

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 -

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

Olivia.tran@aphp.fr (ARC moniteur)

Tel : 01.40.05.43.64 / Fax : 01.40.05.49.74

Adela.mekouo-tagne@aphp.fr (ARC moniteur)

Tel : 01.40.05.43.67 / Fax : 01.40.05.49.74

UPARC

uparc-operations@uparc.fr

Tel : 06.48.80.83.52/ Fax : 01.43.72.31.32

Design de l'étude :

- **Durée de la période d'inclusion** : 54 mois
- **Durée de traitement et suivi** : 18 mois
- **Durée totale de l'étude** : 73 mois
- **Nombre de patients** : 66 à 132

14 pathologies : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, lupus érythémateux disséminé, psoriasis, maladie de Behçet, vascularite de Takayasu, granulomatose de Wegener, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, cholangite sclérosante, hépatite auto-immune, Gougerot-Sjögren, Purpura thrombopénique immunologique, Sclérodémie Systémique

Traitement en ouvert

IL-2 sc 1 MUI/jour pdt 5 jours puis administration toutes les 2 sem. 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 sauf LUPUS
- Sous traitement d'entretien standard (≥ 2 mois) sauf CSP, Gougerot, Takayasu et Sclérodémie.
- 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 $< 2000/\text{mm}^3$, lympho $< 600/\text{mm}^3$, plaquettes $< 80\,000/\text{mm}^3$
- Insuffisance cardiaque (\geq grade III, classe NYHA), insuffisance rénale (Cockcroft $< 60\text{ml}/\text{mn}$ sauf Lupus et Wegener), insuf. hépatique (transa $> 5\text{N}$ 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 reliée 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

Vascularite de Wegener

Critères d'inclusion spécifiques

Diagnostic : ACR (Leavitt, 1990)

Traitement d'entretien : prednisone ≤ 15 mg/j, immunosuppresseurs, cotrimoxazole stable depuis au moins 2 mois

Sévérité : en phase d'activité modérée (BVAS < 4)

Critères de non inclusion spécifiques

Patient en poussée sévère de la maladie

Maladie de Takayasu

Critères d'inclusion spécifiques

Diagnostic : critères ACR (Bloch, 1990; Arend, 1990)

Traitement d'entretien : Absence de traitement d'entretien depuis au moins 2 mois ou traitement d'entretien (prednisone ≤ 15 mg/j et/ou immunosuppresseurs (sauf ceux interdits par le protocole)) stable depuis 2 mois

Sévérité : Activité modérée au moment de l'inclusion (score NIH ≤ 2) et marqueurs de l'inflammation au-dessus de la normale (CRP $> 10\text{mg/l}$ et/ou CRPus $> 5\text{mg/l}$ /ou VS $> 20\text{mm}$ à 1 heure)

Maladie de Behçet

Critères d'inclusion spécifiques

Diagnostic : critères ISG (O'Neill, 1994)

Traitement d'entretien : colchicine, prednisone $\leq 15\text{mg/j}$, immunosuppresseurs (sauf ceux interdits par le proto) stable depuis au moins 2 mois

Sévérité : en phase d'activité modérée

Critères de non inclusion spécifiques

Patients en poussée sévère de la maladie définie par une atteinte viscérale grave évolutive (eg neurologique centrale, cardiaque, artérielle des gros troncs...)

Sclérodémie Systémique

Critères d'inclusion spécifiques

Diagnostic : Critères ACR/ EULAR

Traitement d'entretien : aucun traitement ou prednisone ≤ 15 mg/j et/ou immunomodulateurs y compris hydroxychloroquine (sauf ceux interdits par le protocole), stable depuis au moins 2 mois

Sévérité : Sclérodémie systémique avec une atteinte persistante de la peau, du muscle, des articulations et du tube digestif

Critères de non inclusion spécifiques

- Sclérodémie systémique (diminution du score Rodnan de plus de 10 points en trois mois),
- hypertension pulmonaires (PAPM > 25 mm Hg)
- Fibrose pulmonaire avec retentissement spirométrique
- Diminution du rapport DLCO/VA $< 60\%$ de la valeur théorique

Critères de non inclusion spécifiques

Syndrome de Gougerot-Sjögren

Critères d'inclusion spécifiques

Diagnostic : American European Consensus Group Criteria (Vitali, 2002)

