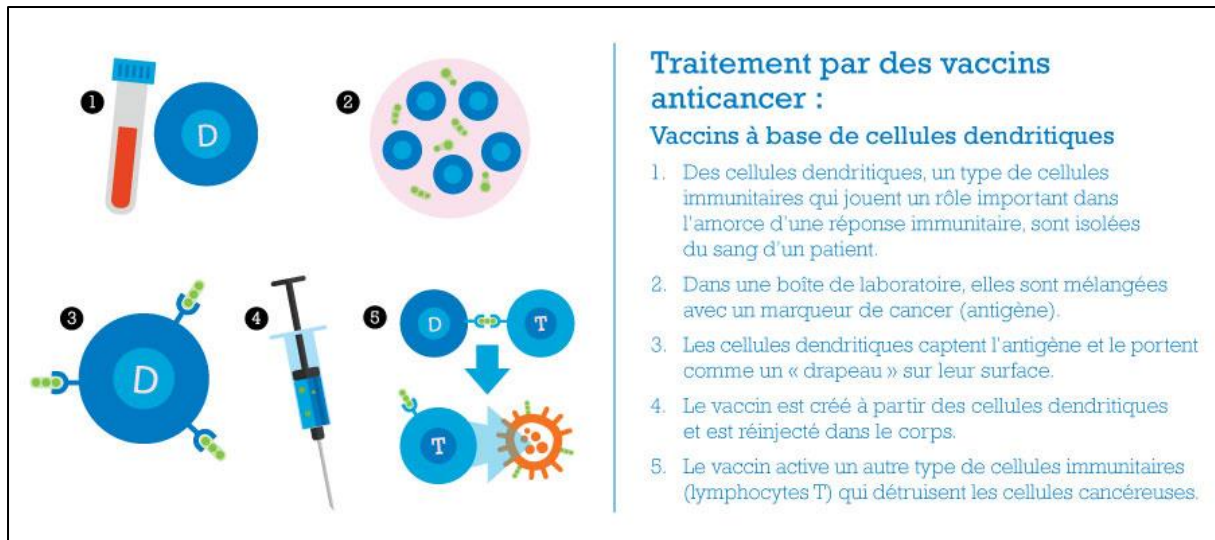


FIGURE 4:TRAITEMENT PAR DES VACCINS ANTI-CANCER (16).

3.4.3. LES EFFETS SECONDAIRES DES VACCINS ANTICANCEREUX:

Peu importe le traitement, il est possible que des effets secondaires se produisent, mais chaque personne les ressent différemment. Certaines en ont beaucoup alors que d'autres en éprouvent peu ou pas du tout (11).

- inflammation au point d'injection dont une rougeur, une douleur, une enflure, une chaleur de la peau au toucher, des démangeaisons ou une éruption cutanée
- fièvre et frissons
- étourdissements
- nausées ou vomissements
- fatigue
- douleurs musculaires
- maux de tête

3.4.4. LA THERAPIE GENIQUE :

La Thérapie génique est l'insertion de matériel génétique, gène, portion de gène, séquence nucléique dans des cellules et des tissus d'un individu, pour traiter une maladie génétique tels que la mucoviscidose, l'hémophilie ou une maladie héréditaire ou acquise.

Les applications théoriques de la thérapie génique sont extrêmement nombreuses. Puisque les gènes sont à l'origine des protéines et que les anomalies des protéines sont à l'origine de diverses maladies, le champ d'application paraît illimité. Plusieurs possibilités apparaissent :

- Compenser un gène défectueux ou manquant en cas de maladies dites génétiques, dans la mesure où le ou les gènes responsables ont été identifiés
- Apporter un gène capable d'être à l'origine d'une protéine utile à un malade (cytokine, hormones, enzymes, antigènes, vaccins ou anticorps...)
- Empêcher la production d'une protéine jugée néfaste, facteur de croissance par exemple.

Mais, en pratique, la thérapie génique doit, comme tous les autres moyens thérapeutiques, faire la preuve de son efficacité et surtout de sa tolérance immédiate et à long terme (17).

Comme d'autres formes de traitement du cancer, les biothérapies peuvent causer un certain nombre d'effets secondaires, qui peuvent varier d'un patient à l'autre. Des éruptions cutanées ou un gonflement peuvent se développer à l'endroit où l'injection a été faite.

Les interférons et les interleukines peuvent entraîner des symptômes grippaux comme la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements et une perte d'appétit. La fatigue est un autre effet secondaire courant. La pression artérielle peut également être affectée.

Les effets secondaires des anticorps monoclonaux varient et des réactions allergiques graves peuvent survenir.

CHAPITRE II :
PHARMACOLOGIE
DU RITUXIMAB

CHAPITRE II : PHARMACOLOGIE DU RITUXIMAB

Les anticorps monoclonaux sont sans conteste une des révolutions thérapeutiques de ces dernières années en oncologie. Du fait de la spécificité absolue de l'anticorps pour sa cible, ils illustrent parfaitement le concept de la thérapie ciblée exploité dès la fin du XIXe siècle. Leur succès récent s'explique par les progrès des biotechnologies des années 80 ayant permis l'humanisation des anticorps monoclonaux murins. Aujourd'hui plus de 200 anticorps, monoclonaux sont en développement préclinique ou clinique dont plus du tiers dans le domaine de la oncologie.

Le rituximab (MabThera®, Rituxan®) fut le premier anticorps monoclonal commercialisé dans le monde. Les résultats obtenus dans les lymphomes non Hodgkiniens et la rapidité de son développement clinique expliquent l'enthousiasme suscité pour cette nouvelle classe médicamenteuse. Les progrès accomplis dans la compréhension des mécanismes d'action de cet anticorps et sa capacité à interagir avec le système immunitaire devraient avoir des conséquences applicables à l'ensemble des anticorps monoclonaux. Ces succès expliquent pourquoi cet anticorps aujourd'hui est un immense espoir pour les patients et un modèle pour les médecins, les scientifiques et les industriels du médicament.

1. HISTORIQUE :

- **1891** : Emil Von Behring sauve un enfant du croup en lui injectant un sérum antidiphtérique.
- **1893** : Paul Gibier dépose un pli cacheté à l'académie des sciences de Paris où il émet l'idée de d'utiliser la sérothérapie pour le traitement des cancers.
- **1895** : Jules Héricourt et Charles Richet traitent le premier patient atteint d'un sarcome par sérothérapie
- **1927** : Gibenski administre du sérum lymphocytaire à des patients atteints de leucémie.
- **1975** : George Kohler et César Milstein mettent au point une technique permettant de produire un anticorps monoclonal (technique des hybridomes)
- **1982** : Ron Levy administre un anticorps monoclonal anti idiotype à un patient Philippe Karr atteint d'un lymphome B. celui-ci survivra plusieurs années plus tard.
- **1984** : **l'arrivée du rituximab**

En 1984, le 2e atelier des antigènes de différenciation leucocytaires humains a défini 11 nouveaux CD (CD16 à CD26), parmi lesquels le CD20, exprimé par l'ensemble des

lymphocytes B et les cellules B lymphomatoses. Parmi les anticorps du cluster CD20, le clone 1F5 (IgG2a de souris) fut sélectionné par la firme Oncogen à Seattle et testé chez quatre patients atteints de lymphomes à l'université de Washington. Le patient qui reçut la dose la plus élevée vit une réduction de 90% de la masse tumorale mais la rémission ne dura que 6 semaines. Lorsque ces résultats furent connus chez IDEC Pharmaceuticals qui mesurait les limites des Ac monoclonaux anti idiotypes, la décision fut prise de développer un Ac monoclonal chimérique à partir de l'Ac monoclonal murin anti CD20 (2B8). Cet Ac a été humanisé avec les domaines constants κ et Υ 1 (version IgG1 humaine ou C2B8) ou κ et Υ 4 (version IgG4 humaine). Seule la version IgG1 humaine capable d'activer le complément et de recruter les effecteurs de l'immunité, s'avéra lymphopénisante chez le macaque et fut développée sous le nom de rituximab.

Plus de cent ans après les premières tentatives de Jules Héricourt et Charles Richet, la firme IDEC Pharmaceuticals lança en 1993 l'essai de phase I du CD2B8. L'alliance avec Genentech (1995) permit ensuite le développement de la commercialisation du ch-CD2B8 ou rituximab(18).

2. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES :

Le rituximab (Mabthera® en France, Rituxan® aux Etats-Unis et au Canada) est un anticorps monoclonal chimérique murin / humain génétiquement modifié dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes B normaux et malins.

2.1. LE CD20 : MOLECULE CIBLE :

2.1.1. STRUCTURE DU CD20 :

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 (19)codée par un gène appartenant à une famille localisée sur le chromosome 11 en région q12. Cette région définit un cluster de gènes nommé MS4A (pour Membrane Spanning 4 domain Subfamily A), avec 12 sous-groupes désignés de MS4A1 à MS4A12 (20)et qui est exprimée dans plus de 95% des cellules B des LNH. Au niveau des lymphocytes T, elle n'est présente qu'en très faible quantité, inférieur à 5% (19).

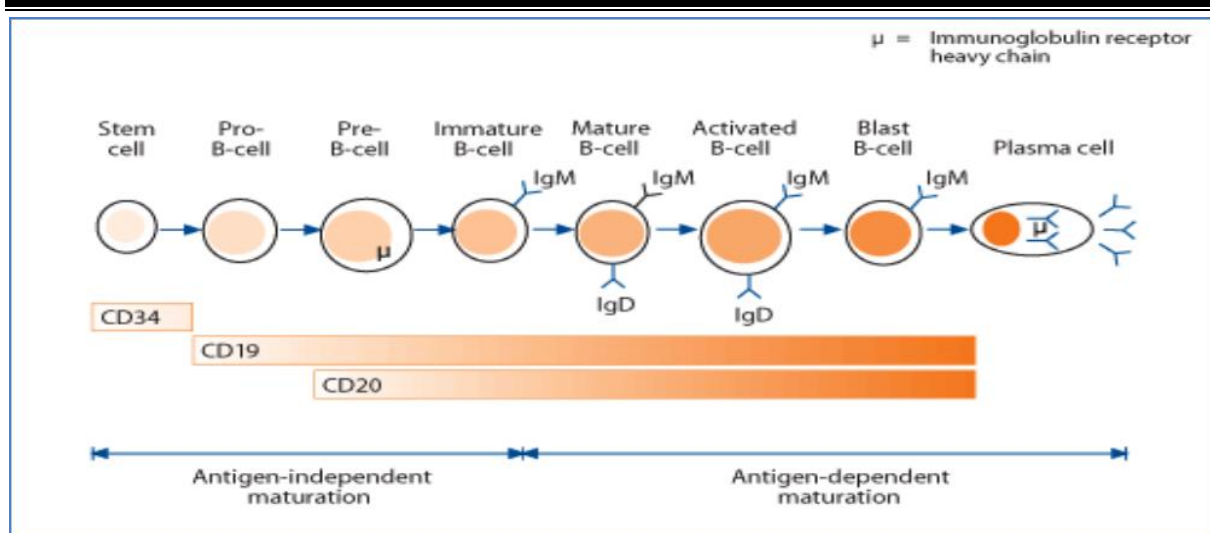


FIGURE 5: SCHEMA REPRESENTATIF DE L'EXPRESSION DES CD20 SUR LES CELLULES .

Le CD20 est utilisé comme marqueur précoce des cellules B qui est généralement exprimé au cours de la différenciation des cellules B, de la phase cellulaire pré-B jusqu'au stade de plasmocyte (21).

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** kinases: **Lyn**, **Fyn**, **Lck** impliquées notamment dans la signalisation du BCR (22).

La partie extracellulaire du CD20 riche en sérine et thréonine présente une grande boucle constituée de **43** aa localisée entre le 3ème et le 4ème segment transmembranaire et une petite boucle localisée entre les domaines transmembranaires 1 et 2 (23).

Ceci n'est qu'une structure prédictive car aucune caractérisation cristallographique de la protéine n'existe, mais de nombreux travaux notamment de clivage protéolytique, confirment cette structure. La grande boucle semble contenir les épitopes reconnus par une grande partie des anti-CD20 produits (24). Cette structure assure un ancrage solide du CD20 dans la membrane. Malgré cet ancrage, on observe des formes solubles du CD20 dans certains cas comme chez des patients atteints de LLC (25).

Dans la membrane plasmique la protéine CD20 n'est pas organisée en une forme monomérique mais en un complexe supramoléculaire associant des dimères ou des tétramères de CD20.

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 (26).

Le CD20 serait associé à d'autres protéines que les kinases : la protéine p75/80 ou la protéine adaptatrice transmembranaire, également appelée protéine de liaison à la kinase src C-terminale (Cbp), CD40, MCHII ou complexe d'histocompatibilité majeur de classe II. La liaison de l'Ac au CD20 peut donc interférer avec les fonctions associées de ces protéines.

2.1.2. ROLE 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 (27).

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 (19).

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 (28).

Quelques données ont montré que le CD20 pourrait jouer un rôle important dans l'afflux de calcium à travers la membrane plasmique, 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 (29).

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 (29).

2.2. PRESENTATION DE L'ANTICORPS RITUXIMAB :

L'anticorps est une immunoglobuline glycosylée IgG1 kappa contenant des séquences de régions variables de chaînes légères et lourdes murines et des séquences de régions constantes humaines. Le rituximab est composé de deux chaînes lourdes de **451** acides aminés et de deux chaînes légères de **213** acides aminés (30).

C'est le premier anticorps monoclonal recombinant anticancéreux à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis (1997) puis en Europe(1998) ; il a constitué une incontestable révolution pour la prise en charge des lymphomes malins non hodgkiniens et ce succès a largement contribué au développement de cette classe thérapeutique dans le domaine d'oncologie (18).

2.2.1. STRUCTURE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES :

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(18).

Le rituximab donc 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 lui permet d'agir en synergie avec les mécanismes effecteurs du système immunitaire humain (activation du complément et des cellules cytotoxiques) (19).

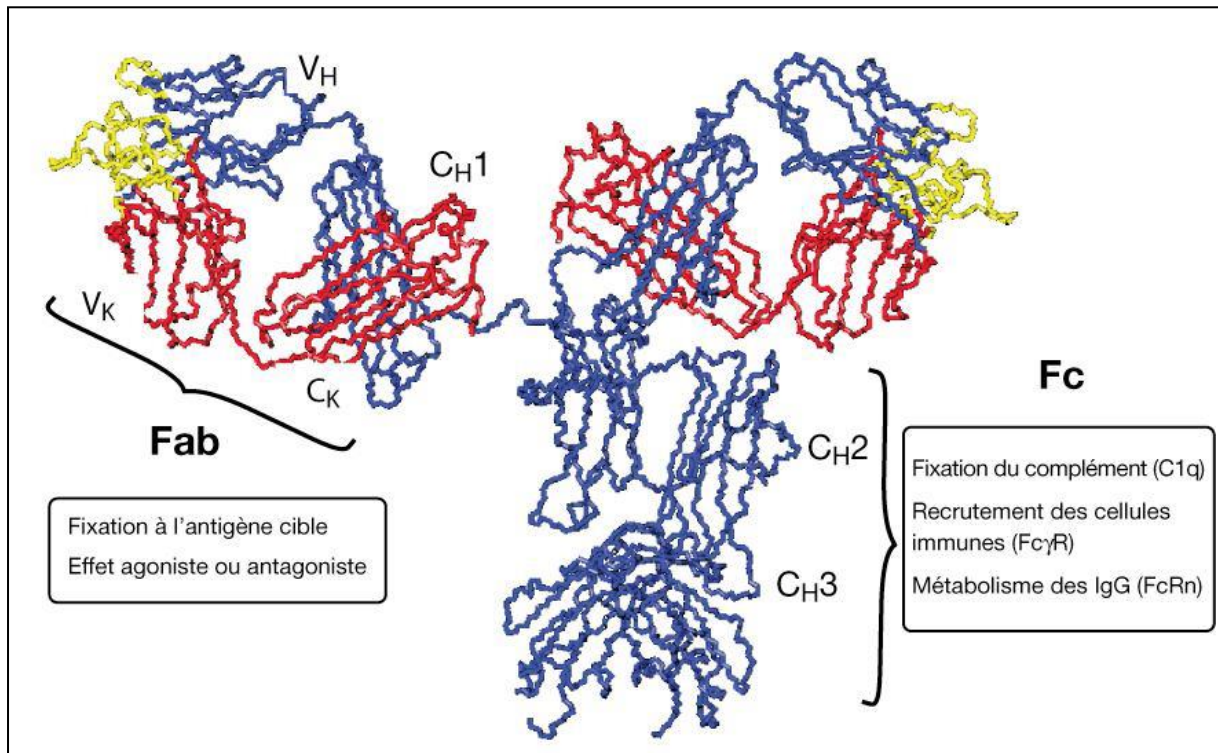


FIGURE 6: STRUCTURE D'UNE IMMUNOGLOBULINE G KAPPA (D'APRES CARTRON G., 2007).

Le rituximab présente les propriétés physico-chimiques suivantes (30):

- Formule chimique des protéines : **C 6416 H 9874 N 1688 O 1987 S 44**
- Masse moléculaire : **143859,7 Da**
- Aspect : liquide limpide et incolore
- Point de fusion (° C) : **61 ° C** (fragment FAB)
- Point isoélectrique : **8.68**
- Hydrophobicité : **-0,414**

2.2.2. 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 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 (31).

