



**HAL**  
open science

# Le Rituximab en pneumologie : expérience au CHU de Montpellier

Agathe Jossien

► **To cite this version:**

Agathe Jossien. Le Rituximab en pneumologie : expérience au CHU de Montpellier. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03433357

**HAL Id: dumas-03433357**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03433357>**

Submitted on 17 Nov 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Agathe JOSSIEN**

le 24 septembre 2021

TITRE

**Le RITUXIMAB en pneumologie : expérience au CHU de Montpellier**

Directeur de thèse :

**Monsieur le Professeur Arnaud BOURDIN**

**JURY**

Président : Professeur Pascal DEMOLY

Assesseurs (y compris directeur de thèse) :

- Professeur Arnaud BOURDIN

- Professeur Maurice HAYOT

- Docteur Anne Sophie GAMEZ



**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PELLISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORiot Jean	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUITER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON berbard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISIÉ Jean Pierre

### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivier	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

### Docteurs Emérites

PRAT Dominique  
PUJOL Joseph

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

---

---

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**PU-PH de classe exceptionnelle**

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale

TOUITOU Isabelle	Génétique
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique

DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie

PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie

SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

#### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIÉ Laurent (Sociologie, démographie)

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

#### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

**PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**



BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

---

---

**Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel**

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
<b><u>MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe</u></b>	
BERGOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques



**MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

**MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

**Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

---

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

---

PERSONNEL ENSEIGNANT

**Maitres de Conférences des Universités**

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

---

---

**Praticiens Hospitaliers Universitaires**

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**PH chargés d'enseignements**

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUROUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe



MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESSE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI El Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Hélène	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

## **REMERCIEMENTS**

*Aux membres de mon jury :*

**Pr DEMOLY**, merci de l'honneur que vous me faites en présidant ma soutenance de thèse. Je suis heureuse de pouvoir poursuivre ma route en tant que chef de clinique dans votre département.

**Pr BOURDIN**, j'ai fait un pari en quittant Nice pour venir apprendre la pneumologie à vos côtés à Montpellier, sans savoir où je mettais les pieds, et je suis vraiment ravie d'avoir fait ce choix. Votre exemple, votre pédagogie, votre accessibilité, votre bienveillance ont été des atouts dans ma formation en tant que médecin. J'ai la chance encore de pouvoir apprendre à vos côtés pendant ces deux années de clinicat et je m'en réjouis.

**Pr HAYOT**, l'apprentissage de la physiologie respiratoire à vos côtés a été un réel plaisir. Je suis ravie de pouvoir continuer de collaborer avec vous et votre service et je ne manquerais pas de solliciter votre éclairage sur l'interprétation d'une épreuve d'effort en cas de difficulté.

**Dr GAMEZ**, Anne Sophie, cela me fait très plaisir de t'avoir dans mon jury aujourd'hui. C'est toujours un plaisir de travailler avec toi et tu m'as énormément transmis de ta bienveillance, patience et de ta rigueur. Tu es un modèle pour moi en tant que médecin mais aussi en tant que femme et mère, et j'espère pouvoir gérer et concilier ma vie professionnelle et familiale aussi bien que toi. Je suis rassurée de t'avoir à mes côtés dans cette aventure du clinicat car je sais que je peux compter sur ton soutien.

# SOMMAIRE

- I. **Liste des abréviations**
- II. **Introduction**
- III. **Matériels et méthodes**
  - 1) Patients et design de l'étude
  - 2) Protocole de traitement
  - 3) Données cliniques et critères de jugement
  - 4) Tolérance
  - 5) Analyses statistiques
- IV. **Résultats**
  - 1) Caractéristiques des patients
  - 2) Caractéristiques liées au traitement
  - 3) Explorations fonctionnelles respiratoires à baseline
  - 4) Evolution de la fonction respiratoire sous RITUXIMAB
  - 5) Comparaison entre répondeurs et non répondeurs
  - 6) Tolérance
- V. **Discussion**
- VI. **Bibliographie**
- VII. **Annexes**
- VIII. **Serment d'Hippocrate**
- IX. **Résumé**

## **I. Liste des abréviations**

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**ANCA** : Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles

**CHU** : Centre hospitalier universitaire

**CVF** : Capacité vitale forcée

**DLCO** : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

**FACS** : Fluorescence activated cell sorting (tri cellulaire induit par fluorescence)

**FPI** : Fibrose pulmonaire idiopathique

**IQ25-75** : Interquartiles 25 et 75

**IL2** : Interleukine 2

**IL17** : Interleukine 17

**IRB** : Institutional Review Board

**LB** : Lymphocytes B

**NFS** : Numération de formule sanguine

**NS** : Non significatif

**PA** : Paquets-année

**PID** : Pneumopathie interstitielle diffuse

**PINS** : Pneumopathie interstitielle non spécifique

**PINSi** : Pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique

**PR** : Polyarthrite rhumatoïde

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

## II. Introduction

La prise en charge des pneumopathies interstitielles diffuses nécessite toujours une décision collégiale prise au cours d'une réunion multidisciplinaire. L'émergence de nombreuses biothérapies et l'application des traitements anti fibrosants dans les pneumopathies interstitielles diffuses hors fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) offrent la possibilité d'une prise en charge de plus en plus personnalisée et l'identification de biomarqueurs est plus que jamais nécessaire pour prédire la réponse au traitement (1,2).

Le RITUXIMAB est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris spécifique de la molécule de surface CD20 des lymphocytes B (LB). Sa fixation sur sa cible entraîne la lyse du lymphocyte B par le système du complément et les lymphocytes T cytotoxiques. Il en résulte une déplétion en LB transitoire qui dure environ 6 à 9 mois.