Traitement d'entretien : aucun traitement ou prednisone ≤ 15 mg/j et/ou immunosuppresseurs et/ou hydroxychloroquine et/ou pilocarpine stable depuis au moins 2 mois

Sévérité : anti-SSA ou anti-SSA + anti-SSB positifs

Critères de non inclusion spécifiques

- antécédent d'irradiation cervicale ou céphalique
- hépatite C
- antécédent de lymphome
- sarcoïdose
- utilisation de médicaments anticholinergiques (depuis une période inférieure à 4 fois la demi-vie du médicament)
- Euler Sjögren's Syndrome Disease Activity Index ESSDAI ≥ 5
- Nombre de facteurs de risque d'au moins 4 parmi les 7 facteurs de risque décrits dans la publication de Mavragani et al (Medicine 2016) et de Nocturne et al (Arthritis Rheum 2016) : anti-SSA/SSB, facteur rhumatoïde, gammopathie monoclonale, hypocomplémentémie C4, syndrome de Raynaud, polyadénopathie, parotidomégalie.

Purpura thrombopénique immunologique

Critères d'inclusion spécifiques

Diagnostic : PTI primaire selon les critères internationaux consensuels (Rodeghiero et al. Blood 2009)

Traitement d'entretien : Absence de traitement du PTI en cours autre que de la prednisone à une dose ≤ 15 mg/j ou un agoniste du récepteur à la thrombopoïétine (romiplostim ou eltrombopag) à stable depuis au moins 4 semaines.

Sévérité :

- Phase chronique (durée d'évolution > 1 an)
- Taux de plaquettes compris entre 20 et 50 G/L contrôlé à au moins 2 reprises à moins 1 semaine d'intervalle
- Avec syndrome hémorragique absent ou minime (purpura pétéchial ou ecchymotique localisé, score hémorragique < 4)*. **Khellaf M et al. Haematologica 2005*

Hépatite auto-immune

Critères d'inclusion spécifiques

Diagnostic : critères simplifiés IAHG (Hennes, 2008)

Traitement d'entretien : prednisone ou prednisolone ou budésonide seuls ou + (inhibiteurs de la Calcineurine ou Azathioprine ou mycophénolate mofétil) depuis au moins 2 mois

Sévérité : IgG $> N$ et/ou N $< ALT < 10$ ULN

Critères de non inclusion spécifiques

- Cirrhose décompensée, Child-Pugh $> A$ (Erlinger, 2002)
- Suspicion de carcinome hépatocellulaire

Cholangite sclérosante primitive

Bilan spécifique à l'inclusion et annuel: IRM et CA 19-9

Critères d'inclusion spécifiques

Diagnostic : cholangio IRM (critères EASL, 2009)

Traitement d'entretien : sans traitement ou sous acide ursodésoxycholique depuis au moins 2 mois

Sévérité : ALT $< 5N$ et bilirubine $< 35 \mu\text{mol/l}$, phosphatase alcaline $> N$

Critères de non inclusion spécifiques

- Cirrhose décompensée, Child-Pugh $> A$ (Erlinger, 2002)
- Suspicion de cholangio-carcinome
- Traitement endoscopique prévu dans les 6 mois.

Psoriasis

Critères d'inclusion spécifiques

Diagnostic : Psoriasis cutané ou articulaire

Traitement d'entretien : stable depuis au moins 2 mois par immunosuppresseurs en monothérapie (Méthotrexate ou Anti-TNF α) ou photothérapie (seule, ou avec rétinoïdes), rétinoïdes en monothérapie ou ustekinesumab

Sévérité : en rémission ou sévérité modérée définie par :

- BSA $< 10\%$ et/ ou PASI < 10 (si cutané)
- $2.6 < \text{DAS-28} < 5,1$ ou $30 < \text{BASDAI} < 60$ (si articulaire)

Maladie de Crohn

Critères d'inclusion spécifiques

Diagnostic : clinique et histologique

Traitement d'entretien : 5-ASA seul ou anti-TNF α ou/et azathioprine stable depuis au moins 2 mois

Sévérité : $4 \leq \text{HBI} \leq 7$

Critères de non inclusion spécifiques

- Fistule cutanée ou périnéale
- Infection active par Clostridium difficile (définie par germe ou toxine A/B)
- Sténoses du grêle pour lequel l'imagerie ne permet pas d'exclure un cancer
- Lésions dysplasiques du colon (haut et bas grade) détectées par une coloscopie datant de moins d'un an :
 - Si lésions dysplasiques détectées par une coloscopie datant de plus d'un an, alors le patient ne sera pas inclus
 - Si absence de lésion dysplasique lors de la coloscopie datant de plus d'un an, alors il faudra refaire une coloscopie.