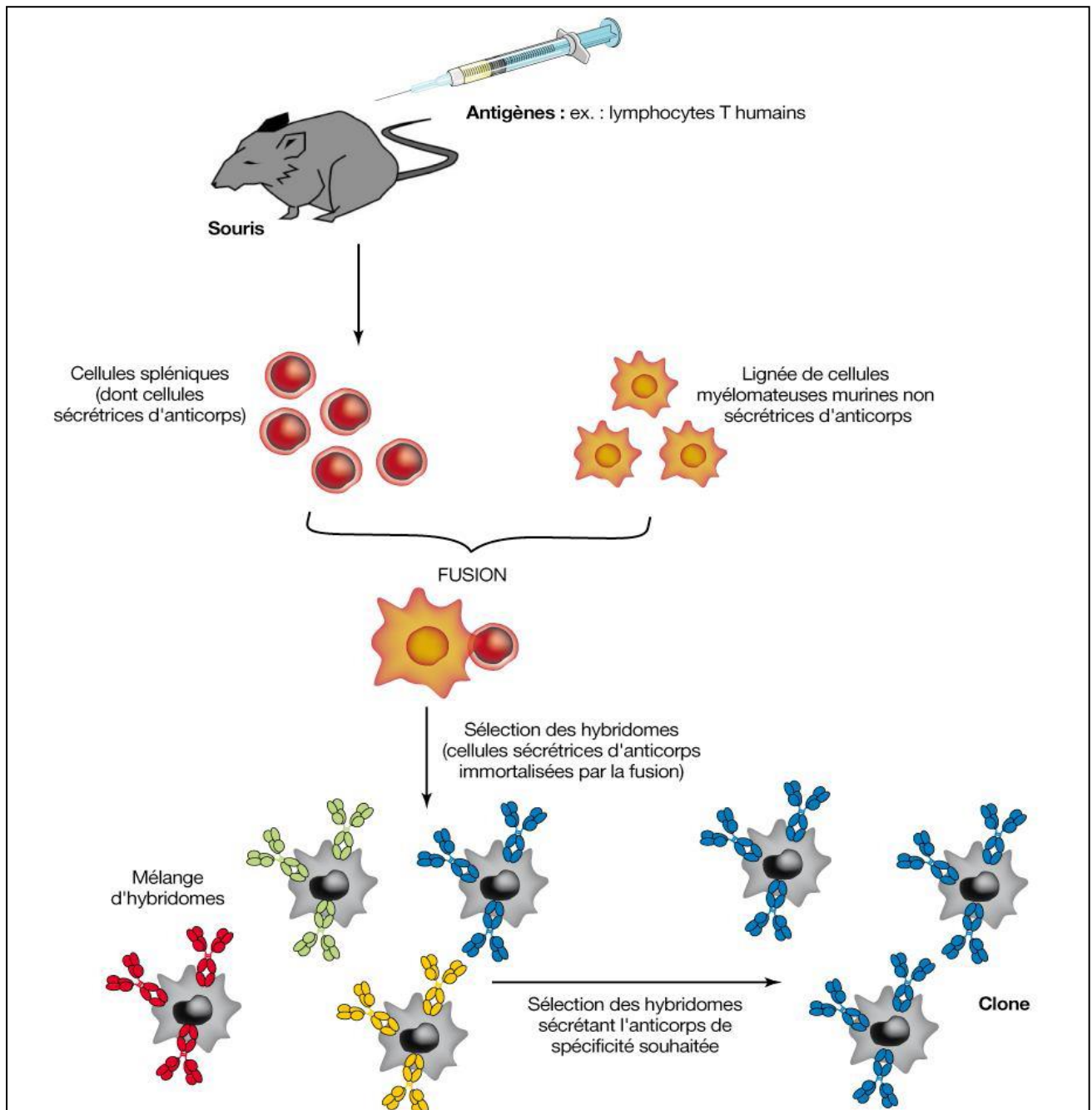


FIGURE 7:TECHNIQUE DES HYBRIDOMES (D'APRES CARTRON G, 2007).

2.3. MECANISME D'ACTION DU RITUXIMAB :

Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 qui 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. Cet antigène ne s'internalise pas lors de la liaison à l'anticorps et il n'est pas libéré de la surface cellulaire.

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.

Après l'administration du rituximab, on observe une chute du nombre de lymphocytes B au-dessous de la normale et ceci après l'administration de la première dose. Cette déplétion dure environ 6 mois. Le patient retrouve un taux normal de lymphocytes B généralement 9 à 12 mois après la fin du traitement comme ça peut aller jusqu' à 23 mois (32).

2.3.1. EVENEMENTS INTERVENANT EN AMONT DE LA LIAISON AU CD20 :

De nombreux événements se produisent avant la liaison du rituximab à la surface des cellules tumorales CD20. Ces événements déterminent si le rituximab atteint un pourcentage suffisant de cellules de lymphome en quantité suffisante pour conduire à une cytotoxicité.

A) Niveau de Rituximab présent dans le sérum :

Du fait qu'il soit un anticorps monoclonal, le rituximab ne se comporte pas, une fois injecté par voie intraveineuse, comme tout autre traitement de chimiothérapie. En effet, sa pharmacocinétique est non seulement influencée par ces caractéristiques mais aussi par la présence de CD20 circulantes ou cellulaires.

La demi-vie d'un anticorps monoclonal est donc en grande partie déterminée par le fragment Fab de celui-ci. La véritable quantité disponible dépend également de la quantité de CD20 accessibles, soit présentes à la surface des cellules B, soit circulantes. L'avantage des CD20 est tout de même qu'elles soient en grande partie présentes en surface et en faible quantité en circulation.

Par ces propriétés, des doses répétées de rituximab permettent d'augmenter la quantité de cet anticorps dans le sérum du fait de la diminution du nombre de molécules CD20 (33).

B) Distribution du Rituximab dans les tissus :

La distribution du rituximab dans le corps peut également affecter l'efficacité de la molécule. En effet, plus le rituximab diffusera dans les tissus, plus son efficacité diminuera compte tenu du fait qu'il doit prioritairement cibler les lymphocytes présents dans le sang et

dans les ganglions lymphatiques. Les caractéristiques de diffusion du rituximab ainsi que son affinité pour les CD20 expliquent donc grandement son efficacité.

D'une part, le rituximab a une affinité assez constante et élevée pour les CD20 sur les cellules B humaines présentes dans le sang, ce qui limite sa diffusion et augmente donc son efficacité. D'autre part, ces propriétés physiques, telles que sa grande taille, limitent sa diffusion vers les tissus à l'état libre (33).

C) Niveau d'expression des CD20 :

Le lien entre l'expression des CD20 et la réponse clinique a été observé en étudiant la réponse dans différents types de lymphomes. Par exemple, la réponse aux traitements est plus faible dans le cadre de lymphomes à petits lymphocytes, qui expriment moins de CD20, que dans les lymphomes folliculaires.

Cependant, l'influence du niveau d'expression des CD20 sur la réponse reste assez faible. En effet, certains auteurs ont démontré l'efficacité du rituximab chez les patients traités pour des lymphomes non Hodgkiniens réfractaires ou pour des lymphomes à petites cellules malgré la faible expression des CD20 dans ces types de pathologies (33).

2.3.2. PROPRIETES EFFECTRICES DU RITUXIMAB SUITE A LA LIAISON AUX CD20 :

Comme pour tout anticorps anti-CD20, les fragments Fab du rituximab lui permettent de se fixer à sa cible, les CD20 des lymphocytes B. La présence des deux fragments Fab est nécessaire à la reconnaissance de cet antigène afin de former des complexes immuns. Ces réseaux permettent ainsi d'accélérer les processus de destruction des lymphocytes B, cellules cibles. Le fragment Fc, quant à lui, formant la partie effectrice, a la capacité de détruire la cellule via différents mécanismes, variant selon le type d'anticorps.

Dans le cadre du rituximab, quatre types de mécanismes d'action peuvent être mis en jeu: la signalisation cellulaire, l'apoptose induite par le rituximab, la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) et la cytotoxicité dépendante du complément (CDC).

Cependant, le rôle exact de ces mécanismes ainsi que leurs efficacités dans les différents types de pathologies ne sont pas encore précisément définis (33).

A) La signalisation cellulaire :

Une fois le rituximab lié au CD20 grâce à ces fragments Fab, une cascade de signalisation se met en place à l'intérieur de la cellule cible impliquant principalement des protéines de type tyrosine kinase. Cet effet est indépendant du fragment Fc de l'anticorps et engendre alors l'arrêt du cycle cellulaire puis l'apoptose de la cellule (33).

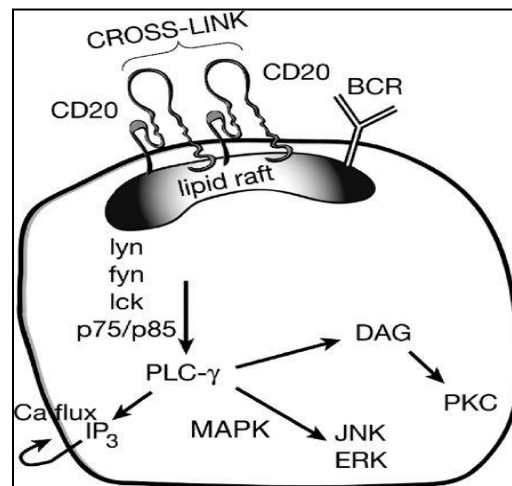


FIGURE 8: CASCADE D'ACTIVATION ENTRAINANT LA SIGNALISATION CELLULAIRE (33).

B) Apoptose induite par la liaison du rituximab aux CD20 :

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.

Le rituximab peut également entraîner directement l'apoptose de sa cible. Il active ici la voie mitochondriale, provoquant la libération de cytochromes ce qui induisent ensuite la caspase 3, responsable de l'apoptose des cellules.

De plus, dans un modèle cellulaire spécifique, il a été démontré que le rituximab pouvait inhiber l'expression de Bcl-2, molécule anti-apoptotique. L'expression de cette molécule est d'ailleurs habituellement associée à un mauvais pronostic dans le lymphome diffus à grandes cellules. Cependant, en présence d'un traitement à base de rituximab et de chimiothérapie, son expression n'aurait plus d'impact pronostic (33).

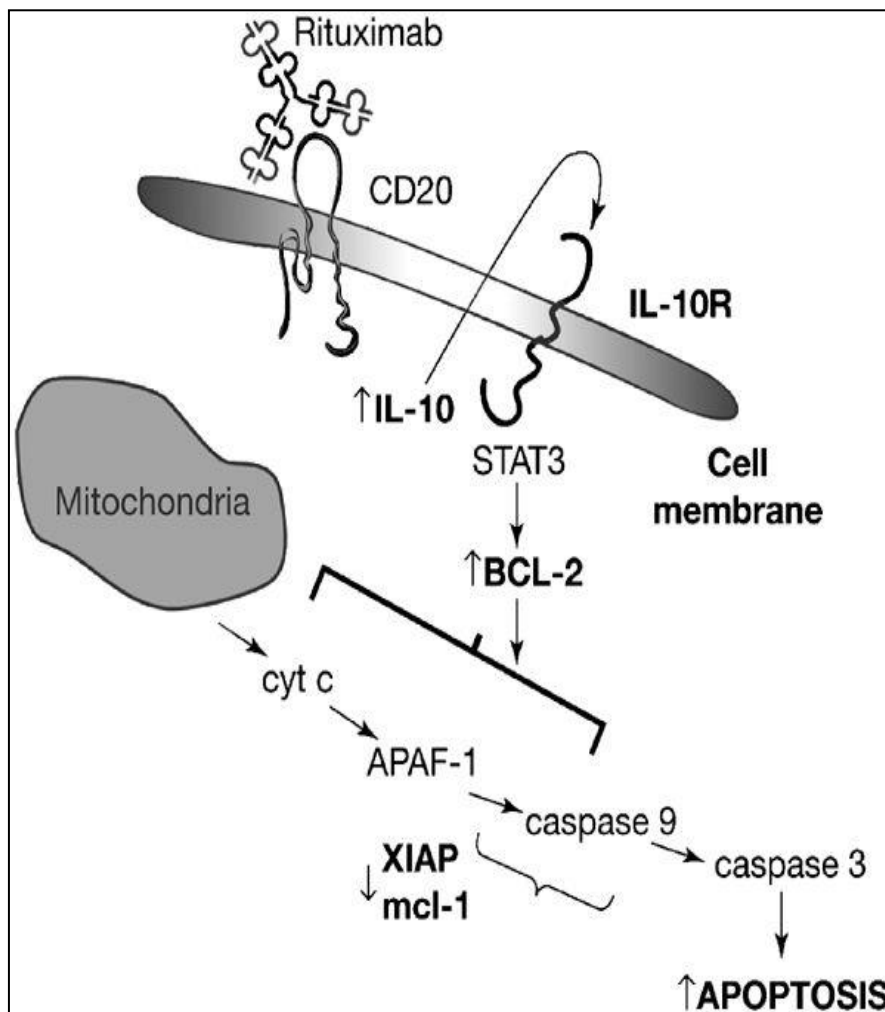


FIGURE 9: CASCADE D'ACTIVATION ENTRAINANT L'APOPTOSE INDUITE PAR LA FIXATION D'UN ANTICORPS (33).

C) Cytotoxicité dépendante du complément (CDC) :

Contrairement aux deux mécanismes précédemment décrits, la cytotoxicité dépendante du complément est entraînée via le fragment Fc du rituximab.

En effet, les compléments de C1 à C5 sont activés successivement par le fragment Fc provoquant ainsi la lyse cellulaire par la formation de complexes d'attaque de la membrane (MAC).

La régulation de ce phénomène est liée à des protéines inhibitrices du complément telles que CD35, CD55 ou CD59. L'analyse de l'expression de ces protéines inhibitrices du complément peut prédire *in vitro* l'efficacité de cette voie d'action (33).

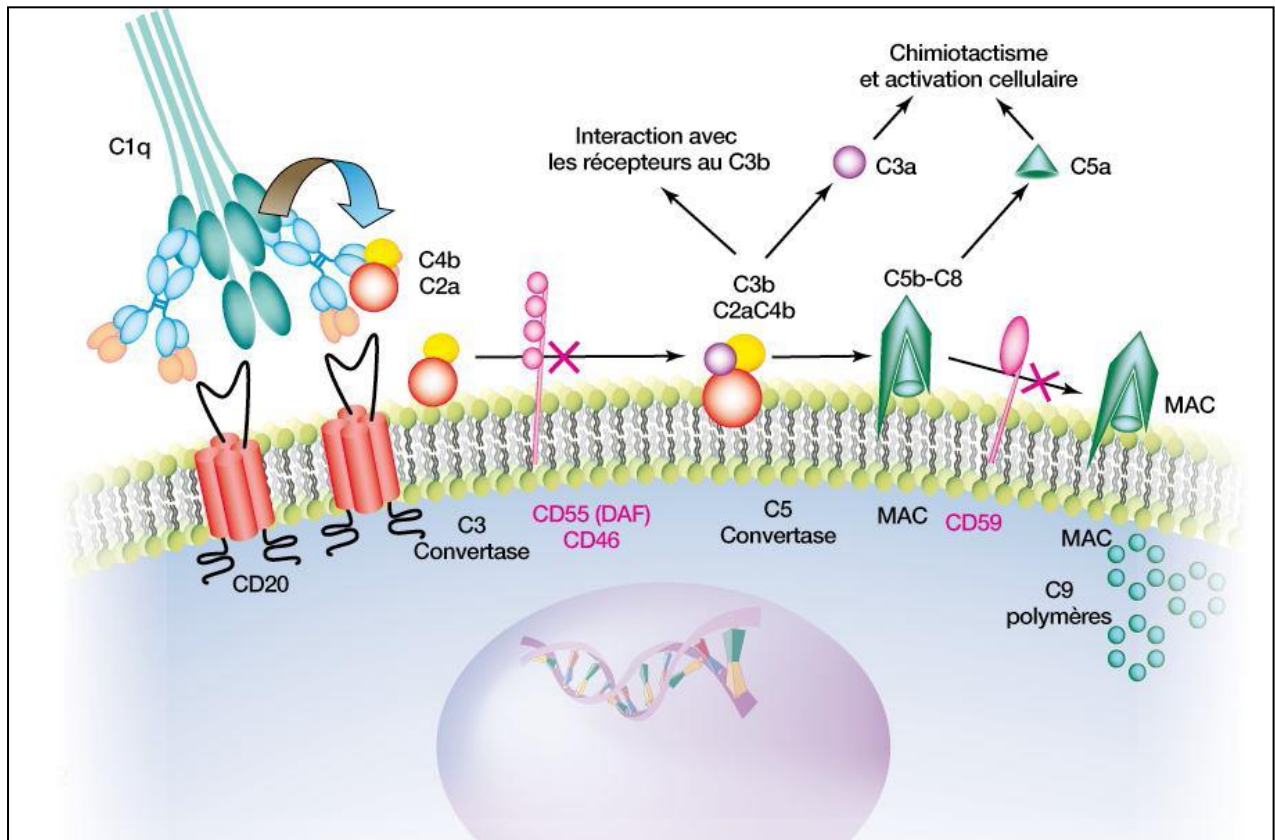


FIGURE 10: CYTOTOXICITE CELLULAIRE DEPENDANTE DU COMPLEMENT (CDC) (18).

D) Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) :

L'ADCC est un mécanisme impliquant la liaison de la portion Fc de l'anticorps au récepteur Fc γ 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 (33).

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 tuées 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 souvent ignoré ou inclus dans l'ADCC (34).

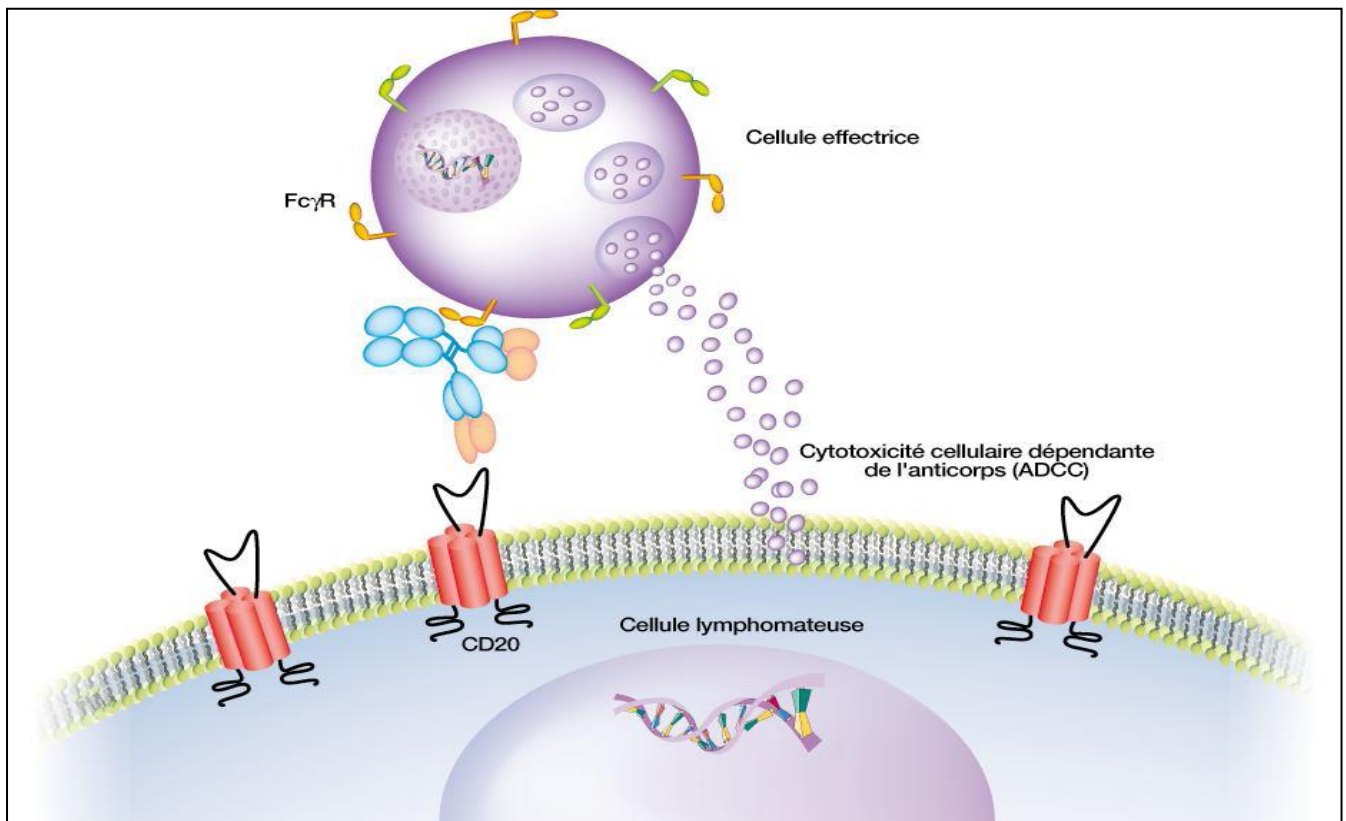


FIGURE 11: CYTOTOXICITE CELLULAIRE DEPENDANTE DES ANTICORPS (ADCC) (18).

