

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2020

THESE 2020/TOU3/2059

**UTILISATION DU RITUXIMAB DANS LE
TRAITEMENT DE PATHOLOGIES AUTO-
IMMUNES RENALES : ETUDE D'EFFICACITE
COMPARATIVE EN PRATIQUE COURANTE
ENTRE PRINCEPS ET BIOSIMILAIRE**

T H E S E

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Par Monsieur PLANA Pierre
Pour obtenir le titre de Docteur en Pharmacie
D.E.S Pharmacie Hospitalière et des Collectivités

Date de soutenance : Vendredi 9 Octobre 2020

Directeur de thèse : Dr PUISSET Florent

JURY

Président : Pr GANDIA, Peggy
1er assesseur : Dr PUISSET, Florent
2ème assesseur : Dr HUART, Antoine
3ème assesseur : Dr DUHALDE, Véronique
4ème assesseur : Dr BREUKER, Cyril



PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 2 mars 2020

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
Mme MULLER-STAUTMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme ROUHL.	Pharmacie Clinique
------------	--------------------

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



ORDRE NATIONAL
DES PHARMACIENS

A notre Président du jury,

Madame le Professeur Peggy Gandia,
Professeur des Universités

*Vous me faites l'honneur de présider ce travail et je vous en remercie.
Merci pour la qualité de vos enseignements et votre présence aux côtés des étudiants en pharmacie.*

A notre Jury de thèse,

A Monsieur le Docteur Cyril Breuker,
Maitre de conférences des Universités

A Madame le Docteur Véronique Duhalde
Merci pour votre investissement au profit des internes en pharmacie, la rigueur et l'excellence que vous nous transmettez avec pédagogie. Merci également pour votre confiance lorsque j'étais représentant des internes du pool de garde, dans une période des moins évidentes.

A Monsieur le Docteur Antoine Huart
Merci d'avoir accepté de juger ce travail, vous êtes à l'origine du projet, j'espère vous apporter quelques éléments de bonne utilité dans votre pratique.

Merci à tous de me faire l'honneur de siéger dans ce jury. Je me suis adressé à vous pour vos compétences à juger ce travail.

A mon Directeur de thèse,

A Monsieur le Docteur Florent Puisset,
Maitre de conférences des Universités
Merci d'avoir dirigé ce travail avec bienveillance et pédagogie. Merci de m'avoir guidé pendant toutes mes études de Pharmacie et m'avoir transmis de nombreux enseignements. Florent, merci pour ton exemplarité.

A Madame le Docteur Isabelle Labadens,
Nous excusons votre impossibilité de faire partie de ce jury. Merci de m'avoir accueilli dans votre service lorsque j'étais externe en pharmacie, j'espère, quelques années plus tard, que ce travail apportera quelques éléments constructifs pour votre pratique.

A Madame le Docteur Sylvie Saivin,
Merci pour votre aide et vos éclairages dans le recueil des données biologiques.

A mes différents maîtres qui m'ont accompagné depuis le début de ma formation.
A l'ensemble de mes enseignants à la faculté de Pharmacie de Toulouse.
Puisse ma formation être au service des patients et de leur bonne prise en charge.

Au Dr Gineste, Au Dr Marvillet, Au Dr Marlaas et leurs équipes pour mon premier semestre Aveyronnais au CH de Rodez, merci de m'avoir initié au métier.
Merci au Dr Cyrus-Legrès de m'avoir initié aux sciences de la stérilisation.

Au Dr Niel et au Dr Sidikou et leurs équipes pour mon second semestre Corrèzien au CH d'Ussel : merci pour cette formidable expérience.

Au Dr Maillan et son équipe pour mon semestre au CHU de Limoges : merci de m'avoir initié à la pharmacotechnie et plus particulièrement à la production des chimiothérapies.

Au Dr Eyvrard et au Dr Sorli et leurs équipes pour mon premier semestre en tant qu'interne au CHU de Toulouse : merci pour votre bienveillance et l'étendue de vos enseignements.

Au Pr Cestac, au Dr Mc Cambridge, au Dr Pages, au Dr Jullien et au Dr Berard pour ce semestre en Gériatrie au CHU de Toulouse : merci pour vos enseignements et ce semestre enrichissant. Merci à toi Arnaud de m'avoir épaulé lors de mes différents projets universitaires, merci pour tes conseils toujours avisés et lucides.

Au Dr Puisset, au Dr Perriat, au Dr Paludetto, au Dr Combis et vos équipes pour ce semestre à l'Oncopôle de Toulouse : merci pour vos enseignements.

Au Dr Pecani : merci pour tes enseignements pointus, la rigueur que tu m'as transmise, l'attention que tu portes à tes internes, la confiance que tu leur donnes en leur confiant des projets importants. Ce semestre de sept mois à la gestion des approvisionnements en produits de santé du CHU de Toulouse marqué par la crise sanitaire que nous avons traversé restera remarquable, j'espère avoir été à la hauteur.
Merci également aux Drs Ferrand et Labat.

Au Dr Gardes et Au Dr Hauviller : merci de m'avoir intégré à l'équipe pour ce dernier semestre de mon internat.

Laurent, merci pour la qualité de tes enseignements et ta pédagogie.

Merci de la confiance que tu m'as accordée en me proposant d'être ton assistant. J'espère être digne de la confiance que tu me portes.

Merci à l'ensemble de l'équipe de l'UCS pour m'avoir accompagné pendant mon dernier semestre.

A tous les Pharmaciens, Médecins, Cadres de santé, Préparatrices et Préparateurs en pharmacie, Infirmières, Infirmiers, Logisticiennes, Logisticiens, Secrétaires, Agents que j'ai rencontré lors de mon parcours d'interne.

Au Colonel Lacombe, au Colonel Alazard, au Commandant Feral, médecins et pharmaciens de SDIS, merci pour tout ce que vous m'avez appris et les très riches expériences que vous m'avez permis de vivre.

A mes parents, pour votre soutien constant et votre amour inconditionnel. Pour les valeurs que vous m'avez transmises. Pour m'avoir permis d'arriver jusqu'ici. Permettez-moi de vous remercier pour tout.

A ma sœur Sophie, pour tous ces moments partagés, pour avoir été toujours là.

A mon cher beau-frère Christophe, pour tous ces rires partagés, merci.

A toi, Robin, du haut de tes deux ans aujourd'hui, tu rends heureux les générations qui te précèdent, nous ferons tout pour que tu le sois, nous reparlerons peut-être de ces lignes quand tu seras en âge de les lire.

A Victor, mon ami d'enfance, toujours là, sans failles, merci. A tes parents Claudine et Pascal, merci pour tout votre soutien et ces moments partagés.

A Romain, mon compagnon de route depuis les bancs de la première année, pour nos discussions ayant pour objet de refaire le monde, ça y est, nous y sommes, arrivés à bon port.

A Jean, mon ami, joueur de pelote basque et grimpeur hors-pair. Nous avons parcouru beaucoup de chemin depuis ce concours, je te dois beaucoup. J'espère et je crois dur comme fer que tes projets se concrétiseront.

A Vincent, merci pour ton amitié sans faille et toutes ces valeurs que nous partageons.

A Pierre, cher Pierre, mon ami Toulousain, je fais le choix de te dire simplement merci tant décrire cette amitié n'est pas chose aisée. A nos virées, à nos repas, à tes talents de cuisinier hors-pair. Je sais que tout ira bien pour toi. A ta passion pour le golf.

A François, pour ton sens des responsabilités tout autant affûté et pointu que ton sens de l'amitié, merci. A ta passion pour le golf également.

A Clément, pour ton hospitalité et ta décontraction, merci de ton amitié.

A Iason, pour cette deutsch-französische Freundschaft, merci l'aéronautique.

A Simon, pour clore la boucle de cette éminente équipe Toulousaine, te voir est toujours un plaisir, merci pour l'accueil au pays basque.

A Lenaïc et Hakim, les voisins de dentaire mais néanmoins amis, futurs membres de l'Académie Française.

A Mouaffak, pour nos sessions révisions qui ont porté leurs fruits.

A Dan, pour la constance de ton amitié, merci pour ton accueil aux Antilles.

A vous, François et Arnaud, les Aveyronnais, pour ces voyages corses et Baltes.

A toi Bastien, pour cette belle amitié.

A toi Mathieu, le plus brillant d'entre nous.

A toi Bertrand, pour ton goût et tes connaissances de fin gastronome.

A tous mes co-internes. Merci.

Aux internes du CH de Rodez avec qui j'ai partagé mon premier semestre, souvenir mémorable. Notamment à Blandine, pour ta patience et ta bienveillance.

A Alice, Lucia, Manon, pour votre amitié et votre bonne humeur.

A Mathilde, la locale de l'étape, à Damien, pour ton amitié et tes savoirs-faires multiples. Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite Mathilde et toi.

A Hugo, pour ton sens de l'humour et ton maniement des outils de menuiserie.

A Pierre, pour ta fine connaissance des peintures rupestres, que je partage avec toi.

A Martin et Justine, pour votre amitié.

A Nicolas, à Delphine, Balkis pour votre gentillesse. A Aenora et Sébastien, je pense à vous.

A mes colocataires Limougeauds, merci.

A mes colocataires toulousains : merci, tout particulièrement de votre soutien dans l'aboutissement de cette thèse. Marie, Blandine, Clémence, Luna, Victor, Alexandre, Maxime, Martin, Aris : merci !

A tous les autres.

A la Provence de mon enfance, au Toulouse de ma naissance.

Au sport, aux voyages, à l'océan et à la montagne.

A l'art. Aux arts.

A la nature et à la vie.

“En politique comme en pharmacie, il faut toujours agiter la solution avant de s'en servir.”
Anonyme.

A mes quatre grands-parents, Vicente, Osmin, Josefina et Yvonne.

A mon oncle, Gérard.

Ce travail vous est dédié.

Table des matières

PARTIE 1 RITUXIMAB ET MALADIES AUTO-IMMUNES	18
Le Rituximab : Anticorps anti-CD20.....	18
Indications et utilisations dans et hors champ de l'AMM et RTU	22
Focus sur les vascularites	23
Epidémiologie.....	23
Classification avec positionnement des vascularites à ANCA	23
Diagnostic des vascularites à ANCA.....	30
Physiopathologie des vascularites à ANCA.....	31
Mécanismes à l'origine des ANCA	31
Rôle pathogène des ANCA.....	31
Rôle des granulomes au cours de la granulomatose avec polyangéite	32
Rôle de la protéinase 3 au cours de la granulomatose avec polyangéite	32
Cas particulier de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.....	33
Rôle des maladies infectieuses et de la consommation de drogues.....	33
Dépistage des ANCA.....	34
Traitement des vascularites à ANCA	35
Corticothérapie.....	35
Cyclophosphamide	35
Rituximab.....	36
Methotrexate	36
Bilan	36
Focus sur le syndrome hyper IgG4	38
Epidémiologie.....	38
Physiopathologie	38
Traitement.....	39
Focus sur le syndrome néphrotique à lésion glomérulaires minimales.....	40
Epidémiologie.....	40
Diagnostic	40
Physiopathologie	40
Traitement.....	40
Focus sur les glomérulonéphrites extramembraneuses	42
Epidémiologie.....	42
Diagnostic	42

Physiopathologie	42
Traitement.....	42
PARTIE 2 GENERALITES SUR LES BIOSIMILAIRES	44
Contexte	44
Définitions	46
Règlementation des médicaments biosimilaires au sein de l'Union Européenne transposable au droit Français.....	47
Contexte règlementaire	47
Autorisation de mise sur le marché des médicaments biosimilaires.....	50
Comparabilité clinique	52
Utilisation : référentiels et promotion	54
Pharmacovigilance	55
Partie 3 ETUDE.....	57
INTRODUCTION	57
PATIENTS ET METHODE.....	59
Schéma de l'étude.....	59
Patients.....	59
TRAITEMENTS ET SUIVI.....	61
CRITERES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE	62
Critère principal :	62
Critères secondaires :	63
ANALYSES STATISTIQUES.....	63
RESULTATS.....	64
Patients.....	64
Efficacité	66
Critères principaux: progression biologiques (positivité des LB CD19+).....	66
Critères secondaires	68
DISCUSSION	70

Liste des figures

Figure 1 mécanismes d'action du Rituximab A. Bosly / Réanimation 15 (2006) 270 – 277	18
Figure 2 Mécanismes et rôles des lymphocytes B1 au cours de la réponse immunitaire.médecine/sciences 2014 ; 30 : 874-81	19
Figure 3 Mécanismes et rôles des lymphocytes B2 au cours de la réponse immunitaire.médecine/sciences 2014 ; 30 : 874-81	19
Figure 4 Mécanismes et rôles des lymphocytes B régulateurs au cours de la réponse immunitaire.médecine/sciences 2014 ; 30 : 874-81	20
Figure 5 Disparition de la population CD19+ – CD5+ du sang périphérique après traitement au rituximab chez un patient avec lymphome du manteau.	21
Figure 6 Topographie des atteintes vasculaires de l'artérite : revue du praticien 2008 : classification des vascularites systémiques	24
Figure 7 Présence d'une fragmentation de la limitante élastique interne et de cellules géantes multinuclées : la revue du praticien 2008 : classification des vascularites systémiques	25
Figure 8 Artériographie hépatique montrant sténoses : la revue du praticien 2008 : classification des vascularites systémiques.....	25
Figure 9 Echocardiographie démontrant des anévrismes de l'artère coronaire gauche chez un patient atteint de la maladie de Kawasaki. Rev Med Suisse 2018; volume 14. 384-389 Maladie de Kawasaki : mise à jour	26
Figure 10 TDM thoracique en coupes axiales: dilatation des bronches, condensation rétractile du segment apical du lobe moyen et de la lingula, et nodule centimétrique angio-centré Granulomatose avec polyangéite du sujet âgé: à propos de deux cas et revue de la littérature 2015.....	27
Figure 11 Radiographie de thorax (A) et CT-scan (Computed Tomography) (B) d'un patient atteint de granulomatose éosinophilique avec polyangéite Rev Med Suisse 2016; volume 12. 1958-1965	28
Figure 12 Fréquence (%) et spécificité des ANCA au cours des vascularites nécrosantes systémiques ou limitées au rein (La Revue du Praticien 2008 : manifestations rénales au cours des vascularites systémiques).....	30
Figure 13 recrutement patients selon critères d'inclusion et d'exclusion	60
Figure 14 courbes de survie sans progression biologique selon le type de rituximab.....	67
Figure 15 durées de survie sans re-traitement pour progression selon le type de rituximab.....	69

Liste des tableaux

Tableau 1 Données requises pour l'évaluation d'un produit générique et d'un produit biosimilaire..	47
Tableau 2 description des schémas posologiques	64
Tableau 3 caractéristiques générales patients et marqueurs	65
Tableau 4 Progression biologique selon le type de rituximab	66
Tableau 5 délais de re-traitement pour progression selon le type de rituximab.....	68

PARTIE 1 RITUXIMAB ET MALADIES AUTO-IMMUNES

Le Rituximab : Anticorps anti-CD20

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre l'antigène CD 20. Il est composé d'une région variable d'origine murine (Fab), avec des fragments constants d'une chaîne lourde IgG humaines associé à une chaîne légère kappa. Le CD20 est une protéine hydrophobe transmembranaire, exprimée à la surface des lymphocytes B (LB) immatures et matures. Il n'est pas retrouvé sous forme libre dans le plasma. Le rituximab élimine les lymphocytes B par trois mécanismes : l'apoptose, la cytotoxicité cellulaire anticorps médiée (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity : ADCC) et la cytotoxicité médiée par le complément (Complement Dependant Cytotoxicity : CDC) comme illustré figure 1 (1).