Rectocolite hémorragique

Critères d'inclusion spécifiques

Diagnostic : clinique et histologique.

Traitement d'entretien : 5-ASA seul ou anti-TNF α ou/et azathioprine stable depuis au moins 2 mois

Sévérité :

Mayo score simplifié (sans endoscopie) ≤ 3

Critères de non inclusion spécifiques

- Patients en poussée modérée à sévère
- Mayo score simplifié (sans endoscopie) > 3
- Infection active par Clostridium difficile (définie par germe ou toxine A/B)
- Une coloscopie datant de moins d'un an :
 - Si lésions dysplasiques détectées par une coloscopie datant de plus d'un an, alors le patient ne sera pas inclus
 - Si absence de lésion dysplasique lors de la coloscopie datant de plus d'un an, alors il faudra refaire une coloscopie.

Polyarthrite rhumatoïde

Critères d'inclusion spécifiques

Diagnostic : American College of Rheumatology (ACR) /European League against rheumatism (EULAR) > 6 (Aletaha, 2010).

Traitement d'entretien : immunosuppresseurs en mono- ou bithérapie (anti-TNF α ou biothérapie par tocilizumab* ou abatacept et/ou Methotrexate/Léflunomide) ou/et prednisone ≤ 10 mg/j depuis au moins 2 mois

Sévérité : $2,6 < \text{DAS-28} < 5,1$

Critères de non inclusion spécifiques

Infiltration articulaire dans les 2 mois précédents

Spondylarthrite ankylosante

Critères d'inclusion spécifiques

Diagnostic : ASAS (Rudwaleit, 2009)

Traitement d'entretien : immunosuppresseurs en mono- ou bithérapie (anti-TNF α et/ou Methotrexate) ou AINS depuis au moins 2 mois

Sévérité : $30 < \text{BASDAI} < 60$

* le statut HLA B 27 (+/-) des patients sera recueilli

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.

Agenda patient	Visite	Inclusion (J0)*	Période d'induction					Période de maintenance													Suivi			
			V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8/M1	V9	V10	V11	V12/M3	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19/M6	V20/M8	V21/M12	V22/M18
Jours/traitement		-30 à 0	1	2	3	4	5	8	15	29	43	57	71	85	99	113	127	141	155	169	183	240	360	540
Variation									± 2J	± 2J	± 2J	± 2J	± 2J	± 2J	± 2J	± 2J	± 2J	± 2J	± 2J	± 2J	± 2J	± 7J	± 15J	± 15J
Hospitalisation de jour			X																					
Consultation (X* visite délocalisable avec IDE)		O		X*	X*	X*	X*	X	X	X*	X*	X*	O	X*	X*	X*	X*	X*	X*	O	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			O								O	O	O	O
Paramètres vitaux (pouls, tension, température, SaO2)		O	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	O	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	O	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
Radiologie																								
Radiographie pulmonaire (<6 mois)		X																						
Biologie																								
B-HCG		X																						
Bilan thyroïdien (T3, T4, TSH) < 3mois		X									X									X	X	X	X	X
Immunoglobulines M, G et A < 3mois			O																	O	X	O	O	O
Bilan hématologique (NFS) + anémie		X	O					X	X	X			O							O	O	O	O	O
Ionogramme sanguin, créatinine, glycémie, Ca		O						X					O							O	O	O	O	O
CRP, CRPus, PCT, LDH, albumine			O					X					O							O	O	O	O	O
Bilan hépatique (Bilirubine, ASAT, ALAT, GGT)		O											O							O	O	O	O	O
Bilan spécifique par pathologie			O					X		X*			O							O	O	O	O	O
Sérologie EBV+HIV+HépatiteB		X																						
Immunophénotypage (Tregs), Cytokines sériques		X	X					X	X	X			X							X	X	X	X	X
Fonction lymphoc. T, Transcriptome, répertoire T			X					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	85
Volume cumulé prélèvements sanguins (ml)		90	170					245	275	305			385							470	560	645	730	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					
Retour médicament			X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					

* J0=inclusion du patient dans la recherche Pour les patients Gougerot-Sjogren et les patients atteints de Cholangite Sclérosante le bilan spécifique se fera à J0

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 spécifiques à la recherche