



Etude : Transreg HAO 13001

**INDUCTION DES LYMPHOCYTES T-REGULATEURS PAR IL-2 A TRES FAIBLE DOSE DANS LES PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES ET NFLAMMATOIRES
– APPROCHE TRANSNOSOGRAPHIQUE –**

PLAQUETTE LUPUS

Contacts :

Centre d'Investigation Clinique

edith.guilloux@aphp.fr

Tel : 01 42 17 85 34 / 01 42 17 85 31

roberta.lorenzoni@upmc.fr (Investigateur)

Tel : 06 68 44 09 62

ribet.claire@gmail.com (TEC)

Tel : 01 42 17 65 16 / 06 15 92 03 53

Investigateur coordonnateur

david.klatzmann@upmc.fr

Tel : 01 42 17 74 60

URC Lariboisière

adela.mekouo@gmail.com (ARCs moniteurs)

Tel : 01.40.05.43.63 / Fax : 01.40.05.49.74

olivia.tran@aphp.fr

Tel : 01.40.05.49.75 / Fax : 01.40.05.49.74

UPARC

uparc-operations@uparc.fr

Tel : 07.78.38.10.96 / Fax : 01.43.72.31.32

Design de l'étude :

- **Durée de la période d'inclusion** : 36 mois
- **Durée de traitement et suivi** : 19 mois
- **Nombre de patients** : 72 à 132
- **12 pathologies** : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, lupus érythémateux disséminé, psoriasis, maladie de Behçet, vascularite de Takayasu, granulomatose avec polyangeite (ex Wegener), maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, cholangite sclérosante, hépatite auto-immune, syndrome de Goujerot-Sjögren

Traitement en ouvert

IL-2 sc 1 MUI/jour pdt 5 jours puis administration toutes les semaines à partir de J15 pendant 6 mois.

Critères d'inclusion communs

- Age ≥ 18 ans, présentant un diagnostic documenté d'une pathologie MAI sélectionnée
- En rémission stable ou activité modérée à l'inclusion
- Sous traitement d'entretien standard (≥ 2 mois).
- Euthyroïdien (avec ou sans traitement)
- Contraception efficace > 2 sem à la V1 et beta hCG négative à l'examen de l'inclusion (-30 à -21j)
- Affiliation à un régime de sécurité sociale

Critères de non inclusion communs

- Contre-indications connues au traitement par l'IL2 :
 - hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
 - infection évolutive requérant une antibiothérapie
 - saturation en oxygène $\leq 90\%$
 - dysfonctionnement grave d'un organe vital
 - antécédent d'allogreffe d'organe
- Traitement non-autorisé et/ou bolus de corticoïdes IV ≤ 2 mois
- Autre pathologie auto-immune/inflammatoire sévère ou évolutive.
- GB < 2000/mm³, lympho < 600/mm³, plaquettes < 80 000/mm³
- Insuffisance cardiaque (\geq grade III, classe NYHA), insuffisance rénale (Cockcroft < 60ml/mn sauf Lupus et Wegener), insuf. hépatique (transa > 5N sauf hépatite auto-immune), insuf. pulmonaire
- Vaccination à virus vivant atténué dans le mois précédent l'inclusion ou au cours de l'étude
- Signes radiologiques faisant suspecter une anomalie non liée aux pathologies étudiées
- Présence ou antécédent de cancer depuis moins de 5 ans sauf cancer in situ du col de l'utérus ou basocellulaire
- Capital veineux ne permettant les prélèvements sanguins
- Régime alimentaire restrictif ou nutrition parentérale
- Intervention chirurgicale ≤ 2 mois ou prévue en cours d'étude
- Participation à une autre recherche ≤ 3 mois et durant l'étude
- Femmes enceintes ou allaitantes
- Pathologie psychiatrique ou toute autre maladie chronique concomitante ou toxicomanie qui pourrait interférer avec la capacité à se conformer aux exigences du protocole ou donner un consentement éclairé
- Patient bénéficiant d'une mesure de protection juridique
- Sérologie positive pour HIV
- Ag HBs positif
- Sérologie EBV > 1000 copies/ml

Lupus érythémateux systémique

Critères d'inclusion

Diagnostic: ACR (Petri, 2005; Hochberg, 1997)

Traitement d'entretien : prednisone ≤ 15 mg/j, hydroxy-chloroquine (200-400 mg/j), immunosuppresseurs (sauf ceux interdits par le protocole) stable depuis au moins 2 mois

Sévérité : SELENA-SLEDAI score ≥ 0

Critères de non inclusion

Forme rénale sévère (GFR ≤ 30 ml/mn)

Traitements devant être interrompus au moins 6 mois avant inclusion :

- Médicaments à action immunomodulatrice sur les lymphocytes T (e.g. cyclosporine),
- Antimitotiques à dose anticancéreuse, dont spécifiquement le cisplatine, le cyclophosphamide, la vinblastine, la dacarbazine et le tamoxifène
- Interféron alfa, interféron bêta et interféron gamma.