Dans les PID associées aux maladies auto immunes, le choix du RITUXIMAB semble logique compte tenu de son mécanisme d'action mais la preuve de son efficacité clinique repose essentiellement sur des études rétrospectives limitées et des avis d'experts. Par exemple, bien qu'il soit approuvé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) sur la base de son efficacité dans l'atteinte articulaire jugée par le score DAS28, aucun essai contrôlé randomisé n'a été conduit à ce jour dans le cadre spécifique de l'atteinte interstitielle pulmonaire compliquant la polyarthrite rhumatoïde. Dans l'atteinte interstitielle pulmonaire de sclérodermie systémique, deux essais contrôlés randomisés ont montré un effet positif du RITUXIMAB sur la fonction respiratoire (3,4). Pourtant, le RITUXIMAB n'a pas l'AMM dans cette indication. Les rares études comparant le RITUXIMAB au cyclophosphamide ont montré une efficacité similaire pour améliorer ou stabiliser la fonction respiratoire, mais le RITUXIMAB offrait l'avantage d'être mieux toléré (4).

La physiopathologie des pneumopathies interstitielles idiopathiques n'est que partiellement comprise mais l'efficacité des traitements anti inflammatoires et immunosuppresseurs suggèrent un rôle significatif du système immunitaire dans l'apparition des lésions interstitielles (5).

Une étude sur les biopsies pulmonaires chirurgicales de 13 patients atteints de pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique (PINSi) a retrouvé une infiltration des régions péribronchiolaires par des lymphocytes B (CD20+) significativement plus élevée par rapport aux

prélèvements de patients contrôles (6). Dans une autre étude, la densité de cette infiltration à un an de l'introduction d'une corticothérapie systémique était inversement corrélée à la réponse thérapeutique observée (7). Ces résultats suggèrent une relation entre l'infiltration pulmonaire par des lymphocytes B et l'activité de la maladie et supporte l'intérêt de cibler spécifiquement cette lignée cellulaire avec un anti CD20 dans cette indication. Néanmoins, aucune étude n'a été menée à ce jour pour rechercher une efficacité clinique du RITUXIMAB dans les PINS idiopathiques.

En pratique et en l'absence d'évidences, l'utilisation « off-label » du rituximab dans les PINSi et dans les PINS compliquant une maladie auto-immune est devenue courante, comme le sont les corticoïdes ou le cyclophosphamide auparavant.

L'objectif de cette étude est d'observer l'effet du RITUXIMAB sur la fonction respiratoire de nos patients atteints de PID associée aux connectivites et de PID idiopathiques. La tolérance du RITUXIMAB sera évaluée chez l'ensemble des patients traités par RITUXIMAB dans notre service de pneumologie au CHU de Montpellier.

### III. Matériels et méthodes

#### 1) Patients et design de l'étude

Cette étude rétrospective observationnelle a été menée dans le service de pneumologie du CHU de Montpellier.

Tous les patients traités par RITUXIMAB entre janvier 2015 et juin 2020, avec une indication de traitement décrétée à l'issue d'une réunion multidisciplinaire, étaient recherchés dans le registre de la pharmacie hospitalière du CHU de Montpellier.

Les patients dont le dossier médical n'était pas accessible sur le CHU de Montpellier étaient exclus.

Seuls les patients avec une atteinte pulmonaire interstitielle dans le cadre d'une connectivité ou de pneumopathie interstitielle idiopathique étaient inclus dans l'analyse du critère de jugement principal.

Tous les patients étaient inclus dans l'analyse de tolérance.

L'étude est en cours de validation par le Comité Local d'Ethique pour la Recherche du CHU de Montpellier, accrédité IRB (Institutional Review Board).

#### 2) Protocole de traitement

Au préalable, les patients devaient être vaccinés pour la grippe et le pneumocoque.

Tous les patients devaient réaliser un bilan sanguin avec les sérologies des hépatites virales B et C, VIH, une numération de formule sanguine (NFS), une analyse biochimique standard et un bilan hépatique complet avant l'initiation du RITUXIMAB. Pour le suivi sous traitement, une NFS, un phénotypage lymphocytaire par FACS, une analyse biochimique standard et un bilan hépatique complet étaient réalisés 1 fois par mois et avant chaque nouvelle injection de RITUXIMAB.

Avant toute injection, les effets indésirables et l'absence de contre-indication étaient recherchés à l'interrogatoire. Une bandelette urinaire était réalisée avant chaque injection pour éliminer une infection urinaire.

Chaque patient recevait une prémédication par METHYLPREDNISOLONE 120 mg, POLARAMINE 1 ampoule et PARACETAMOL 1g trente minutes avant le début de la perfusion.

Pour le traitement des vascularites à ANCA, le schéma utilisé était constitué de 4 injections de 375 mg/m<sup>2</sup> réparties sur 4 semaines (J0, J7, J14, J28) à l'induction, et d'une dose d'entretien de 500 mg tous les 6 mois (M6, M12, M18 ...).

Pour les autres indications de traitement par RITUXIMAB le schéma était constitué de 2 injections de 1g réalisées à deux semaines d'intervalle (J0, J14) pour le traitement d'induction. Une dose d'entretien de 500 mg à 1g et était réalisée à intervalle de 6 mois.

Une corticothérapie systémique et/ ou un traitement immunosuppresseur associés au traitement par RITUXIMAB étaient autorisés selon l'appréciation du médecin pneumologue référent.

### 3) Données cliniques et critères de jugement

Les données cliniques, biologiques, fonctionnelles et d'imagerie étaient extraites des dossiers médicaux et des comptes rendus médicaux de chaque patient.

Le critère de jugement principal était la différence de capacité vitale forcée (CVF) exprimée en pourcentage de la normale et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) exprimée en pourcentage de la normale entre l'initiation et après 12 mois de traitement par RITUXIMAB.

Sur la base des données fonctionnelles entre 6 et 12 mois après l'introduction du RITUXIMAB, les patients étaient considérés comme répondeurs au traitement s'ils présentaient une amélioration > 10% de leur CVF et/ ou > 15% de leur DLCO par rapport à baseline, non répondeurs s'ils présentaient une aggravation > 10% de leur CVF ou >15% de leur DLCO, et comme stables si aucun des critères précédents (répondeur ou non répondeur) n'étaient atteints (8). Ces deltas de réponse étaient calculés selon la formule 
$$\frac{CVF_{M(6-12)} - CV_{baseline}}{CVF_{baseline}}$$
.