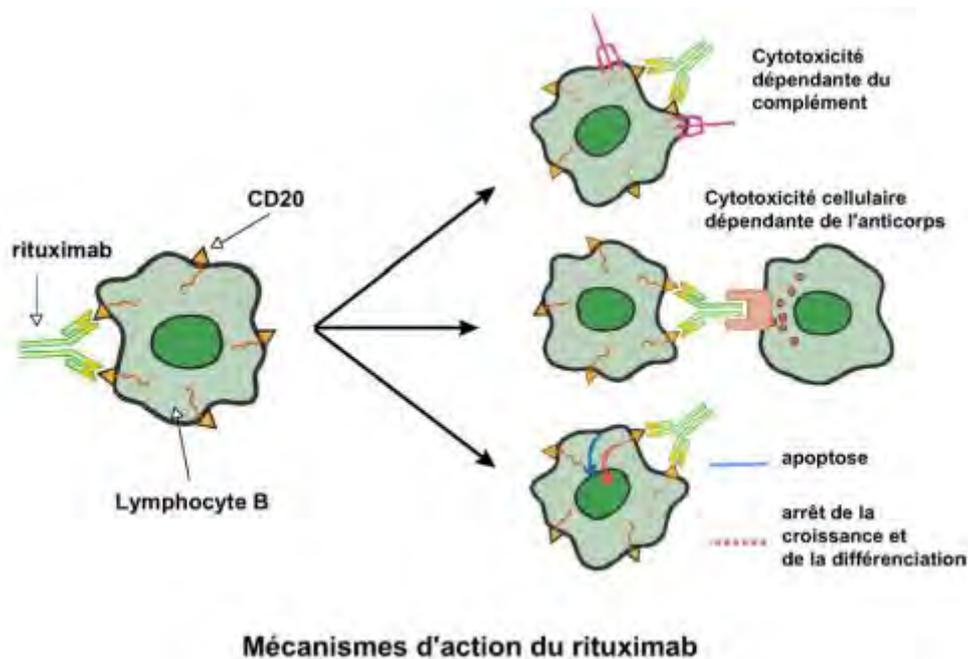


Figure 1 mécanismes d'action du Rituximab A. Bosly / Réanimation 15 (2006) 270 – 277

Le rôle central des LB (LB : lymphocytes B) dans la physiologie de la réponse immunitaire est depuis longtemps établi. La fonction la plus connue du LB est la production d'anticorps, cependant ces cellules ont un rôle encore plus complexe et polyvalent dans le processus inflammatoire. Les LB, par le biais de la synthèse de cytokines et de la présentation d'antigène, ont un rôle dans la sélection, l'activation et la migration des autres cellules immunitaires comme illustré dans les figures 2, 3 et 4.

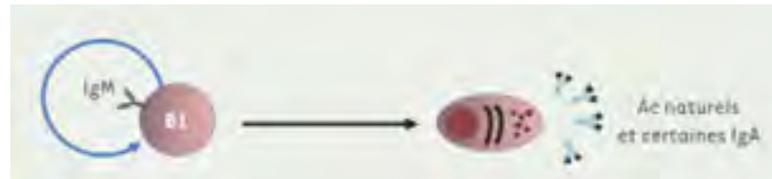


Figure 2 Mécanismes et rôles des lymphocytes B1 au cours de la réponse immunitaire. *médecine/sciences* 2014 ; 30 : 874-81

Dans la figure 2, les caractéristiques fonctionnelles des lymphocytes B1 sont illustrées : ces caractéristiques les rendent proches de l'immunité innée. Leur développement a lieu durant la vie fœtale et post-natale, puis maintien par autorenouvellement. Ils sont localisés dans les cavités péritonéale et pleurale ainsi que dans la lamina propria de l'intestin. Les lymphocytes B1 produisent des immunoglobulines naturelles rapidement disponibles (type IgA). La diversité du répertoire anticorps produit est limitée. Généralement, ils ne deviennent pas des lymphocytes « mémoire ». D'un point de vue fonctionnel, ils assurent une protection précoce et rapide contre les infections virales et bactériennes. Leurs marqueurs membranaires sont CD27 (CD : Cluster de Différenciation), CD5, IgM (Ig : immunoglobuline), IgF ou CD20, CD27, CD45, CD70.

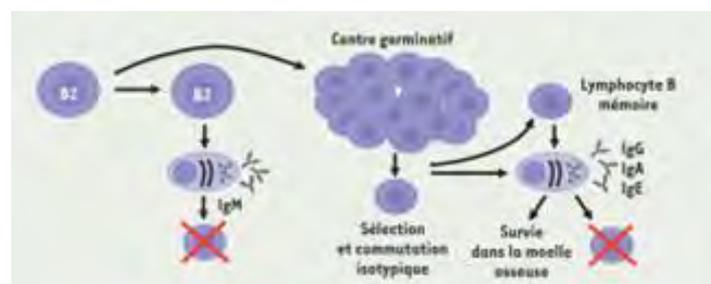


Figure 3 Mécanismes et rôles des lymphocytes B2 au cours de la réponse immunitaire. *médecine/sciences* 2014 ; 30 : 874-81

Dans la figure 3, les caractéristiques fonctionnelles des lymphocytes B2 sont illustrées : ils sont les prototypes de l'immunité adaptative, souvent au repos avant la rencontre avec l'antigène. Ils peuplent les organes lymphoïdes secondaires et les muqueuses. Leur fonction principale est la production d'Ig dépendante d'une interaction avec les lymphocytes T dans les centres germinatifs permettant l'hypermutation somatique et les commutations de classe des anticorps (IgG, IgA et IgE). Ils possèdent en outre une capacité à produire une grande diversité du répertoire et de maturation d'affinité des Ig. Ils ont la possibilité de devenir des lymphocytes dits « mémoire ». Leurs marqueurs membranaires sont : CD27, CD5, CD20, IgM, IgD.

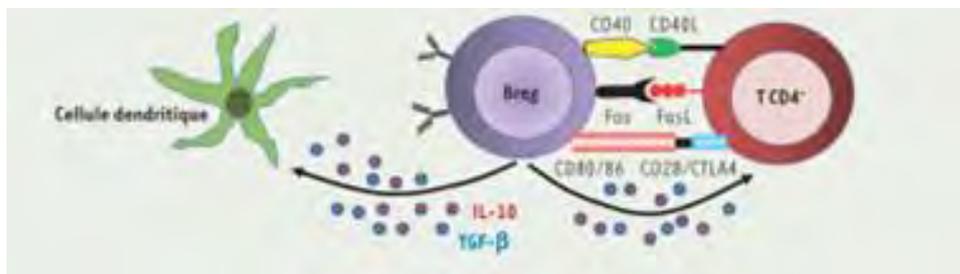


Figure 4 Mécanismes et rôles des lymphocytes B régulateurs au cours de la réponse immunitaire. *médecine/sciences* 2014 ; 30 : 874-81

Dans la figure 4 sont présentés les lymphocytes B régulateurs, il n'y a pas de consensus quant à leur fonction, cependant ils semblent être en charge d'atténuer l'effet de l'inflammation dans de nombreuses pathologies auto-immunes, ils ont aussi un rôle dans l'immunité anti-tumorale et antiparasitaire. Ils peuvent provenir des lymphocytes B1 ou B2. Concernant leurs marqueurs membranaires, de nombreux phénotypes contradictoires ont été décrits.

Le CD20 est une protéine de type cluster de différenciation spécifiquement présente à la surface des lymphocytes B. Il est présent depuis le stade de lymphocyte pré-B jusqu'au stade mature, mais absent des cellules souches et disparaît avant la différenciation en plasmocyte. Le CD20 joue un rôle dans la maturation du lymphocyte B.

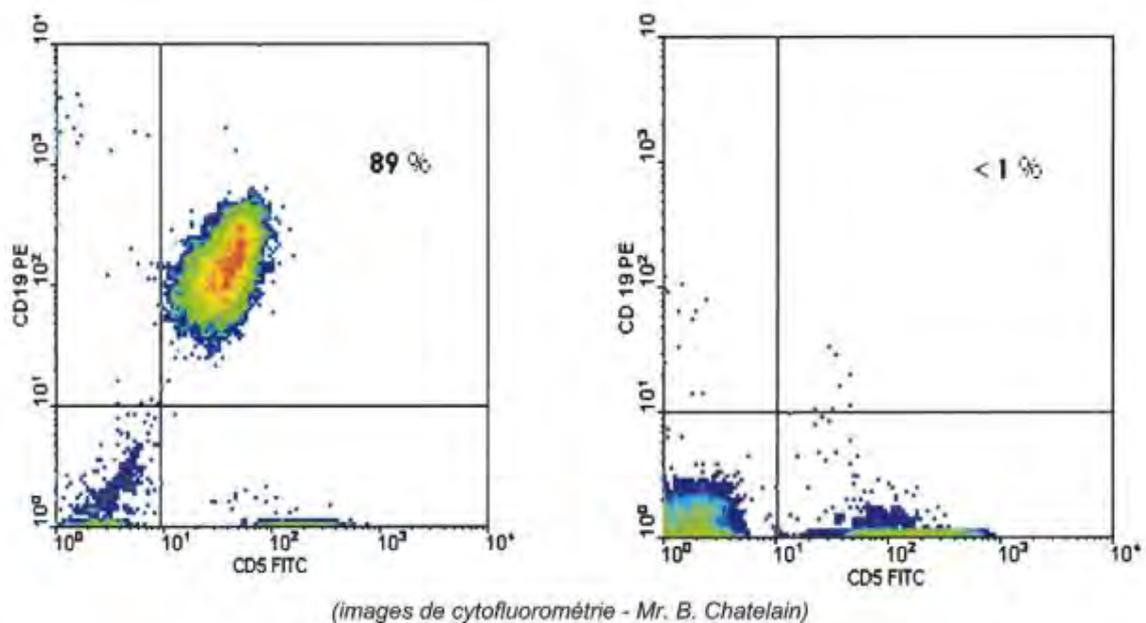


Figure 5 Disparition de la population CD19+ – CD5+ du sang périphérique après traitement au rituximab chez un patient avec lymphome du manteau.

La figure 5 illustre grâce à la technique de cytométrie en flux (technologie qui permet la mesure simultanément plusieurs caractéristiques physiques d'une population cellulaire) la disparition des populations cellulaires ayant à leur surface le CD19 et le CD5 chez des patients atteints de lymphomes du manteau après traitement au rituximab. Comme expliqué dans la figure 2, les lymphocytes B1 présentent naturellement à leur surface les CD20 et CD5, en raison du « masquage » des CD19 par le rituximab, le CD19, co-récepteur du CD20 est utilisé pour mesurer en pratique de routine les populations lymphocytaires après traitement par Rituximab. On peut observer que 89% de la population cellulaire mesurée avant traitement présentait les marqueurs CD19 et CD5 contre moins de 1% après traitement, cela signifie que la population lymphocytaire présentant à leur surface les CD19 et CD5 a été neutralisée, signant l'efficacité du rituximab.

Indications et utilisations dans et hors champ de l'AMM et RTU

Initialement, le Rituximab a été développé pour traiter les lymphomes non Hodgkiniens de stade avancé ou récidivants alors qu'une escalade thérapeutique agressive était souvent nécessaire. Le Rituximab a été une des premières thérapeutiques spécifiquement ciblées contre la tumeur ayant eu des effets prometteurs. Il fait maintenant partie de l'arsenal thérapeutique de première intention dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte(2).

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue pour les lymphomes non hodgkiniens, la leucémie lymphoïde chronique, mais aussi dans les maladies auto-immunes tels que la polyarthrite rhumatoïde(3) et plus récemment dans la granulomatose avec polyangéite, la polyangéite microscopique et le pemphigus vulgaris. Elle ne concerne que des pathologies de l'adulte.

Il existe à l'heure actuelle et depuis le 30/07/2018 une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) indiquée dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) sévère, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, Immunoglobulines polyvalentes) (4)

Il est largement utilisé hors AMM dans de nombreuses maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique(3), purpura thrombopénique idiopathique), mais aussi dans certaines maladies rénales immunologiques hors granulomatose avec polyangéite (GPA anciennement appelée maladie de Wegener) et polyangéites microscopiques (glomérulonéphrite extra-membraneuse, syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, Hyalinose segmentaire et focale), dans la greffe rénale ou encore de le syndrome néphrotique idiopathique (SNI).

Focus sur les vascularites

Epidémiologie

Les VNS (vascularites nécrosantes systémiques) sont des maladies rares. Les taux d'incidence annuelle varient entre 1 et 65 cas/an/million d'habitants selon la vascularite : incidence et prévalence de la PAN (périartérite noueuse) de 7–63 cas/an/million et 31 cas/million d'habitants, respectivement ; de la GPA (Granulomatose avec polyangéite anciennement nommée maladie ou syndrome de Wegener) de 2–12 cas/an/million d'habitants et 24–218 cas/million d'habitants, respectivement ; de la GEPA (Granulomatose éosinophilique avec polyangéite anciennement nommée maladie ou syndrome de Churg-Strauss) de 0,9-4 cas/an/million d'habitants et 7,3-18 cas/million d'habitants, respectivement ; et de la PAM (Polyangéite microscopique individualisée de la PAN par Wohlwill puis redéfinie par Davson) de 16 cas/an/million d'habitants et 25-184 cas/million d'habitants, respectivement.

Elles peuvent toucher des sujets de tous les âges, avec une prédominance entre 40 et 60 ans, sans prédominance sexuelle. Cependant, les patients atteints de PAM ont en moyenne 10 ans de plus que les patients atteints de GPA au moment du diagnostic (5).

Classification avec positionnement des vascularites à ANCA

Les (VNS) sont un groupe hétérogène de maladies qui sont toutes caractérisées par une inflammation des vaisseaux sanguins artériels et/ou capillaires et/ou veineux conduisant à une altération de la paroi vasculaire dans son ensemble, endothélium, média et adventice, avec nécrose fibrinoïde. La sténose ou l'occlusion de la lumière vasculaire par une thrombose ou une prolifération intimale est la résultante de l'atteinte endothéliale, à l'origine des manifestations cliniques.

La plupart des classifications sont fondées sur des critères cliniques et histologiques. En 1990, l'American College of Rheumatology (ACR) a établi des critères de classification des principales vascularites systémiques fondée sur des critères cliniques, biologiques et histologiques, utiles pour une homogénéisation des patients lors d'études cliniques, mais ils ne sont toutefois pas être utilisés comme des critères diagnostiques.

En 1994, la Nomenclature de Chapel Hill a proposé une définition des vascularites mettant en

perspective les critères histologiques et les mécanismes pathogéniques en tenant notamment compte du type et du calibre des vaisseaux atteints et des caractéristiques histologiques de l'atteinte vasculaire. Cette nomenclature a été révisée en 2012 et a donné lieu à un nouveau texte permettant d'ajouter de nouvelles vascularites dans la classification et de mieux préciser les définitions respectives de chacune des vascularites.

