



DRCI – CHU de Rennes

ETUDE LGL

Etude prospective multicentrique de phase II, contrôlée, randomisée sur groupes parallèles comparant l'efficacité de deux traitements (méthotrexate, cyclophosphamide) dans les leucémies à grands lymphocytes à grains.

Promoteur : CHU de Rennes

Investigateur coordinateur : Pr Thierry Lamy

Co-investigateurs: Dr Loic Ysaebert – Dr Luc Fornecker

Services Co-investigateurs du PHRC

- Médecine interne CHU de Nantes
- Hématologie CHU de Toulouse/Lille/La Pitié/Clermont-Ferrand/IPC Marseille



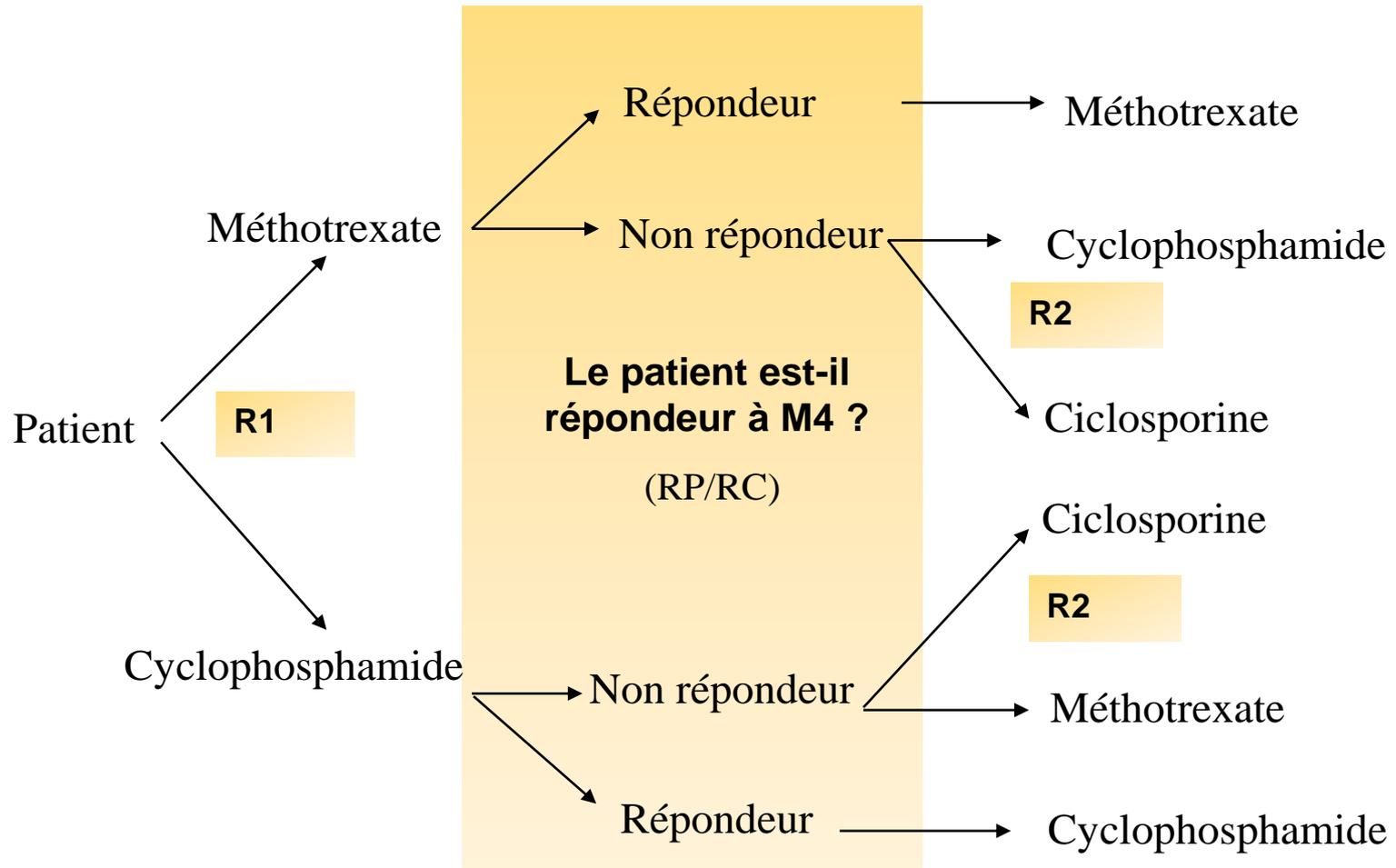
Objectifs de l'étude

Objectif principal:

