

LYRITUX

RELATION ENTRE LA DEPLETION DES LYMPHOCYTES T ET LA RÉPONSE CLINIQUE AU RITUXIMAB DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

PHRC interrégional 2013

RÉSUMÉ

TITRE	Relation entre la déplétion des LYmphocytes T et la réponse clinique au RITUximab dans la polyarthrite rhumatoïde.
JUSTIFICATION / CONTEXTE	Le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 ciblant les Lymphocytes B (LyB) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez les patients réfractaires aux traitements de fond classiques dont les anti-Tumor Necrosis Factor α (TNF- α). Cependant 25 à 50% des patients présentent une insuffisance ou une absence de réponse au traitement par rituximab à la semaine 24 (S24). Dans la pathogénèse de la PR, les rôles des LyB et des lymphocytes T (LyT) sont étroitement liés par le la fonction de cellule présentatrice d'antigènes (CPA) et la production de cytokines par les LyB. Depuis que des cas de neutropénie ont été observés chez environ 8% des patients atteints d'un

	<p>lymphome et traités par rituximab (1^{ère} indication), la surveillance des leucocytes est recommandée en routine tous les mois. Chez les patients atteints de PR, le suivi des LyB avant chaque cycle de rituximab doit être réalisé pour prévenir des infections opportunistes. Dans une étude rétrospective récente nous avons mis en évidence une déplétion des LyT-CD4+ survenant après le premier cycle de rituximab chez les patients atteints de PR. Le nombre absolu de CD4+ à la semaine 12 était de 37% (+/-33) de la valeur initiale, conduisant à des valeurs de CD4+ < 200 cellules/μL chez environ 5% des patients. Par ailleurs l'absence de déplétion des LyT-CD4+ était observée chez les patients cliniquement non répondeurs, ce qui suggère l'implication des LyT dans le mécanisme d'action du rituximab. Chez des patients atteints de PR, plusieurs cas d'infections opportunistes associés à la déplétion des LyT CD4+ ont été publiés. Jusqu'à présent aucune étude prospective n'a prouvé l'utilité du phénotypage lymphocytaire (PhLy), en particulier des LyT, dans la PR traitée par rituximab.</p>
OBJECTIF PRINCIPAL	<p>Evaluer si la déplétion des LyT CD4+ induite par le rituximab est associée à la réponse clinique à la semaine 16 (S16).</p>
OBJECTIFS SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Décrire la cinétique de la déplétion des LyT après un traitement par rituximab. • Identifier les facteurs cliniques et biologiques associés à la déplétion des LyT. • Comprendre les mécanismes de la déplétion des LyT induite par le rituximab par l'analyse des caractéristiques cellulaires et du profil cytokinique. • Etudier la relation entre la pharmacocinétique du rituximab, la déplétion des LyT et la réponse clinique ainsi que les effets indésirables (EI). • Confirmer la relation entre le polymorphisme génétique

	<p>FCGR3A 158 F/V et la réponse clinique au rituximab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identifier de nouveaux biomarqueurs de réponse au traitement par rituximab dans la PR, tels que les profils d'expression génique et métabolomique.
CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Réponse clinique à S16 en accord avec les critères EULAR (European League Against Rheumatism)
CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES	<p>La méthode permettant de répondre aux différents objectifs secondaires repose sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les mesures des concentrations sériques de rituximab ainsi que la réalisation du PhLy et du profil d'expression cytokinique. • Les mesures de l'activité clinique par le score d'activité de la maladie : Disease Activity Score on 28 joints (DAS28). • La mesure de la protéine C réactive (CRP), le dosage pondéral en immunoglobulines (Ig) et les sous-classes en IgG. • Le génotypage du gène <i>FCGR3A</i> • L'analyse métabolomique urinaire. • L'analyse transcriptomique sérique.
MÉTHODOLOGIE SCHÉMA DE L'ÉTUDE	Etude multicentrique réalisée en ouvert portant sur des PR actives n'ayant jamais reçu de rituximab.
CRITÈRES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> • Homme ou femme dont l'âge est supérieur ou égal à 18 ans. • PR définies suivant les critères de l'American College of Rheumatology (ACR). • Nécessité d'un traitement par rituximab associé au méthotrexate en accord avec l'AMM du rituximab. • Malade acceptant de participer à l'étude et ayant donné son consentement éclairé. • Malade affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
CRITÈRES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition antérieure au rituximab.