E) Effet «vaccinal» du Rituximab :

A la suite de l'apoptose induite par le rituximab, il a été suggéré que le rituximab puisse faciliter l'absorption et la présentation croisée des antigènes spécifiques du lymphome grâce aux cellules présentatrices de l'antigène (CPA). Une étude a proposé un mécanisme selon lequel les cellules apoptotiques produisent des débris qui sont absorbés et présentés par les cellules présentatrices de l'antigène. Cette présentation croisée permet l'augmentation du

nombre de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques aux antigènes du lymphome et donc la production d'un « effet vaccination » (19).

2.4. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES :

Les données pharmacocinétiques du rituximab disponibles sont essentiellement issues d'études réalisées chez des patients atteints de LNH traités par rituximab selon le schéma posologique de 375 mg/m²/ semaine pendant 4 semaines (35).

2.4.1. DISTRIBUTION :

Il est communément admis que les anticorps ont une faible distribution tissulaire, du fait de leur hydrophilie et de leur important poids moléculaire. Les anticorps diffusent en fait dans les tissus par des mécanismes actifs, faisant notamment intervenir les récepteurs spécifiques FcRn (Neonatal Constant Fraction receptor).

Le rituximab suit une élimination biphasique avec une demi-vie ($T_{1/2}$) de distribution de l'ordre de 33 heures (132). La distribution tissulaire du rituximab est limitée avec un volume central de distribution de l'ordre de 1,6 L/m² et un volume de distribution à l'équilibre de 3,5 L/m² ce qui caractérise une distribution dans le sérum uniquement (35).

2.4.2. ELIMINATION :

Très peu de données sont disponibles sur les voies d'élimination des anticorps monoclonaux. La monographie du RTX ne donne pas d'informations précises exceptées la demi-vie d'élimination. Comme l'ensemble des protéines circulantes, les anticorps pénètrent dans les cellules endothéliales vasculaires par endocytose passive, mais les mécanismes de cette endocytose sont encore mal connus.

La demi-vie d'élimination des IgG endogènes est d'environ 21 jours chez l'homme, et a été décrite d'environ 20 jours pour le RTX (132).

La longue demi-vie d'élimination a pour conséquence une accumulation des concentrations sériques de rituximab à chaque administration hebdomadaire et la persistance de concentrations détectables plusieurs mois après la fin des administrations. Cette longue demi-vie est liée à l'intervention d'un récepteur saturable, le FcRn situé à la surface des cellules endothéliales et des cellules intestinales et rénales. Identifié il y a plus de 30 ans, ce récepteur protège les IgG du catabolisme endogène. Les IgG endocytées mais non fixées au FcRn sont dégradées dans les lysosomes, les autres étant transportées hors de la cellule (35).

2.5. RESISTANCE 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.

2.5.1. LES MECANISMES LIES A L'ANTICORPS (RITUXIMAB) :

La pharmacocinétique et la biodisponibilité des anticorps monoclonaux sont déterminée d'une part par les caractéristiques de la molécule (en particulier sa nature chimérique et les spécificités de sa portion Fc), mais d'autre part par les caractéristiques de sa cible antigénique (CD20). Des anticorps anti chimériques ont été détectés dans les sérums de patients traités par le rituximab ce qui pourrait, en théorie, réduire son efficacité. Dans l'état actuel des connaissances, dans les syndromes lymphoprolifératifs leur prévalence est rare (< 10 % des cas) et ils n'ont pas de signification clinique, mais c'est un point qui devra être particulièrement analysé au cours des maladies traitées par le rituximab. Un anticorps monoclonal peut diffuser dans la moelle osseuse et les organes lymphoïdes, mais la diffusion dans des sites, comme le cerveau, est moins bien connu. Dans l'état actuel des connaissances, un seul travail a été consacré à ce point. Seuls des taux très faibles de rituximab ont été détectés dans le liquide céphalorachidien d'un patient atteint d'un lymphome à localisation cérébrale. Ainsi, il apparaît qu'une barrière hémato-encéphalique intacte limite l'entrée du rituximab dans le système nerveux central (36).

2.5.2. LA RESISTANCE A LA CYTOTOXICITE DEPENDANTE DU COMPLEMENT (CDC) :

Les protéines de membrane régulatrices du complément **m PRC (CD35, CD46, CD55 et CD59)** sont des protéines capables de bloquer l'activation du complément ou d'interférer avec la formation du complexe d'attaque membranaire. Elles sont exprimées par un grand nombre de cellules cancéreuses et pourraient leur conférer une protection contre la lyse du complément (37). Ainsi, certaines lignées cellulaires devenues résistantes au rituximab surexpriment ces m PRC. In vitro, la neutralisation de ces régulateurs par des anticorps permet d'augmenter l'efficacité du rituximab. Leur utilisation in vivo pose cependant

quelques problèmes puisque les anticorps neutralisant ne différencient pas les cellules tumorales des cellules saines. Or, les cellules saines ont besoin de ces régulateurs pour se protéger de la lyse du complément, d'où la difficulté d'élaborer de tels traitements (38).

2.5.3. LA RESISTANCE A LA CYTOTOXICITE A MEDIATION CELLULAIRE DEPENDANTE DE L'ANTICORPS (ADCC) :

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.

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. Cliniquement, cela se traduit par le fait que les patients ayant un LNH FCGR3A présentent des taux inférieurs de réponse et de survie sans progression lors d'un traitement par le rituximab (39).

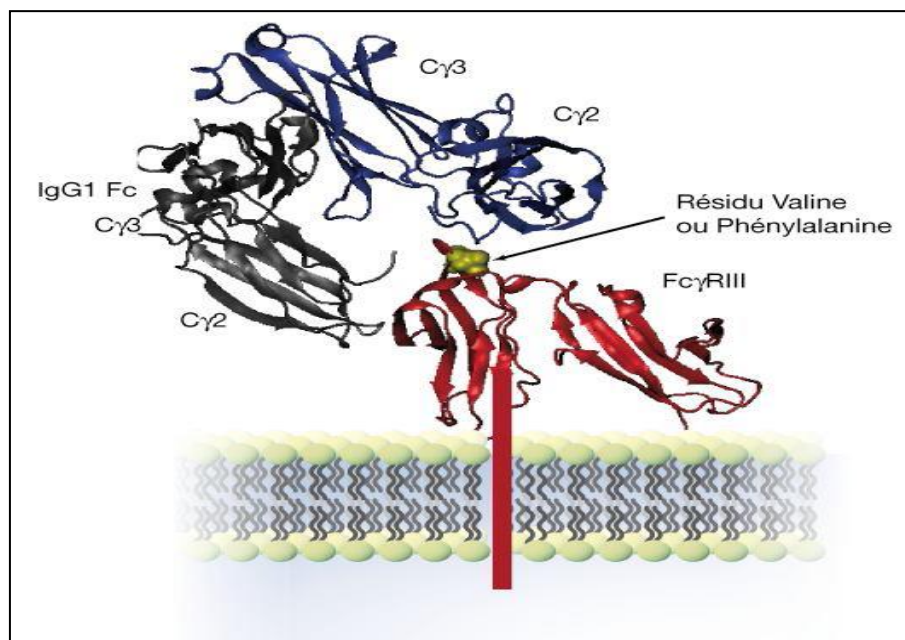


FIGURE 12:STRUCTURE DU RECEPTEUR FCγRIII LIE A LA PORTION FC DE L'IGG1 (18).

2.5.4. LA RESISTANCE RELATIVE A LA SIGNALISATION APOPTOTIQUE :

L'altération dans la signalisation des voies apoptotiques peut conduire les cellules à devenir résistantes au rituximab. Par conséquent, la liaison directe du rituximab au CD20 peut déclencher un bas niveau d'apoptose des cellules tumorales. Une étude a décrit de nombreuses modulations de régulateur pro- et anti- apoptotique dans les lignées cellulaires résistantes au rituximab. On a démontré que la voie du facteur nucléaire kappaB (NFκB) est suractivée, conduisant à la surexpression de protéines anti-apoptotique de la famille Bcl-2. Ces clones peuvent être resensibilisés au rituximab en les exposants in vitro aux inhibiteurs de ces voies de survies (28).

2.5.5. LA RESISTANCE LIEE A L'EXPRESSION CELLULAIRE DU CD20 :

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

- Certaines lignées cellulaires résistantes au rituximab montrent une diminution de l'expression du CD20 à la fois au niveau pré- et post- traductionnels. Ce qui provoque des changements dans l'organisation du réseau lipidique et de la signalisation en aval

- La modulation antigénique du CD20

- L'internalisation du CD20. Le LF y étant relativement résistant, ce qui expliquerait sa plus grande réactivité clinique au rituximab

- Les mutations acquises du CD20 comme la délétion C-terminale sur l'antigène CD20

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

2.5.6. EXPRESSION DU CD20 A LA SURFACE DES EXOSOMES :

De façon intéressante, des études récentes in vitro et in vivo ont montré que les exosomes, microvésicules sécrétées par les cellules tumorales de lymphomes B agressifs, présentent le CD20 à leur surface et se comportent à ce titre comme des « récepteurs leurres » vis-à-vis des anti-CD20 thérapeutiques, comme le rituximab. Ainsi, ce processus permettrait aux cellules tumorales d'échapper à l'immunothérapie (40).

2.6. PROPRIETES THERAPEUTIQUES :**2.6.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES :**

Rituximab est indiqué chez les patients adultes dans les indications suivantes :

➤ **Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)**

-Rituximab est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.

-Rituximab en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.

-Rituximab en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.

-Rituximab est indiqué en association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

➤ **Leucémie lymphoïde chronique (LLC) :**

Rituximab en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de LLC, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont Rituximab, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par Rituximab en association à une chimiothérapie.

➤ **La polyarthrite rhumatoïde :**

Rituximab en association avec le méthotrexate est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active sévère qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à d'autres médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), y compris un ou plusieurs traitements inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF).

Il a été démontré que Rituximab réduit le taux de progression des lésions articulaires mesuré par rayons X et améliore la fonction physique, lorsqu'il est administré en association avec du méthotrexate

➤ Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique :

Rituximab, en association aux glucocorticoïdes, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (PAM) sévères et actives.

➤ Pemphigus vulgaris :

Rituximab est indiqué dans le traitement des patients atteints de pemphigus vulgaris (PV) modéré à sévère.

Le référentiel de la Société française d'hématologie (SFH), réactualisé en 2006, reprend dans son groupe I les indications de l'AMM ci-dessus, ainsi que deux autres indications :

- les lymphomes du manteau B en association à une chimiothérapie.
- les maladies de Hodgkin de type Poppema en rechute, en monothérapie.

Les indications pertinentes en pour lesquelles une preuve scientifique a été amenée sont nombreuses. Il s'agit :

- de toutes les proliférations malignes lymphoïdes B exprimant le CD20 ;
- de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) sévère (plaquettes < 30 000/mm³) en cas de contre-indication ou d'échec, ou encore de rechute aux corticoïdes et/ou aux immunoglobulines IV et de contre-indication ou d'échec à la splénectomie
- de lupus érythémateux disséminé (LED) réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques
- de cryoglobulinémie
- d'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) cortico-résistante et en rechute après splénectomie
- d'hémophilie acquise (facteur VIII) cortico-dépendant ou résistant aux immunosuppresseurs ou encore en cas de contre-indication aux corticoïdes
- de micro-angiopathie thrombotique réfractaire ;
- de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique en échec d'une bithérapie immunosuppressive bien menée
- de prolifération EBV en post-greffe. **(102)**

Le 30 janvier 2020, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a adopté un avis favorable recommandant une modification des termes de l'autorisation de mise sur le

marché du médicament MabThera. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament est Roche Registration GmbH.

Le CHMP a adopté de nouvelles indications comme suit:

✓ « MabThera, en association avec des glucocorticoïdes, est indiqué pour l'induction de la rémission chez les patients pédiatriques (âgés de 2 à <18 ans) atteints de GPA actif sévère (Wegener's) et de MPA. » et

✓ « MabThera, en association avec la chimiothérapie, est indiqué pour le traitement des patients pédiatriques (âgés de 6 mois à <18 ans) atteints d'un lymphome à grandes cellules B diffus diffus à stade avancé CD20 positif (DLBCL), lymphome de Burkitt (BL) / Leucémie de Burkitt (leucémie aiguë à cellules B matures) (BAL) ou lymphome de type Burkitt (BLL). » (41).

2.6.2. 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 une poche pour perfusion contenant soit du NaCl ou du glucose 5%.

L'administration se fait par voie intraveineuse uniquement par perfusion lente.

- Utilisation en hématologie :

Administration en perfusion intraveineuse : **375** mg/m² par cure.

-En monothérapie : 4 cures (J1, J8, J14, J21)

-En association avec une chimiothérapie : 6 à 8 cures au moment des cycles de chimiothérapie

Première perfusion : débiter à une vitesse de 50mg/h et augmentation par paliers de 50mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Perfusions ultérieures : vitesse initiale de 100 mg/h puis augmentation par paliers de 100mg/h.

-Aucun ajustement posologique de Rituximab n'est recommandé pendant le traitement.

- Utilisation en immunologie :

Administration en perfusion intraveineuse : 1000 mg par cure, 2 cures à 2 semaines d'intervalle (24).

2.6.3. EFFETS INDESIRABLES :

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

Le second effet indésirable grave est l'augmentation du risque infectieux (notamment à candida, le zona...), dû à une déplétion en lymphocyte B chez environ 70 à 80% des patients et dans de plus rare cas en raison d'une diminution du taux sérique d'immunoglobulines. Les patients recevant le rituximab en entretien ont eu des lymphopénies prolongées. Il a aussi été rapporté des cas de réactivation d'hépatite B, y compris des cas d'hépatites fulminantes. Un dépistage du virus de l'hépatite B (AgHBs et Ac anti-HBc) doit donc être réalisé avant le traitement par rituximab.

Le troisième effet indésirable grave sont des événements cardio-vasculaires avec comme événements fréquents des hypotensions, hypertensions, arythmies, angines et insuffisance cardiaque (42).

2.6.4. CONTRE-INDICATIONS :

- Hypersensibilité au rituximab
- Hypersensibilité aux protéines murines
- Hypersensibilité à l'un des excipients
- Infection sévère : MabThera ne doit pas être administré en cas d'infection sévère, évolutive (par exemple tuberculose, septicémie et infections opportunistes)
- Déficit immunitaire sévère
- Administration en bolus intraveineux rapide
- Hépatite B active
- Insuffisance cardiaque sévère

- Maladie cardiaque instable
- Allaitement (les IgG passent dans le lait maternel) cependant, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par MabThera et pendant 12 mois suivant son arrêt
- Absence de contraception féminine efficace : 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.
- 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 (43).

2.6.5. PRECAUTIONS D'EMPLOI :

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

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 myélosuppressif.

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'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

L'éventualité d'une hypotension transitoire pendant la perfusion doit faire envisager l'arrêt de tous traitements antihypertenseurs 12 heures avant la perfusion.

Des récurrences 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.

La prudence est recommandée en cas d'utilisation de Rituximab chez des patients ayant des antécédents d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves

Les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (AgHBs et/ou Ac anti-HBc) doivent être adressés à un médecin spécialisé en hépatologie avant l'instauration du traitement et doivent être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations médicales actuelles afin de prévenir une réactivation du virus de l'hépatite B **(42)/ (43)**.

2.6.6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

On ne dispose que de données limitées sur les interactions éventuelles de Rituximab avec d'autres médicaments.

L'administration concomitante de Rituximab n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la fludarabine et du cyclophosphamide. De plus, il n'y a pas eu d'effet de la fludarabine et du cyclophosphamide sur les paramètres pharmacocinétiques de MabThera.

Chez les patients ayant des taux décelables d'anticorps anti-murins (HAMA) ou d'anticorps anti médicament (ADA), l'utilisation d'autres anticorps monoclonaux à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peut provoquer des réactions d'allergie ou d'hypersensibilité **(42)**.

2.6.7. DONNEES PHARMACEUTIQUES :

A) Liste des excipients :

- Citrate de sodium
- Polysorbate 80
- Chlorure de sodium
- Hydroxyde de sodium
- Acide chlorhydrique
- Eau pour préparations injectables

B) Incompatibilités :

Il n'a pas été observé d'incompatibilité entre rituximab et les poches et tubulures de perfusion en chlorure de polyvinyle ou en polyéthylène.

C) Durée de conservation :

- Flacon fermé : 36 mois
- Après dilution aseptique dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % : 30 jours entre 2°C et 8°C et pendant 24 heures supplémentaires à une température $\leq 30^{\circ}\text{C}$.
- Après dilution aseptique dans une solution de D-glucose à 5 %:24 heures entre 2°C et 8°C et, pendant 12 heures supplémentaires à température ambiante.

Sur le plan microbiologique, la solution diluée pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation jusqu'à l'emploi sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées (42).

D) Précautions particulières de conservation :

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière (42).

2.6.8. PRINCIPALES SPECIALITES :**A) Spécialités pour perfusion intraveineuse :**

Le produit d'origine ou princeps, **MabThera / Rituxan** (rituximab) de Roche, a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en novembre 1997 et par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en juin 1998. Les brevets sur ces médicaments ont expiré en Europe en février 2013 et aux États-Unis en septembre 2016. Cependant, plusieurs bio similaires avaient été approuvés aux États-Unis, en Inde, dans l'Union européenne, en Suisse, au Japon et en Australie. Parmi ces bio similaires on distingue:

- **Truxima (100 mg et 500 mg sol diluer p prf)** : de Celltrion est le premier biosimilaire approuvé aux États-Unis et en Europe pour le traitement du lymphome non hodgkinien en novembre 2018. (26)
- **Ruxience (100 mg et 500 mg sol diluer p prf)** : de Pfizer est le deuxième biosimilaire homologué par la FDA aux États-Unis en juillet 2019. (27)
- **Rixathon (100 mg et 500 mg sol diluer p prf)** : du laboratoire Sandoz est approuvé en Europe par le comité des médicaments à usage humain CHMP en avril 2017 (44).

B) Spécialités pour injection sous-cutanée :

La formulation sous-cutanée (SC) de **MabThera** offre une option plus pratique d'administration de rituximab. MabThera SC administré par voie sous-cutanée (sous la peau) pendant les 5-7 minutes peut réduire considérablement les temps d'administration et peut offrir des avantages significatifs pour les patients, les professionnels de la santé et les systèmes de santé par rapport à la perfusion intraveineuse de rituximab.