On distingue ainsi selon la prédominance de l'atteinte :

- Les vascularites des vaisseaux de gros calibre (aorte et ses branches de division), incluant l'artérite de Takayasu et l'artérite à cellules géantes (anciennement maladie de Horton). L'artérite de Takayasu est la plus fréquente des artériopathies inflammatoires du sujet jeune. C'est une aorto-artérite non spécifique touchant l'aorte, les artères qui en naissent et les artères pulmonaires. L'atteinte de la crosse aortique est responsable de la rétinopathie ischémique, des complications neurologiques et de l'atteinte axillo-sous-clavière, qui est classiquement à l'origine de l'abolition des pouls aux membres supérieurs. L'atteinte de l'aorte thoracoabdominale se traduit, le plus souvent, par une hypertension artérielle réno-vasculaire par sténose uni- ou bilatérale des artères rénales. Cette vascularite n'est pas nécrosante, et la paroi vasculaire est le siège de cellules géantes. Elle est classée en formes distinctes selon la topographie des atteintes vasculaires, comme l'illustre la figure 5.

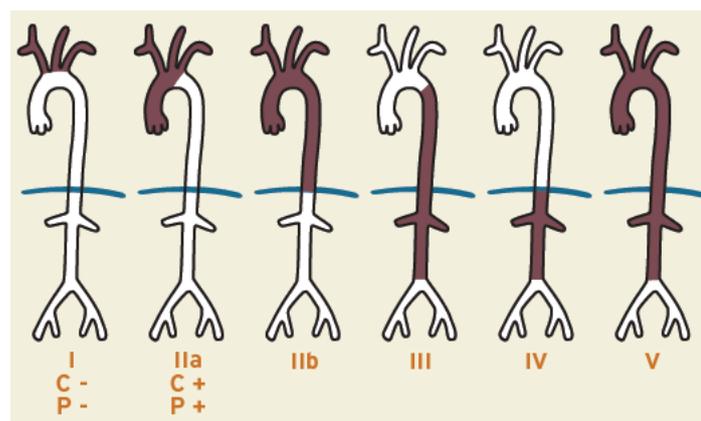


Figure 6 Topographie des atteintes vasculaires de l'artérite : revue du praticien 2008 : classification des vascularites systémiques

La maladie de Horton est particulière par sa topographie, atteint préférentiellement les artères de gros et moyen calibres, principalement du territoire céphalique. Elle peut être plus diffuse. Histologiquement, l'atteinte vasculaire intéresse les 3 tuniques, avec un infiltrat

inflammatoire essentiellement mononuclé, une destruction de la limitante élastique interne avec des macrophages et des cellules géantes à son contact. On constate un épaissement intimal constitué d'une prolifération fibroblastique qui conduit à l'obstruction de la lumière vasculaire comme illustré dans la figure 6. La maladie de Horton survient dans la majorité des cas chez les sujets âgés de plus de 50 ans, avec un pic vers 80 ans.

Sa présentation clinique, très polymorphe, impose de pratiquer, comme pour toute vascularite, une biopsie afin d'en affirmer le diagnostic (6) ;

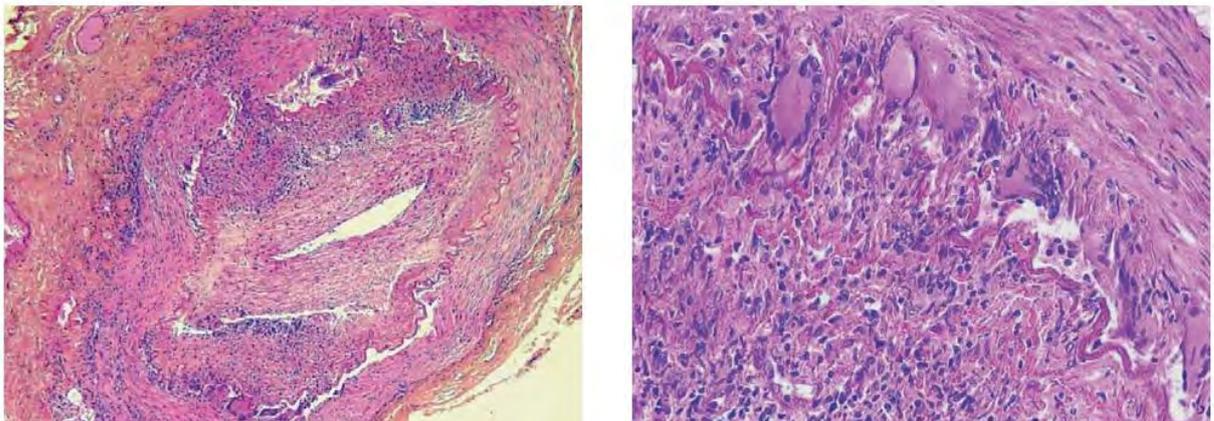


Figure 7 Présence d'une fragmentation de la limitante élastique interne et de cellules géantes multinuclées : la revue du praticien 2008 : classification des vascularites systémiques

- Les vascularites des vaisseaux de moyen calibre (principales artères viscérales et leurs branches de division), incluant la PAN (PAN : périartérite noueuse) et la maladie de Kawasaki. La PAN est une vascularite inflammatoire qui touche les artères de petit et moyen calibres, avec des lésions segmentaires et transmurales siégeant volontiers aux bifurcations artérielles. L'architecture normale de la paroi vasculaire est détruite, et la lésion peut être le siège d'une dilatation anévrysmale, pouvant être objectivée par une artériographie, ou celui d'une thrombose, comme on peut observer sur l'artériographie hépatique dans la figure 7.



Figure 8 Artériographie hépatique montrant sténoses : la revue du praticien 2008 : classification des vascularites systémiques

et touche préférentiellement le nourrisson et l'enfant de moins de 5 ans, plus rarement l'adulte. Le syndrome de Kawasaki est un syndrome adéno-cutanéomuqueux fébrile, le plus souvent d'évolution bénigne mais dont la gravité est liée à l'atteinte cardiaque et au développement d'anévrismes coronaires (7,8).

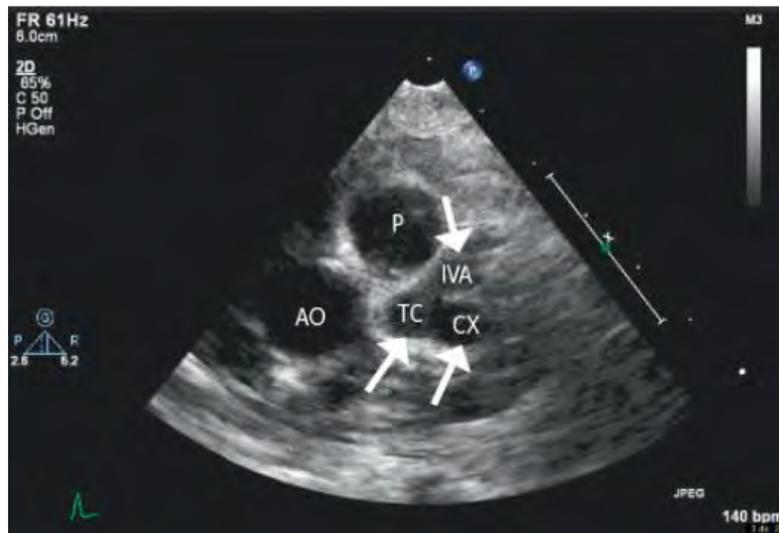


Figure 9 Echocardiographie démontrant des anévrismes de l'artère coronaire gauche chez un patient atteint de la maladie de Kawasaki AO : valve aortique ; P : valve pulmonaire ; TC : tronc coronarien gauche ; CX : artère circonflexe ; IVA : artère interventriculaire antérieure ; flèches blanches : anévrismes. Rev Med Suisse 2018; volume 14. 384-389 Maladie de Kawasaki : mise à jour

- Les vascularites des vaisseaux de petit calibre (artérioles, capillaires et veinules), comprennent d'une part les vascularites systémiques auto-immunes associées aux ANCA (ANCA : Anticorps Anti Cytoplasme des Neutrophiles) faisant l'objet de ce travail de thèse avec :

- 1) la polyangéite microscopique
- 2) la granulomatose avec polyangéite (anciennement appelée granulomatose de Wegener)
- 3) la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement appelée syndrome de Churg et Strauss).

La polyangéite microscopique est une vascularite des petits vaisseaux, artérioles, capillaires et veinules, sans granulome extravasculaire. La capillarite est responsable d'une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale, associée à une prolifération extracapillaire et parfois pulmonaire, où l'hémorragie alvéolaire peut faire partie d'un syndrome pneumo-rénal. S'y associent d'autres atteintes viscérales touchant surtout la peau,

les muscles, les articulations et l'appareil digestif. Une certaine confusion a longtemps régné entre périartérite noueuse et polyangéite microscopique, alors que ces maladies sont distinctes et ont des mécanismes pathogéniques différents, la polyangéite étant associée aux ANCA.

La granulomatose avec polyangéite (anciennement appelée granulomatose de Wegener) est une vascularite systémique dont les lésions siègent préférentiellement au niveau des voies aériennes supérieures, du poumon et des reins. La triade histologique classique de la granulomatose de Wegener associe des granulomes des voies aériennes supérieures et/ou inférieures, une vascularite nécrosante et granulomateuse des artères de petit calibre, des capillaires et des veinules (9). Sur la figure 9, on peut observer sur une TDM thoracique (TDM : thomodensitométrie) une dilatation des bronches avec une condensation rétractile du segment apical du lobe moyen et de la lingula d'allure infectieuse, et un nodule centimétrique angio-centré chez un patient âgé de 61 ans atteint de GPA.

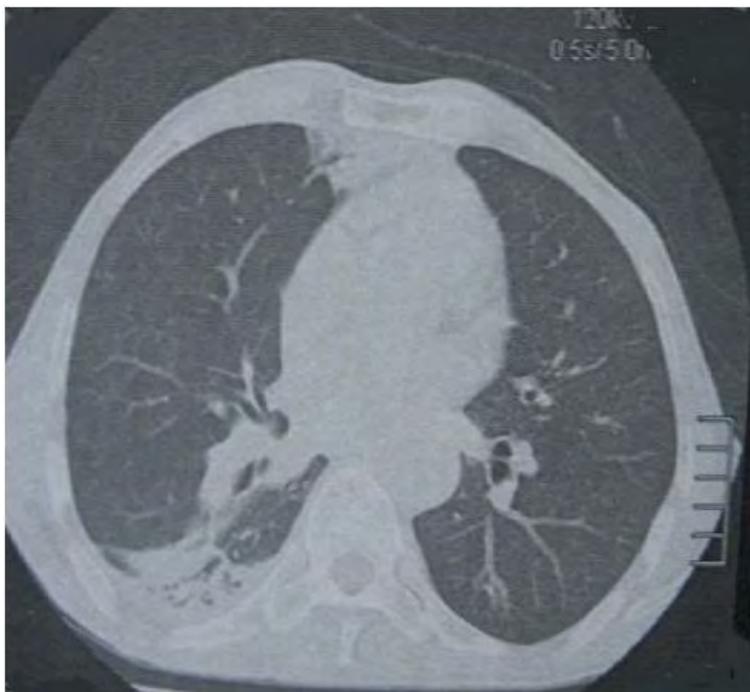


Figure 10 TDM thoracique en coupes axiales: dilatation des bronches, condensation rétractile du segment apical du lobe moyen et de la lingula, et nodule centimétrique angio-centré Granulomatose avec polyangéite du sujet âgé: à propos de deux cas et revue de la littérature 2015

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement appelée syndrome de Churg et Strauss) se caractérise, cliniquement, par l'existence d'un asthme grave, d'une

hyperéosinophilie sanguine et d'une angéite nécrosante, touchant les artères et les veinules de petit calibre. Des infiltrats à éosinophiles et des granulomes géantocellulaires, périvasculaires et surtout extravasculaires s'associent aux lésions vasculaires. Les 3 éléments histologiques (nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux de petit calibre, infiltrats tissulaires à éosinophiles et granulomes extravasculaires), caractéristiques de l'affection, ne coexistent pas toujours sur le même site biopsique. La figure 10 montre sur ces deux clichés d'imagerie d'un patient atteint de granulomatose éosinophilique avec polyangéite, une condensation alvéolaire, un épanchement pleural, un épaississement bronchique et un aspect en verre dépoli du parenchyme pulmonaire.

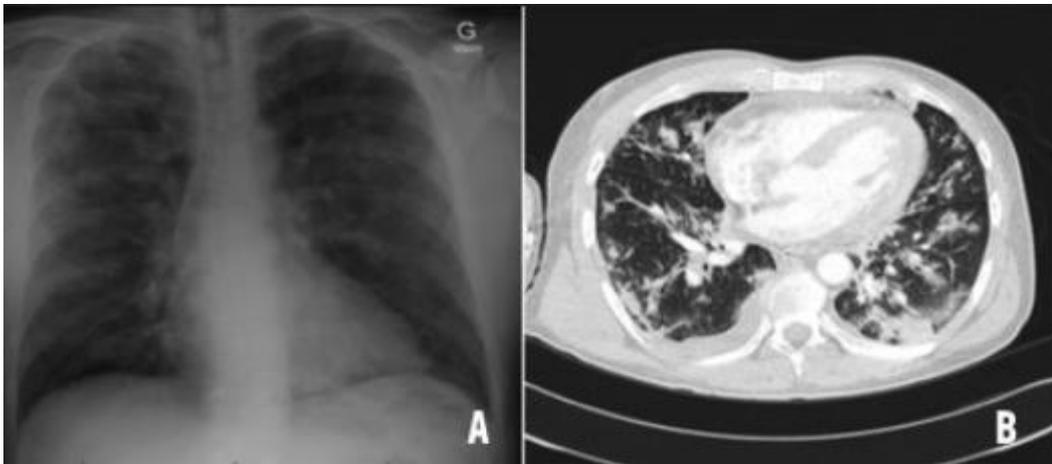


Figure 11 Radiographie de thorax (A) et CT-scan (Computed Tomography) (B) d'un patient atteint de granulomatose éosinophilique avec polyangéite Rev Med Suisse 2016; volume 12. 1958-1965

L'atteinte rénale de ces 3 maladies concerne 40 % des granulomatoses éosinophiliques avec polyangéite et 80 % des polyangéites microscopiques ainsi que des granulomatoses avec polyangéite. Les capillaires glomérulaires y sont le site lésionnel prépondérant : la maladie se manifeste en conséquence par une hématurie et une protéinurie, et souvent une insuffisance rénale progressive (glomérulonéphrite rapidement progressive). L'identification de la cause de cette glomérulonéphrite est facilitée par la détection des autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), à condition que leur spécificité soit de type antiprotéinase 3 (anti-PR3) ou antimyéloperoxydase (anti-MPO). Une biopsie rénale est toujours indiquée pour obtenir la preuve histologique de la vascularite nécrosante. (10).

Les vascularites des vaisseaux à petits calibres comprennent également la maladie des anticorps antimembrane basale glomérulaire (anciennement syndrome de Goodpasture), et les vascularites par dépôts de complexes immuns. Ces dernières regroupent les vascularites

cryoglobulinémiques, les vascularites à IgA (anciennement purpura rhumatoïde), la vascularite avec anticorps anti-C1q (anciennement vascularite urticarienne hypocomplémentémique ou syndrome de MacDuffie).(5,10,11)

Diagnostic des vascularites à ANCA

Le diagnostic est évoqué sur la positivité des ANCA, mais aussi sur des signes extrarénaux (fièvre, arthrites, myalgies, purpura, hémoptysie, sinusite, neuropathie, syndrome inflammatoire biologique). La biopsie rénale confirme une glomérulonéphrite nécrasante avec prolifération épithéliale extra capillaire pauci-immune, sans dépôts d'immunoglobuline ni de complément en immunofluorescence. Des avancées dans la compréhension de la physiopathologie des vascularites auto-immunes ont confirmé le rôle pathogène des ANCA, impliqués notamment dans l'activation du polynucléaire neutrophile, acteur clé de l'inflammation (10,11). La figure 5 illustre la fréquence et la spécificité des ANCA rencontrés chez les patients atteints de vascularites nécrasantes systémiques ou limitées au rein.