Traitements devant être interrompus au moins 2 mois avant inclusion :

- Médicaments à doses hépatotoxiques, néphrotoxiques, myélotoxiques ou cardiotoxiques
- Bolus de corticoïdes, infiltration de corticoïdes.

Tableau II bis : Agenda patient Lupus	Inclusion	Période d'induction					Période de maintenance																							suivi									
		(J0)*	1	2	3	4	5	6	7	8	9/M1	10	11	12	13	14	15	16	17/M3	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30/M6	31/M8	32/M12	33/M18				
Visite n°	(J0)*	1	2	3	4	5	6	7	8	9/M1	10	11	12	13	14	15	16	17/M3	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30/M6	31/M8	32/M12	33/M18					
Jours/traitement	-30 à 0	1	2	3	4	5	8	15	21	29	36	43	50	57	64	71	78	85	92	99	106	113	120	127	134	141	148	155	162	169	183	240	360	540					
Variation								± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J	± 1J					
Hospitalisation de jour		X																																					
Consultation (X* visite délocalisable avec IDE)	O	X*	X*	X*	X*	X	X	X*	X	X*	X*	X*	X	X	X*	X*	O	X*	X*	X*	X*	X*	X*	X*	X*	X*	X*	X*	X*	X*	X*	X*	X*	X*	O	O	O	O	
Consentement informé et signé	X																																						
Antécédents médicaux	O																																						
Histoire de la maladie	O																																						
Critères inclusion et d'exclusion	X	X																																					
CGI sévérité et efficacité		O															O																		O	O	O	O	
Score(s) clinique(s)/pathologie		O															O																		O	O	O	O	
EuroQoL		O																																		O	O	O	O
ECG	O	X															O																		O	X	O	O	
Examen physique	O	X				X	X		X		X						O																		O	O	O	O	
Paramètres vitaux (pouls, tension, température, SaO2)	O	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	O	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	O	O	O	O
Taille		X																																					
Poids		X				X											O																		O	O	O	O	
Relevé des traitements concomitants	O	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	O	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	O	O	O	O	
EIG/EING	O	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Radiologie																																							
Radiographie pulmonaire (<6 mois)	X																																						
Biologie																																							
B-HCG	X																																						
Bilan thyroïdien (T3, T4, TSH) < 3mois	X									X																								X	X	X	X		
Immunoglobulines M, G et A < 3mois		O																																		O	X	O	O
Bilan hématologique (NFS) + anémie	X	O				X	X		X								O																		O	O	O	O	
Ionogramme sanguin, créatinine, glycémie, Ca	O					X											O																		O	O	O	O	
CRP, CRPus, PCT, LDH, albumine		O				X											O																		O	O	O	O	
Bilan hépatique (Bilirubine, ASAT, ALAT, GGT)	O																O																	O	O	O	O		
Bilan spécifique par pathologie		O				X			X*								O																	O	O	O	O		
Sérologie EBV+HIV+HépatiteB	X																																						
Immunophénotypage (Tregs), Cytokines sériques	X	X				X	X		X								X																	X	X	X	X		
Fonction lymphoc. T, Transcriptome, répertoire T		X				X											X																	X	X	X	X		
Analyse génétique		X																																					
Microbiote		X				X																													X				
Volume/jour prélèvements sanguins (ml)	90	80				75	30		30								80																	90	85	85	85		
Volume cumulé prélèvements sanguins (ml)	90	170				245	275		305								385																	470	560	645	730		
Traitement Expérimental																																							
Dispensation IL-2 s.c. 1 million UI/j		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Retour médicament		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

* J0=inclusion du patient dans la recherche

Légende : **Modalité prise en charge patient** - Inclusion - Sécurité - Efficacité - Traitement - Prélèvement X* uniquement pour les patients suivis en médecine interne à la Pitié à M1

O : évaluations dites « de soins courants » X : évaluations spécifique à la recherche