La formulation MabThera SC contient exactement le même anticorps (ingrédient pharmaceutique actif ou API) que le MabThera administré par voie IV.

Aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays, MabThera SC est approuvé pour le traitement des adultes atteints des cancers du sang suivants:

- **MabThera SC 1400 mg** - dans le lymphome folliculaire précédemment non traité et en rechute ou réfractaire, lymphome diffus à grandes cellules B non traité auparavant
- **MabThera SC 1600 mg** - dans la leucémie lymphoïde chronique non traitée et préalablement traitée.

Aux États-Unis, au Japon et au Canada, MabThera SC est commercialisé sous le nom de **Rituxan Hycela(45)**.

Il est à noter que les spécialités sous cutanées n'ont pas de médicaments bio similaires associés (46).

En Algérie, le rituximab est initialement enregistré en 23 juillet 2006 sous le nom déposé **Mabthera** (100 mg et 500 mg sol diluer p prf) du laboratoire Roche Pharma (Schweiz) Ltd (47).

CHAPITRE III :

UTILISATION DU

RITUXIMAB EN ONCO-

HEMATOLOGIE

CHAPITRE III : UTILISATION DU RITUXIMAB EN

ONCO-HEMATOLOGIE

Dans ce chapitre on va s'intéresser uniquement aux maladies retrouvées dans les cas cliniques recherchées dans la partie pratique :

- 1-Lymphomes non hodgkiniens (LNH).
- 2-Leucemie lymphoïde chronique (LLC).
- 3-Purpura thrombopénique idiopathique (PTI).

1. LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS (LNH) :

1.1. GENERALITES :

Le lymphome est la plus fréquente des hémopathies (maladies du sang et de la lymphe). Il s'agit d'un cancer du système lymphatique qui se développe quand une erreur survient au niveau de la fabrication des lymphocytes, conduisant à la production de cellules anormales. Celles-ci peuvent proliférer de deux manières : en se divisant plus vite et/ou en vivant plus longtemps que les lymphocytes normaux. Il existe deux types principaux de cancers du système lymphatique **(48)**:

➤ Le lymphome hodgkinien ou maladie de Hodgkin (LH) :

Le lymphome hodgkinien est la première forme de la maladie à avoir été identifiée. Son nom découle de celui du médecin, Thomas Hodgkin, qui l'a décrit en 1832. Toutes les autres formes de lymphomes sont par conséquent appelées lymphomes non hodgkiniens **(48)**.

➤ Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) :

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) regroupent plusieurs maladies du système lymphatique. Les différentes formes de LNH diffèrent par l'apparence de leurs cellules leurs caractéristiques immunologiques et moléculaires, leur mode de développement et leur impact sur l'organisme. Pour les patients, cela se traduit par des symptômes, une évolution et une réponse aux traitements qui seront différents selon la forme de LNH dont ils sont atteints. Les LNH sont divisés en deux sous-types principaux **(48)**:

- **Les lymphomes à cellules B** (qui se développent à partir de lymphocytes B anormaux).

-**Les lymphomes à cellules T** (qui se développent à partir de lymphocytes T anormaux).

1.2. LES GRADES DU LYMPHOME NON HODGKINIEN (BAS GRADE /HAUT GRADE) :

Chaque lymphome se définit par un degré d'agressivité .Cela permet de définir ainsi le grade du lymphome. Le grade indique la vitesse d'évolution de la tumeur et contribue à déterminer le traitement le plus approprié. Les lymphomes de bas grade ou de faible malignité, dits aussi indolents, ont tendance à se développer très lentement. Dans ce cas, la prescription d'un traitement est rarement urgente. Les LNH de haut grade ou de malignité intermédiaire et élevée sont dits agressifs. Ils ont tendance à se développer rapidement et nécessitent un traitement rapide après le diagnostic. Ils peuvent néanmoins être guéris (**48**).

1.3. LES STADES DU LYMPHOME NON HODGKINIEN :

Le stade est le terme utilisé pour décrire le degré d'extension de la maladie dans l'organisme. L'évolution du LNH est divisée, selon la classification d'Ann Arbor, en quatre stades : les stades **I** et **II** sont localisés alors que les stades **III** et **IV** sont considérés comme étendus ou disséminés. Cette classification est celle utilisée pour les LNH qui prennent naissance dans les ganglions. Pour les LNH extra-ganglionnaires, plus rares, d'autres classifications existent. Le stade est une information qui contribue à se faire une idée du pronostic et à déterminer l'approche thérapeutique à adopter. On confond souvent à tort le terme de grade avec le terme de stade. Le grade indique la vitesse d'évolution de la tumeur, alors que le stade concerne l'extension corporelle de la maladie (**48**).

1.4. PRONOSTIC :

Il existe plusieurs types d'index pronostique :

* **IPI** : pour le lymphome de bas grade.

***FLIPI** : pour le lymphome folliculaire de bas grade.

***MIPI** : pour le LNH de manteau.

***IPI LLC** : pour la leucémie lymphoïde chronique.

1.5. PROTOCOLE :

Combiner plusieurs médicaments permet d'augmenter l'efficacité du traitement tout en diminuant les doses de chacun et en minimisant leurs effets secondaires.

Les protocoles de référence utilisés dans le traitement des LNH sont les protocoles CHOP, R-CHOP et R-CVP. Ce sont les protocoles cités dans les guides de bonnes pratiques réalisés par la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut National du Cancer (INCa).

- CHOP Cyclophosphamide – Doxorubicine – Vincristine – Prednisone.
- R-CHOP CHOP + Rituximab.
- R-CVP Cyclophosphamide – Vincristine – Prednisone + Rituximab(48).

1.6. CLASSIFICATION :

Il existe plusieurs types de classification :

- **La classification de REAL (Revised European American Lymphoma)**
- **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.
- **Classification selon le degré de malignité(49):**

A. les lymphomes non hodgkiniens indolents (faible malignité) :

- lymphome folliculaire(LF).
- lymphome lymphocytaire (lymphome à petites cellules).
- lymphome de la zone marginale.
- macroglobulinémie de Waldenström.
- lymphome lymphoplasmocytaire.
- lymphome cutané à cellules T.

B. les lymphomes non hodgkiniens agressifs (malignité élevée) :

- lymphome diffus à grandes cellules B(LDGCB).
- lymphome dumanteau.
- lymphome deBurkitt.
- lymphome Tpériphérique.
- lymphome anaplasique.
- lymphome NK nasal.

1.7. LES LYMPHOMES INDOLENTS :**1.7.1. LE LYMPHOME FOLLICULAIRE :**

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 (49).

A) Aspects cliniques :

Le diagnostic est souvent tardif. Les adénopathies présentes chez les LF sont souvent peu symptomatiques sauf quand elles sont volumineuses. Sur le plan symptomatique, l'état général du malade est presque toujours conservé (49).

B) 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(49):

- l'âge supérieur à 60ans.
- le stade d'Ann Arbor III et IV.
- le taux d'hémoglobine inférieur à 120g/L.
- le nombre d'aires ganglionnaires atteintes supérieur à4.
- 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, cet index pourrait servir dans le choix du traitement le plus approprié.

| 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 1: PREDICTION DE LA SURVIE DES PATIENTS AVEC UN LYMPHOME FOLLICULAIRE SELON L'INDEX DE FLIPI (49).

C) 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. Une chimiothérapie peut être nécessaire lorsque la radiothérapie risque d'entraîner des séquelles à long terme.

*Les formes disséminées

- ✓ **L'abstention thérapeutique** : justifiée au départ mais n'est souvent que temporaire du fait d'une grande majorité de patients mourant de leur lymphome.
- ✓ **La chimiothérapie** : les associations R-CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) et R-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) sont les poly chimiothérapies standards pour le traitement des LF. La toxicité cardiaque de la doxorubicine est à prendre en compte, notamment chez les patients d'âge avancé (50)
- ✓ **L'interféron** : associé à une chimiothérapie. Ses effets secondaires sur la qualité de vie des patients sont un frein à son utilisation (50).
- ✓ **Immunochimiothérapie «Le rituximab»** : Il a comme première indication le

traitement en monothérapie des patients atteints de lymphome folliculaire de stade III-IV (51). 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. 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 (52).

| AUTEUR | REGIME | |
|--|--------------|----------------|
| Hiddeman et al. | CHOP (n=205) | R-CHOP (n=223) |
| <i>Réponse globale</i> | 90% | 96% |
| <i>Temps jusqu'à échec du traitement</i> | 31 mois | Non atteint |

TABLEAU 2: RITUXIMAB PLUS CHIMIOOTHERAPIE EN PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT DES LYMPHOMES FOLLICULAIRES DE STADE AVANCE (53).

1.7.2. LES LYMPHOMES A LA ZONE MARGINALE :

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

A) les lymphomes extra ganglionnaires 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 *Helicobacter 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.

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 (54).

B) les lymphomes ganglionnaires de la zone marginale ou lymphome B monocytoides :

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 lymphomes à grandes cellules.

C) 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 de survie est selon les études de 5 à 10 ans. La maladie peut devenir agressive dans un tiers des cas. La splénomégalie est à la base du traitement de ce type de lymphome.(54)

1.7.3. LE LYMPHOME LYMPHOCYTAIRE OU LYMPHOCYTIQUE (LYMPHOME A PETITES CELLULES) :

L'évolution est marquée par un risque de transformation en lymphome agressif, caractérisée par une augmentation rapide de la masse tumorale et des signes généraux. Le traitement peut aller de l'abstention thérapeutique aux chimiothérapies telles que CHOP ou CVP (49). Une association du rituximab avec CHOP a également montré son efficacité.

1.7.4. LE LYMPHOME LYMPHOPLASMOCYTAIRE :

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.

1.8. LES LYMPHOMES AGRESSIFS :**1.8.1. LE LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES CELLULES :**

Considérés comme la forme la plus fréquente des LNH (30 à 40%). Ils touchent tous les âges et peuvent être présents chez les enfants, mais on les retrouve particulièrement chez les personnes de plus de 60 ans avec une prédominance masculine. 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.

A) Aspects cliniques :

Augmentation rapide de la masse tumorale avec une altération de l'état général et la présence de signes généraux dans la moitié des cas.

B) 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 >60ans).
- le taux de LDH (normale vs > normale).
- l'indice d'activité Cooperative Oncology Group ECOG (0 ou 1 vs2-4).
- le stade d'Ann Arbor (I-II vsIII-IV).
- le nombre de sites extra ganglionnaires (0 ou 1 vs2-4).

| 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 3:INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL DES LYMPHOMES AGRESSIFS (55).

C) Traitements conventionnels :

Le rituximab en association à une chimiothérapie « CHOP » 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, 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 suivi 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 (56). 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 (57). Le rituximab a permis de diminuer nettement le risque d'échec au traitement et de décès lié à l'évolution de la maladie.

1.8.2. 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 :

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. MIPI est le pronostic utilisé pour les lymphomes du manteau.

B) Traitement :

La chimiothérapie est largement utilisée en première ligne de traitement. Le protocole le plus utilisé est le R-CHOP. 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 (58). 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% (59).

Le traitement actuel est le RDHAP/VRCAD +intensification (autogreffe).

2. LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE B :

La LLC est le type de cancer du sang le plus courant des leucémies de l'adulte qui débute dans la moelle osseuse, son évolution peut être lente ou rapide selon la forme que prend la maladie (60).

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) engendre la multiplication et l'accumulation de cellules lymphoïdes anormales dans le sang, les ganglions, la rate et la moelle osseuse, ce qui

explique l'augmentation de ces cellules dans le sang et éventuellement l'augmentation de volume d'un ou de plusieurs de ces organes (61).

Cette hémopathie affecte essentiellement le sujet âgé, représentant plus de 40% des leucémies chez le sujet de plus de 65 ans. LA LLC atteint presque deux fois plus les hommes que les femmes.

2.1. ASPECT CLINIQUE :

La découverte de la maladie est souvent fortuite, à un stade asymptomatique, devant une lymphocytose isolée (62).

Au stade précoce, les patients décrivent une fatigue, parfois des adénopathies. Ils sont prédisposés aux infections virales, bactériennes et opportunistes. Des complications liées à l'auto-immunité sont également possibles, avec principalement une anémie hémolytique ou une thrombopénie auto-immune.

Lorsque la maladie progresse, les cellules tumorales peuvent infiltrer la moelle osseuse, entraînant une anémie, neutropénie et thrombopénie.

Des adénopathies peuvent causer une gêne locale, tandis que l'apparition d'une splénomégalie peut aboutir également à une pancytopénie par hypersplénisme (62).

L'évolution clinique de la LLC est extrêmement variable, avec dans certains cas une survie sans traitement similaire à celle de la population générale, et dans d'autres une maladie rapidement évolutive et fatale (62).

Le diagnostic est établi sur une simple prise de sang.

On effectue ce que l'on appelle un hémogramme ou une numération qui consiste à compter les différents types de cellules du sang. Le diagnostic de LLC peut être évoqué si le nombre de lymphocytes est supérieur aux valeurs normales (62).

L'immunophénotypage : La détermination de l'immunophénotypage consiste à étudier les molécules (ou marqueurs) présents à la surface des lymphocytes. Ces marqueurs sont en quelque sorte la « signature » de la maladie. Cet examen permet ainsi d'affirmer le diagnostic de la LLC (61).

2.2. FACTEURS PRONOSTIC :

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

2.2.1. 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 4:CLASSIFICATION DE RAI.

2.2.2. LA CLASSIFICATION DE BINET (LA PLUS UTILISEE)

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

TABLEAU 5:CLASSIFICATION DE BINET.

2.3. TRAITEMENT :

L'association fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (RFC) est le traitement le plus utilisé actuellement en première ligne chez les patients en bon état général, âge jeune inférieur à 65 ans avec une survie sans progression de 51% et une survie globale de 77% à six ans **(63)**.

Dans certains cas l'association rituximab-bendamustine peut également être utilisée en première ligne chez les patients plus âgés supérieur à 65 ans avec des comorbidités significatives, le chlorambucil, avec ou sans rituximab,chez les personnes très âgées supérieur à 75 ans, reste très utile pour le contrôle des symptômes. Le rituximab seul, les corticoïdes, voire la bendamustine sont une bonne alternative **(63)**.

De nouvelles molécules (IBRUTINIB, IDELALISIB, VENETOCLAX) pour les délétions 17Pou mutation P53, ou l'aspect non muté des chaînes lourdes d'immunoglobulines.

3. LE PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE : PTI

Le PTI est une maladie auto-immune caractérisée par une destruction périphérique des plaquettes, qui a longtemps été considérée comme une pathologie dépendant uniquement du lymphocyte B.

Sa physiopathologie est en réalité beaucoup plus complexe, faisant intervenir la réponse immunitaire humorale et cellulaire, ainsi qu'un défaut de production médullaire.

Le PTI est une affection fréquente, intéressant toutes les tranches d'âge mais d'avantage les moins de 25ans et principalement l'enfant de moins de 10ans.

Le sexe féminin est plus fréquemment atteint.

Le diagnostic de PTI est essentiellement un diagnostic clinique. Les techniques immunologiques permettant de détecter les auto-anticorps et d'affirmer leur responsabilité sont de réalisation délicate et n'ont pas une fiabilité démontrée.

3.1. ASPECT CLINIQUE :

La symptomatologie clinique se résume au syndrome hémorragique, survenant chez un sujet par ailleurs en bonne santé, dont l'interrogatoire ne révèle pas de prise médicamenteuse suspecte.

- Hémorragies cutanées
- Hémorragie muqueuse : épistaxis, gingivorragies, bulles hémorragiques intrabuccales, ménorragies ou ménométrorragies, sont plus rares mais plus graves.
- Hémorragies viscérales, rétiniennes, méningées ou cérébro-méningées
- Un examen attentif de la rate est certainement le point le plus important, une thrombopénie immune ne donnant pas de splénomégalie. La présence de splénomégalie remet en cause le diagnostic de PTI et doit faire rechercher d'autres pathologies (infection par VIH, lupus, hémopathie lymphoïde...etc...).

La présence d'adénopathies superficielles orientera soit vers une hémopathie soit vers une pathologie auto-immune plus vaste comme un lupus.

Le reste de l'examen clinique recherchera en priorité un foie anormal orientant vers une hépatopathie chronique (cirrhose, hypertension portale).

Chez l'enfant, on s'assure de l'absence de dysmorphie ou de malformations.

Dans tous les cas on quantifiera le syndrome hémorragique en utilisant un score clinique.

3.2. TRAITEMENT :

- **Corticothérapie** : la prednisone par voie orale reste le traitement en première ligne. (10)

A la dose de 1mg/kg/j pour 3-4 semaines puis dégression rapide.

- **Immunoglobulines humaines polyvalentes** : en perfusion à haute dose 0.5-1g/kg/j j1, j3 et j5. (9)

- **La splénectomie** : reste le traitement de référence chez les patients atteints de PTI chronique ayant un chiffre de plaquettes inférieur à 30mille/l après échec de traitement de première ligne, évoluant de pas plus d'une année. (10)

- **Le rituximab** : largement utilisé en cas d'échec de la splénectomie. Il permet d'obtenir 50% de réponses immédiates et 30% de réponses prolongées.

- **Les immunosuppresseurs** : (azathioprine, ciclosporine, cyclophosphamide, danatrol) doivent être réservés aux rares malades réfractaires à la splénectomie et au rituximab.

Le danatrol est un androgène utilisé dans les formes subaiguës et chroniques. (10)

4. L'APPORT THERAPEUTIQUE DU RITUXIMAB DANS LES MALADIES HEMATOLOGIQUES ET LES AFFECTIONS AUTO-IMMUNES :

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique antiCD20. Ce médicament est un apport thérapeutique majeur dans le traitement des lymphomes. Les résultats principaux seront détaillés dans le premier volet de cette partie. Il est de plus en plus souvent utilisé également comme traitement dans les affections auto-immunes, l'objet du deuxième volet de cette partie.

4.1. EFFET DU RITUXIMAB DANS LES MALADIES HEMATOLOGIQUES :**4.1.1. LYMPHOMES INDOLENTS :**

C'est dans cette indication que les premiers essais thérapeutiques ont été réalisés, tout d'abord chez des malades en rechute ou réfractaires atteints d'un lymphome indolent, mais surtout folliculaire.

C'est l'étude de McLaughlin et al Chez 166 patients (70) qui a été l'étude pivot permettant l'enregistrement du rituximab dans cette indication en 1998, le taux global de réponses objectives était de l'ordre de 48% dont 6% de rémissions complètes et 42% de réponses partielles, et la durée de la réponse est de l'ordre de 13 mois.

Il est intéressant de noter que des réponses ont été obtenues chez des malades ayant de fortes masses tumorales ou ayant été préalablement traités par chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe de moelle (71).