MALADIE	ANCA +		ANCA -
	PR3	MPO	
■ Polyangéite microscopique	40	50	10
■ Granulomatose de Wegener	70	25	5
■ Syndrome de Churg et Strauss	10	70	20
■ GN nécrasante focale « pauci-immune »	15	75	10

Figure 12 Fréquence (%) et spécificité des ANCA au cours des vascularites nécrasantes systémiques ou limitées au rein (La Revue du Praticien 2008 : manifestations rénales au cours des vascularites systémiques)

En raison des difficultés diagnostiques de ces affections, la preuve histologique n'est pas exigée, certains malades étant traités sur un faisceau convergent d'arguments cliniques (dont les principaux, diversement associés, sont fièvre, altération de l'état général, amaigrissement, myalgies, arthralgies, arthrites, purpura infiltré, douleurs abdominales, neuropathie périphérique, HTA sévère...), biologiques (syndrome inflammatoire, insuffisance rénale, présence dans le sérum d'auto-anticorps, en particulier ANCA...) et/ou radiologiques (microanévrismes artériels, infarctus d'organe...). Toutefois, plusieurs de ces éléments peuvent manquer (5).

Physiopathologie des vascularites à ANCA

Les vascularites associées aux ANCA mettent en jeu les lymphocytes B et T ainsi que les cellules de l'immunité innée, en particulier les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages au cours de la GPA et PAM, et les polynucléaires éosinophiles au cours de la GEPA, sur un terrain génétique prédisposé détaillé plus haut (5,11).

Mécanismes à l'origine des ANCA

Des hypothèses ont été avancées pour appréhender l'origine des ANCA, en particulier l'existence d'un facteur déclenchant environnemental ou infectieux en raison de l'atteinte précoce des voies aériennes supérieures, notamment au cours de la GPA. L'hypothèse actuelle est que des ANCA naturels préexisteraient chez les patients et deviendraient pathogènes suite à différents événements : exposition à des antigènes exogènes, expression ectopique ou anormale des auto-antigènes cibles des ANCA dans un contexte favorisant leur immunogénicité (par expression d'antigènes modifiés ou par des corps apoptotiques au sein de Neutrophil Extracellular Traps), dysfonctionnement des cellules régulatrices contrôlant la tolérance vis-à-vis des antigènes des ANCA (5).

Rôle pathogène des ANCA

Le rôle pathogène des ANCA a été établi par les résultats convergents d'études cliniques et expérimentales, les données étant toutefois solides uniquement pour les ANCA anti-MPO. In vitro, les polynucléaires neutrophiles activés exprimant à la surface la PR3 ou la MPO peuvent être activés par les ANCA. In vivo, le rôle pathogène des ANCA anti-MPO a été démontré par le transfert passif d'ANCA ou de splénocytes anti-MPO chez des souris wild-type dans le premier cas ou mutées pour le gène RAG2 dans le second cas. Ce transfert adoptif était associé à la survenue d'une glomérulonéphrite extra-capillaire quelques jours plus tard. De plus, un cas de transmission materno-foetale d'ANCA anti-MPO avec développement d'une vascularite chez un nouveau-né a été décrit.

Le rôle pathogène des ANCA anti-PR3 est en revanche moins clair. Il a été suggéré dans un modèle murin de souris humanisée, avec la survenue dans près d'un tiers des cas d'une

glomérulonéphrite et/ou d'une capillarite pulmonaire après transfert adoptif d'ANCA anti-PR3 provenant de malades. (5,11)

Rôle des granulomes au cours de la granulomatose avec polyangéite

Les granulomes impliquent des cellules présentatrices d'antigènes, des lymphocytes T et également des lymphocytes B. La séquence physiopathologique aboutissant à la survenue de la maladie au cours de la GPA pourrait se dérouler selon le scénario suivant :

- Expression de PR3 au niveau des voies aériennes supérieures, en réaction à un stimulus extérieur, avec activation des cellules dendritiques,
- Migration des cellules dendritiques dans les ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T qui se différencient en lymphocytes Th1 sous l'effet de l'IL-12 produite par les cellules dendritiques activées,
- Migration des lymphocytes Th1 dans les poumons, où ils sécrètent du TNF-alpha et de l'IFN-gamma contrôlant la migration et la maturation des macrophages, la formation des granulomes et la destruction tissulaire,
- Activation par les lymphocytes T stimulés des lymphocytes B auto-réactifs produisant des ANCA anti-PR3 (11).

Rôle de la protéinase 3 au cours de la granulomatose avec polyangéite

La PR3 exprimée à la surface des polynucléaires neutrophiles, et dont la quantité et/ou la fonction peuvent être modifiées en fonction de polymorphismes génétiques, peut perturber la résolution d'une réponse inflammatoire après que les macrophages ont effectué leur fonction phagocytaire. En effet, l'expression de PR3 à la surface de cellules apoptotiques est à l'origine d'une production accrue de cytokines pro-inflammatoires. De plus, le microenvironnement créé par l'expression membranaire de PR3 est à l'origine d'une polarisation Th2 et Th9 de la réponse immunitaire adaptative. L'ajout d'ANCA anti-PR3 oriente également la réponse immune vers une polarisation de type Th17, avec une production accrue d'IL-17. Ces données récentes ont montré que la PR3 joue un rôle dans la pérennisation de la réponse inflammatoire au cours de la GPA, en empêchant le retour à l'homéostasie. (11)

Cas particulier de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Les polynucléaires éosinophiles jouent probablement un rôle déterminant dans la physiopathologie de la maladie. Ils sont plus nombreux et activés lors des phases d'activité de la maladie, en partie en raison d'une production accrue de cytokines de type Th2 (IL-4, IL-13 et IL-5) par les lymphocytes T stimulés. De plus, il existe une relation étroite entre le taux sérique d'IL-5 et l'activité de la maladie. Cette production de cytokines de type Th2 serait également à l'origine d'une activation des lymphocytes B, ce qui pourrait aboutir dans certains cas à l'apparition d'ANCA pathogènes, le plus souvent de spécificité anti-MPO. Ce rôle central de l'IL-5 est à l'origine du développement de thérapies ciblées (5,11).

Rôle des maladies infectieuses et de la consommation de drogues

Il convient de souligner que certaines maladies infectieuses, notamment les endocardites infectieuses ou la tuberculose, ainsi que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin peuvent être associées à la présence d'ANCA, souvent « atypique » mais parfois avec une spécificité essentiellement dirigée contre la PR3.

Aussi, la consommation de cocaïne coupée avec du lévamisole peut induire des vascularites au lévamisole au cours desquelles la positivité des ANCA est fréquente, en particulier avec une double spécificité anti-PR3 et anti-MPO (5,12).

Dépistage des ANCA

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) forment une famille d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes contenus dans les granules primaires (ou azurophiles) du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (mais aussi des monocytes), avant tout la myéloperoxydase (MPO) et la protéinase 3 (PR3). Les autres cibles des ANCA (BPI, élastase, cathepsine G, lactoferrine) n'ont pas de pertinence clinique et ne doivent donc pas être recherchées. La recherche d'ANCA repose sur la combinaison de 2 techniques : l'immunofluorescence indirecte (IFI) d'une part, et une technique étudiant la spécificité des ANCA contre la MPO et la PR3 d'autre part. Les tests spécifiques pour la détection des anti-MPO et PR3 sont variables selon les centres mais reposent avant tout sur l'ELISA, la fluorimétrie en flux ou le *dot blot*. Un consensus international a proposé en 2017 que les tests ciblés sur l'antigène, à la fois plus sensibles et spécifiques que l'IFI, soient utilisés comme méthode de dépistage en première intention pour les patients suspects de vascularites associées aux ANCA, c'est-à-dire sans passer par un dépistage préalable en IFI.

Les immuno-essais spécifiques peuvent cependant être pris en défaut, avec de faux négatifs, et peuvent être complétés par l'IFI ou un autre test de validation en 2ème intention en cas de forte suspicion clinique.

Dans les formes sévères, la technique rapide de détection en dot blot permet d'obtenir un résultat anti-PR3 et anti-MPO en quelques heures. La détection d'ANCA de spécificité anti-PR3 ou anti-MPO peut, en l'absence de confirmation histologique, être suffisante dans un contexte clinique évocateur pour retenir le diagnostic de vascularite associée aux ANCA et débiter rapidement le traitement. (5,13)

Traitement des vascularites à ANCA

Corticothérapie

Le traitement initial comprend toujours une corticothérapie débutée à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, plafonnée, sauf exception, à 60 mg par jour, éventuellement précédée de bolus de méthylprednisolone.

Une étude prospective, randomisée contrôlée contre placebo, a récemment évalué l'efficacité de l'adjonction d'azathioprine à la corticothérapie, dès le diagnostic de vascularite, à visée d'épargne et pour prévenir les rechutes de la PAM mais aussi de la GEPA sans facteurs de mauvais pronostic (essai CHUSPAN2) (13). Cette étude n'a pas démontré d'intérêt de l'azathioprine dans ces indications. Ainsi, le traitement repose sur la corticothérapie seule en première intention. Un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur peut être prescrit aux patients dont la PAM n'est pas contrôlée par les corticoïdes seuls ou s'il est nécessaire de proposer un traitement d'épargne cortisonique (afin de réduire le risque de survenue d'effets indésirables) ou en cas d'intolérance aux corticoïdes.(5)

La stratégie thérapeutique au cours de la PAM est orientée selon la présence ou non de manifestations sévères, les formes systémiques sans manifestations sévères justifiant de corticoïdes seuls, et celles avec manifestations sévères justifiant une combinaison de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. En revanche, au cours de la GPA, son risque important de rechute justifie la prescription dans tous les cas d'un immunosuppresseur ou immunomodulateur associé à la corticothérapie, quelle que soit la sévérité de la maladie.

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide IV est utilisé préférentiellement en cas de :

- Présence d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire associée ;
- Hémorragie alvéolaire grave nécessitant une ventilation mécanique (patients exclus de l'essai RAVE) ;
- Insuffisance rénale rapidement progressive avec une créatininémie >350 µmol/L (patients exclus de l'essai RAVE) ;

- Situations d'échec ou de réponse incomplète au rituximab ;
- Formes à prédominance granulomateuse (essentiellement sténoses trachéales et/ou bronchiques, atteintes menaçant le pronostic fonctionnel ou vital).

Rituximab

Le rituximab est utilisé préférentiellement en cas de :

- Patients en rechute et/ou ayant déjà reçu au moins 1 cycle de cyclophosphamide ;
- Situations d'échec ou de réponse incomplète au cyclophosphamide ;
- Femmes en âge de procréer ;
- Enfants et adolescents ;
- Antécédent de cancer ou d'hémopathie.

Methotrexate

Le méthotrexate peut être utilisé essentiellement en cas d'atteinte localisée rhino-sinusienne et/ou sténose sous-glottique asymptomatiques peu sévère de GPA, sans atteinte rénale.

Bilan

Depuis les résultats de l'essai MAINRITSAN (14), le rituximab représente le traitement d'entretien de choix pour la prévention des rechutes. Cette étude a clairement démontré, après un traitement d'induction par cyclophosphamide, la supériorité du rituximab à la dose de 500 mg tous les 6 mois durant 18 mois par rapport à l'azathioprine. Après 28 mois, le taux de rechute majeure sous rituximab était de 5 %, contre 28 % dans le bras azathioprine.

Suite aux résultats de l'essai MAINRITSAN, la FDA a donné la 19 octobre 2018 et l'EMA le 15 novembre 2018 une autorisation de mise sur le marché au rituximab « en traitement de suivi de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique en rémission », avec le schéma et les doses issues de l'étude MAINRITSAN.

En fonction du traitement d'induction choisi, la première perfusion du traitement d'entretien par rituximab débute habituellement:

- Dans le mois suivant le dernier bolus de cyclophosphamide administré en traitement d'induction

- 4 à 6 mois après la première perfusion du traitement d'induction pour le rituximab

Une fois le traitement d'entretien débuté, le schéma validé consiste en l'administration de 5 perfusions en 18 mois d'une dose fixe de 500 mg de rituximab à J1, J15, M6, M12 et M18.

Le rythme d'administration du rituximab, ainsi que sa posologie ont été établis de façon arbitraire dans le protocole MAINRITSAN. Les résultats du protocole MAINRITSAN2(15), évaluant une administration semestrielle de rituximab versus une administration à la demande, en fonction du taux des CD19 et/ou du titre des ANCA montrent des taux de rechute et une tolérance identiques dans les 2 bras. En revanche, le nombre médian de perfusions de rituximab dans le bras « administration semestrielle » était de 5 versus 3 dans le bras « administration à la demande ». En l'absence de données de suivi à plus long-terme, le schéma « administration à la demande » n'est pour l'instant pas validé comme première option thérapeutique d'entretien.

Les données du suivi à long-terme (60 mois) de l'essai MAINRITSAN ont montré que l'absence de négativation des ANCA sous traitement d'entretien était associée à un risque accru de rechute, en particulier dans le groupe des patients ayant des ANCA anti-PR3. Aujourd'hui, les données de MAINRITSAN 3 (16) vont dans le sens d'un traitement de 4 ans au total pour les vascularites à ANCA de type PR3 et MPO sévère initialement et en rechute et de 2 ans pour les vascularites à ANCA de type MPO sévères initialement en l'absence de rechute.

Chez les patients qui ont rechuté à plusieurs reprises, la durée du traitement d'entretien pourrait être prolongée, au-delà de 2 ans voire de manière plus prolongée, après discussion avec un centre de référence ou de compétence, en fonction de la balance bénéfique/risque (lymphopénie, hypogammaglobulinémie...) et des études en cours. (5,16)

Focus sur le syndrome hyper IgG4

Epidémiologie

L'IgG4-RSD (IgG4-RSD : maladie systémique associées aux IgG4) est rare, mais très certainement sous-diagnostiquée, car encore largement méconnue des cliniciens. La plupart des données disponibles dans la littérature concernent des populations asiatiques, en particulier japonaises. La très nette prédominance de publications japonaises pose la question d'une éventuelle prédisposition ethnique à la survenue d'une IgG4-RSD. Cependant, l'émergence d'observations de plus en plus nombreuses en Amérique du Nord ou encore en Europe ne plaide pas en ce sens. La plupart des données disponibles sont issues de travaux concernant la pancréatite dite « auto-immune » (PAI). L'âge de début de la maladie se situe classiquement entre la cinquième et la septième décennie de vie, avec un âge moyen au diagnostic autour de 60 ans. Le sex-ratio est en faveur d'une prédominance masculine, avec cependant des variations en fonction des atteintes d'organes concernés (17).