Les caractéristiques cliniques et paracliniques étaient comparées entre les patients répondeurs et les patients non répondeurs.

#### 4) Tolérance

Les évènements indésirables jugés imputables au traitement par RITUXIMAB étaient recherchés dans les dossiers médicaux de tous les patients ayant reçu du RITUXIMAB dans notre service de pneumologie.

#### 5) Analyses statistiques

Pour la comparaison de la CVF et de la DLCO avant et après l'introduction du RITUXIMAB, un test non paramétrique apparié de Wilcoxon était utilisé.

Les tests Mann et Whitney et Fisher exact étaient utilisés pour comparer les caractéristiques entre les patients répondeurs et non répondeurs.

#### IV. Résultats

##### 1) Caractéristiques des patients

61 patients avaient reçu au moins une injection de RITUXIMAB dans le service de pneumologie entre janvier 2015 et juin 2020. Devant l'absence de donnée disponible sur le CHU de Montpellier pour 3 patients, 58 patients étaient donc inclus dans l'analyse de tolérance (fig. A1 et tableau A1 en annexe).

14 patients étaient atteints de PID idiopathique et 27 patients souffraient de PID associée à une connectivite.

Dans cet échantillon d'intérêt, 36,5% des patients étaient de sexe féminin. L'Âge médian à la première injection de RITUXIMAB était de 65 ans (IQ25-75: 56,2-69,7). 46% étaient d'anciens fumeurs avec une consommation cumulée médiane de 0 (0-25) paquets années. Seulement un patient était tabagique actif au moment du traitement par RITUXIMAB.

6/41 patients avaient une hypertension pulmonaire associée.

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

	<b>PID associée aux connectivites</b>	<b>PID idiopathique</b>
N=	27	14
Genre <i>n (% femme)</i>	12 (44%)	3 (21%)
Age au diagnostic <i>médiane (IQ25-75)</i>	60 (49,5-66)	60,5 (54,5-65,5)
Age au RTX <i>médiane (IQ25-75)</i>	64 (55,5-69,25)	65 (58,1-69,4)
Délai d'introduction du RTX depuis le diagnostic (années) <i>médiane (IQ25-75)</i>	1 (0,5-6,5)	3 (1-8)

Statut tabagique :		
<i>n</i>		
- Jamais	14	3
- Ancien	10	9
- Actif	0	1
Nombre de PA		
<i>médiane (IQ25-75)</i>	0 (0-20)	12,5 (2,5-27,5)
Atcd/ comorbidités :		
<i>n</i>		
- Aucune	8	2
- CV	11	4
- Oncologique	2	4
Auto-immunité (sérologie)		
<i>n (%)</i>	25 (92)	5 (36)
Biopsie pulmonaire chirurgicale		
<i>N</i>	4	6
Pattern scanner thoracique		
<i>n</i>		
- NSIP	22	13
- UIP	4	1
LBA avant RITUXIMAB		
<i>n</i>	15	10
- lymphocytes > 15%	6	4
- éosinophiles >2%	8	5
- neutrophiles > 3%	12	7
EFR à baseline		
<i>médiane (IQ25-75)</i>		
- CVF %	63,5 (59,75)	60 (51-73,5)
DLCO %	33,5 (27,25 ;44,5)	22 (20-32)
Nombre de thérapie antérieure (hors corticoïdes : mycophénolate mophétil, azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide, antiTNF $\alpha$ )		
<i>médiane (IQ25-75)</i>	0 (0-1)	1 (0-2)
Traitement antérieur par cyclophosphamide		
<i>N</i>	7	6
Corticothérapie systémique concomitante		
<i>N</i>	24	14
Traitement concomitant par		
<i>n</i>		
- DMARD	4	0
- azathioprine	1	0
Interruption		
<i>n</i>	15	8
- Echec	10	6
- Tolérance	4	1
- Rémission	0	0
- Perdu de vue	1	1
Effet indésirable		
<i>n</i>		
- Aucun	16	7
- Infectieux	7	5
- Autre	4	2

**Tableau n.1 : Caractéristiques des patients atteints de PID idiopathique et associée à une connectivite traités par RITUXIMAB.**

## 2) Caractéristiques liées au traitement

13/41 patients avaient déjà reçu un traitement par CYCLOPHOSPHAMIDE.

Les indications du RITUXIMAB étaient l'échec des traitements antérieurs chez 28/41 (68%) patients, en traitement d'entretien pour 2/41 (5%), utilisé en première ligne de traitement immunosuppresseur (hors corticothérapie orale) chez 11/41 (27%) patients.

Le délai médian d'introduction du RITUXIMAB était de 2 ans après le diagnostic (IQ 25-75 = 1-7 ans).

## 3) Explorations fonctionnelles respiratoires à baseline

La capacité vitale forcée (CVF) avant traitement par RITUXIMAB était disponible chez 40/41 patients. La CVF médiane de cet échantillon exprimée en pourcentage de la normale était de 63,5% (49,5-74).

La DLCO avant traitement était disponible chez 40/41 patients. La DLCO médiane exprimée en pourcentage de la normale était de 30% (21,5-42,5).

Les données fonctionnelles à baseline dans chaque groupe d'étiologie sont présentées dans le tableau 1.

## 4) Evolution de la fonction respiratoire sous RITUXIMAB

La CVF exprimée en pourcentage de la normale s'améliorait significativement par rapport à baseline à 12 et à 24 mois de l'introduction du RITUXIMAB ( $p=0,0116$  et  $p=0,001$  respectivement). En revanche, aucune différence de DLCO n'était observée entre baseline et sous traitement. La CPT était significativement améliorée sous RITUXIMAB ( $p=0,0215$  entre baseline et à 24 mois). Ces résultats sont présentés dans le tableau n.2.