Comparer de façon prospective le méthotrexate et le cyclophosphamide en 1^{ère} ligne chez des patients présentant une leucémie LGL à cellules T/NK éligibles à un traitement

Objectifs secondaires:

1. Evaluer le % de patients réfractaires au méthotrexate ou au cyclophosphamide répondant à une seconde ligne de traitement.
2. Explorer, en cas de non-réponse au traitement de 1^{ère} ligne, l'efficacité de la ciclosporine A, la comparaison étant réalisée avec le traitement non-administré en 1^{ère} ligne.
3. Evaluer le taux de réponse selon le sous-type phénotypique de leucémie LGL





Critères d'inclusion (1)

1. Critères communs de leucémie LGL
2. Critères spécifiques d'une leucémie T-LGL, d'une lymphocytose NK-LGL ou de leucémie chronique NK
3. Age \geq 18 ans
4. Indice de performance ECOG de 0 à 2
5. Espérance de vie d'au moins un an
6. Absence de traitement spécifique de la leucémie LGL antérieur (sauf G-CSF, transfusions ou EPO).

7. Au moins une indication de traitement:
 - a) **Neutropénie sévère ou isolée** (neutrophiles $<0,5 \times 10^9/L$) **et/ou neutropénie** (neutrophiles $<1,5 \times 10^9/L$) compliquée d'au moins 2 épisodes infectieux antérieurs ayant requis des antibiotiques
 - b) Et/ou **anémie ayant nécessité des transfusions** d'au moins 2 culots érythrocytaires dans les 2 mois précédant l'inclusion ou **anémie symptomatique** entraînant une altération de la qualité de vie.
 - c) Et/ou **complications associées telles que des maladies systémiques** (uvéite récurrente, vascularite cutanée, polyarthrite rhumatoïde résistante aux stéroïdes et /ou aux agents immunomodulateurs (colchicine, disulone, hydrochloroquine)) **et /ou cytopénies auto-immunes** (pex érythroblastopénie, anémie hémolytique autoimmune, purpura thrombocytopénique idiopathique) et justifiant d'un traitement par méthotrexate ou cyclophosphamide.
8. Consentement éclairé écrit

Critère principal:

- ✓ Taux de réponse complète après 4 mois de traitement

Critères secondaires:

- ✓ Taux global de réponse hématologique (ORR) évalué à M4 et à M8, et M12 chez les non-répondeurs à M4.
- ✓ Taux de RC évalué à M8 et M12
- ✓ Taux de réponse partielle évaluée à M4, M8 et M12
- ✓ Taux de progression de la maladie évalué à M4, M8 et M12
- ✓ Durée de réponse chez les patients répondeurs (délai avant la rechute évalué de M4 à la fin de l'étude chez les répondeurs de la 1^{ère} ligne de traitement)

Avancement – participation des centres

75 services de soins déclarés aux instances réglementaires

59 conventions
inter-
établissement
signées(*)