Physiopathologie

Le syndrome d'hyper-IgG4, ou maladie systémique associée aux IgG4, est une entité de description récente caractérisée par la présence d'une ou plusieurs atteintes fibro-inflammatoires d'organe, associées le plus souvent à une élévation des IgG4 sériques. Les lésions tissulaires sont caractérisées par une fibrose et un infiltrat inflammatoire lymphocytaire et plasmocytaire, avec prédominance de plasmocytes IgG4+. Outre les tableaux de pancréatite sclérosante (dite « auto-immune ») les premiers décrits, les atteintes d'organe rapportées sont nombreuses et peuvent être associées chez un même patient. Parmi ces atteintes, on rapporte des tableaux de sialadénite, de dacryoadénite, de polyadénopathies, d'aortite, de cholangite sclérosante, de néphrite interstitielle, de fibrose rétropéritonéale ou encore de pseudotumeurs inflammatoires.

L'ensemble de ces atteintes d'organes, survenant le plus souvent après 50 ans, partagent des lésions histologiques communes. L'évolution est habituellement marquée par une grande corticosensibilité. (17)

Traitement

L'histoire naturelle de l'IgG4-RSD reste encore mal connue. Bien qu'une régression spontanée des symptômes ait été rapportée chez quelques patients, le risque d'évolution vers des lésions de fibrose irréversibles avec défaillance d'organe et de la survenue d'autres atteintes d'organes rend la mise en route d'un traitement nécessaire dans la très grande majorité des cas. (18)

Le traitement de référence de l'IgG4-RSD largement admis est la corticothérapie.

L'azathioprine, le mycophénolate mofetil, le méthotrexate, le tacrolimus et le cyclophosphamide ont été utilisés chez des patients atteints de maladie à IgG4. Les données concernant leur efficacité sont faibles. Lorsqu'elles existent, l'utilisation concomitante de glucocorticoïdes rend l'analyse difficile. (19)

Le rituximab est généralement utilisé en deuxième intention, mais aucun consensus n'existe à ce sujet. Carruthers et coll. a évalué l'efficacité du rituximab 1 g en première intention chez des patients naïfs en termes de traitement. Après deux injections à deux semaines d'intervalle, 97 % des patients ont montré une réponse positive, 40 % d'entre eux étant en rémission complète à 12 mois. (20)

Focus sur le syndrome néphrotique à lésion glomérulaires minimales

Le syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie abondante $>3\text{g/jr}$ et d'une hypoalbuminémie $< 30\text{g/l}$. Les complications aiguës les plus fréquentes sont les infections et les accidents thromboemboliques. Le syndrome néphrotique peut être primitif et dans ce cas l'examen histologique permet de différencier trois formes : le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (LGM), la hyalinose segmentaire et focale (HSF) et la glomérulopathie extramembraneuse (GEM) (21).

Epidémiologie

Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales est la principale cause de syndrome néphrotique chez l'enfant (90 % des causes de syndrome néphrotique avant l'âge de 8 ans) ; il est beaucoup plus rare chez l'adulte (10 % des syndromes néphrotiques idiopathiques de l'adulte) ; il est de prédominance masculine (22).

Diagnostic

Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (SN-LGM) est caractérisé cliniquement par un syndrome néphrotique pur et histologiquement par des anomalies ultrastructurales minimales consistant en un effacement des pédicelles.

Physiopathologie

De nombreux arguments soutiennent l'hypothèse que le SN-LGM est une maladie immunologique où un signal immun conduit, chez un patient prédisposé, à une réponse lymphocytaire T anormale caractérisée par un switch Th2 et la synthèse d'un facteur de perméabilité glomérulaire (23).

Traitement

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'études contrôlées randomisées ayant évalué traitement optimal du syndrome néphrotique à chaînes légères minimales de l'adulte. La corticothérapie reste le traitement de première intention. Les études contrôlées rétrospectives portant sur le

traitement par corticoïdes ont permis de montrer que les réponses étaient obtenues dans 70% des cas à huit semaines et jusqu'à 93% après 42 semaines. (24)

Plusieurs études non contrôlées ont montré un intérêt du rituximab (prescription hors AMM) pour réduire les doses des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs ainsi que la fréquence des rechutes chez des patients présentant un SNLGM corticodépendant ou rechuteurs fréquents. Les doses de rituximab variaient entre 1 et 4 perfusions de 375 mg/m². Il semble préférable de débiter le traitement une fois la rémission obtenue par la corticothérapie. Des rechutes peuvent survenir à distance du rituximab chez les patients ayant initialement répondu, qui ont parfois répondu à une nouvelle perfusion. (25)

Focus sur les glomérulonéphrites extramembraneuses

Epidémiologie

L'incidence de l'ensemble des glomérulonéphrites extramembraneuses (GEM) est environ de 1/100 000, et 80 % sont des GEM primitives. Le sex ratio est de 2 hommes pour 1 femme. La GEM primitive est rare chez l'enfant (26).

Diagnostic

Le diagnostic de GEM est fait par biopsie rénale. Les signes caractéristiques sont un épaissement des parois capillaires, une absence d'hypercellularité, des dépôts d'IgG et C3 le long de ces parois en immunofluorescence et des dépôts sous-épithéliaux en microscopie électronique. Le diagnostic de GEM primitive est fortement suspecté par la présence d'anticorps anti-PLA2R circulants (26).

Les GEM secondaires doivent être éliminées. Elles sont dues à des cancers, des infections (hépatite B, hépatite C, syphilis), des maladies de système (lupus, sarcoïdose, maladie rénale associée aux IgG4), des médicaments (AINS, D-pénicillamine, sels d'or) ou des paraprotéïnémies.

Physiopathologie

La GEM primitive est une maladie auto-immune limitée au rein. Des anticorps dirigés contre un antigène de la membrane des podocytes, le récepteur de la phospholipase A2 (M-type phospholipase A2 receptor, PLA2R), sont trouvés chez environ 70 % des patients. Des anticorps contre un autre antigène, THSD7A (thrombospondin type-1 domain-containing 7A), sont trouvés chez environ 3 % des patients. La cause de la formation de ces anticorps n'est pas connue. Une prédisposition génétique et des associations avec certains gènes HLA et certains polymorphismes du gène PLA2R ont été mis en évidence (27).

Traitement

Une étude chez 80 patients ayant une forme sévère de glomérulopathie extramembraneuse.

Ils ont été inclus de janvier 2012 à juillet 2014 dans 31 services de néphrologie français, avec un suivi annuel jusqu'à deux ans.

Cette étude randomisée a permis de comparer l'efficacité du traitement classique dit « anti-protéinurique » à celle d'une combinaison de 2 perfusions de rituximab (375mg/m²) à une semaine d'intervalle et d'un traitement anti-protéinurique. La surveillance a porté sur la survenue d'une rémission immunologique (disparition des anticorps), d'une rémission clinique (diminution ou disparition de la protéinurie) et sur les effets indésirables du traitement.

Les résultats montrent que le rituximab est efficace sur la rémission immunologique (50% dès 3 mois) et la rémission clinique (64% des patients entrant en rémission avant la fin de l'étude), les valeurs correspondantes étant respectivement de 12% et 34% seulement chez les patients recevant le traitement anti-protéinurique.

Le pourcentage de rémission est similaire à celui obtenu avec d'autres traitements immunosuppresseurs, mais avec un risque thérapeutique beaucoup plus faible, le nombre d'évènements indésirables étant le même dans les 2 groupes de traitement (avec ou sans rituximab). Les traitements immunosuppresseurs visant à atténuer cette réaction immunitaire de l'organisme utilisés jusqu'alors avaient démontré une certaine efficacité mais associée à une toxicité importante : risques d'infection, de troubles de la fertilité, de développement retardé d'un cancer ou d'altération de la fonction rénale (28).

PARTIE 2 GENERALITES SUR LES BIOSIMILAIRES

Contexte

Un médicament biosimilaire est un médicament qui, comme tout médicament biologique, est produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci (21).

Les médicaments biosimilaires et les médicaments génériques ne sont pas comparables :

- les matières premières utilisées, les procédés de production, les modes d'action, les procédures d'autorisation de mise sur le marché sont différents.
- les réactions biologiques aboutissent à des produits qui doivent être étroitement contrôlés pour garantir une similarité entre le médicament biosimilaire et son biomédicament de référence, ce qui diffère de l'étude de bio-équivalence permettant de comparer les profils de concentration entre un médicament princeps et son générique pour attester d'effets proches compte-tenu de l'identique formulation chimique (22) .

Le coût des biosimilaires est inférieur d'environ 20 à 30% au produit de référence, l'arrivée des biosimilaires sur le marché entraîne donc une compétition entre les laboratoires qui doit s'accompagner normalement d'une baisse des prix. Cette baisse de prix est indispensable, non seulement pour permettre l'accès aux thérapies ciblées à des populations qui en sont aujourd'hui privées, mais également pour limiter la « toxicité financière » liée à l'arrivée sur le marché des innovations thérapeutiques.

Pour exemple, au CHU de Toulouse, au 1er Janvier 2020, le PUMA (Prix Unitaire du Marché établi entre le fournisseur et le CHU de Toulouse) d'un flacon de Mabthera 500mg s'élevait à 1090€HT versus 542€HT pour le médicament biosimilaire au même dosage.

Le tarif de responsabilité (tarif remboursé à l'établissement de santé par l'assurance maladie s'il remplit les conditions législatives en vigueur pour son utilisation) est identique entre le médicament de référence et son biosimilaire.

Les dispositions législatives en vigueur s'accompagnent d'une politique volontariste par l'intermédiaire des contrats d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins signés entre l'ARS, l'Assurance Maladie et les établissements de santé.

Ces contrats, créés par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2016 et évoluant vers le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES) depuis le 1er janvier 2018, comportent des taux cibles de prescription de biosimilaires pour les patients hospitalisés qui modulent selon les résultats obtenus, les taux de remboursement aux établissements signataires, constituant ainsi un levier incitatif à une large prescription des biosimilaires.

La mise à disposition des médicaments biosimilaires a un double intérêt :

- 1) intérêt de santé publique en facilitant l'accès aux soins : augmenter le nombre de médicaments biologiques disponibles permet de limiter les tensions d'approvisionnement et de prévenir les ruptures de stocks et/ou les accidents de production. Ceci permet de garantir aux patients le maintien de l'accès à leurs traitements.
- 2) Intérêt d'un point de vue économique : stimuler la concurrence et induire une baisse des prix des médicaments biologiques tout en garantissant la sécurité et la qualité des traitements.

Définitions

Le Code de la Santé Publique définit par l'article L.5121-1 les médicaments biologiques ou biomédicaments comme “tout médicament dont la substance active est produite à partir d’une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d’essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle”.

Dans cet article, le médicament biosimilaire est défini comme “médicament biologique similaire, tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu’un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues [...] pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées”.

Règlementation des médicaments biosimilaires au sein de l'Union Européenne transposable au droit Français

Contexte réglementaire

L'Union européenne a produit un document d'information « consensus » fournissant un cadre réglementaire pour les "similar biological medicinal products" c'est-à-dire les médicaments biosimilaires (29). C'est la Directive 2001/83/EC, amendée par la Directive 2004/27/EC, qui introduit le concept de médicament biologique similaire à un médicament de référence. Elle donne une définition clef du médicament biosimilaire le différenciant du médicament générique.

"Les médicaments biologiques similaires à des médicaments de référence ne remplissent habituellement pas toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques, en raison notamment des caractéristiques des procédés de fabrication, des matières premières utilisées, des caractéristiques moléculaires et des modes d'action thérapeutiques. Lorsqu'un médicament biologique ne remplit pas toutes les conditions pour être considéré comme un médicament générique, les résultats d'essais appropriés devraient être fournis afin de satisfaire aux conditions relatives à la sécurité (essais précliniques) ou à l'efficacité (essais cliniques), ou aux deux".

Cette directive européenne a ensuite été transposée en droit français dans le Code de la Santé Publique définie par l'article L.5121-1.

	Médicament Générique	Médicament biosimilaire
CMC – Information standard	X	X
CMC – Comparabilité		X
Données non cliniques		X
Bioéquivalence clinique	X	X
Efficacité clinique		X
Sécurité clinique		X

Tableau 1 Données requises pour l'évaluation d'un produit générique et d'un produit biosimilaire

(Source : ANSM, *Les biosimilaires : état des lieux 2016*)

CMC : Chemistry, Manufacturing, Control

Le Tableau 1 résume les données attendues par l'Agence Européenne des Médicament (EMA) pour l'évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique et d'un biosimilaire. Par rapport à un générique, la firme pharmaceutique qui souhaite commercialiser un biosimilaire doit fournir des données supplémentaires en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité. Il est demandé une comparabilité tant du point de vue chimique, du procédé de production que des contrôles du produit fini entre le biosimilaire et sa référence. Il est aussi demandé des études de toxicologie et des essais cliniques approuvant de l'efficacité et de la sécurité du biosimilaire, quand le médicament générique requiert uniquement une bioéquivalence clinique.

Cette directive est appuyée par des notes explicatives (guidelines), qui fixent les exigences requises par l'EMA pour la mise sur le marché d'un médicament biosimilaire :

- 2005 : "Similar biological medicinal products". L'objectif de cette guideline est d'introduire le concept de médicament biosimilaire et de définir les principes généraux à appliquer pour l'enregistrement de ces médicaments. Elle traite notamment de la revendication de la biosimilarité, du choix du médicament innovateur de référence et des principes de l'établissement de la biosimilarité (30).
- 2006 : "Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues" où objectif d'établir les exigences en termes de qualité pour les médicaments biologiques similaires concernant l'exercice de comparabilité à un médicament biologique de référence. (31)
- 2006 : "Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues", dans laquelle sont formalisées les exigences cliniques et non cliniques pour un médicament biosimilaire. Elle aborde de plus l'évaluation de la pharmacotoxicologie et les exigences en termes de pharmacocinétique, de pharmacodynamie, d'efficacité et de sécurité clinique .(31)
- 2008 : "Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins" qui fixe des recommandations générales à appliquer pour la réalisation

de l'évaluation de l'immunogénicité des biosimilaires en vue de l'obtention de l'AMM (32).

Plus récemment, l'EMA a élaboré des guidelines spécifiques aux anticorps monoclonaux dont fait partie le rituximab.

Autorisation de mise sur le marché des médicaments biosimilaires

En Europe, les médicaments biosimilaires doivent être enregistrés selon la procédure centralisée.

Elle consiste en la soumission d'une seule demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA nomme un pays rapporteur et un pays co-rapporteur chargés, en parallèle, de l'évaluation du dossier d'AMM. Les pays rapporteurs présentent alors un rapport d'évaluation qui sera discuté par l'ensemble des Etats membres. Puis le CHMP se prononce sur l'évaluation du dossier d'AMM et établit une liste de questions adressées au demandeur. Après évaluation des réponses attendues, le CHMP émet un avis quant à l'octroi ou non de l'AMM.

D'après la Directive 2004/27/EC, le dossier de demande d'AMM doit comprendre des données dans les domaines de la qualité, la sécurité et l'efficacité clinique. L'enregistrement du médicament biosimilaire nécessite donc la réalisation d'essais précliniques et cliniques appropriés. Le dossier d'AMM doit être structuré comme pour tout médicament selon le modèle CTD (Common Technical Document) d'harmonisation globale avec 5 modules :

- Module 1 : informations administratives
- Module 2 : résumé des modules 3, 4 et 5
- Module 3 : partie Qualité (substance active et produit fini)
- Module 4 : données Non cliniques (pharmacologie, cinétique, toxicologie)
- Module 5 : données Cliniques (essais cliniques)

Par ailleurs, l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament biosimilaire repose sur une notion de comparabilité extensive afin de prouver la biosimilarité à un médicament biologique de référence par le biais d'un exercice de comparabilité.