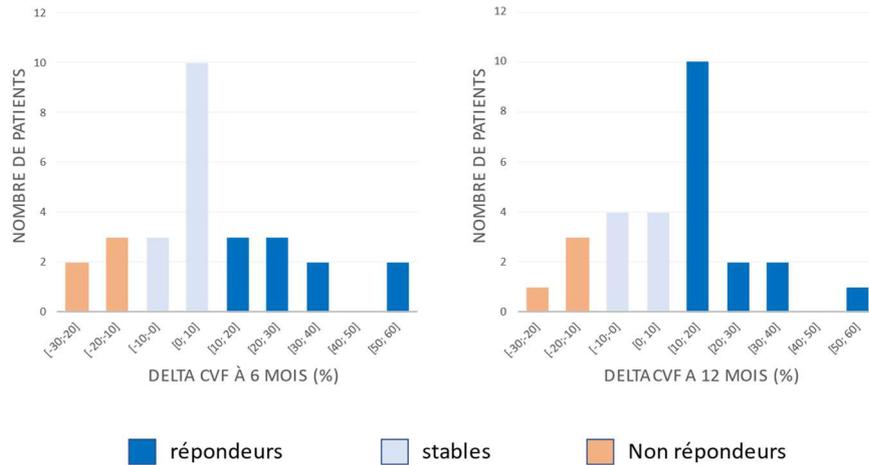
EFR	PRÉ RITUXIMAB (BASELINE) MEDIANE (IQ 26-75) N=40	POST RITUXIMAB (M6) MEDIANE (IQ 26-75) N=28	POST RITUXIMAB (M12) MEDIANE (IQ 26-75) N=25/26	POST RITUXIMAB (M24) MEDIANE (IQ 26-75) N=11/12	STATISTIQUE
CVF %	63,5 (49,5; 74)	68 (57; 78)	76 (49; 85)*	77 (59; 85)**	*p=0,0116 **p=0,001
DLCO %	30 (21,5;42,5)	35 (27,5; 44,25)	40 (37; 48)	47 (39,75; 52)	NS
CPT %	63 (53; 70)	66 (53; 81)	62 (51; 77,5)	74 (62,25; 85,75)*	p=0,0215

Tableau n. 2: comparaison de la fonction respiratoire avant et après RITUXIMAB

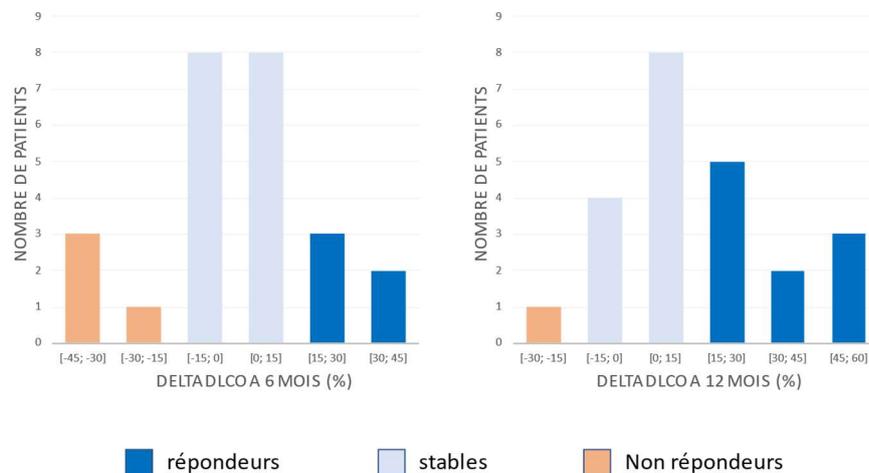
Sur 41 patients, 33 avaient des données EFR de suivi exploitables entre 6 et 12 mois après l'initiation du RITUXIMAB.

20 étaient classés répondeurs sur la CVF et/ou de la DLCO, 5 étaient non répondeurs et 8 étaient stables. Chez les patients répondeurs, 10 étaient à la fois répondeurs sur la CVF et la DLCO, 4 étaient répondeurs sur la CVF et stables sur la DLCO, 2 étaient répondeurs sur la DLCO et stables sur la CVF, 2 avaient des réponses opposées entre CVF et DLCO et 2 n'avaient qu'une évaluation de la CVF sans DLCO exploitable.

La répartition des patients entre ces différents groupes de réponse à 6 et 12 mois de l'introduction du RITUXIMAB est représenté par les figures n1 et 2.



**Figure n. 1 : diagrammes de répartition des patients en fonction de l'évolution individuelle de la CVF sous RITUXIMAB par rapport à baseline. Intervalles des deltas de CVF exprimés en %.**



**Figure n. 2 : diagrammes de répartition des patients en fonction de l'évolution individuelle de la DLCO sous RITUXIMAB par rapport à baseline. Intervalles des deltas de DLCO exprimés en %.**

12 patients étaient toujours traités par RITUXIMAB à 24 mois. Leur évolution fonctionnelle est représentée par les figures n.3, 4 et 5. Le traitement a été interrompu chez 23 patients dont 16 pour cause d'échec (soit 39% d'échec dans la population étudiée).

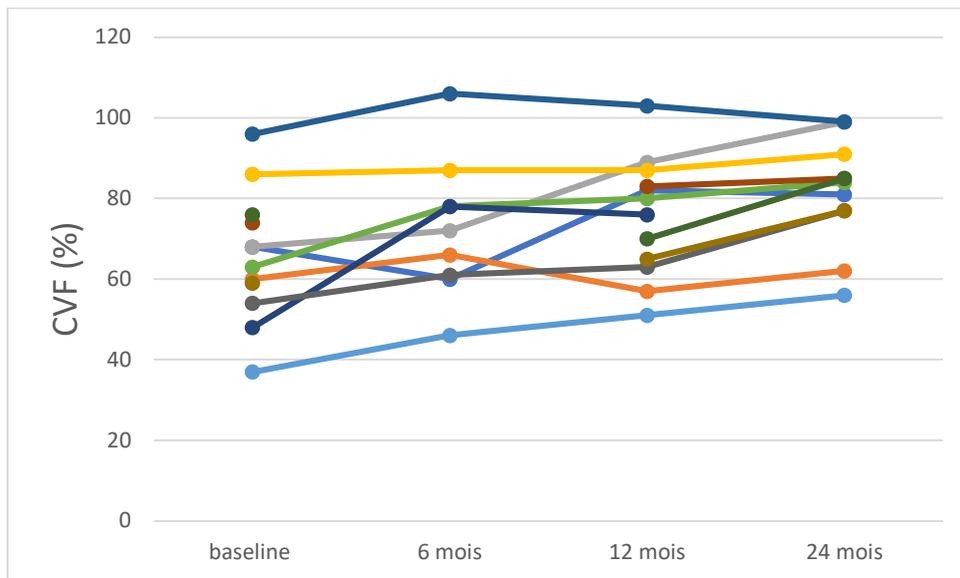


Figure n.3 : Evolution de la CVF exprimée en % de la normale, chez 12 patients encore traités par RITUXIMAB à 24 mois.