MEP dès l'identification
de patients incluables

41
centres
ouverts
aux
inclusions

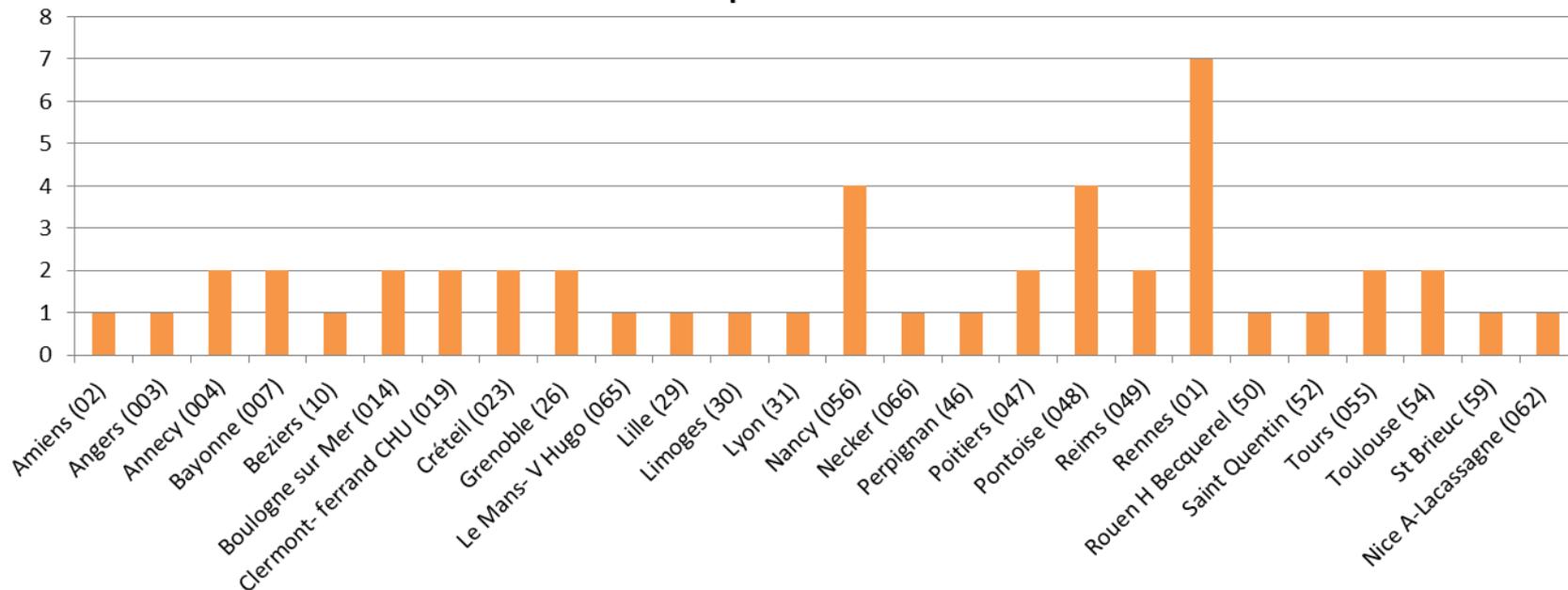
26 centres participants
ayant inclus

(*) une seule convention peut
regrouper plusieurs services

Avancement – inclusions par centre

Participation des centres le 18 mai 2016	effectif
<i>Centres déclarés aux instances réglementaires</i>	75
<i>Signature des conventions</i>	59
<i>Centres ouverts aux inclusions (MEP)</i>	41
Centres ayant inclus	26