Commentaire [APJB1] : Je pense qu'il est nécessaire de faire figurer le métho ici sinon il n'est pas clair que tous les patients seront aussi traités par méthotrexate. Par ailleurs si le métho est débuté dans le cadre de l'étude il faut ajouter les critères qui s'appliquent au méthotrexate (contraception, désir de grossesse...) pour critères inclusion et exclusion

Commentaire [Denis M2] : D'accord avec la remarque d'Annie-Pierre Jonville. Si l'on s'en tient à l'AMM : « MabThera en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF) ». « L'utilisation de MabThera n'est pas recommandée chez les patients naïfs de MTX car un rapport bénéfice-risque favorable n'a pas été établi. » Ce point pourra être abordé lors de la réunion d'avril 2014 car certains malades reçoivent le rituximab en monothérapie ou en association avec un autre DMARD. Dans notre expérience sur 73 patients PR seuls 45% patients ont du MTX. Par ailleurs 12% n'ont pas eu d'anti TNF alpha (probablement en raison d'une contre indication). La question est de savoir si nous pouvons
1) inclure un patient qui a reçu du MTX mais ne peut en recevoir en association avec le rituximab raison d'une contre indication si celle-ci est bien documentée ?
2) inclure un patient qui n'a pas eu d'anti TNF en raison d'une contre indication argumentée ?

	<ul style="list-style-type: none"> • Contre-indication à la perfusion de rituximab. • Intervention chirurgicale programmée pendant la durée de l'étude. • Traitement concomitant par des Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) autres que le méthotrexate (MTX). • Situation qui, au regard de l'évaluateur, pourrait interférer avec l'interprétation de l'influence du rituximab sur la réponse clinique.
<p>TRAITEMENTS / PROCÉDURES</p>	<p>L'étude commencera à l'initiation du traitement pour une durée de 12 mois et comportera six visites comme suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 semaines avant le premier cycle de rituximab (inclusion = visite 0), • Première perfusion de rituximab (visite 1), • Deuxième perfusion de rituximab (visite 2), • 4 semaines après la deuxième perfusion de rituximab (visite 3), • 16 semaines après la deuxième perfusion de rituximab (visite 4), • 48 semaines après la deuxième perfusion de rituximab (visite 5). <p>Les prélèvements seront effectués comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mesure des concentrations de rituximab avant et 2 heures après chaque perfusion (V1 et V2), puis lors des visites V3, V4, et V5. - Le PhLy sera réalisé aux visites : 1, 2, 3, 4 et 5. - La concentration sérique en Ig, le polymorphisme génétique FCGR3A et l'analyse transcriptomique seront analysés à la visite 1. - Le profil cytokinique sera réalisé aux visites : 1, 2, 3, 4 et 5 mais uniquement chez les 20 patients inclus à Tours. - Les prélèvements urinaires seront recueillis aux visites : 1, 3 et 4.

	- Les patients seront recrutés par les Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest (HUGO).
NOMBRE DE PATIENTS	100 patients.
RECRUTEMENT	Les patients recrutés seront des malades régulièrement suivis dans le service de rhumatologie de chaque centre et nécessitant un traitement par rituximab, prescrit en conformité avec les recommandations de l'AMM et de la Société Française de Rhumatologie.
PÉRIODE D'EXCLUSION	La période d'exclusion définie dans le cadre de cette étude correspond à la durée de participation du patient dans l'étude c'est-à-dire 12 mois. Pendant cette période, le patient ne peut participer à aucun autre protocole de recherche clinique.
DURÉE DE LA RECHERCHE	Durée de la période d'inclusion : 2 ans ½ Durée de la participation pour chaque patient : 1 an Durée totale de l'étude : 3 ans ½
RETOMBÉES ATTENDUES	Cette étude pourrait permettre de <ol style="list-style-type: none"> 1) comprendre les mécanismes d'actions du rituximab dans la PR 2) confirmer l'intérêt du PhLy, comme outil de surveillance de l'efficacité et de tolérance, chez des patients traités par rituximab dans la PR. 3) Identifier de nouveaux biomarqueurs de réponse au traitement par rituximab dans la PR.