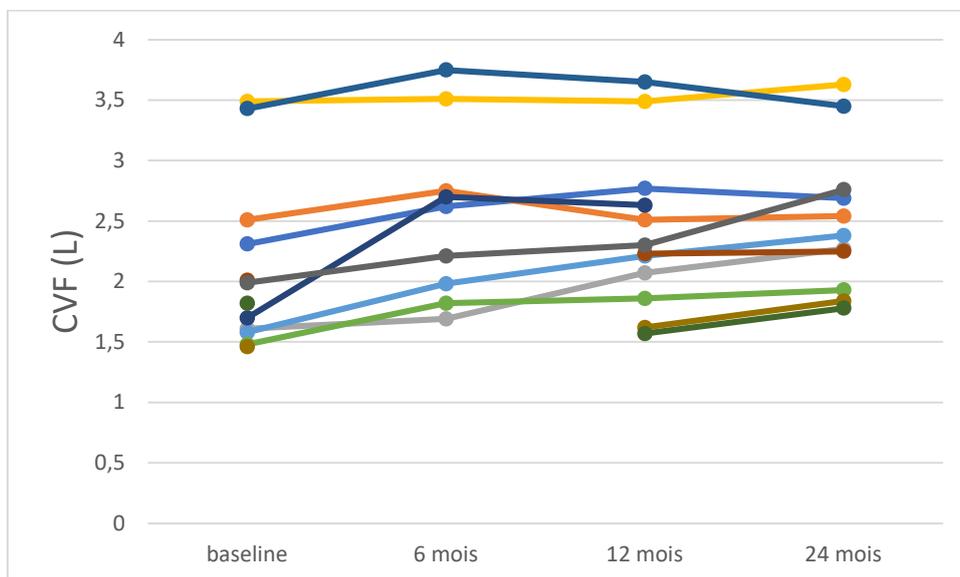


Figure n.4 : Evolution de la CVF exprimée en Litre, chez 12 patients encore traités par RITUXIMAB à 24 mois.

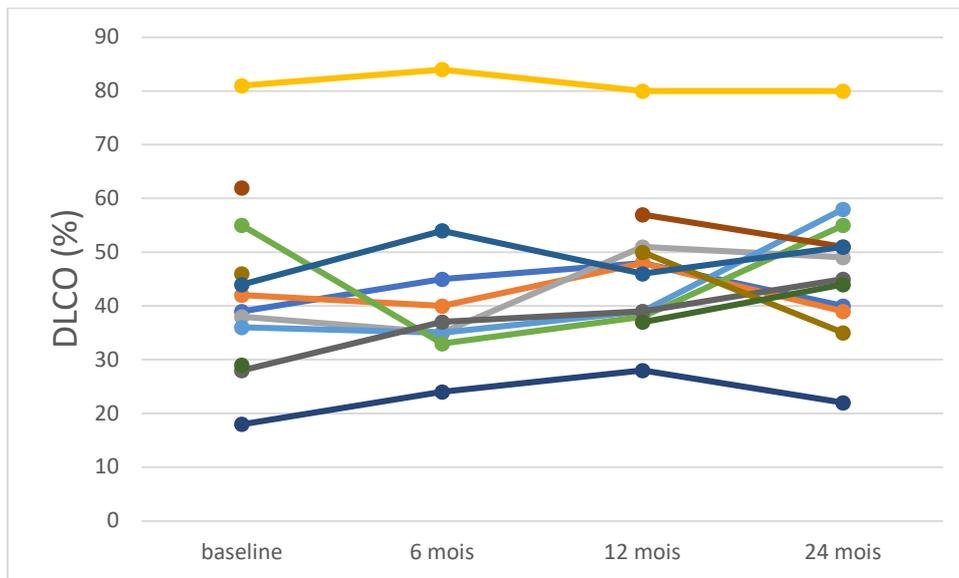


Figure n.5 : Evolution de la DLCO exprimée en % de la normale, chez 12 patients encore traités par RITUXIMAB à 24 mois.

#### 5) Comparaison entre répondeurs et non répondeurs

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes répondeurs et non répondeurs (n= 20 et 5 respectivement). Seul le sexe approchait le seuil de significativité ( $p=0,0613$ ), en faveur du sexe féminin.

#### 6) Tolérance

19/58 (32,7%) des patients traités par RITUXIMAB ont présenté des effets indésirables.

15 ont eu des complications infectieuses : 3 ont présentés un cas de pneumocystoses ayant nécessité une hospitalisation complète et un traitement antibiotique adapté, 8 ont présenté une infection respiratoire basse dont 3 nécessitant une prise en charge en hospitalisation complète, 2 une infection urinaire dont une pyélonéphrite. 3 patients ont présenté des complications virales dont 2 infections à varicelle zona virus et une réactivation du virus de l'hépatite B.

Les autres évènements indésirables étaient de nature cardiologique avec une arythmie supraventriculaire et un trouble de conduction de haut degré, et néoplasique avec l'apparition sous RITUXIMAB d'un nodule évolutif chez 2 patients, la récurrence d'un cancer chez un patient, et l'apparition d'un carcinome vésical non infiltrant et d'un adénome colique de bas grade chez 2 autres patients.

10 patients sont décédés au cours de la période de suivi dont aucun en lien avec un effet indésirable imputable au RITUXIMAB. Les causes de décès étaient une décompensation cardiaque à la phase terminale d'une hypertension pulmonaire chez 4 patients, liées à l'évolution de l'atteinte respiratoire chez 4 patients, secondaire à des complications en post greffe bi pulmonaire chez un patient et un choc septique chez un autre patient.