LGL - Inclusions par centre



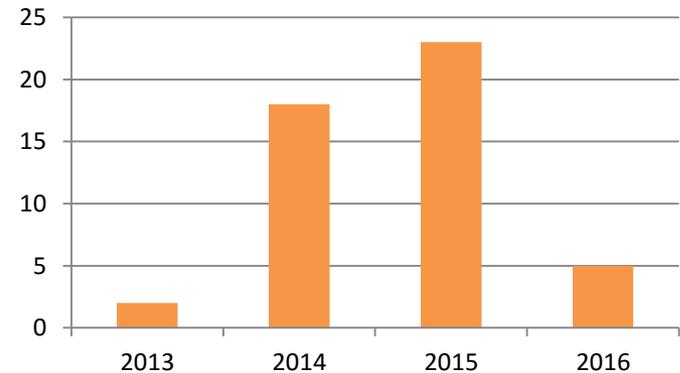


Avancement – inclusions

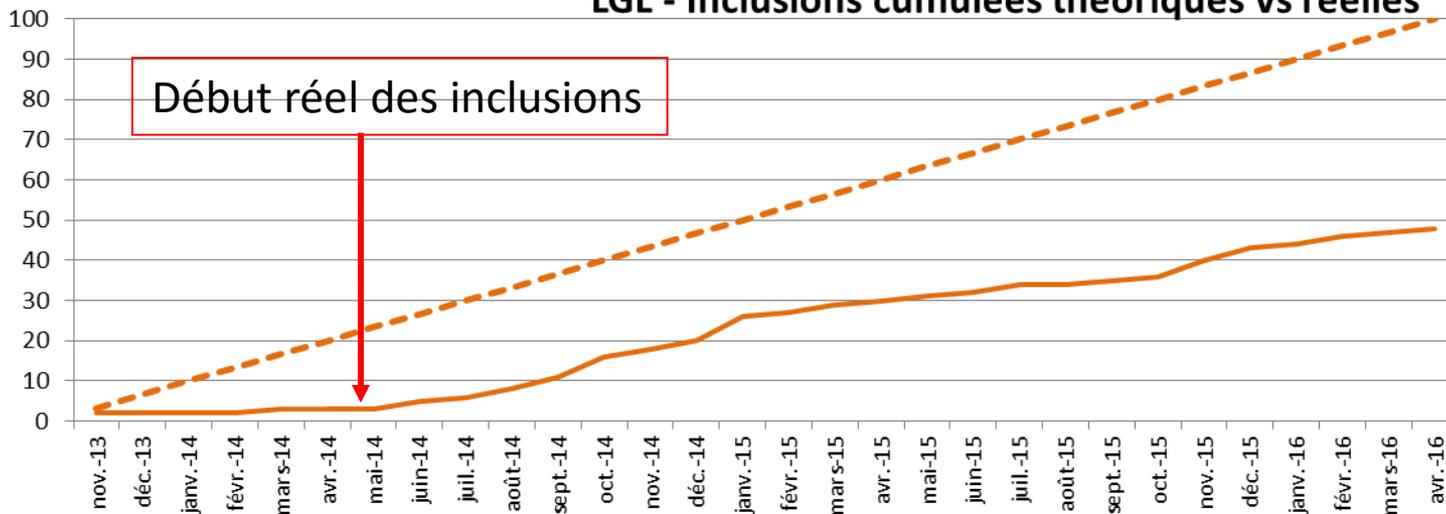
Le 18/05/16 (soit 2 ans)

- 48 inclusions
- 47 randomisations

LGL - Inclusions par année



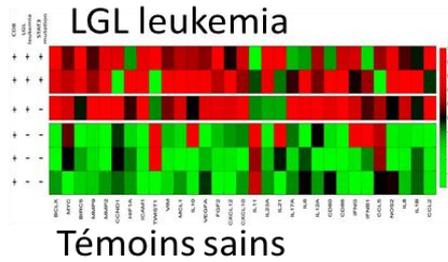
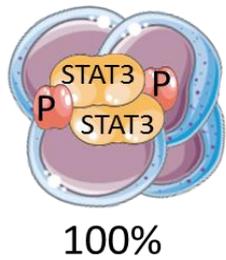
LGL - Inclusions cumulées théoriques vs réelles



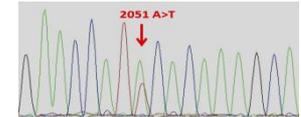
Protocole LGL -Rennes (19/05/2016)