Ce sont les études résumées dans le Tableau suivant qui ont déterminé la dose de 375 mg/m² qui, dans les lymphomes folliculaires et indolents, est administrée une fois par semaine durant quatre semaines. Il faut savoir que cette dose n'est absolument pas la dose maximale tolérée (71).

| Auteurs | Nb de patients | % de réponse complète | % de réponse objective | Durée de la réponse en mois |
|---------------------------|----------------|-----------------------|------------------------|-----------------------------|
| Maloney ² | 37 | 8 | 46 | 10 |
| McLaughlin ³ | 166 | 6 | 48 | 13 |
| Piro ⁴ | 37 | 14 | 57 | 19+ |
| Davis ⁵ | 31 | 8 | 43 | 6 |
| Nguyen ⁶ | 22 | 0 | 27 | 9+ |
| Foran ⁷ | 70 | 3 | 46 | 11 |
| Grillo-Lopez ⁸ | 37 | 11 | 62 | 13 |
| Walewski ⁹ | 34 | 24 | 59 | 16 |
| Igarashi ¹⁰ | 57 | 12 | 37 | ND |

TABLEAU 6: RITUXIMAB EN MONOTHERAPIE DANS LES LYMPHOMES INDOLENTS (PRINCIPALEMENT FOLLICULAIRES) EN RECHUTE OU REFRACTAIRES.

Vu les résultats obtenus en rechute, le rituximab a été utilisé en première ligne dans les lymphomes folliculaires dans l'étude de Colombat et coll portant sur 50 malades, la réponse

objective était de 73 % dont 26 % de réponses complètes, et il existait des réponses complètes très prolongées. Chez ces malades qui ont répondu au traitement, le traitement prolongé après la réponse était accompagné d'une amélioration de la survie sans progression (72).

Les données expérimentales montrant une synergie entre l'efficacité du rituximab et la chimiothérapie ont conduit tout d'abord à tester en phase II dans l'étude de Czuzman l'association de rituximab et de CHOP (cyclophosphamide–hydroxydoxorubicine–oncovin–prednisone) (R-CHOP). Cette étude portant sur 38 patients, une réponse objective est obtenue chez tous les malades et 58 % obtiennent une réponse complète. Après un suivi plus long, la médiane de survie sans progression était atteinte à 82 mois. On ne peut à l'heure actuelle déterminer si ce traitement est éventuellement curatif (73).

Quatre études prospectives randomisées ont comparé la chimiothérapie en première ligne en traitement des lymphomes folliculaires à cette même chimiothérapie associant le rituximab. Un groupe allemand a testé le R-CHOP versus le CHOP et non seulement les réponses sont meilleures, mais la survie est améliorée(74). Un autre groupe a comparé le MCP (mitoxantrone–chlorambucil–prednisolone) à l'association de rituximab et de MCP (R-MCP) avec un avantage en survie (75). Une étude européenne a comparé le CVP (cyclophosphamide–vincristine– prednisone) et le R-CVP, le temps avant nouveau traitement et la survie sans progression est clairement en faveur de l'association R-CVP (76). Plus récemment, les données concernant la survie ont montré là aussi un avantage pour le bras R-CVP. Enfin, l'étude FL-2000 menée en France et en Belgique par les groupes GELA (Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte) et GOELAMS (Groupe Ouest-Est d'étude des leucémies et autres maladies du sang) a montré que le bras recevant du rituximab avec la chimiothérapie CHVP (cyclophosphamide–hydroxydoxorubicine– vindesine–prednisone) et l'interféron avait un avantage en termes de survie par rapport au bras ne recevant pas de rituximab(77).

Il est donc tout à fait clair que le rituximab associé à la chimiothérapie est le traitement standard actuel pour les lymphomes folliculaires en première ligne.

| AUTEUR | REGIME | |
|---|---------------------|--------------------|
| Hiddemann et al [14] | CHOP (n=205) | R-CHOP (n=223) |
| Réponse globale | 90% | 96% |
| Temps jusqu'à echec de TRT | 31 mois | Non atteint |
| Marcus et al [16] | CVP (n=159) | R-CVP (n=162) |
| Réponse globale | 57% | 81% |
| Temps jusqu'à echec de TRT | 7mois | 27 mois |
| Herold[15] | MCP (n=96) | R-MCP (n=105) |
| Réponse globale | 75% | 92% |
| Temps jusqu'à echec de TRT | 19 mois | Non atteint |
| Salles et al[17] | CHVP-IFN (n=175) | R-CHVP-IFN (n=184) |
| Réponse globale (rémission complete) | 85%(49%) | 94%(76%) |
| Survie médiane jusqu'à un | Non atteint | Non atteint |

TABLEAU 7:ESSAIS DE PHASE III COMPARANT CHIMIOETHERAPIE + RITUXIMAB VERSUS CHIMIOETHERAPIE CHEZ DES PATIENTS AVEC UN LNH FOLLICULAIRE NON TRAITES ANTERIEUREMENT.

En ce qui concerne les autres lymphomes indolents, si les lymphomes de la zone marginale répondent très bien au rituximab, la réponse pour les lymphomes lymphocytiques ou lymphoplasmocytaires est plus médiocre.

En rechute, l'association R-FCM est supérieure au FCM (fludarabine–cyclophosphamide–mitoxantrone), l'association R-CHOP est supérieure au CHOP et dans cette dernière étude, il y a un avantage en survie si, après obtention d'une réponse par le traitement de rattrapage, on administre du rituximab en maintenance.

En effet, cette étude a répartition aléatoire de phase III (Van Oers, 2006) a évalué l'efficacité d'un traitement d'entretien contenant du rituximab versus observation chez des

patients atteints d'un lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire ayant reçu en traitement d'induction une chimiothérapie de type CHOP avec ou sans rituximab. La première répartition aléatoire, 474 patients ont été répartis pour recevoir CHOP ou R-CHOP et ont atteints un taux de réponse de 85,1% (R-CHOP) versus 72,3% (CHOP). Après un suivi médian de 39,4 mois, la survie sans progression était de 33,1 mois pour le groupe R-CHOP et de 20,2 mois pour le groupe CHOP. Parmi les 366 patients ayant répondu au traitement d'induction, 334 patients ont été randomisés à la 2ème phase de l'étude, dont 167 patients dans chaque groupe. Avec un suivi médian de 33,3 mois depuis la 2ème randomisation, la survie sans évolution de la maladie était de 51,5 mois pour le groupe entretien et 14,9 mois pour le groupe observation ($p < 0,01$). Le rituximab en entretien a augmenté le taux de survie à 3 ans de 77,1% à 85,1%. Après un traitement d'induction au CHOP, la survie sans évolution de la maladie était de 42,2 mois pour le groupe rituximab et 11,6 mois pour l'observation. Pour les patients ayant eu un traitement d'induction par R-CHOP, la survie sans évolution de la maladie était de 51,8 mois pour l'entretien et 23 mois pour le groupe observation (78).

L'obtention de l'AMM depuis 2010 dans le cas du lymphome folliculaire non précédemment traité en réponse à un traitement d'induction repose en grande partie sur une étude internationale multicentrique de phase III (étude PRIMA, 2011) (79).

Cette étude 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 RCVP (8 cycles), R-CHOP (6 cycles) ou R-FCM. La majorité des patients ont reçu RCHOP (75%). Ceux ayant répondu au traitement d'induction ont été enrôlés 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 **(79)**.

4.1.2. LYMPHOMES A CELLULES DU MANTEAU :

Il n'y a 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 en 2002 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 **(80)**.

Une autre étude de Lenz G et al en 2005 a comparé l'association RCHOP 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 **(81)**.

Une autre association immunochimiothérapique a prouvé son efficacité : hyper-CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, dexaméthasone) plus rituximab. Romaguera et ses collègues ont évalué en 2005 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% **(82)**. Ce traitement a aussi été évalué par Wang M. et al en 2008 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 **(83)**.

La fludarabine associée au mitoxantrone et au rituximab selon Forstpointner R. et al, en 2004 est également un autre traitement possible pour ce type de lymphome (84). 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 associé en immunothérapie post-greffe.

4.1.3. LES LYMPHOMES DIFFUS A GRANDES CELLULES B :

Chez des malades en rechute d'un lymphome diffus à grandes cellules B, une étude de phase II (Coiffier et al) avait montré que 31% des malades répondaient à l'administration du rituximab seul (taux de RC = 9%) et que certaines des réponses pouvaient être prolongées (médiane de survie sans progression pour les répondeurs >246 jours) (85).

Sur un nombre limité de malades traités en première ligne par l'association rituximab-CHOP, une autre étude de phase II permettait d'obtenir un taux de réponse objective de 96% dont 48% de RC avec une survie médiane sans progression à cinq ans de 80% (86).

Ces résultats ont poussé différents groupes à tester l'association rituximab-chimiothérapie en première ligne dans les lymphomes diffus à grandes cellules B.

L'étude randomisée du Groupe d'études des lymphomes de l'adulte (GELA) a démontré que l'association R-CHOP chez les malades de 60 à 80 ans, atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B, permettait d'obtenir une augmentation du taux de réponse (82% versus 69%) et du taux de RC (76% versus 63%), une diminution du pourcentage de cas réfractaires (9% versus 22%) et une diminution du taux de rechutes (14% versus 25%) par rapport au CHOP seul. Ceci conduisait à un avantage en survie sans événement à deux ans (57% versus 38%) et en survie globale à deux ans (70% versus 57%), cet avantage se maintenant dans le temps (fig. 13).

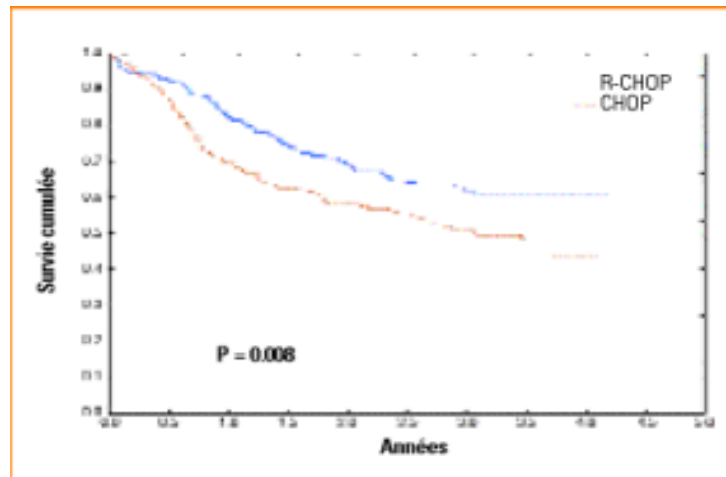


FIGURE 13:ETUDE GELA : AVANTAGE EN SURVIE GLOBALE A TROIS ANS.

L'intergroupe américain (ECOG-SWOG-CALGB) a testé l'administration de R-CHOP versus CHOP en induction (546 patients évaluable). Chez les malades en réponse objective (352 patients évaluable), une deuxième randomisation testait la maintenance par rituximab : soit un traitement classique administré tous les six mois pendant deux ans (seize perfusions) ; soit l'abstention de traitement (**fig. 14**). Les premiers résultats sont connus : en induction, l'administration du R-CHOP n'apporte qu'un avantage marginal en survie sans progression ($p = 0,059$) par rapport au CHOP. Par contre, la consolidation par rituximab améliore la survie sans progression ($p = 0,04$), cet effet étant plus marqué chez les patients ayant reçu le CHOP seul en induction (**87**).

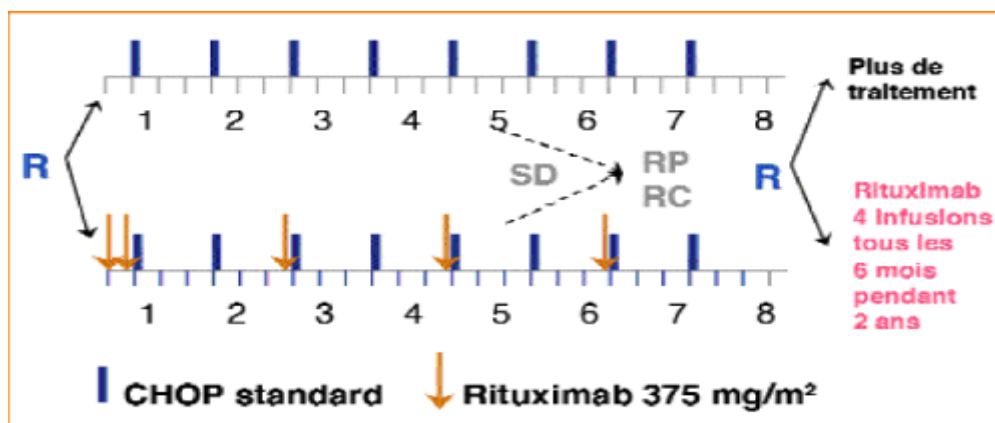


FIGURE 14:ETUDE DE L'INTERGROUPE AMERICAIN : CHOP OU R-CHOP AVEC OU SANS RITUXIMAB COMME TRAITEMENT DE MAINTENANCE D'APRES HABERMANN ET COL

Les résultats, un peu discordants de cette étude par rapport à celle du GELA, peuvent sans doute s'expliquer par le fait que la dose de rituximab administrée en induction est très inférieure dans l'étude américaine puisqu'elle est réduite de moitié et que pour un cycle sur deux, il n'y a pas eu de synergie entre le rituximab et la chimiothérapie (**fig. 14**)(88).

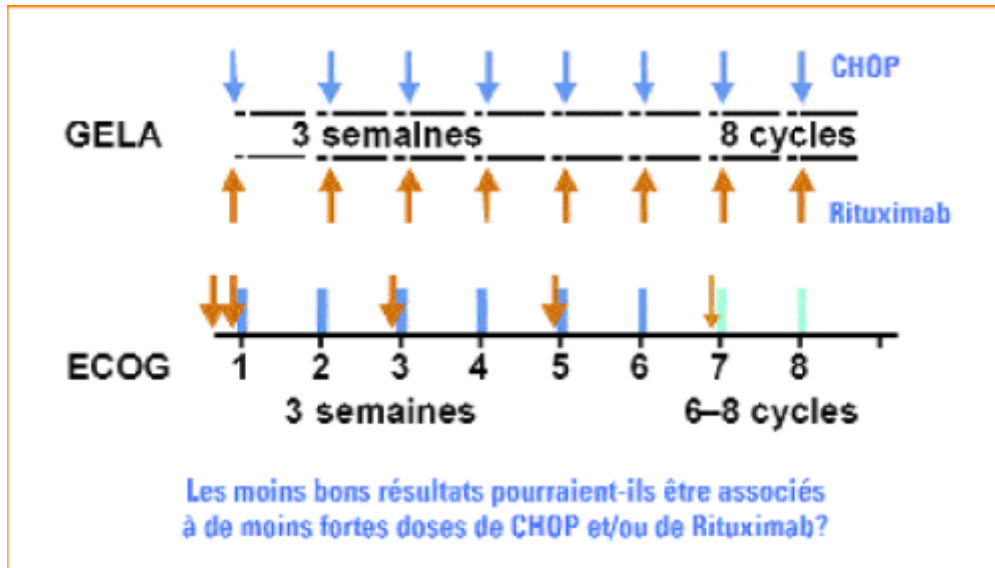


FIGURE 15: COMPARAISON DE L'ETUDE AMERICAINE AVEC CELLE DU GELA 98-5 D'APRES VALENTE ET COLL.

Après les résultats de l'étude du GELA, dans la province de Colombie-Britannique au Canada, la recommandation a été donnée d'utiliser le R-CHOP dans le traitement des lymphomes diffus à grandes cellules B (89).

Dix-huit mois après l'utilisation de ce traitement (**fig. 16**), la survie de la cohorte de patients traités majoritairement par R-CHOP est de 71% comparée à la cohorte des patients traités majoritairement par CHOP dans la période précédente (53%, $p = 0,0009$), et ceci est valable tant pour les patients de moins de 60 ans que de plus de 60 ans.

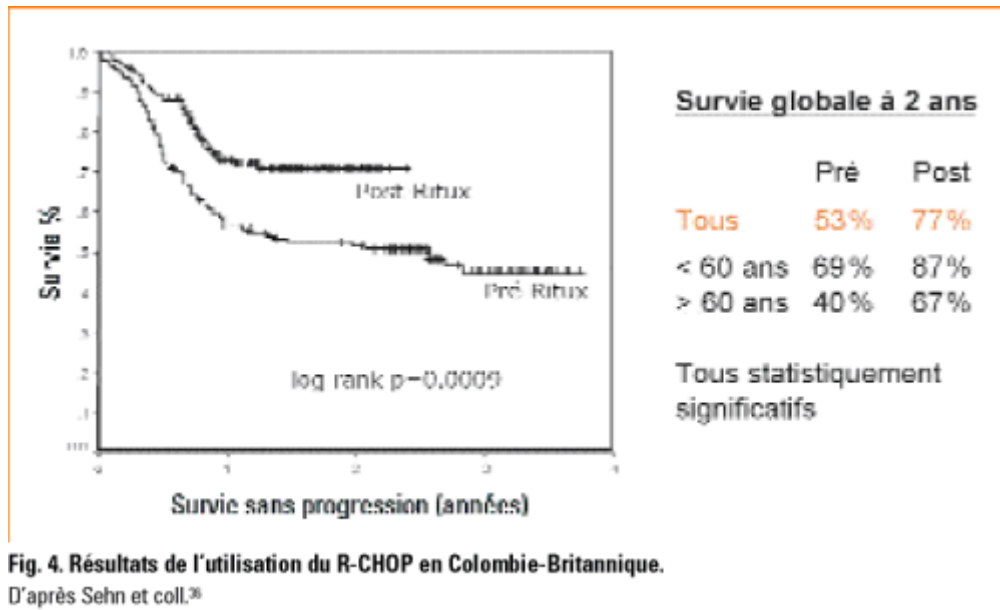


FIGURE 16:RESULTATS DE L'UTILISATION DU R-CHOP EN COLOMBIE-BRITANNIQUE.

L'association rituximab-CHOP permet d'induire l'apoptose des cellules lymphomateuses et de les rendre plus sensibles à la chimiothérapie. Dans l'étude du GELA, les lymphomes traités par CHOP ont un pronostic plus mauvais s'ils présentent une hyper expression de bcl-2. Le caractère péjoratif de l'hyper expression de bcl-2 est effacé par l'adjonction du rituximab à la chimiothérapie (90).

En rechute, l'association du rituximab à la chimiothérapie ICE, en comparaison historique avec l'ICE, améliore les taux de réponse objective (78% versus 71%) et de RC (53% versus 27%, $p = 0,01$), tout en n'altérant pas la capacité de recueil de cellules souches hématopoïétiques ni la réponse post greffe qui apparaît meilleure (91).