Le concept de biosimilarité repose sur le principe de comparaison entre un produit souhaitant obtenir le statut de biosimilaire et un médicament biologique novateur, pris comme référence, approuvé par l'EMA. Le médicament biologique de référence doit déjà être commercialisé depuis plus de 8 ans dans l'Union Européenne et approuvé avec un dossier d'AMM complet (modules Qualité, Non clinique et Clinique complets). De plus, la

commercialisation d'un biosimilaire ne peut se faire avant les dix ans d'exclusivité accordés au médicament novateur de référence. La période d'exclusivité peut être allongée d'un an si le laboratoire du médicament de référence obtient une nouvelle indication importante au cours de cette période (33).

A l'origine l'exercice de comparabilité, dont la conduite est dictée dans la guideline ICH Q5E "Comparability of Biotechnological/Biological Products", a été instauré pour évaluer les impacts d'un changement dans le processus de fabrication d'un médicament biologique et prouver la similarité du produit avant changement et après changement. En effet, tout changement dans le processus peut être source de variabilité et impose donc la réalisation de cet exercice de comparabilité afin de s'assurer qu'il n'y a pas eu de modifications dans la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Le but de cette guideline est de prévenir notamment l'apparition de certains effets indésirables graves. Un changement "mineur" de formulation pouvant influencer sur la pharmacodynamie du médicament.

Le dossier d'AMM doit comporter un exercice de comparabilité entre le médicament candidat au statut de biosimilaire et la référence. Par contre, les modules Non clinique et Clinique pourront être réduits et basés sur l'exercice de comparabilité seulement.

En raison de la complexité des médicaments biologiques, il est impossible pour deux fabricants de produire deux produits identiques, d'autant plus que le procédé de fabrication reste confidentiel malgré la chute du brevet du médicament de référence dans le domaine public. L'EMA exige donc de réaliser un exercice de comparabilité poussé, en plus de la soumission d'un dossier Qualité complet, pour démontrer la biosimilarité.

Cet exercice de comparabilité consiste en une comparaison effectuée entre les deux produits pour démontrer la biosimilarité à tous les niveaux. La démonstration de la biosimilarité débute avec une comparabilité de la qualité de fabrication (caractérisation physicochimique et biologique) suivie d'une comparabilité préclinique et clinique avec des études de pharmacodynamie/pharmacocinétique plus un essai clinique de phase III.

Comparabilité clinique

Les études cliniques permettent de démontrer la comparabilité de l'efficacité et de la sécurité entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence. De façon pratique, des études de pharmacocinétique, pharmacodynamie suivies d'un essai clinique de phase III sont réalisé(e)s.

Les études de pharmacocinétique sont comparatives, effectuées en dose unique généralement (dose où la sensibilité de détecter une différence est la plus grande) et en cross-over (34) dans une population homogène de volontaires sains. Les études de pharmacodynamie sont souvent effectuées en combinaison avec celles de pharmacocinétique et permettent d'évaluer la relation entre la dose/exposition et l'effet. Enfin, la similarité de l'efficacité et de la sécurité est évaluée grâce à un essai clinique de phase III randomisé, en double aveugle de préférence et sur une population sensible. Il est possible de faire une étude d'équivalence thérapeutique, de préférence, ou une étude de non-infériorité pour évaluer la biosimilarité, sachant qu'avec l'essai de non-infériorité la possibilité que le biosimilaire soit cliniquement supérieur à la référence n'est pas exclue. Or un biosimilaire doté d'une activité thérapeutique supérieure à la référence serait contradictoire avec le principe de biosimilarité, il ne s'agit pas de produire un médicament plus efficace mais un médicament hautement similaire.

L'EMA impose que l'immunogénicité du médicament biosimilaire soit étudiée chez l'homme et comparée à la référence avant la mise sur le marché. Celle-ci peut en effet être à l'origine de graves effets indésirables. Le potentiel immunogénique est influencé par différents facteurs comme la nature de la substance active, les impuretés, les excipients, le procédé de fabrication, la voie d'administration et la population cible. La production d'anticorps contre la substance active peut provoquer une perte de l'efficacité thérapeutique du médicament et avoir de lourdes conséquences pour le patient. Le profil immunogénique du biosimilaire doit être au moins comparable ou amélioré par rapport au médicament de référence. Les données obtenues étant limitées, ces essais cliniques seront suivis d'un plan de pharmacovigilance après la mise sur le marché du médicament biosimilaire.

Par ailleurs, l'extrapolation à d'autres indications thérapeutiques du médicament biologique de référence, n'ayant pas été étudiées lors du développement du biosimilaire, peut être

possible sous certaines conditions. En effet, seule la première indication est généralement étudiée dans un essai clinique. Cette extrapolation est basée sur la preuve de la biosimilarité et une justification appropriée. Le médicament biosimilaire doit avoir notamment le même mécanisme d'action et/ou le(s) même(s) récepteur(s) impliqué(s) ainsi qu'un profil de sécurité et d'immunogénicité comparable et suffisamment caractérisé. C'est ainsi que des indications thérapeutiques approuvées du médicaments princeps ne sont pas étudiées mais autorisées par l'AMM du médicament biosimilaire.

Les données de similarité démontrées sur une indication peuvent être extrapolées à d'autres indications, au cas par cas, et sous réserve d'une argumentation scientifique . En post AMM le niveau de preuve de similarité est lié à l'ancienneté du produit. En outre, les indications hors AMM ne sont jamais étudiées dans le cadre de l'étude visant à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament biosimilaire.

Utilisation : référentiels et promotion

A ce jour, la liste de référence des médicaments biologiques similaires publiée par l'ANSM reste imprécise. Les présentations / indications / excipients ne sont notamment pas mentionnés.

D'après l'article L.5125-23 du Code la Santé Publique, le pharmacien peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité.

Le médicament biosimilaire ne répond pas à la définition d'un médicament générique, il n'est donc pas inscriptible sur le répertoire des génériques et de ce fait ne peut pas être substitué automatiquement comme un générique par un pharmacien.

Concernant la promotion de l'utilisation de médicaments biosimilaires, l'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé a adopté des positions évolutives, en 2013 : « pour assurer la sécurité des patients et le suivi de pharmacovigilance, l'ANSM recommande de traiter dans la mesure du possible un même patient avec une même spécialité sans procéder à des changements à l'intérieur d'une famille de biosimilaires » puis en 2016 : « une position excluant formellement toute interchangeabilité en cours de traitement ne paraît plus justifiée », sous réserve de l'accord du patient, d'une surveillance et d'une traçabilité d'administration ».(35)

La HAS, dans sa Fiche Bon usage du médicament « Les médicaments biosimilaires » parue en Novembre 2017 (36) stipule que « Il est possible de changer un médicament biologique par un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires, ce qui définit l'interchangeabilité. Ce changement doit être décidé entre le médecin et le patient » et que « Seul le médecin autorisé à prescrire le médicament biologique de référence peut prescrire le médicament biosimilaire correspondant, tout au long du parcours patient. Comme pour toute prescription, il convient de prescrire dans le cadre d'une décision partagée entre le médecin et le patient. »

L' instruction du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires et à

l'interchangeabilité demande expressément aux ARS, ainsi qu'aux établissements de santé et aux organismes locaux d'assurance maladie de mettre en place dès l'année 2017 des actions d'information et de promotion de l'utilisation des médicaments biosimilaires. (37)

Pharmacovigilance

Une fois l'autorisation de mise sur le marché octroyée, le médicament est suivi en phase IV, grâce aux dispositifs de pharmacovigilance.

La pharmacovigilance est définie dans le Code de la Santé Publique (article R. 5121-150) comme "La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain". Elle repose sur le signalement des effets indésirables, l'enregistrement et l'analyse des informations recueillies dont l'objectif est de prévenir d'autres événements indésirables. D'après les Bonnes Pratiques Européennes de Pharmacovigilance, l'objectif de la pharmacovigilance est de prévenir les dommages chez l'homme dus à des effets indésirables liés à l'administration de médicaments et de promouvoir l'utilisation sûre et efficace des médicaments au travers notamment de la communication et de la diffusion aux professionnels de santé et aux patients d'informations relatives à la sécurité d'emploi des médicaments.

Au moment du dépôt de la demande d'AMM d'un médicament biosimilaire, la firme pharmaceutique doit présenter un plan de pharmacovigilance et de gestion des risques. En effet, les données recueillies lors des essais cliniques réalisés pendant le développement du médicament biosimilaire sont trop limitées pour appréhender le risque d'effets indésirables. Le nombre de patients étudiés est faible et n'est pas assez représentatif de la population réelle, certains effets indésirables rares et potentiellement graves ont pu ne pas être observés. Une surveillance rigoureuse post-enregistrement est donc nécessaire afin d'évaluer le risque d'effets indésirables et de déterminer si des précautions ou restrictions d'emploi, des contre-indications voire un retrait du marché du médicament doivent être mis en place. Le plan de gestion des risques doit comprendre notamment les risques identifiés au cours du développement ainsi que les risques potentiels liés au médicament et les mesures à prendre en compte pour prévenir ou minimiser la survenue de ces risques. Il devra également accorder une attention particulière au suivi de l'apparition de phénomènes immunogènes(38).

Partie 3 ETUDE

INTRODUCTION

Un médicament biosimilaire est un médicament qui, comme tout médicament biologique, est produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci. (39)

Le coût des biosimilaires est inférieur d'environ 20 à 30% au produit de référence, l'arrivée des biosimilaires sur le marché entraîne donc une compétition entre les laboratoires qui doit s'accompagner normalement d'une baisse des prix. Cette baisse de prix est indispensable, non seulement pour permettre l'accès aux thérapies ciblées à des populations qui en sont aujourd'hui privées, mais également pour limiter la « toxicité financière » liée à l'arrivée sur le marché des innovations thérapeutiques.

Au niveau de l'établissement CHU de Toulouse, au 1^{er} Janvier 2020, le PUMA (Prix Unitaire du Marché établi entre le fournisseur et le CHU de Toulouse) d'un flacon de Mabthera® 500mg s'élève à 1090€HT versus 542€HT pour le médicament biosimilaire.

De plus, il a été décidé au sein de l'établissement, en Novembre 2017, et suivant les recommandations de la HAS (36) et l'instruction du 3 août 2017 (37), demandant expressément aux ARS, ainsi qu'aux établissements de santé et aux organismes locaux d'assurance maladie de mettre en place dès l'année 2017 des actions d'information et de promotion de l'utilisation des médicaments biosimilaires, d'introduire le biosimilaire du rituximab avec 100% des patients « switchés » du princeps vers le biosimilaire, y compris ceux qui étaient déjà traités.

Durant les étapes nécessaires à l'octroi de son AMM, le médicament biosimilaire candidat est comparé à la référence dans une étude d'équivalence. L'objectif est de pouvoir évaluer la similarité de l'effet du biosimilaire par rapport à la référence, les études sont donc conduites de manière à limiter toutes les sources de variabilité de réponse. Ainsi l'objectif principal d'efficacité retenu pour comparer l'activité d'un biosimilaire et de sa référence sera souvent un taux de réponse et non un critère clinique comme la survie. De plus, les études d'efficacité ne sont conduites que sur une population de patient pour une indication donnée, même si le médicament de référence possède plusieurs indications. Pour ces situations dans lesquelles le

biosimilaire n'a pas été évalué par des essais cliniques, son utilisation reposant uniquement sur des critères de similarité, il est donc légitime de surveiller que la balance bénéfice risque reste identique à celle du princeps après sa mise sur le marché.

Le rituximab est largement utilisé dans de nombreuses pathologies auto-immunes, dans ces indications le biosimilaire n'a pas été évalué, car hors AMM du princeps. Nous avons voulu évaluer si le passage au biosimilaire ne s'était pas accompagné de modification du profil d'efficacité du rituximab, en pratique courante.

Ce travail propose une évaluation en pratique courante de l'utilisation du rituximab dans le traitement de pathologies auto-immunes rénales par une évaluation d'efficacité entre le médicament princeps Mabthera® et son biosimilaire.

PATIENTS ET METHODE

Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique visant à comparer l'efficacité du rituximab biosimilaire et celle du princeps.

Patients

Les patients inclus dans l'étude ont tous été traités par Rituximab, princeps ou biosimilaire sur la période du 06/01/2015 au 03/08/2019.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- i) un premier traitement par Rituximab princeps ou biosimilaire sur la période d'étude (patients naïfs de Rituximab à l'entrée de l'étude)
- ii) patients ayant reçu un traitement par Rituximab dans le cadre de la prise en charge d'une pathologie auto-immune

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- i) patients ayant déjà été traités auparavant par Rituximab, où seuls les traitements d'entretien étaient présents sur le délai de l'étude
- ii) patients ayant reçu du Rituximab dans le cadre d'un traitement de désensibilisation pré-greffe
- iii) patients perdus de vue ou décédés avant évaluation ou avant re-traitement
- iv) patients dont le dossier médical présentait une absence totale de données

Les résultats du recrutement sont présentés dans la figure 13 ci-dessous.

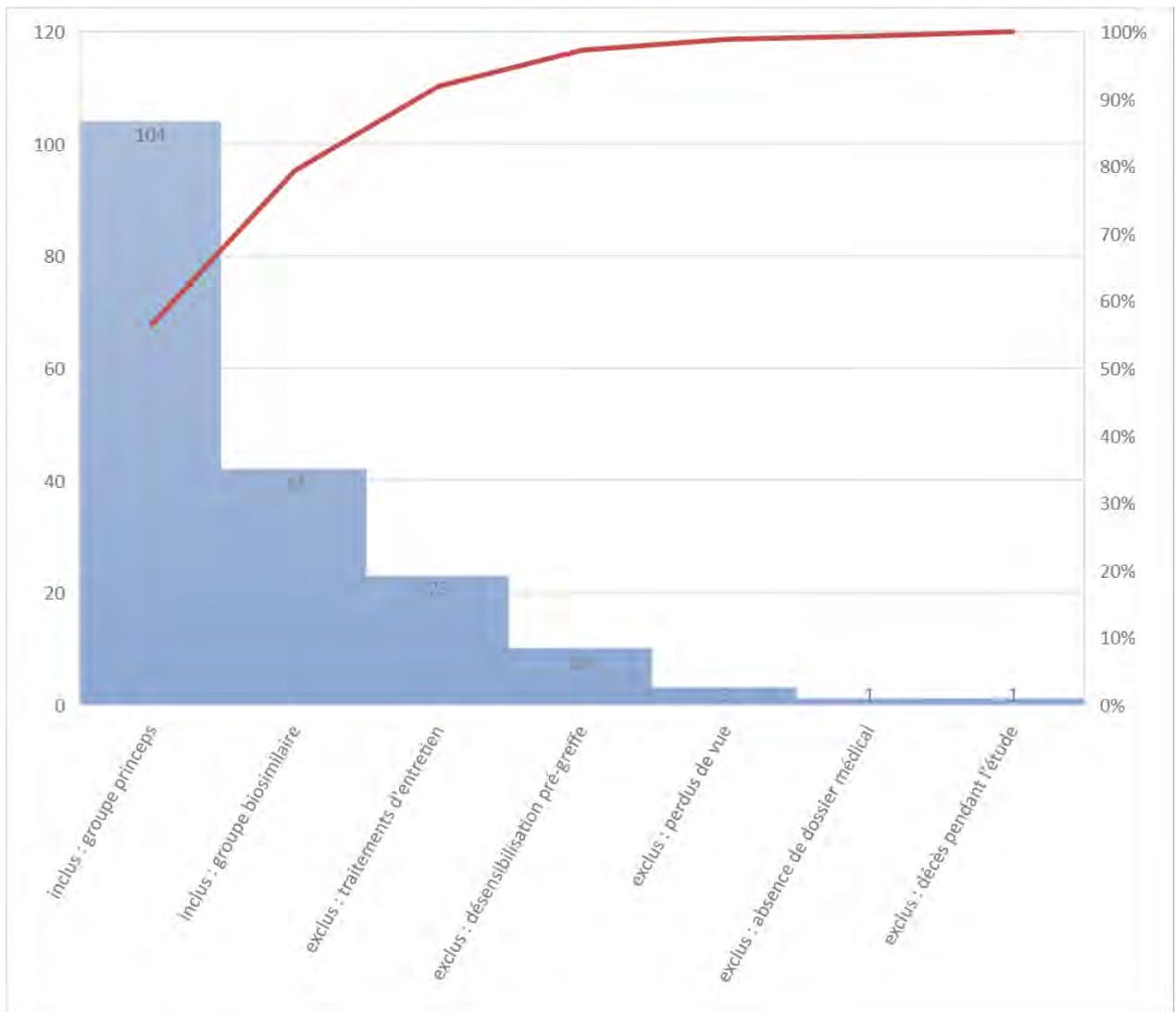


Figure 13 recrutement patients selon critères d'inclusion et d'exclusion

TRAITEMENTS ET SUIVI

Les patients étaient traités par rituximab à la posologie de 375 mg/m²/semaine (maximum 4 perfusions) ou de 1000 mg (une ou deux perfusions espacées de 15 jours). Passée cette première phase de traitement, les patients étaient ensuite retraités soit pour progression de la maladie soit de manière systématique en traitement d'entretien avant progression.