Sur 32 interruptions de traitement, une mauvaise tolérance était en cause chez 5 patients.

## V. Discussion

Nous avons observé une amélioration significative de la CVF à 12 mois (différence de 12,5%,  $p=0,0116$ ), et à 24 mois (différence de 13,5%,  $p=0,001$ ) de l'introduction du RITUXIMAB par rapport à la CVF à l'initiation, chez les patients souffrant de pneumopathie interstitielle diffuse idiopathique ou associée à une connectivite. Nous avons également constaté une stabilité de la DLCO sous RITUXIMAB, puisqu'il n'y avait pas de différence significative entre l'initiation et les réévaluations de 6, 12 et 24 mois.

Nos résultats sont comparables avec ceux observés dans l'étude de Duarte et al., chez 49 patients atteints de PID de connectivite et qui présentaient une amélioration significative de +4,3% de la CVF à un an sous RITUXIMAB, avec une DLCO stable à un an (9). Contrairement à Robles Perez et son équipe, qui ont montré une amélioration significative de la DLCO à un et deux ans de l'introduction de RITUXIMAB chez des patients avec une PID associée aux connectivites progressive au stade pré transplantation (DLCO<40%), nous n'avons pas mis en évidence cette différence chez nos patients qui partageaient pourtant les mêmes critères de sévérité avant le traitement par RITUXIMAB (10).

Contrairement à la plupart des études où le RITUXIMAB était utilisé après échec d'une ou de plusieurs lignes de traitements immunosuppresseurs, 11/41 (27%) des patients recevaient ce traitement en première ligne (hors corticothérapie systémique) dans notre étude. Sur ces 11 patients, 7 étaient dans le groupe des répondeurs et 1 dans le groupe stable.

Une majorité de patients ont présenté une amélioration de >10% de CVF ou de >15% de DLCO entre 6 et 12 mois après l'introduction du RITUXIMAB. Malheureusement, nous n'avons pas mis en évidence de facteur prédictif de réponse au RITUXIMAB.

D'autres études ont tenté de répondre à la demande de biomarqueurs, qui pourraient permettre une sélection des patients chez qui le traitement à de fortes chances de fonctionner et chez qui le RITUXIMAB pourrait donc être choisi en traitement de première ligne parmi les autres biothérapies et les traitements immunosuppresseurs disponibles. Plusieurs essais randomisés dans le syndrome de Gougerot Sjogren primitif ne sont pas parvenus à montrer une efficacité du RITUXIMAB sur les symptômes généraux (douleur, fatigue, syndrome sec) (11,12). Cependant, K. Delli et al. ont montré dans un essai randomisé contrôlé que le degré d'infiltration des glandes parotides par des lymphocytes B CD20+ avant traitement par

RITUXIMAB était significativement supérieur chez les patients ayant présenté une réponse clinique au traitement par rapport aux patients réfractaires (13). Un autre exemple peut être trouvé dans l'étude de R.T. Zamanian et al. sur l'efficacité du RITUXIMAB en « add on » thérapie dans l'atteinte vasculaire pulmonaire de sclérodémie systémique qui est négative pour son critère de jugement principal, l'amélioration du périmètre au test de marche de 6 minutes à 24 semaines (14). Mais une analyse post hoc pointe une efficacité remarquable chez un sous-groupe de patients défini par un faible taux sérique de facteur rhumatoïde, d'IL2 et d'IL17 (15). Chez ces patients, le rôle des lymphocytes B dans la physiopathologie de l'HTAP pourrait être plus déterminant. Avec une approche différente grâce à l'imagerie fonctionnelle, Malviya et al. ont marqué le RITUXIMAB avec une sonde de technétium 99m pour mesurer en scintigraphie l'activité liée aux lymphocytes B chez les patients atteints de maladies auto immunes (16). Un fort marquage des organes d'intérêt pourrait représenter un argument en faveur du choix du RITUXIMAB dans la prise en charge de maladies auto immunes et permettre de monitorer la réponse au traitement.

Enfin, l'on peut se demander si l'absence d'efficacité chez certains patients n'est pas due à une mauvaise biodisponibilité du RITUXIMAB. Dans une étude sur 26 enfants, la présence d'auto anticorps anti RITUXIMAB était associée à une diminution de concentration sérique du RITUXIMAB et à une absence de déplétion en lymphocyte B témoignant d'une altération de son effet. La sécrétion d'auto anticorps anti RITUXIMAB pourrait être plus fréquente dans les maladies auto immunes(17)

Notre analyse chez 58 patients nous a permis d'observer une fréquence d'évènements indésirables sous RITUXIMAB similaire aux études antérieures (10). Malheureusement, nous n'avons pas de donnée sur l'apparition d'une hypogammaglobulinémie sous RITUXIMAB dans notre étude, qui semble être associée au risque d'évènements indésirables de nature infectieuse (18).

Dans cette étude, l'inclusion des patients avec une PID idiopathique et traités par RITUXIMAB est inédite. Mais de nombreuses limites sont à prendre en considération : design rétrospectif, faible effectif de patients, nombreuses données manquantes et perdus de vue. De plus, il existe un biais de sélection des patients inclus dans l'analyse statistique pour le critère de jugement principal d'évolution de la fonction respiratoire à un an. En effet, seuls les patients toujours sous traitement à un an étaient inclus, c'est-à-dire, pour une majorité, des patients qui avaient

reçu le feu vert médical pour poursuivre ce traitement, ce qui représente déjà une pré sélection des patients capables de répondre au RITUXIMAB.