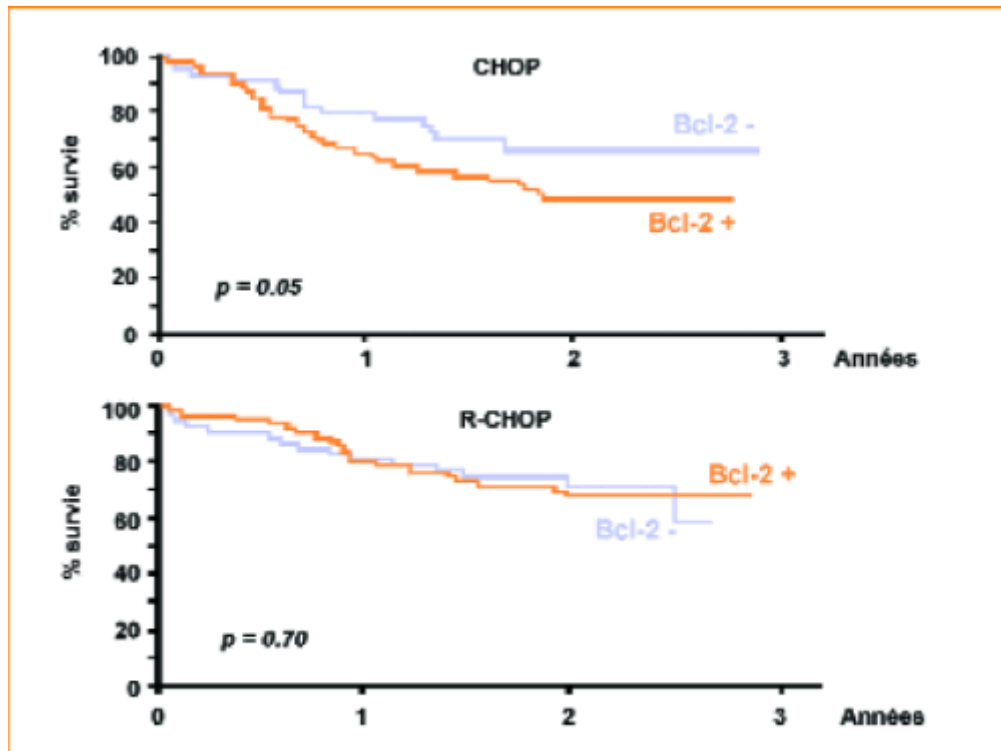


Fig. 5. Survie globale en fonction du traitement et de l'hyperexpression de bcl-2 dans l'étude GELA LNH 98-5. D'après Mounier et coll.³⁰

FIGURE 17: SURVIE GLOBALE EN FONCTION DU TRAITEMENT ET DE L'HYPEREXPRESSION DE BCL-2 DANS L'ETUDE GELA LNH 98-5.

4.1.4. LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC) :

Le rituximab a en effet prouvé son efficacité dans plusieurs études aussi bien en monothérapie (Hainsworth J.D et al, 2003) (92) qu'en association à une chimiothérapie et a reçu une AMM en 2008 en Europe et au Canada (Byrd J.C et al, 2005) (93).

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%. (94).

Wierda et son équipe ont utilisé cette combinaison immuno chimiothérapeutique 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 (95).

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 (96).

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 (97).

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.

4.2. EFFET DU RITUXIMAB DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES

HEMATOLOGIQUES EXP : PTI :

Le rituximab occupe une place importante dans le traitement du PTI car il détruit les lymphocytes B responsables de la production d'autoanticorps. Il n'a pas d'AMM dans le PTI mais fait l'objet d'un protocole temporaire de traitement (PTT).(98).Le rituximab est intéressant car il a un potentiel curatif que n'ont pas les A-TPO (agoniste du récepteur de la thrombopoétine) et il est bien toléré. Il est utilisé à la dose de 375 mg/m² en 4 injections hebdomadaires.

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(99).

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 (100).

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 (101).

D'après ces différents essais, le rituximab peut être considéré comme efficace dans les PTI ne répondant pas aux traitements conventionnels.

PARTIE
PRATIQUE

PARTIE PRATIQUE

1. PRESENTATION ET OBJECTIFS :

C'est un travail rétrospectif uni centrique non interventionnel réalisé au niveau du service d'hématologie du CHU FRANTZ FANON de Blida et dont le but c'est d'étudier l'utilisation du rituximab au sein du service d'hématologie sur l'année 2020.

Les principaux objectifs sont :

- Décrire la population qui a reçu le rituximab
- Décrire les indications pour lesquelles le rituximab est utilisé
- Evaluer l'apport thérapeutique du rituximab pour la population cible.

L'autre but de ce travail est d'évaluer la consommation du rituximab par le même service et d'interpréter ces données en fonction du contexte.

Pour ce faire, les dossiers des patients suivis pour (**LNH, LLC et PTI**) au niveau du service d'hématologie ont été étudiés entre le **1^{er} janvier et 31 décembre 2020**, et les données relatives aux mouvements du rituximab entre la Pharmacie centrale et ce service utilisateur ont été récoltés et analysés sur la même période.

Notre étude donc porte sur deux volets :

- le premier volet concerne l'utilisation du rituximab au sein du service d'hématologie
- le deuxième volet se rapporte sur l'évaluation de la consommation du rituximab par le service d'hématologie du CHU Blida pendant l'année 2020.

2. UTILISATION DU RITUXIMAB AU SEIN DU SERVICE D'HEMATOLOGIE DU CHU BLIDA :

2.1. MATERIELS :

Les données ont été récoltées au niveau du service d'hématologie :

- ✓ Dossiers médicaux des patients : données cliniques et épidémiologiques.
- ✓ Registre d'activité HDJ

2.2. METHODES :

Cette étude rétrospective et descriptive a porté sur **53** patients dont **43** LNH ,**5** LLC et **5** PTI diagnostiqués au niveau du service d'hématologie du CHU Blida sur la période du 1^{er} janvier au 31 décembre 2020.

Toutes les données relatives à ces patients ont été collectées sur une fiche d'enquête individuelle et enregistrées dans un classeur Excel.

Les données recueillies sont les suivantes :

➤ **Données épidémiologiques :**

- Nom et prénom
- Sexe
- Age

➤ **Données cliniques et thérapeutiques :**

- Diagnostic
- Bilan d'extension
- Pronostic
- Protocole du traitement
- Evaluation de la réponse au traitement

Des tableaux ont été dressés et les graphiques correspondants ont été tracés à l'aide de ce même logiciel.

2.3. RESULTATS ET DISCUSSION :

2.3.1. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES :

2.3.1.1. SEXE:

| Sexe | Effectif | Pourcentage % |
|----------|----------|---------------|
| Masculin | 34 | 64 |
| Féminin | 19 | 36 |
| total | 53 | 100 |

TABLEAU 8:REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE.

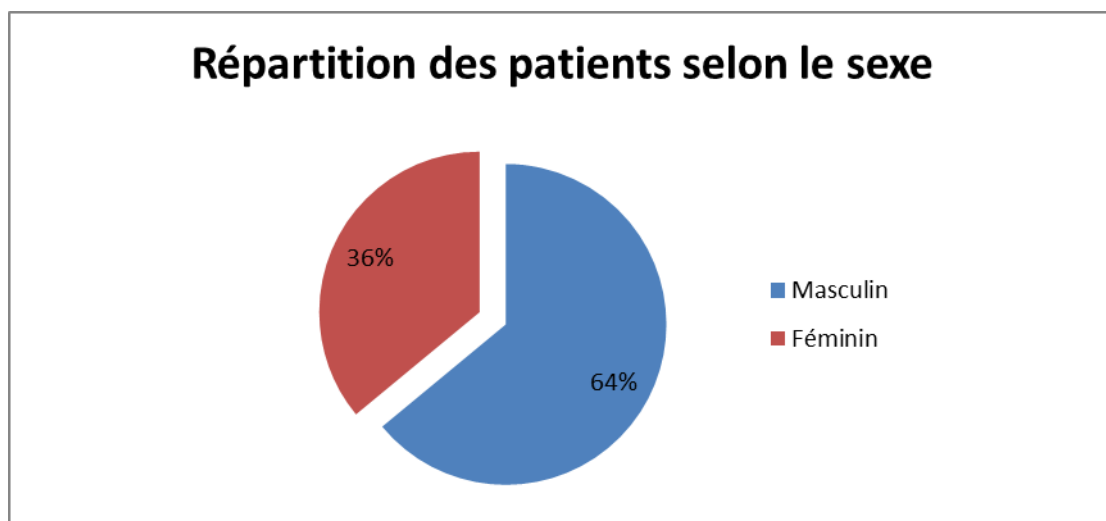


FIGURE 18:REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE.

Le tableau 8 et la figure 18 montrent que sur les 53 patients diagnostiqués au cours de l'année 2020 ; on a recensé 34 hommes et 19 femmes donc une prédominance masculine avec un sex-ratio H /F de 1.79.

Ce résultat concorde avec les études effectuées à l'échelle nationale (S. Zeggai -2013) ; (N .Boudjerra -2013) qui ont montré une prédominance masculine avec un sex ratio de respectivement de 1,48 et 1,5.

2.3.1.2. II-C.1.2.AGE :

| Age (ans) | Effectif | Pourcentage % |
|-----------|----------|---------------|
| 0-9 | 0 | 0 |
| 10-19 | 0 | 0 |
| 20-29 | 1 | 2 |
| 30-39 | 8 | 15 |
| 40-49 | 6 | 11 |
| 50-59 | 7 | 13 |
| 60-69 | 14 | 26 |
| 70-79 | 13 | 25 |
| 80-89 | 3 | 6 |
| 90-99 | 1 | 2 |
| TOTAL | 53 | 100 |

TABLEAU 9:REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE L'AGE.

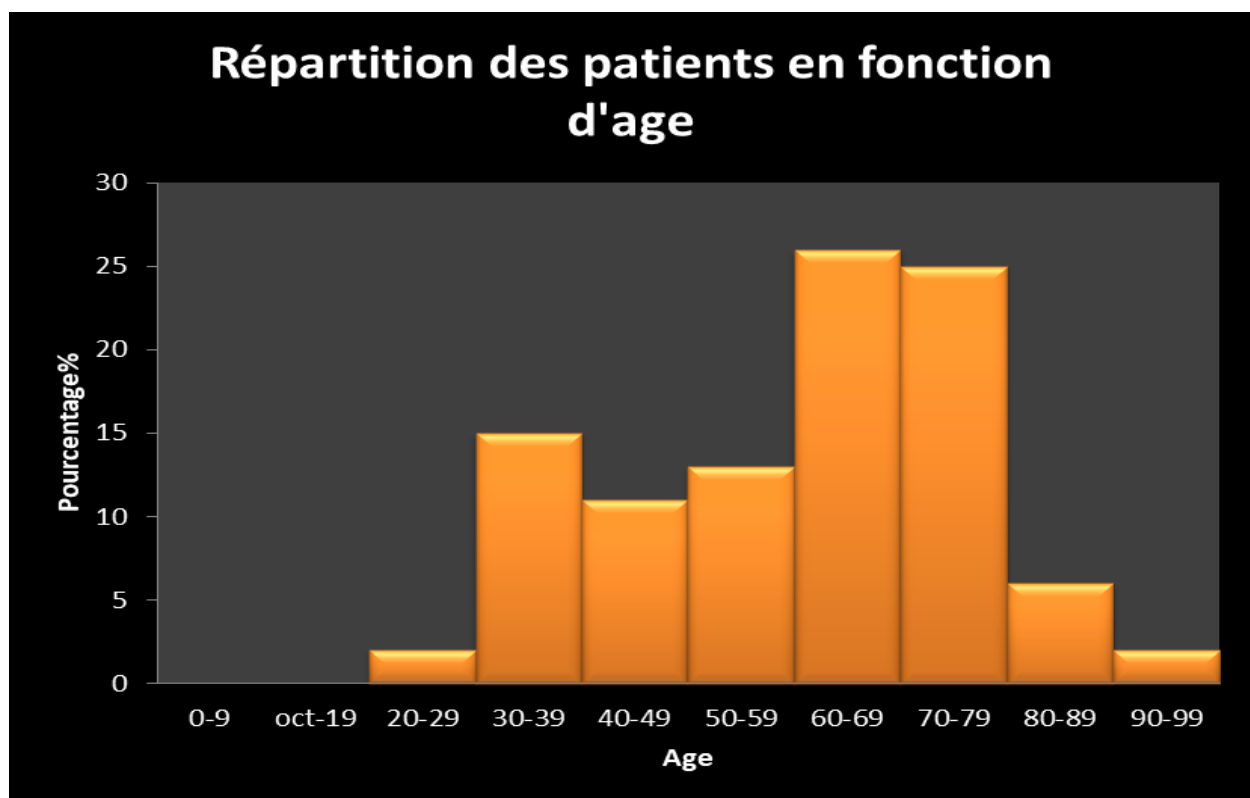


FIGURE 19:REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION D'AGE.

En analysant le **tableau 9** et la **figure 19**, il ressort ce qui suit :

- ✓ Le plus jeune patient était âgé de 28 ans et les plus âgés 93 ans, avec une moyenne d'âge de **60 +/- 9ans**.
- ✓ La répartition selon les tranches d'âge montre pics de fréquences à 26 % et 25% dans les tranches allant respectivement de 60 à 69 ans et 70 à 79 ans.
- ✓ L'âge médian au moment du diagnostic se situe entre 60 à 69 ans (**60 ans**).

Ces chiffres rejoignent ce qui est décrit dans la littérature et dans les études Algériennes (S. Zeggai -2013) ; (N .Boudjerra -2013) ou l'âge moyen se situe entre 50 et 60 ans avec une médiane de 60 ans et le pic de fréquence est compris entre 65 et 85 ans.

2.3.2. ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES :

2.3.2.1. DIAGNOSTIC :

| Pathologie | Effectif | pourcentage |
|-------------------------------|-----------|-------------|
| LNH à grande cellule B | 29 | 55 |
| LNH à petite cellule B | 6 | 11 |
| LNH folliculaire | 2 | 4 |
| LNH MALT | 1 | 2 |
| LNH MANTEAU | 5 | 9 |
| LLC | 5 | 9 |
| PTI | 5 | 9 |
| TOTAL | 53 | 100 |

TABLEAU 10: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES PATHOLOGIES TRAITEES.

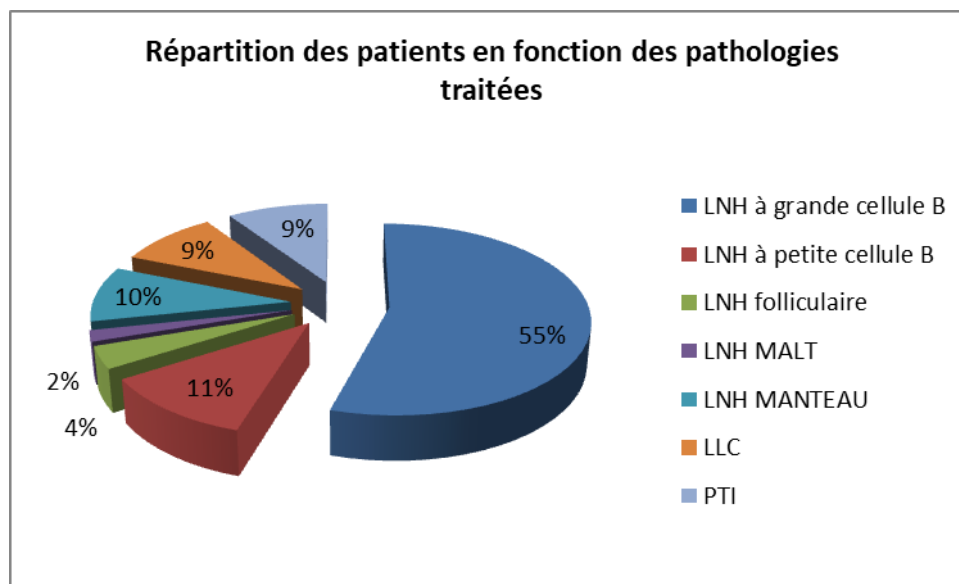


FIGURE 20 : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES PATHOLOGIES TRAITÉES.

Dans notre analyse, le rituximab a été principalement utilisé chez des patients atteints d'un lymphome non-Hodgkinien, en particulier d'un LNH diffus à grandes cellules B qui dépasse la moitié des indications à 55% avec 29 malades.

Par ailleurs, 9% ou 5 malades étaient traités avec le rituximab pour une leucémie lymphoïde chronique. Enfin, 9% de notre population ou 5 malades ont reçu le rituximab pour une utilisation dite bénigne contrairement au lymphome non-Hodgkinien ou la LLC considérés comme des hémopathies malignes. Cette indication correspond à une maladie auto-immune qui est le purpura thrombocytopénique idiopathique.

2.3.2.2. PRONOSTIC :

Différents index sont utilisés pour évaluer le pronostic, il s'agit des combinaisons de facteurs pronostiques permettant d'établir un score dont le but est de prévoir l'évolution de l'hémopathie et donc de déterminer la meilleure stratégie thérapeutique qui sera proposée (64).

A) LNH:

| Score IPI | Effectif | Pourcentage |
|----------------------|----------|-------------|
| Faible | 7 | 24 |
| Intermédiaire faible | 7 | 24 |
| Intermédiaire élevé | 2 | 7 |
| Elevé | 13 | 45 |
| TOTAL | 29 | 100 |

TABLEAU 11:REPARTITION DES 29 PATIENTS ATTEINTS DU LYMPHOME DIFFUS A GRANDE CELLULE B EN FONCTION DE L'INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL DES LYMPHOMES AGRESSIFS (IPI).

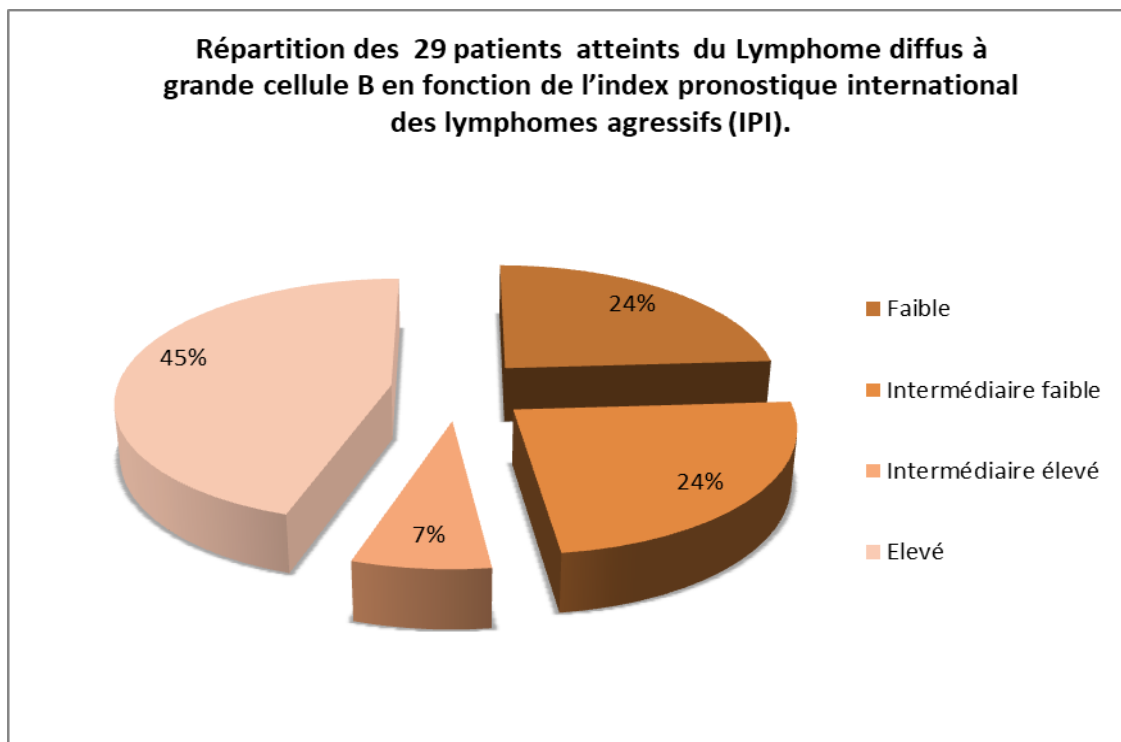


FIGURE 21:REPARTITION DES 29 PATIENTS ATTEINTS DU LYMPHOME DIFFUS A GRANDE CELLULE B EN FONCTION DE L'INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL DES LYMPHOMES AGRESSIFS (IPI).