Les patients recevaient soit du Mabthera[®], soit le biosimilaire (Truxima[®]).

L'efficacité du rituximab a été évaluée sur la période de suivi entre les deux premières phases de traitement. L'efficacité a été comparée entre les patients traités par Mabthera[®] et ceux traités par biosimilaire.

Les données de traitement ont été recueillies à l'aide du logiciel de prescription chimio[®], les caractéristiques démographique et biologiques des patients ont été recueillies à l'aide du dossier patient informatisé et du serveur de résultats biologiques informatisé.

Les données de progression biologiques ont été recueillies sur le serveur de résultats biologiques informatisés, et les données de progression cliniques ont été recueillies à l'aide des compte-rendu médicaux.

Les données ont été collectées à partir du logiciel d'aide à la prescription des chimiothérapies CHIMIO[®] et du logiciel d'aide à la gestion des dossiers médicaux ORBIS[®].

Pour chacun des patients, nous avons évalué le délai de progression correspondant à l'arrêt de la négativation du nombre de CD19, nous avons aussi évalué le délai de progression correspondant à la progression clinique de la pathologie et les délais de re-traitement sans progression le cas échéant.

CRITERES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE

Critère principal :

Compte tenu de l'hétérogénéité des pathologies traitées, le critère principal d'évaluation de l'efficacité du rituximab était le suivi des lymphocytes B CD19+ (LBCD19+) circulants. Suite à une première administration de rituximab, les LBCD19+ deviennent rapidement indétectables, une progression biologique est définie par la remontée du taux de LBCD19+ au-dessus de la valeur de 5/mm³ (seuil de détectabilité). Pour mesurer l'évolution du nombre de CD 19, nous avons sélectionné un délai incompressible arbitraire de 15 jours à l'issue de la première perfusion.

Lorsque aucun témoin de résultat biologique ne permet de vérifier que le taux de CD19 était de 0 après la première perfusion et positif avant, nous avons fait l'hypothèse que ces deux conditions étaient vérifiées.

Trois éléments ont été considérés pour évaluer la qualité de la réponse biologique sous rituximab

- Pourcentage de patients ayant une progression biologique avant retraitement. Ce taux était défini par le nombre de patients avec un dosage des LBCD19+ au-dessus du seuil de détectabilité (quel que soit le moment du dosage après la première phase de traitement) sur le nombre total de patients ayant eu un suivi des LBCD19+.
- Délai de progression biologique parmi les patients avec progression biologique : : défini comme le délai entre le début de traitement et la date de remontée des lymphocytes B CD19+ au-dessus du seuil de positivité en excluant les données censurées.
- Durée de survie sans progression biologique : défini comme le délai entre le début de traitement et la date de remontée des lymphocytes B CD19+ au-dessus du seuil de positivité. Les données des patients qui ont été retraités sans positivité des LBCD19+ ont été censurées à la dernière date de suivi des CD19+

Critères secondaires :

- Pourcentage de patients ayant une progression biologique avant retraitement : défini comme le taux de patients re-traités pour motif de progression objectivé dans les compte-rendu médicaux.
- Durée de survie sans progression clinique : défini comme le délai entre le début de la première phase de traitement et la date de re-traitement pour progression. Les données des patients qui ont été retraités sans notion de progression ont été censurées à la date du re-traitement.
- Délai de progression clinique parmi les patients avec progression clinique : défini comme le délai entre le début de la première phase de traitement et la date de re-traitement pour progression en excluant les données censurées.
-

ANALYSES STATISTIQUES

Les patients ont été répartis en deux groupes selon le médicament reçu lors du 1er traitement : Princeps ou Biosimilaire.

L'efficacité a été comparée entre ces deux groupes.

Les pourcentages de progression biologique ont été comparés par le test du χ^2 .

Les délais de survie sans progression ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier.

Les durées de survie sans progression ont été comparées selon le test du Log-Rank.

Les valeurs moyennes de délais de progression parmi les répondeurs ont été comparés par le test de wilcoxon.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R v 3.6.0.

RESULTATS

Patients

Sur 184 patients présents dans la base de données d'extraction du logiciel de prescription des chimiothérapies CHIMIO®, dans la période de l'étude, 38 ont été exclus, les motifs d'exclusions sont présentés en figure 13. Cent quatre patients ont été inclus dans le groupe « princeps », ayant reçu en première perfusion du MABTHERA® (Rituximab princeps) et 42 ont été inclus dans le groupe « biosimilaire », ayant reçu en première perfusion du rituximab biosimilaire.

Une majorité des patients inclus (66,3% du groupe « princeps » et 76,2% du groupe « biosimilaire ») avaient reçu une première cure de rituximab comprenant 3 perfusions à la posologie de 375mg/m². La répartition des patients selon leur schéma posologique et leur groupe d'inclusion est décrite dans le tableau 2.

posologie	groupe princeps	groupe biosimilaire
1 g 1 perfusion	8 (7,7%)	1 (2,4%)
1g , 2 perfusions	14 (13,5%)	5 (11,9%)
1g , 4 perfusions	3 (2,9%)	0 (0%)
375 mg/m ² 1 perfusions	3 (2,9%)	0 (0%)
375 mg/m ² 2 perfusions	6 (5,8%)	0 (0%)
375 mg/m ² 3 perfusions	0 (0%)	2 (4,8%)
375 mg/m ² 4 perfusions	69 (66,3%)	32 (76,2%)
Autre schéma posologique	1 (1%)	2 (4,8%)

Tableau 2 description des schémas posologiques

Les caractéristiques générales des patients sont décrites dans le tableau 3, on peut remarquer malgré la différence de nombre entre les deux groupes que ces caractéristiques sont homogènes. Nous avons également recensé la prévalence des pathologies principalement retrouvées parmi les patients constituant la cohorte de l'étude. Les patients répondant au critère « autres pathologies dysimmunitaires » sont ceux dont la présentation de la pathologie était unique au sein du groupe (par exemple syndrome des antiphospholipides, syndrome de Gougerot-Sjorgen).

	groupe biosimilaire	groupe princeps
CARACTERISTIQUES GENERALES		
n	42	104
hommes	26 (62%)	62 (59,6%)
femmes	16 (38%)	42 (40,4 %)
âge Moyenne (années) [min-Max]	58,49 [18,8-78,3]	58,3 [18,9-91,47]
IMC (Kg/m ²) Moyenne [min-Max]	24,7 [17.0-40.2]	25,11 [16.2-38.4]
PATHOLOGIES		
vascularites avec anticorps anti-MPO	9 (21,4%)	28 (26,9%)
GEM avec anticorps anti-PLA2R	8 (19%)	17 (16,3%)
vascularites avec anticorps anti-PR3	5 (11,9%)	21 (20,2%)
syndrome néphrotique à LGM	4 (9,5%)	11 (10,6%)
syndrome hyper IgG4	5 (11,9%)	7 (6,7%)
autres pathologies dysimmunitaires	11 (26,2%)	20 (19,2%)
MARQUEURS		
anticorps-antiPR3 détectables	7 (16,7%)	23 (22,1%)
anticorps-antiPR3 non détectables	19 (45,2%)	46 (44,2%)
anticorps-antiPR3 non dosés	16 (38%)	35 (33,7%)
anticorps-antiMPO détectables	10 (23,8%)	30 (28,8%)
anticorps-antiMPO non détectables	16 (38%)	39 (37,5%)
anticorps-antiMPO non dosés	16 (38%)	35 (33,7%)
anticorps-antiPLA2R détectables	8 (19%)	16 (15,4%)
anticorps-antiPLA2R non détectables	6 (14,3%)	8 (7,7%)
anticorps-antiPLA2R non dosés	28(66,7%)	80 (76,9%)
ANCA détectables	11 (26,2%)	37 (35,6%)
ANCA non détectables	18 (42,8%)	35 (33,7%)
ANCA non dosés	13 (31%)	32 (30,8%)
ACAN (HEP2) détectables	14(33,3%)	33 (31,7%)
ACAN (HEP2) non détectables	23 (54,8%)	48 (46,1%)
ACAN (HEP2) non dosés	5 (11,9%)	23 (22,1%)

Tableau 3 caractéristiques générales patients et marqueurs

(anti PR3= anticorps anti-protéinase 3, anti MPO = anticorps anti myéloperoxydase, anti PLA2R =anticorps circulants anti-récepteur de la phospholipase A2, ANCA = anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, ACAN = anticorps anti-nucléaire)

Efficacité

Critères principaux: progression biologique (positivité des LB CD19+)

Nous avons collecté les analyses de dosages de CD19 entre le premier et le second traitement par rituximab. Au total, sur les 146 sélectionnés, les données étaient exploitables pour 137 patients (99 princeps, 38 biosimilaires). Le pourcentage de patients ayant une rechute biologique avant retraitement et le délai de rechute biologique sont présentés dans le tableau 2.

Pourcentage de patients avec une progression biologique avant retraitement.

	Princeps	Biosimilaire	P
N Total avec dosage CD 19	99	38	
Patients avec rechute biologique (CD19+) avant re-traitement- N (%)	58 (58,6%)	21 (55,2%)	0,724*
Délai moyen de rechute biologique [min- max]	8,0 [0,7 – 26,7]	7,0 [2,9 – 18,9]	0,973**

Tableau 4 Progression biologique selon le type de rituximab

*test du χ^2 : comparaison des pourcentages de patients avec rechute biologique (objectivée par la positivité des CD19) avant re-traitement quel que soit le moment du dosage des CD19.

**test de wilcoxon : comparaison des durées moyennes de survie jusqu'à la progression biologique en ne considérant que les patients qui ont eu une progression biologique.

La durée médiane de survie sans progression biologique était de 7.0 mois [IC95% : 6.3- 8.4] avec le princeps et de 7.0 mois [IC95% : 6.5-10.7], $p = 0.592$.

Les courbes de survie sans progression biologique sont présentés figure 14.

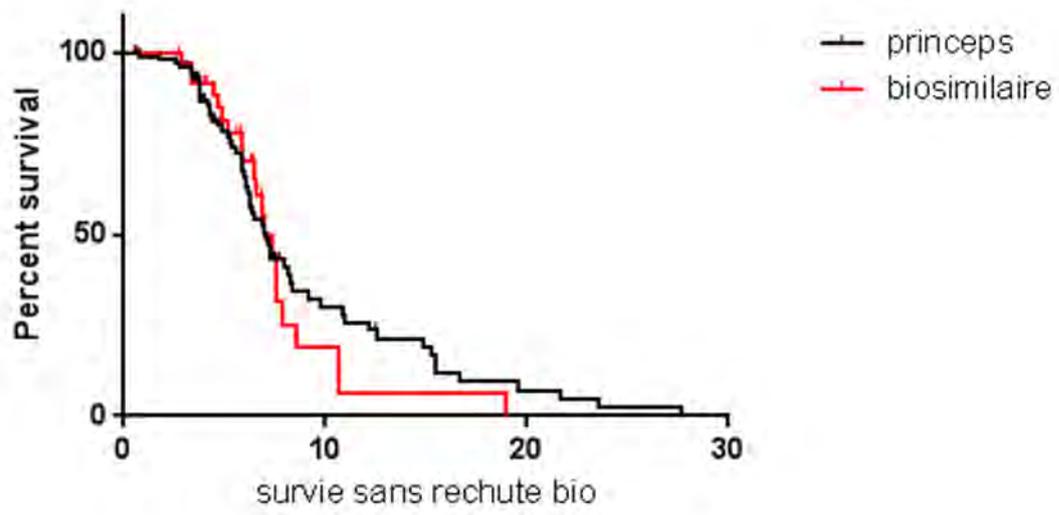


Figure 14 courbes de survie sans progression biologique selon le type de rituximab

Critères secondaires

Les motifs de re-traitement étaient disponibles pour 146 patients (104 princeps et 42 biosimilaires), le nombre de patients traités pour progression ainsi que les délais de re-traitement pour progression sont présentés dans le tableau 5.

	Princeps	Biosimilaire	P
N Total évaluables	104	42	
Patients re-traités pour progression N (%)	24 (23,07%)	13 (30,9%)	0,337*
Délai moyen de re-traitement pour progression [min- max]	16,1 [4,0 –33,9]	8,9 [3,5 – 19,0]	0,017**

Tableau 5 délais de re-traitement pour progression selon le type de rituximab

*test du χ^2 : comparaison des pourcentages de patients qui ont été re-traité pour progression (clinique et/ou biologique) quel que soit le délai de re-traitement

***test de wilcoxon : comparaison des délais moyens de re-traitement en ne considérant que les patients qui ont été re-traités pour progression.

Les durées de survie sans retraitement pour progression sont présentés en figure 15.