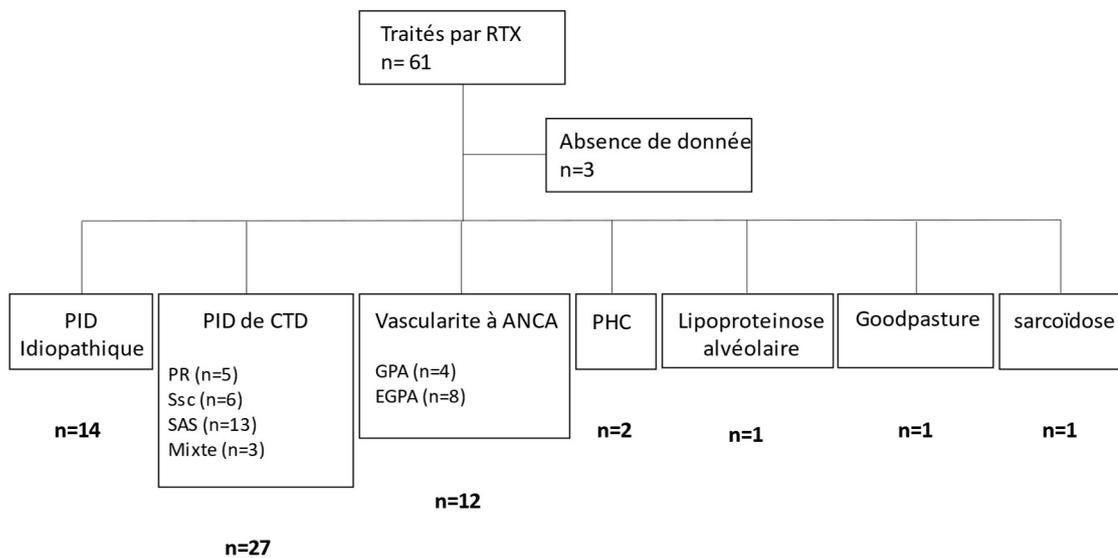
Pour conclure, des études déterminantes pour confirmer ou infirmer l'efficacité du RITUXIMAB dans les PID sont attendues : L'essai randomisé contrôlé anglais RECITAL chez les patients atteints de PID associée aux connectivites et dont l'objectif est de comparer l'efficacité du RITUXIMAB versus cyclophosphamide en première ligne (numéro d'enregistrement sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT01862926) (19); l'essai randomisé contrôlé français EVER ILD chez les patients atteint de PINS (de toutes causes) après échec d'une première ligne de traitement, donc l'objectif est de mesurer l'efficacité et la tolérance du RITUXIMAB avec un traitement de maintenance par mycophenolate mofetil versus placebo (numéro d'enregistrement sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT02990286) (20).

## VI. Bibliographie

1. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* [Internet]. 29 sept 2019 [cité 5 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1908681>
2. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. mai 2021;9(5):476-86.
3. Daoussis D, Liossis S-NC, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatol Oxf Engl*. févr 2010;49(2):271-80.
4. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 déc 2018;57(12):2106-13.
5. Lee SH, Park MS, Kim SY, Kim DS, Kim YW, Chung MP, et al. Factors affecting treatment outcome in patients with idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: a nationwide cohort study. *Respir Res*. 6 déc 2017;18(1):204.
6. Atkins SR, Turesson C, Myers JL, Tazelaar HD, Ryu JH, Matteson EL, et al. Morphologic and quantitative assessment of CD20+ B cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum*. févr 2006;54(2):635-41.
7. Peng M, Wang W, Qin L, Liu H, Qin M, Zheng W, et al. Association between nonspecific interstitial pneumonia and presence of CD20+ B lymphocytes within pulmonary lymphoid follicles. *Sci Rep*. 5 déc 2017;7:16912.
8. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2000;161(2):646-64.
9. Duarte AC, Cordeiro A, Fernandes BM, Bernardes M, Martins P, Cordeiro I, et al. Rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. juill 2019;38(7):2001-9.
10. Robles-Perez A, Dorca J, Castellví I, Nolla JM, Molina-Molina M, Narváez J. Rituximab effect in severe progressive connective tissue disease-related lung disease: preliminary data. *Rheumatol Int*. mai 2020;40(5):719-26.
11. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot J-M, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 18 févr 2014;160(4):233-42.

12. Gottenberg J-E, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis.* 1 juin 2013;72(6):1026-31.
13. Delli K, Haacke EA, Kroese FGM, Pollard RP, Ihrler S, van der Vegt B, et al. Towards personalised treatment in primary Sjögren's syndrome: baseline parotid histopathology predicts responsiveness to rituximab treatment. *Ann Rheum Dis.* nov 2016;75(11):1933-8.
14. Zamanian RT, Badesch D, Chung L, Domsic RT, Medsger T, Pinckney A, et al. Safety and Efficacy of B-Cell Depletion with Rituximab for the Treatment of Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2021;204(2):209-21.
15. Zhang Y, Michelakis ED. A Phase-2 NIH-sponsored Randomized Clinical Trial of Rituximab in Scleroderma-associated Pulmonary Arterial Hypertension Did Not Reach Significance for Its Endpoints: End of Story? Not So Fast! *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2021;204(2):123-5.
16. Malviya G, Anzola KL, Podestà E, Laganà B, Del Mastro C, Dierckx RA, et al. 99mTc-labeled Rituximab for Imaging B Lymphocyte Infiltration in Inflammatory Autoimmune Disease Patients. *Mol Imaging Biol.* 2012;14(5):637-46.
17. Oomen I, Nassar-Sheikh Rashid A, Bouts AHM, Gouw SC, Kuijpers TW, Rispens T, et al. Anti-rituximab antibodies affect pharmacokinetics and pharmacodynamics of rituximab in children with immune-mediated diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 26 juin 2021;
18. Wade SD, Kyttaris VC. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia in autoimmune rheumatic diseases: a single-center retrospective cohort study. *Rheumatol Int.* 3 avr 2021;1-10.
19. Saunders P, Tsipouri V, Keir GJ, Ashby D, Flather MD, Parfrey H, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 15 juin 2017;18(1):275.
20. Bejan-Angoulvant T, Naccache J-M, Caille A, Borie R, Nunes H, Ferreira M, et al. Evaluation of efficacy and safety of rituximab in combination with mycophenolate mofetil in patients with nonspecific interstitial pneumonia non-responding to a first-line immunosuppressive treatment (EVER-ILD): A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Respir Med Res.* nov 2020;78:100770.