Etude Ancillaire - LGL



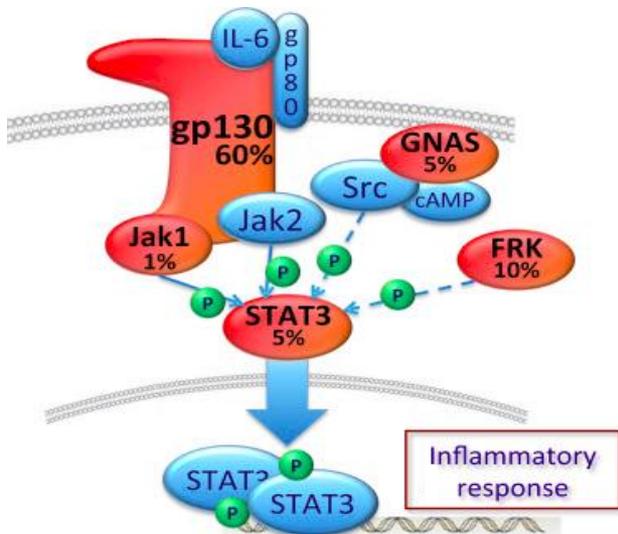
STAT3 40%
STAT5b 2%



> 50% des patients sans marqueurs moléculaires

Jerez et al, Blood 2012

➔ Implication de l'activation/mutation de Stat3?
Modèle de l'adénome Hépatocellulaire inflammatoire



Mutations activatrices de la voie Jak/Stat mutuellement exclusives chez 80% des patients

Pilati et al, Cytokine & Growth Factor Rev 2015, Rebouissou et al, Nature 2009



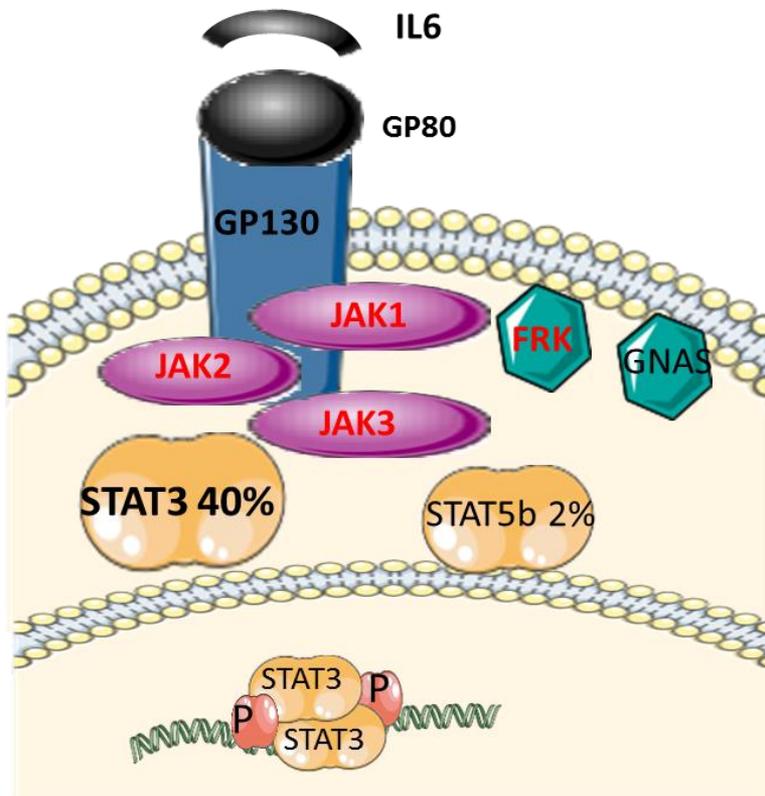
Etude ancillaire LGL

Identification de nouveaux marqueurs diagnostiques et cibles thérapeutiques dans les leucémies LGL

Panel NGS de 20 gènes

Gènes à **impact diagnostique**
Objectif Principal

Gènes à impact pronostique dans les lymphomes T
et à **impact thérapeutique: objectif secondaire**



Régulation épigénétique	TET2
	IDH1/2
	DNMT3A
Signalisation MAPK	EZH2
	BRAF
	KRAS
	NRAS
Voie NOTCH	NOTCH1
Cytosquelette	RHOA
Réparation ADN	TP53
Inflammation	TNFAIP3