En analysant le **tableau 11** et la **figure 21**, on remarque que pour le LNH GCB le risque élevé avec 3 à 5 facteurs de mauvais pronostic est majoritaire chez 45% des patients diagnostiqués où selon la littérature (**Grisselbrecht C, 2008**) 26% de ces derniers ont une survie globale à 5 ans , tandis que le risque faible et le risque intermédiaire faible qui sont

retrouvés tous les deux chez 24% de la population étudiée ,correspondent respectivement à un taux de survie globale à 5ans de 73% et 51% chez les sujets atteints (65).

| SCORE FLIPI | Effectif | Proportion des patients % |
|---------------|----------|---------------------------|
| Faible | 2 | 22 |
| intermédiaire | 1 | 11 |
| Elevé | 6 | 67 |
| Total | 9 | 100 |

TABLEAU 12 : REPARTITION DES 9 PATIENTS ATTEINTS DES LYMPHOMES DIFFUS A PETITES CELLULES B (LNH FOLLICULAIRE+ LNH MALT + LNP) EN FONCTION DE L'INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL DES LYMPHOMES FOLLICULAIRE(FIPI).

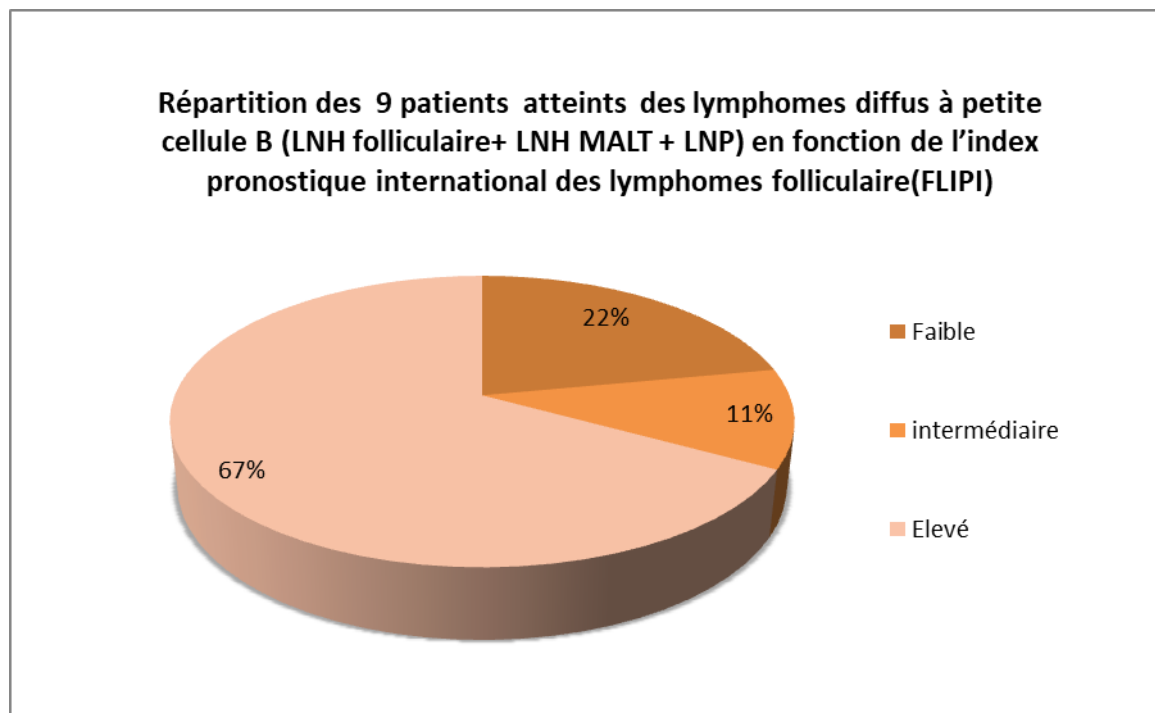


FIGURE 22:REPARTITION DES 9 PATIENTS ATTEINTS DES LYMPHOMES DIFFUS A PETITE CELLULE B (LNH FOLLICULAIRE+ LNH MALT + LNP) EN FONCTION DE L'INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL DES LYMPHOMES FOLLICULAIRES(FIPI).

Sur la base des données des 9 patients atteints d'un LDP et selon le FLIPI, il sort ce qui suit :

- le risque élevé avec 3 facteurs de mauvais pronostic est retrouvé chez la majorité des patients diagnostiqués d'un LDF soit 6 patients (67%) ce qui correspond à un taux de SG à 5 ans de 53%
- le risque faible avec ou sans facteur de risque est retrouvé chez 2 patients (22%) ce qui correspond à un taux de SG à 5 ans de 91%
- Le risque intermédiaire avec 2 facteurs de risque est retrouvé chez 1 patient (11%) ce qui correspond à un taux de SG à 5 ans de 78% **(49)**.

| Score MIPI | Effectif | Pourcentage des patients % |
|---------------|----------|----------------------------|
| Faible | 3 | 60 |
| Intermédiaire | 1 | 20 |
| Elevé | 1 | 20 |
| Total | 5 | 100 |

TABLEAU 13:REPARTITION DES 5 PATIENTS ATTEINTS DU LYMPHOME A CELLULE DU MANTEAU EN FONCTION DE L'INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL (MIPI).

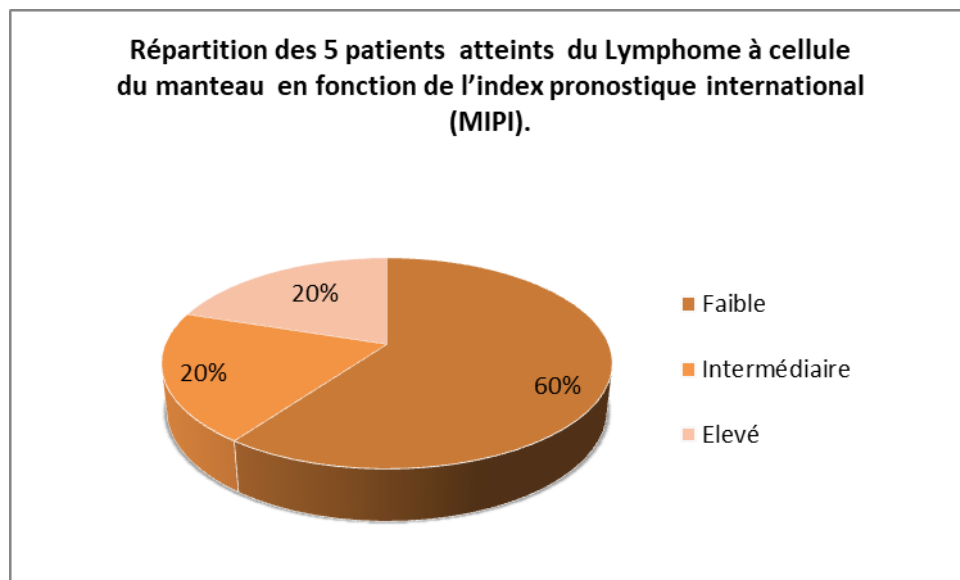


FIGURE 23:REPARTITION DES 5 PATIENTS ATTEINTS DU LYMPHOME A CELLULE DU MANTEAU EN FONCTION DE L'INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL (MIPI).

Sur la base des données des 5 patients atteints d'un LCM et selon le MIPI, il sort ce qui suit :

- le faible risque de décès est majoritaire chez 3 patients (60%) avec un taux de survie globale à 5 ans de 60%
- le risque intermédiaire est retrouvé chez 1 seul patient (20%) avec SG médiane de 51 mois
- le risque élevé est observé chez un seul patient (20%) avec SG médiane de 29 mois (66).

B) LLC :

| stade | Effectif | Proportion des patients % |
|-------|----------|---------------------------|
| A | 1 | 20 |
| B | 1 | 20 |
| C | 3 | 60 |
| Total | 5 | 100 |

TABLEAU 14:REPARTITION DES 5 PATIENTS ATTEINTS DE LA LLC EN FONCTION DU STADE DE LA MALADIE SELON LA CLASSIFICATION DE BINET.

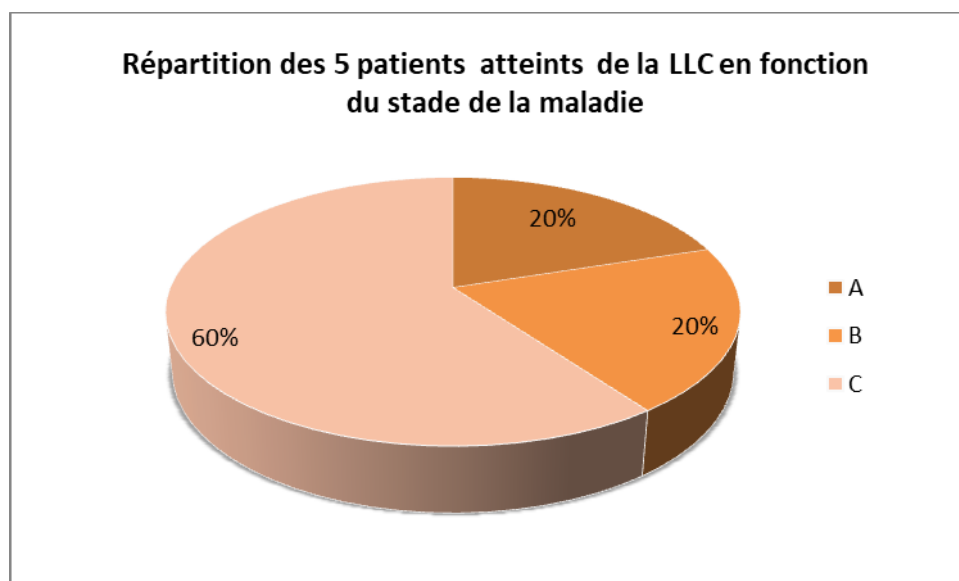


FIGURE 24:REPARTITION DES 5 PATIENTS ATTEINTS DE LA LLC EN FONCTION DU STADE DE LA MALADIE. (CLASSIFICATION DE BINET)

D'après le **tableau 14**, et parmi les 5 patients atteints d'une LLC on a :

- 3 patients diagnostiqués à un stade **C** caractérisé par un mauvais pronostic avec un pourcentage de 60% et dont la survie médiane est de 2 ans d'après **Binet J.L. et al, 1981**.
- 1 patient diagnostiqué à un stade **A** caractérisé par un bon pronostic avec un pourcentage de 20% et dont la survie médiane est supérieure à 10 ans.
- 1 patient diagnostiqué à un stade **B** caractérisé par un pronostic intermédiaire avec un pourcentage de 20% et dont la survie médiane est supérieure à 5 ans (**67**).

La plupart des malades souffrant de LLC ont un pronostic vital peu modifié par la maladie. La survie relative à 5 ans, tous stades confondus, est supérieure à 80 %. Globalement, selon les dernières estimations, la survie est de plus de 75 % à 5 ans et de plus de 60 % à 10 ans (**68**).

C) PTI:

Parmi les 53 patients de la série étudiée, 5 patients ont été diagnostiqués d'une hémopathie bénigne qui est le purpura thrombopénique idiopathique chronique.

Le pronostic du PTI chronique est lié au risque d'hémorragie sévère ou cette sévérité pourra être secondaire soit à la présence d'une maladie sous-jacente ou à un taux de plaquettes moins à 10000 / mm³ (**69**).

2.3.2.3. PROTOCOLE DE CHIMIOThERAPIE :

| Type de chimiothérapie | Effectif | Proportion des patients % |
|-----------------------------------|----------|---------------------------|
| RCOP/RCHOP/RminiCHOP/RDHAP | 41 | 80 |
| RFC/RB | 5 | 10 |
| R seul | 5 | 10 |
| TOTAL | 51 | 100 |

TABLEAU 15:REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU PROTOCOLE DE CHIMIOThERAPIE.

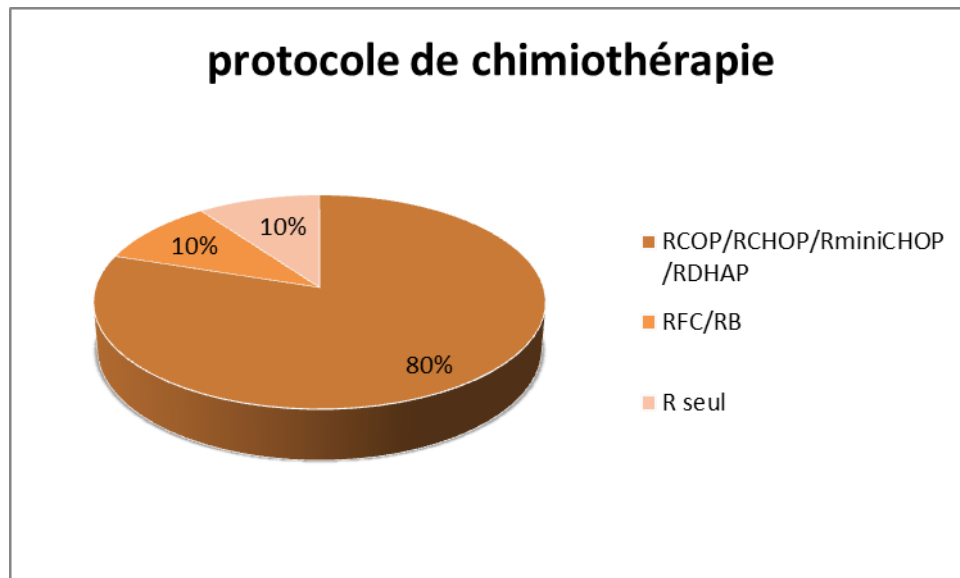


FIGURE 25 : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU PROTOCOLE DE CHIMIOThERAPIE.

Au cours de notre étude, 3 types de protocole de chimiothérapie ont été admis pour traiter séparément les 3 catégories des hémopathies diagnostiqués chez 53 malades, il s'agit de :

- Protocole RCOP/RCHOP/R mini CHOP/RDHAP : utilisé selon les recommandations internationales pour le traitement des LNH et diagnostiqués chez 41 patients soit 80%.
- Protocole RFC/R Benda : utilisé pour le traitement de la LLC diagnostiquée chez 5 malades soit 10%.
- Protocole d'immunothérapie (R seul) : utilisé pour le traitement en seconde ligne du PTI chez 5 malades soit 10%.
- 2 patients n'ont reçu aucun protocole car ils sont perdus de vue.

2.3.2.4. REPONSE AU TRAITEMENT :

| Résultat | Proportion des patients % |
|---------------------|---------------------------|
| RC | 16 |
| RCi | 23 |
| RP | 39 |
| Echec | 18 |
| En cours | 2 |
| Perdu de vue | 2 |
| TOTAL | 100 |

TABLEAU 16:REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT.

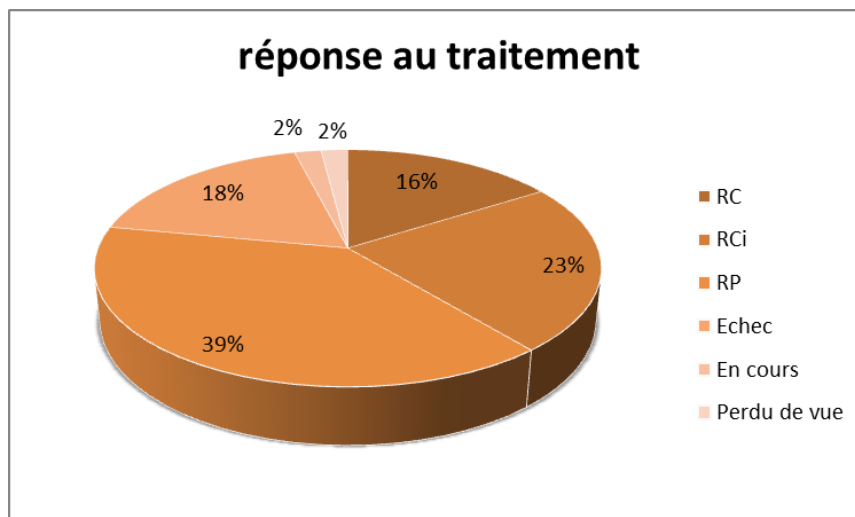


FIGURE 26:REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT.

L'analyse des différentes réponses des patients diagnostiqués d'un LNH ou d'une LLC au traitement, a montré ces résultats pertinents :

- une rémission objective globale RG de **78%** qui inclut la rémission complète à 16%, la rémission incomplète à 23% et la rémission partielle à 39 %.
- 18% des patients ont eu un échec au traitement.
- 2% des patients sont en cours de traitement.
- 2% des patients sont perdus de vue (**Figure 26, Tableau 16**).

L'analyse des différentes réponses des patients diagnostiqués d'un PTI chronique a révélé une réponse modérée ou transitoire dont le but est de faire parvenir le malade à la chirurgie ou la splénectomie dans des meilleures conditions (taux de plaquettes élevé).

Il y a une corrélation entre les résultats obtenus sur le plan pratique au cours de notre étude et les résultats obtenus à l'échelle internationale en effet, Le rituximab, un anticorps monoclonal qui a révolutionné le traitement des maladies hématologiques et les affections auto-immunes est devenu le médicament phare de ces maladies.

Plusieurs études randomisées qu'on a énumérées dans le chapitre précédent, ont clairement démontré que l'ajout du rituximab à la chimiothérapie a entraîné une amélioration du taux de réponse, de la survie sans progression et de la survie globale comparativement à l'utilisation de la chimiothérapie seule.

3. CONSOMMATION DU RITUXIMAB AU SEIN DU SERVICE D'HEMATOLOGIE DU CHU BLIDA PENDANT L'ANNEE 2020 :

Nous allons évaluer dans ce chapitre la consommation du rituximab pendant l'année 2020 au sein du service d'hématologie du CHU Blida.

3.1. MATERIEL ET METHODE :

Toutes les données relatives aux mouvements du rituximab entre la pharmacie centrale et le service d'hématologie du CHU Blida sur la période allant du 1^{er} janvier au 31 décembre 2020 ont été collectées et consignées dans un classeur Excel.