## VII. Annexes



**Figure A1 : diagramme de flux des patients inclus dans l'analyse de tolérance.**

	<b>PID connectivite</b>	<b>PID idiopathique</b>	<b>Vascularite à ANCA</b>	<b>PHC</b>	<b>goodpasture</b>	<b>Lipoproteinose alvéolaire</b>	<b>Sarcoïdose</b>
n=	27	14	12	2	1	1	1
Genre n (% femme)	12 (44%)	3 (21%)	5 (42%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Age au diagnostic (moyenne)	58	58	51	62	15	50	42
Age au RTX (moyenne)	57	63	54	67	15	52	78
Délai d'introduction du RTX depuis le diagnostic (années)	3,6	5,1	3,4	5	0	2	36
Statut tabagique :							
- Jamais	14	3	5	0	1	0	1
- Ancien	10	9	6	2	0	1	0
- Actif	0	1	1	0	0	0	0
Nombre de PA moyenne (min ; max)	16,6 (0 ; 80)	19,2 (0 ; 60)	14,5 (0 ; 50)	45,5 (31 ; 60)	0	0	0
Atcd/ comorbidités :							
- Aucune	8	2	7	0	1	1	0
- CV	11	4	3	1	0	0	0
- Oncologique	2	4	2	1	0	0	0
Auto-immunité (sérologie)	25 (92%)	5 (36%)	8 (67%)	0	1 (100%)	1 (100%)	0
Biopsie pulmonaire chirurgicale	4	6	2	0	0	0	0
TDM							
- NSIP	22	13	3	2	0	0	1
- UIP	4	1	0	0	0	0	0
- Normal	0	0	1	0	0	0	0
- Atteinte bronchique	0	0	8	0	0	0	0
- Hémorragie alvéolaire	0	0	0	0	1	0	0
- Crazy paving	0	0	0	0	0	1	0
Nombre de thérapie antérieure (hors corticoïdes : mycophénolate mophétil, azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide, antiTNF $\alpha$ ) (moyenne $\pm$ SD)	0,74 intervalles [0 ;4]	1,21 intervalles [0 ;3]	0,92 intervalles [0 ;3]	1	0	0	4
Traitement antérieur par cyclophosphamide	7	6	7	1	0	0	1
Corticothérapie systémique concomitante	24	14	9	2	1	0	1
- >20mg/ jour	12	11	4	2	1	0	1
Traitement concomitant par							
- DMARD	4	0	0	0	0	0	0
- azathioprine	1	0	1	0	0	0	0
LBA avant RITUXIMAB (n=)	13	7	2	2	1	1	1
	6	4	1	1	0	1	0

- lymphocytes > 15%	8	5	2	1	0	0	0
- éosinophiles >2%	12	7	4	2	0	1	1
- neutrophiles > 3%							
EFR à baseline (moyenne)	1,98 (62,96)	2,36 (63,93)	3,93(108,25)	2,22 (65)	3,28 (95)	4,88 (103)	1,86 (61%)
- CV L (%)	3,55 (63,12)	4,06 (64,64)	6,36 (104)	3,44 (56,5)	4,06 (90)	4,2 (94)	4,69 (79%)
- CPT L (%)	34,27	24,38	77,25	23	66	76	27
- DLCO %							
Interruption	15	8	5	2	0	1	1
- Echec	10	6	0	2		1	0
- Tolérance	4	1	0	0		0	0
- Rémission	0	0	4	0		0	0
- Perdu de vue	1	1	1	0		0	1
Effet indésirable							
- Aucun	16	7	8	2	1	1	1
- Infectieux	7	5	4	0	0	0	0
- Autre	4	2	0	0	0	0	0

**Tableau A1 : Caractéristiques des patients traités par RITUXIMAB dans le service de pneumologie du CHU de Montpellier et inclus dans l'analyse de tolérance.**

## VIII. Serment d'Hippocrate

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
  
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
  
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
  
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
  
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

## **IX. Résumé**

### **Le RITUXIMAB en pneumologie : expérience au CHU de Montpellier.**

**Introduction :** Le RITUXIMAB est une biothérapie fréquemment utilisée en pneumologie notamment dans les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) associées aux connectivites malgré l'absence d'essai randomisé. Dans les PID idiopathiques, il existe un rationnel physiopathologique pour soutenir son utilisation mais aucune étude n'a été publiée à ce jour.

**Méthodes :** Cette étude rétrospective observationnelle était réalisée chez les patients traités par RITUXIMAB entre janvier 2015 et juin 2020 dans le service de pneumologie au CHU de Montpellier. Le critère de jugement principal était l'évolution de la capacité vitale forcée (CVF) et de la DLCO exprimées en pourcentage de la normale à un an de l'introduction du RITUXIMAB chez les patients atteints de PID idiopathiques et associées à une connectivite. Une analyse de la tolérance était également réalisée chez l'ensemble des patients ayant reçu du RITUXIMAB.

**Résultats :** Sur 41 patients ayant reçu du RITUXIMAB pour une PID idiopathique (n=14) ou associée à une connectivite (n=27), 26 patients étaient toujours sous RITUXIMAB un an après son introduction. La CVF s'améliorait significativement à un an (mediane (IQ25-75): 63,5 (49,5-74) vs 76 (49- 85), à baseline vs 1 an, respectivement, p=0.0116). La DLCO était stable après un an de traitement. 20/33 (61%) patients ont présenté une amélioration de CVF>10% ou de DLCO>15% entre 6 et 12 mois après introduction du RITUXIMAB et 8 patients avaient une fonction respiratoire stable. 32,7% des patients ont présenté un évènement indésirable du RITUXIMAB, en majorité de nature infectieuse.

**Conclusion :** Notre expérience montre une efficacité du RITUXIMAB dans la prise en charge des PID idiopathiques ou de connectivites, avec une tolérance satisfaisante.

**Mots clefs :** Pneumopathie interstitielle diffuse ; traitement ; PID associée aux connectivites ; PID idiopathique ; Rituximab ; anti CD20.