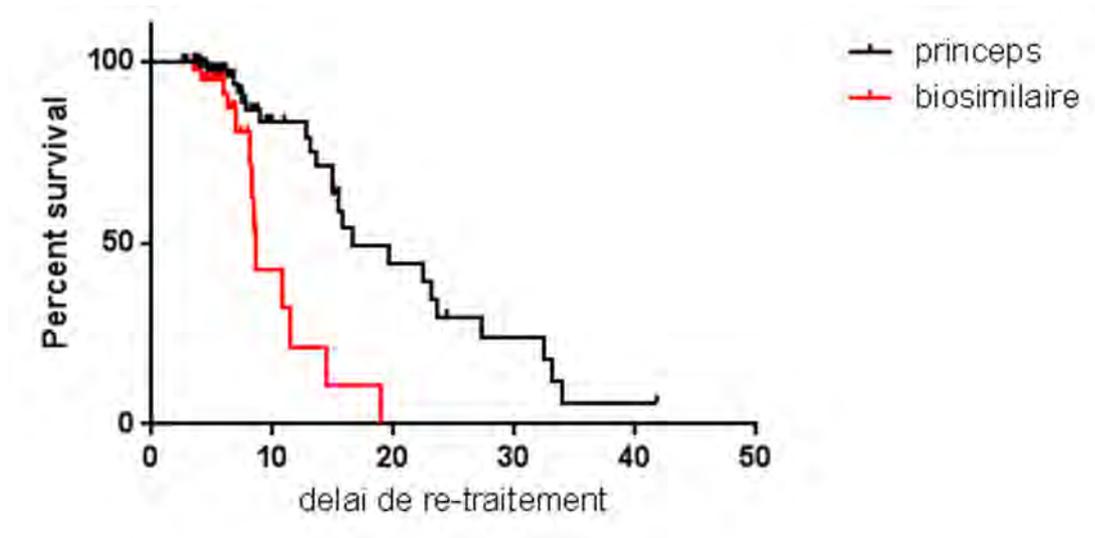


Figure 15 durées de survie sans re-traitement pour progression selon le type de rituximab

En raison du faible nombre de re-traitement pour progression, les durées médianes de survie sans re-traitement pour progression n'ont pu être évaluées et comparées.

DISCUSSION

Cette étude rétrospective au sein du CHU de Toulouse s'inscrit dans le cadre de la coopération entre équipes médicales et pharmaceutiques. Le point de départ de cette évaluation était une impression des cliniciens d'un raccourcissement des délais de re-traitement pour progression depuis le passage au biosimilaire. Cette impression clinique est bien confirmée par nos données. En effet le délai moyen de re-traitement pour progression est statistiquement plus court avec le biosimilaire qu'avec le princeps. En revanche cela ne s'explique pas par une différence d'efficacité entre le biosimilaire et son princeps. En effet le pourcentage de patients re-traités pour progression clinique n'est pas différent selon le rituximab, de même nous n'observons pas de différence d'efficacité sur le critère de progression biologique. Les taux de progression biologiques ne diffèrent pas selon le type de rituximab. Nous avons pu réaliser la comparaison des durées de survie sans progression biologique, sur ce critère, nous ne retrouvons pas non plus de différence significative entre princeps et biosimilaires. Cela signifie que sur le versant pharmacologique, les deux traitements garantissent une même efficacité.

La différence observée sur le délai de re-traitement pour progression est a priori le résultat de facteurs de confusion liés à l'agressivité des maladies et non à une différence d'efficacité intrinsèque entre le biosimilaire et son princeps. Nous n'avons pas pu réaliser une comparaison sur des critères cliniques en raison de l'hétérogénéité des maladies traitées, nous n'avons pas assez de patients et pas assez d'évènement de re-traitement(s) pour progression. Le critère principal retenu est le taux de CD19 qui reflète l'effet pharmacodynamique du rituximab quelle que soit la pathologie, ce qui permettait donc de comparer les patientes selon le type de rituximab reçu quelle qu'en soit l'indication. Cette étude est limitée par son caractère rétrospectif, ayant conduit à censurer un certain nombre de données (un grand nombre de patients ayant été traités avant progression de la maladie) aboutissant à une perte de puissance statistique. La forte proportion de traitement d'entretien avant progression n'était pas attendue, mais cela peut s'expliquer par les résultats de l'étude Mainritsain 2 qui n'a pas retrouvé de différence d'efficacité entre les 2 approches (re-traitement uniquement en cas de réapparition des LBCD19+ ou traitement d'entretien systématique) (14,16)

A ce jour, aucune étude évaluant l'efficacité du biosimilaire versus princeps du rituximab n'existe dans le cadre d'indications hors-AMM, qui plus est en néphrologie.

Cette étude de phase IV suggère une efficacité comparable entre le biosimilaire et le princeps du rituximab, les données sont rassurantes et permettent d'entrevoir une utilisation sereine du médicament biosimilaire dans les indications étudiées, sans perte de chances pour les patients traités.

Il est à noter qu'au cours de ces pathologies auto-immunes rénales, un syndrome néphrotique peut-être retrouvé, conduisant à une fuite protéique, et par conséquent une fuite des immunoglobulines dont fait partie le rituximab (40), ce qui peut laisser penser que son efficacité peut être altérée lorsque ce phénomène est retrouvé au décours d'une cure de rituximab. En revanche, sur l'ensemble des 146 patients étudiés, la description d'un tel phénomène remettant en cause l'efficacité du rituximab par sa distribution potentiellement diminuée au décours d'un syndrome néphrotique, une seule observation médicale pour un patient le décrivait.

Il est également important de souligner la multiplicité des fournisseurs de rituximab, et la multiplicité des lots pour un même fournisseur, ne garantissant pas la stricte similitude entre deux lots, car rappelons le, le rituximab est un médicament biologique, produit par des process biologiques, source de variabilité.

Cette variabilité structurelle du rituximab entre différents lots pouvant présager de variabilités d'efficacité, néanmoins non observées au cours de cette étude.

Par ailleurs, notre étude n'était pas conçue pour évaluer la tolérance du rituximab biosimilaire versus princeps, cependant aucune observation clinique ne mentionnait de mauvaise tolérance pour l'un ou l'autre des traitements.

L'impact médico-économique de l'utilisation de médicaments bio-similaires à l'instar des médicaments génériques n'est plus à démontrer, et il est à prendre en considération dans la prise en charge durable, complexe et coûteuse de ces patients atteints de pathologies chroniques. Enfin, le coût moindre de ces médicaments biosimilaires, associé à une massification des achats, permet d'envisager une utilisation étendue de cette molécule, pour

des patients n'ayant pas l'accès à des systèmes de santé pouvant supporter le coût élevé de molécules brevetées (pays en voie de développement).

Références bibliographiques

1. Weiner GJ. Rituximab: Mechanism of Action. *Seminars in Hematology*. avr 2010;47(2):115- 23.
2. ald_30_lap_inh_web.pdf [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/ald_30_lap_inh_web.pdf
3. Edwards JCW, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-Cell–Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 17 juin 2004;350(25):2572- 81.
4. f74d6027cc0727ab38122c90c26c51a4.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f74d6027cc0727ab38122c90c26c51a4.pdf
5. Mease - B Cell-Targeted Therapy in Autoimmune Disease Rat.pdf.
6. Calvo-Romero JM. Giant Cell Arthritis *Postgrad Med J* 2003;79:511–515 .
7. Bressieux-Deguedre DS, Schaffner D, Hofer PM, Sekarski N. Maladie de Kawasaki : mise à jour. *REVUE MÉDICALE SUISSE*. 2018;5.
8. Sundel RP. Kawasaki Disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. févr 2015;41(1):63- 73.
9. Berriche O, Hammami S, ammari FL, Alaya W, kessomtini W, Chebbi W. Granulomatose avec polyangéite du sujet âgé: à propos de deux cas et revue de la littérature. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2015 [cité 22 sept 2020];20. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/20/341/full/>
10. Chauveau D, Guittard J, Mehrenberger M, Pourrat J. L’atteinte rénale est un facteur pronostique péjoratif des vascularites nécrosantes des petits vaisseaux. Identifier tôt et traiter vite ces patients est indispensable pour réduire le risque d’insuffisance rénale grave ou terminale. *LA REVUE DU PRATICIEN*. 2008;58:8.
11. Guillevin L, Pagnoux C. Les vascularites systémiques se distinguent par la nature et le calibre des vaisseaux atteints ainsi que par les caractéristiques histologiques. La présence d’ANCA est associée à 3 vascularites : la polyangéite microscopique, la granulomatose de Wegener et l’angéite de Churg et Strauss. *LA REVUE DU PRATICIEN*. 2008;58:7.
12. Mahévas et al. - 2013 - Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg.pdf.
13. Caplan LR. *Uncommon Causes of Stroke*, 2nd edition. *Uncommon Causes of Stroke*. :20.

14. Guillevin et al. - 2014 - Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in A.pdf.
15. Montante A, Bras AL, Pagnoux C, Perrodeau E, Ravaud P, Terrier B, et al. Cost-effectiveness of rituximab versus azathioprine for maintenance treatment in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2019;7.
16. Alba MA, Flores-Suárez LF. Rituximab as Maintenance Therapy for ANCA Associated Vasculitis: How, When and Why? *Reumatología Clínica (English Edition)*. janv 2016;12(1):39- 46.
17. Ebbo et al. - 2012 - Maladie systémique associée aux IgG4 une patholo.pdf.
18. Ebbo M, Grados A, Daniel L, Vély F, Harlé J-R, Pavic M, et al. Maladie systémique associée aux IgG4 : une pathologie émergente ? Mise au point et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*. janv 2012;33(1):23- 34.
19. Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. *Medicine*. juin 2016;95(26):e4002.
20. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. juin 2015;74(6):1171- 7.
21. PNDS - Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte. 2014;42.
22. 2014 - PNDS - SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE.
23. Audard V, Lang P, Sahali D. Pathogénie du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. *Med Sci (Paris)*. oct 2008;24(10):853- 8.
24. Sahali D, Audard V, Rémy P, Lang P. Syndromes néphrotiques idiopathiques : physiopathologie et prise en charge thérapeutique spécifique chez l'adulte. *Néphrologie & Thérapeutique*. juin 2012;8(3):180- 92.
25. Bruchfeld A, Benedek S, Hilderman M, Medin C, Snaedal-Jonsdottir S, Korkeila M. Rituximab for minimal change disease in adults: long-term follow-up. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 avr 2014;29(4):851- 6.
26. Orphanet: Glomérulonéphrite extra membraneuse primitive [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=97560
27. Seitz-Polski et al. - 2017 - Glomérulonéphrite extramembraneuse mécanismes et.pdf.
28. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *JASN*. janv 2017;28(1):348- 58.

29. Guillevin et Pagnoux - 2008 - Le traitement des vascularites nécrosantes fait ap.pdf.
30. 2014 EMA Guideline on similar biological medicinal products.
31. 2005 EMA GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS.
32. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. 2007;18.
33. Bogaert P, Lietzan E, Sim L, Llp B. Biosimilar regulation: important considerations and global developments. 2011;11.
34. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. 2005;7.
35. 2016 ANSM RAPPORT Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires
36. 2017 HAS bon usage médicaments biosimilaires.pdf.
37. INSTRUCTION N° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/244 du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires ou « biosimilaires », et à l'interchangeabilité en cours des traitements.
38. WHO 2009 GUIDELINES ON EVALUATION OF SIMILAR BIOTHERAPEUTIC PRODUCTS (SBPs).
39. Haute Autorité de Santé - Les médicaments biosimilaires [Internet]. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires
40. Counsilman CE, Jol-van der Zijde CM, Stevens J, Cransberg K, Bredius RGM, Sukhai RN. Pharmacokinetics of rituximab in a pediatric patient with therapy-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* août 2015;30(8):1367-70.

Titre : Utilisation du rituximab dans le traitement de pathologies auto-immunes rénales : étude d'efficacité comparative en pratique courante entre princeps et biosimilaire

Title : Rituximab use in kidney auto-immune diseases treatment : A Comparative efficacy study in current practice between princeps and biosimilars

Directeur de thèse : PUISSET, Florent

Introduction : Le biosimilaire du rituximab est utilisé en pratique courante depuis son arrivée sur le marché mais n'a pas fait l'objet d'étude clinique dans ses utilisations en immunopathologie. L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité du biosimilaire du rituximab à celle du princeps chez les patients traités pour maladies auto-immunes sur le pôle néphrologie du CHU de Toulouse

Patients et méthode : Etude observationnelle, monocentrique, rétrospective comparant Mabthera® à son biosimilaire sur des critères d'efficacité biologique (taux de patients avec progression biologique avant retraitement et durée de survie sans progression biologique. La progression biologique était définie par la positivité des lymphocytes B CD19+ circulants. Le retraitement pour progression clinique était un critère secondaire d'évaluation.

L'évaluation a reposé sur l'ensemble des patients traités par Rituximab princeps Mabthera® ou biosimilaire sur le pôle néphrologie du CHU de Toulouse du 06/01/2015 au 03/08/2019.

Résultats : 104 patients ont été inclus dans le groupe « princeps », ayant reçu en première perfusion du MABTHERA® (Rituximab princeps) et 42 ont été inclus dans le groupe « biosimilaire », ayant reçu en première perfusion du Rituximab biosimilaire. Les taux de progression biologiques étaient de 58.6% et 55.2% pour le princeps et le biosimilaire respectivement (p=0.724). Les durées médianes de survies sans progression biologique étaient de 7.0 [IC95% 6.3-8.4] et 7.0 mois [6.5-10.7] pour le princeps et le biosimilaire respectivement. Le délai de re-traitement pour progression clinique était plus court dans le groupe biosimilaire (8.9 mois) que dans le groupe princeps (16.1 mois) (p = 0.017).

Discussion Conclusion : Cette étude de phase IV suggère une efficacité comparable entre le biosimilaire et le princeps du rituximab, les données sont rassurantes et permettent d'entrevoir une utilisation sereine du médicament biosimilaire dans les indications étudiées, sans perte de chances pour les patients traités. Les délais plus courts de re-traitement pour progression cliniques semblent liés à une hétérogénéité des pathologies.

Introduction : Rituximab biosimilar has been used in current practice since its launch on the market, however its use in immunopathology was never subject to a clinical study. The purpose of our study was to compare the efficacy of Rituximab biosimilar to Rituximab princeps in patients treated for autoimmune diseases at the Nephrology Unit of Toulouse UHC.

Patients & Method: Observational, monocentric, retrospective study to compare Mabthera® to its biosimilar on biological efficacy criteria (rates of patients with biological progression before re-treatment and survival duration without biological progression). Biological progression was defined by circulating CD19+ B-lymphocytes positivity. Retreatment due to clinical progression was a secondary criterion. The analysis was based on all patients treated either by Rituximab princeps (Mabthera) or its biosimilar in Toulouse UHC Nephrology Unit from 06/01/2015 to 03/08/2019.

Results : 104 patients were included in the "princeps" group, having been perfused by Rituximab princeps as a first perfusion, and 42 were included in the "biosimilar" group, having been first perfused by Rituximab biosimilar. Biological progression rates were 58.6% and 55.2% for the princeps and the biosimilar groups respectively (p=0.724). Median survival durations without biological progression were 7.0 [IC95% 6.3-8.4] and 7.0 months [6.5-10.7] for the princeps and the biosimilar groups respectively. Retreatment time due to clinical progression was shorter in the biosimilar group (8.9 months) than in the princeps group (16.1 months) (p= 0.017).

Discussion : This phase IV study suggests a similar efficacy between Rituximab princeps and biosimilar, data is reassuring and provides to foresee a serene use of the biosimilar in the studied indications, without a loss of chance for treated patients. Shorter retreatment time due to clinical progression seems to be linked to the heterogeneity of pathologies.

Mots clés : rituximab, biosimilaire, rechute, AMM, hors-AMM, étude rétrospective, rechute clinique, rechute biologique, entretien, médicament biologique, anticorps monoclonal, CD19.

Key words :

Rituximab, biosimilar, relapse, sanitary authorities authorisation, off-label, retrospective study, clinical relapse, biological relapse, biological treatment, monoclonal antibody, CD19.

Discipline administrative : DES Pharmacie Hospitalière et des collectivités