Etude ancillaire LGL

Suivi de la maladie résiduelle en NGS pour les leucémies à LGL

Etude des réarrangements du TCR en NGS

METHODE

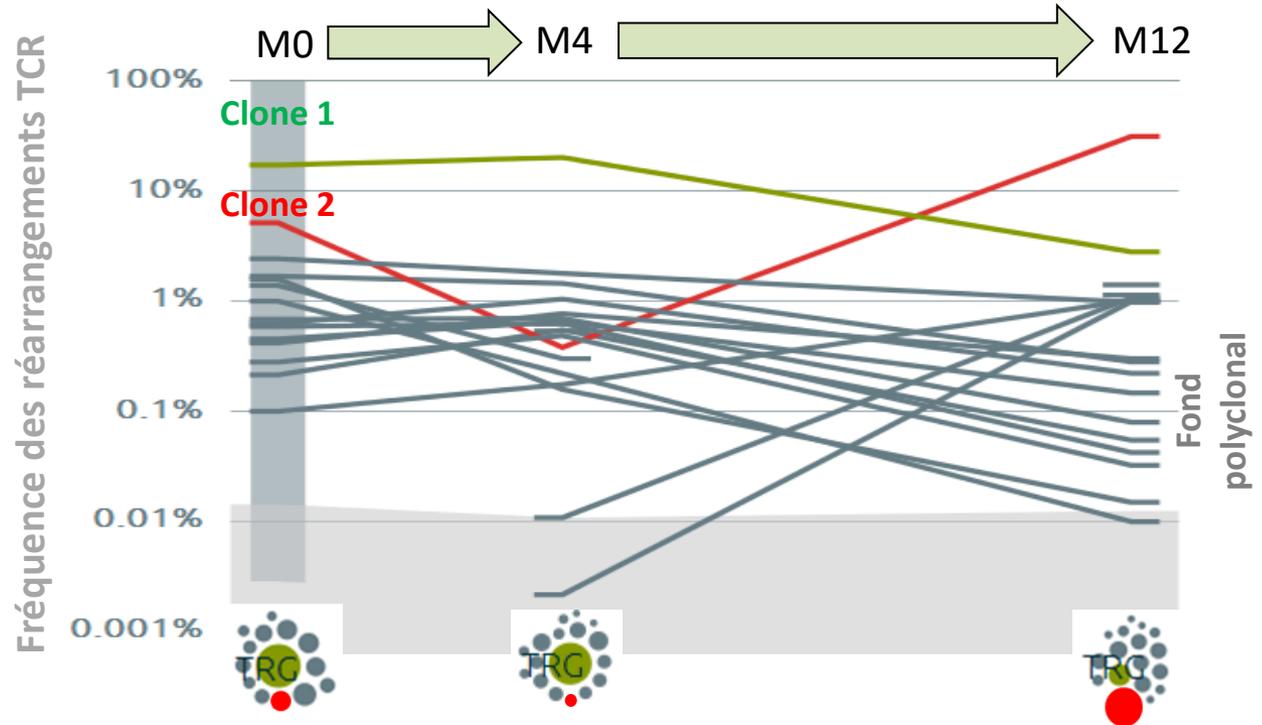
PCR1
Amplification des réarrangements TCR gamma
Biomed 2, Leukemia 2003

PCR2
« Tagging »

Purification

Séquençage MiSeq Illumina

Bioinformatique
Vidjil, Giraud, CRISTAL CNRS Lille



Intérêts

- Applicable à toutes les proliférations T
- Suivi simultané de tous les clones (**Population oligoclonale initiale++**)
- Quantification avec une sensibilité à **0,01%**



Etude ancillaire LGL

Exemple d'un cas

Mme H

Bicytopenie: Neutropenie et thrombopenie

CMF: 16% de lymphocytes T CD3+/CD8+ exprimant un repertoire Vb defectif

→ MRD difficile à évaluer

STAT3 DOUTEUX en Sanger

Rechute à 2ans

STAT3	STAT5b	IDH1	IDH2	TET2
Y640F			R140Q	

- Meilleure sensibilité du NGS (1%)
- Possibilité de thérapie ciblée par inhibiteur IDH2 (AG-221) Phase I Gustave Roussy
1 cas positif sur 2 testés → forte incidence dans cette pathologie
- Suivi de la maladie résiduelle en NGS possible



Merci pour votre participation!