Ces données sont collectées au niveau de la pharmacie centrale à partir du support de gestion électronique : logiciel Inabex.

Ces données ont ensuite été discutées aboutissant à une conclusion.

3.2. RESULTAT ET DISCUSSION :

| Molécule | Valeur absolue (unité injectable) | Pourcentage (%) |
|-------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Rituximab 100 mg /10 ml | 891 | 56 |
| Rituximab 500 mg /50ml | 711 | 44 |
| Total | 1602 | 100 |

TABLEAU 17: CONSOMMATION GLOBALE DU RITUXIMAB EN UNITE AU SEIN DU SERVICE D'HEMATOLOGIE DURANT L'ANNEE 2020.

| Molécule | Consommation (dinar) | Pourcentage (%) |
|-------------------------|----------------------|-----------------|
| Rituximab 100 mg /10 ml | 30056254.47 | 8.64 |
| Rituximab 500 mg /50ml | 116187766.38 | 33.41 |
| Total des mdts | 347741047.13 | 100 |

TABLEAU 18: CONSOMMATION EN DINARS DU RITUXIMAB AU SEIN DU SERVICE D'HEMATOLOGIE DURANT L'ANNEE 2020.

D'après les résultats des **tableaux 17** et **18**, il ressort ce qui suit :

➤ Le service d'hématologie du CHU Blida durant l'année 2020 a consommé **711inj** du Rituximab 500 mg /50ml qui représente **33.41 %** de la consommation globale des médicaments en dinars algérien pendant l'année 2020 sachant que le cout d'acquisition du produit est de 163414.58 DA en TTC.

➤ Le service d'hématologie avait une consommation de **891inj** du Rituximab 100 mg /10 ml qui représente **8.64 %** de la consommation globale en médicaments pendant l'année 2020 sachant que le cout d'acquisition du produit est de **33733.17** DA en TTC.

Le rituximab tient la pole position du budget des médicaments dépensé par le service d'hématologie du CHU Blida pendant l'année 2020 avec un pourcentage qui a dépassé 41% donc presque la moitié de ce dernier. Ceci est expliqué par :

➤ la multitude de son utilisation au niveau du service due à la multitude de ses indications que ça soit en AMM dans les différents cancers qu'on a abordé

précédemment à savoir les LNH et la LLC et hors AMM dans les maladies auto-immunes hématologiques à savoir le PTI

- l'augmentation du nombre des patients traités par cette spécialité en raison de l'augmentation de la prévalence de ces pathologies.
- Le cout d'acquisition relativement élevé de cette spécialité car il s'agit d'un princeps et non pas d'un bio similaire ; c'est la seule spécialité sur le marché algérien.

CONCLUSION

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 aussi son efficacité dans une multitude d'indications telles que la leucémie lymphoïde chronique, des maladies auto-immunes mettant en jeu les lymphocytes B telles que la l'anémie hémolytique ou le purpura thrombocytopenique idiopathique (hors AMM actuellement).

Devant cette utilisation croissante, nous avons analysé les indications pour lesquelles il était prescrit au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida sur l'année 2020 ainsi que la population de patients ayant reçu l'anticorps monoclonal. En effet, en plus des indications reconnues par l'OMS à savoir les LNH et la LLC, en induction ou en entretien, nous avons constaté que le rituximab était également prescrit pour des pathologies n'ayant pas d'AMM mais dont plusieurs essais dans les études cliniques ont prouvé son efficacité pour la population adulte ; il s'agit du PTI.

Dans notre étude nous nous sommes intéressés aussi aux protocoles thérapeutiques appliqués aux patients atteints des différentes hémopathies suscitées ainsi qu'à l'évaluation de leur réponse au traitement.

La comparaison des résultats obtenus aux données internationales a démontré que L'ajout du rituximab à la chimiothérapie procure un bénéfice significatif en terme de :

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

En s'appuyant sur les résultats des études internationales élucidant l'apport thérapeutique du rituximb dans les pathologies malignes (LNH et LLC), il a été estimé que la survie globale a été augmentée de 20%. Dans certaines pathologies bénignes tel que le PTI, le rituximab est utilisé de façon désormais routinière. En effet, selon l'ANSM, au vu des

Conclusion

données d'efficacité et de tolérance disponibles, le rapport bénéfice/risque du rituximab (spécialité de référence et biosimilaires) est présumé favorable dans le traitement du PTI chez l'adulte et l'enfant.

Ce traitement doit tout de même être utilisé avec prudence compte tenu des effets secondaires potentiels (réactions cytokiniques plus ou moins sévères : fièvre et myalgies, bronchospasme, collapsus) qui doivent faire l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance.

La multitude des indications du rituximab a entraîné non seulement une augmentation de sa prescription mais aussi une nette croissance des dépenses liées à son utilisation. Dans le CHU de BLIDA, le rituximab représente plus de 40% des dépenses totales en médicaments au niveau du service d'hématologie avec environs 15 milliards de dinars dépensés en 2020 pour le rituximab seulement.

Malgré l'importance de l'impact budgétaire d'un traitement incluant le rituximab, ceci s'avère acceptable vu le rapport coût-efficacité, sachant que ce traitement retarde significativement les prochaines récurrences.

Dans les années futures, le nombre de prescriptions devraient continuer à augmenter notamment pour le traitement de maintenance. Des essais cliniques 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 du CHU de BLIDA dans le but de mieux définir la place du rituximab dans ces indications.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1. <https://www.carenity.com/infos-maladie/cancer/biotherapies-et-cancer-173>. [En ligne] consulte le 29/01/2020.
2. Bellier, Bertrand. *Biologie et Thérapeutique des Pathologies Immunitaires Pitié-Salpêtrière*. Paris France : s.n., UPMC CNRS UMR7087 .
3. Morgan AJ, Poland GA. Edward Jenner and the discovery of vaccination_ An appeal for the Edward Jenner Meusum. *Vaccine* : s.n.
4. J-L, Teillaud. Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux. *La Presse Médicale*. . 01/05/2009.
5. Scheen A, Moutschen M. Les anticorps monoclonaux en thérapeutique. s.l. : *Revue Médicale de Liège*, 2009. Consulté le 05/02/2020. .
6. Gilman, Joël G Hardman Lee E Limbird Perry B Molinoff Raymond W Ruddon Alfred Goodman *Les Bases Pharmacologiques de l'Utilisation des Médicaments*. s.l. : 9eme édition Mc Graw-Hill.
7. <https://www.ebiologie.fr/cours/s/275/les-cytokines> . [En ligne] consulté le 01/03/2020.
8. <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cytokines.html> . [En ligne] consulté le 01/03/2020.
9. <https://fr.slideshare.net/KheirEddineKERBOUA/lecture-4-cytokines> . [En ligne]
10. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/cytokines/facteurs-croissance-hematopoietiques>. [En ligne] consulté le 01/03/2020.
11. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/cancer-vaccines/?region=qc>. [En ligne] consulté le 02/03/2020.
12.) (SOCIETE CANADIENNE DU CANCER) WWW.CANCER.CA . [En ligne] consulté le 29/01/2020.
13. <https://www.cancer.ca/fr-ca/research-horizons/e/c/9/immunotherapy-promising-new-field-treatment>. [En ligne]
14. MME DELPIERRE Denis Maryll. thèse pour diplôme d'état de docteur en pharmacie « immunothérapie et cancer ». soutenues publiquement le 09/10/2015.
15. <https://www.cancer.ca/fr-ca/research-horizons/e/c/9/immunotherapy-promising-new-field-treatment/>. [En ligne]
16. <https://www.cancer.ca/fr-ca/research-horizons/e/c/9/immunotherapy-promising-new-field-treatment/>. [En ligne]
17. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mdicaments-acides-nucliques-protines/therapie-genique/>. [En ligne] consulté le 02/03/2020.
18. CARTRON G. *Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie* John Libbey Eurotext, Montrouge, 2007. Livre KAHN A. and GISSELBRECHT S. .

-
19. 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.
 20. Christophe Ferrand ,Marina Deschamps,Carole Henry ,Pierre Tiberghien n,Christophe Borg,Pierre-Simon Rohrlich .Protéine cd 20 tronquée , deltacd20 . EP2358751B1.European Patent Office .
 21. 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.
 22. 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 BiolChem* (1995) 270, 22632-22.
 23. Einfeld, D.A., Brown, J.P., Valentine, M.A., Clark, E.A., and Ledbetter, J.A. (1988). Molecular cloning of the human B cell CD20 receptor predicts a hydrophobic protein with multiple transmembrane domains. *EMBO J.* 7.
 24. Teeling, J.L., Mackus, W.J.M., Wiegman, L.J.J.M., van den Brakel, J.H.N., Beers, S.A., French, R.R.,
 25. Manshouri, T., Do, K., Wang, X., Giles, F.J., O'Brien, S.M., Saffer, H., Thomas, D., Jilani, L.,
 26. Deans, J.P. and Polyak, (2002). 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 Sequences.
 27. O'KEEFE T.L., WILLIAMS G.T., DAVIES S.L., NEUBERGER M.S. Mice carrying a CD20 gene disruption. *Immunogenetics* (1998) 48, 125-132.
 28. 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.
 29. 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 Ca²⁺ conductance found constitutively in B lymphocytes. *J Clin Oncol* (1993) 121, 1121-1132.
 30. THPdb : Base de données de thérapies peptidiques et protéiques approuvées par la FDA.
 31. MILSTEIN C. and KOHLER G. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* (1975) 256, 495-497.
 32. EUROPEAN MEDICINES AGENCY / RCP ou Résumé des caractéristiques du produit Mabthera laboratoire Roche .
 33. Smith, M.R. (2003). Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 22, 7359–7368.
 34. 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.
 35. Blasco, Hélène (2008). Facteurs pharmacocinétiques et variabilité de réponse aux médicaments utilisés dans le traitement des lymphomes. <http://thesesups-ups-tlse.fr/274/>.
 36. Harjunpää, A., Wiklund, T., Collan, J., Janes, R., Rosenberg, J., Lee, D., Grillo-López, A., and Meri, S.
 37. Beers, S.A., Chan, C.H.T., French, R.R., Cragg, M.S., and Glennie, M.J. (2010). CD20 as a target for.

-
38. Golay, J., Lazzari, M., Facchinetti, V., Bernasconi, S., Borleri, G., Barbui, T., Rambaldi, A., and Introna, M. (2001). CD20 levels determine the in vitro susceptibility to rituximab and complement of B cell chronic lymphocytic leukemia: further regulatio.
39. 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.
40. Aung, T., Chapuy, B., Vogel, D., Wenzel, D., Oppermann, M., Lahmann, M., Weinhage, T., Menck, K., Hupfeld, T., Koch, R., et al. (2011). Exosomal evasion of humoral immunotherapy in aggressive.
41. Résumé post – autorisation du CHMP de l’avis positif de Mabthera (II-162) du 31/01/2020.
42. EUROPEAN MEDICINES AGENCY / RCP ou Résumé des caractéristiques du produit Mabthera laboratoire Roche .
43. [En ligne] <https://www.doctissimo.fr/medicament-MABTHERA.htm>.
44. EUROPEAN MEDICINES AGENCY /AMM OF RIXATHON IN CE .
45. [En ligne] hycela <https://www.roche.com/products/product-details.htm?productId=8abc3f49-f39f-4c6e-93ae-235c95c7efc6>.
46. [En ligne] [https://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0#med](https://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0#med).
47. [En ligne] <http://www.santenews-dz.com/produits-pharmaceutiques-2018-nomenclature-nouvelle-version/>.
48. [En ligne] <file:///C:/Users/HMI/Downloads/Comprendre-les-lymphomes-non-hodgkiniens.pdf>.
49. SOLAL-CELIGNY P., ROY P., COLOMBAT P., WHITE J., et al. Follicular Lymphoma .
50. Lymphomes non hodgkiniens, maladie de Hodgkin, 3e édition 1 janv. 1997, par Ph. Solal-Céligny , N. Brousse , Ch. Fermé , Ch. Gisselbrecht , F. Reyes , B. Coiffier.
51. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma.
52. Rituximab plus chemotherapy in follicular and mantle cell lymphomas Wolfgang Hiddemann 1, Martin Dreyling, Michael Unterhalt.
53. 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.
54. CONCONI A., MARTINELLI G., THIEBLEMONT C., et al. Clinical activity of rituximab n extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* (2003).
55. GISSELBRECHT C. Les lymphomes non hodgkiniens. John Libbey Eurotext, montrouge, 2008.
56. 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).

-
57. 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).
58. 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.
59. 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, 2005.
60. Selon la société canadienne de leucémie et lymphomes : société de leucémie et de lymphomes de canada .
61. Selon la société française d'hématologie :(recommandations 2012 de la SFH pour le diagnostic le traitement et le suivi de la LLC) .
62. la revue medicale suisse : 2013 :9 :1870-4 S.BLASER, M.NAGY, J.STIRNEMANN .
63. La Presse Médicale : traitement du purpura thrombopénique auto-immun, Bertrand Godeau, Philippe Bierling, volume 37, issue 9, septembre 2008, page 1292-1298 .
64. InfoCancer .Le pronostic des lymphomes non hodgkiniens . Mise à jour le 05 Janvier 2018.Consulté le 02 AVRIL 2021 . [En ligne]
65. Gisselbrecht. Les lymphomes non hodgkiniens. *Hématologie* 2008. Edition John Libbey Eurotex.
66. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. —un nouvel indice pronostique (MIPI) pour les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau de stade avancé. *Blood*, 2008.
67. 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).
68. InfoCancer .Le pronostic de La leucémie lymphoïde chronique . Mise à jour le 14 Décembre 2018.Consulté le 02 AVRIL 2021 .
69. Jean-François VIALARD ,Traitement pu PTI chronique . Horizons-Hemato-Decembre-2012-volume 2 .
70. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman M, Green D, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* .
71. Sonet A, Bosly A. Traitement des lymphomes par rituximab. *Med Hyg (Geneve)* 2004.
72. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single fist-line therapy : Patients with follicular lymphoma with a low tumor burden : Clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001 .
73. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999 .
74. Hiddemann W, Dreyling MH, Forstpointer R, et al. Combined immunochemotherapy (R-CHOP) significantly improves time to treatment failure in first line therapy in follicular lymphoma : Results of a prospective randomized trial of the GLSG .

-
75. 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.
76. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005.
77. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah 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.
78. van Oers MHJ, van Glabbeke M, Teodorovic I, Rozewicz C, Klasa R, Marcus RE, et al. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab: Mabthera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma.
79. 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).
80. 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) .
81. 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.
82. 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.
83. 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).
84. FORSTPOINTER R., DREYLING M., REPP R., et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients.
85. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients relapsing or refractory aggressive lymphoma : A multicenter phase II study.
86. Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001.
87. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Phase III trial of rituximab-CHOP (R-CHOP) versus CHOP with a second randomization to maintenance rituximab (MR) or observation in patients 60 years of age or older with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) .
88. Valente N, Combs D, Ng C, et al. Pharmacokinetic comparison of two different dosing regimens of Rituxan® plus CHOP (R-CHOP) in ECOG/CALGB/SWOG (E4494) and GELA LNH-98 trials of older patients (pts) with diffuse large B-cell (DLBCL) lymphoma (Abst. 1498).

-
89. Sehn LH, Donaldson J, Chlanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP-Rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in British Columbia (BC) (Abst. 88). *Blood* 2003.
90. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003.
91. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004.
92. HAINSWORTH J.D., LITCHY S., BARTON J.H., et al. Single-agent rituximab as firstline 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* .
93. 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.
94. 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) .
95. 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).
96. 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) improves response rates and progression-free.
97. 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 .
98. Protocole national de diagnostic et de soins. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. HAS 2009.
99. 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) .
100. STASI R., STIPA E., FORTE V., MEO P. and AMADORI S. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* (2002).
101. 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) .
102. Analyse du bon usage du rituximab . *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières* .Volume 6, Issue 23, August 2010, Pages 22-28

ملخص:

يوجد حاليا أكثر من عشرة أنواع من الأجسام المضادة أحادية النسيلة المستخدمة في علاج ، العديد من الأمراض ومن بين هذه الأجسام المضادة أحادية النسيلة نجد ريتوكسيماب الذي يستخدم أكثر وأكثر في علاج أمراض الأورام الدموية وأكثر تحديدا لعلاج الأورام اللمفاوية.

وقد سمحت الدراسة المعمقة للخصائص الدوائية للريتوكسيماب، وآلية عملها، وموانعها، وكذلك تداخلاتها مع الأدوية الأخرى، للمتخصصين بتوسيع مجالات استخدامه.

يستخدم ريتوكسيماب لوحده او بإضافته للعديد من الادوية الأخرى في علاج الأورام اللمفاوية غير هودجكينية والكريات اللمفاوية المزمنة.... حيث اثبت فعاليته من حيث البقاء على قيد الحياة والحد من تطور المرض.

تبين الدراسات التي أجريت في الجزائر توافقا مع الدراسات الأجنبية، وتدل الى الحاجة إلى استعمال ريتوكسيماب، وهو ما يفسر الزيادة في تكلفته وذلك راجع لزيادة استهلاكها السنوي.

RESUME

Plus d'une dizaine d'anticorps monoclonaux sont actuellement indiqués dans de multiples pathologies. Parmi ces anticorps monoclonaux le rituximab qui est utilisé de plus en plus en oncohématologie et plus particulièrement pour le traitement des lymphomes.

L'étude approfondie des propriétés pharmacologiques du rituximab, de son mécanisme d'action, de ses contre-indications ainsi que ses interactions avec d'autres médicaments, a permis aux spécialistes d'élargir ses indications thérapeutiques.

Utilisé en monothérapie ou en association (poly chimiothérapie), pour le traitement des lymphomes non hodgkinien, les leucémies lymphoïdes chroniques ou le purpura thrombopénique idiopathique, le rituximab prouve son efficacité en termes de survie et de progression de la maladie.

Les études effectuées en Algérie, comparées aux études étrangères démontrent l'efficacité du rituximab, d'où l'importance de son utilisation en mono ou en poly chimiothérapie, ce qui explique l'augmentation de son cout relatif à l'augmentation de sa consommation annuelle.

ABSTRACT:

More than a dozen monoclonal antibodies are currently indicated in multiple pathologies, among these monoclonal antibodies rituximab which is used more and more in onco-hematology and more specifically for the treatment of lymphomas.

The study of the pharmacological properties of rituximab, its mechanism of action, its contraindications and its interactions with other medicines, has allowed specialists to expand its therapeutic indications.

Used in monotherapy or combination (polychemotherapie), for the treatment of non-Hodgkin lymphomas, chronic lymphoid leucemias or idiopathic thrombopenic purpura, rituximab proves its effectiveness in terms of survival and disease progression.

The Studies carried out in Algeria, compared to foreign studies, demonstrate the effectiveness of rituximab, hence the importance of its use in mono or poly chemotherapy, which explains the increase in its cost related to the increase in its annual consumption.