

Durée de l'étude

Durée totale de l'étude : 36 mois

Durée d'inclusion : 24 mois / Suivi par patient : 12 mois

Nombre de patients

54 sujets dans chaque groupe soit 108 sujets au total

Inclusion

Les inclusions seront effectuées après contact avec :
Dr Benjamin Terrier, investigateur coordonnateur :

Email : benjamin.terrier@aphp.fr

ou Dr Xavier Puéchal, responsable scientifique :

☎ 01 58 41 29 71 / Email : xavier.puechal@aphp.fr

Les inclusions sont réalisées sur Cleanweb qui randomisera automatiquement les patients inclus dans l'étude via le lien :

<https://cleanweb.aphp.fr/Ctms-02/portal>

Visites

Pour les patients FFS ≥ 1 : visites à J0/J1, J15, J29, J50, J71, J92, J113, J134, J155, J180, J270 et J360.

Pour les patients FFS = 0 : visites à J0/J1, J15, J29, J92, J180, J270 et J360.

Traitement de l'étude

Tous les patients recevront une corticothérapie orale selon un schéma de décroissance prédéfini, ainsi qu'une prémédication à J1 et J15.

Bras expérimental basé sur le rituximab :

Rituximab (Mabthera de ROCHE exclusivement) en perfusion, à 1 g dose fixe, à J1 et J15 ou un placebo selon le bras de traitement.

Bras contrôle : stratégie thérapeutique conventionnelle basée sur le FFS

Cyclophosphamide à 600 mg/m² à J1, J15 et J29 en perfusion puis 500 mg dose fixe, à J50, J71, J92, J113, J134 et J155, associé à du mesna ou un placebo.

Un traitement d'entretien par azathioprine (AZA) sera débuté à partir de J180 pour les patients ayant un score FFS ≥ 1, selon les bonnes pratiques en vigueur, recommandées par le GFEV, et quel que soit le bras de traitement initial.

Biothèque

DNAthèque : inclusion = J0

Sérothèque et plasmathèque : J0, J29, J92, J180 (M6) et J360 (M12)

Actes à réaliser	S E L E C T I O N	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J
		0	1	15	29	50	71	92	113	134	155	180	270	360	
Délais autorisés				+/- 3 jours			+/- 7 jours					+/- 15 jours			
Sérologies HIV, Hépatites B et C, si > 1 an	✓														
Information et signature du consentement		✓													
Randomisation		✓													
Antécédents	✓														
Examen clinique	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Test de grossesse pour les femmes		✓													
BVAS et VDI	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bilan biologique standard : NFS, CRP, ionogramme sanguin, créatinine sérique, clairance selon MDRD, ASAT, ALAT, Ph Alc, GGT, bilirubine, EPP, CPK, LDH, Calcémie, phosphorémie, glycémie à jeun, protéinurie, hématurie et créatininurie en g/l et/ou en g/24h, CD3, CD4, CD8	✓	✓ Si > 3j	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Radiographie thoracique, scanner thoracique, échocardiographie, IRM cardiaque	✓														
CD19 en ouvert	✓	✓ Si > 3j													
CD19 avec résultats en insu			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ANCA en IF et en ELISA	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
DNAthèque 14 ml tubes ACD		✓													
Sérothèque 7ml tubes secs et plasmathèque 7 ml tubes EDTA, congelés sur site		✓		✓			✓				✓		✓		
Score FFS = 0 : Traitement à l'étude			✓	✓											
Score FFS ≥ 1 : Traitement à l'étude			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
Notifier les traitements en cours		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Questionnaires patient : SF36 et HAQ		✓										✓		✓	
Remise du carnet de suivi de l'observance des corticoïdes		✓						✓				✓	✓		
Notification des événements indésirables non graves (EI) et graves (EIG)			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Protocole REOVAS

Comparaison d'un traitement par rituximab à la stratégie thérapeutique conventionnelle pour l'induction de la rémission au cours de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg-Strauss). Etude prospective, multicentrique, en double-aveugle, contrôlée, randomisée contre la stratégie thérapeutique conventionnelle

Promoteur :

Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP)
représentée par le DRCD

Carré Historique de l'Hôpital Saint Louis, porte 23
1, avenue Claude Vellefaux
75 010 Paris

Chef de Projet : Mme Christine Lanau

☎ 01 44 84 17 89 / Fax : 01 44 84 17 01

E-mail : christine.lanau@aphp.fr

Investigateur coordonnateur : Dr Benjamin Terrier

Hôpital Cochin, AP-HP
Service de Médecine Interne
27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France
E-mail : benjamin.terrier@aphp.fr

Responsable scientifique : Dr Xavier Puéchal

Hôpital Cochin, AP-HP
Centre de référence « Maladies systémiques et autoimmunes rares, en particulier Vasculites nécrosantes et Sclérodermies systémiques »

27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France

☎ 01 58 41 29 71 / Fax : 01 58 41 29 68

E-mail : xavier.puechal@aphp.fr

Suivi de l'étude et monitoring
URC/CIC Paris Descartes Necker Cochin

Hôpitaux Universitaires Paris Centre
Cochin, Broca, Hôtel-Dieu
Site Tarnier - 89, rue d'Assas
75 006 Paris

ARC en OUVERT : Cédric PIERRON

☎ 01 58 41 11 75 / Fax : 01 58 41 11 83

E-mail : cedric.pierron@aphp.fr

ARC en INSU : Mathilde Voirin

☎ 01 58 41 28 99 / Fax : 01 58 41 11 83

E-mail : mathilde.voirin@aphp.fr

Chef de Projet : Séverine Aït el Ghaz-Poignant

☎ 01 58 41 12 11 / Fax : 01 58 41 11 83

E-mail : severine.poignant@aphp.fr

Population concernée

Patients atteints d'une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) (anciennement syndrome de Churg-Strauss) en poussée, nouvellement diagnostiquée ou en rechute

Objectif principal

Déterminer l'efficacité d'un régime thérapeutique basé sur le rituximab pour induire la rémission complète, définie par un score BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) de 0 et une dose de prednisone $\leq 7,5$ mg/jour au jour 180, chez les patients avec GEPA nouvellement diagnostiquée ou en rechute.

Critère d'évaluation principal

Pourcentage de patients obtenant une rémission complète, au jour 180.

La rémission est définie par l'absence de manifestations actives attribuables à la GEPA (atteinte pulmonaire parenchymateuse, neuropathie périphérique, atteinte cardiaque, rénale ou gastro-intestinale), correspondant à un score BVAS à 0 et une dose de prednisone $\leq 7,5$ mg/jour.

Objectifs secondaires

Aux jours 180 et 360 dans les 2 bras de traitement :

- Comparer le profil de tolérance du rituximab et de la stratégie thérapeutique conventionnelle
- Mesurer la posologie de prednisone et comparer l'effet d'épargne cortisonique du rituximab et de la stratégie thérapeutique conventionnelle
- Comparer les séquelles de la maladie évaluées par le score Vasculitis Damage Index (VDI)
- Comparer le handicap et la qualité de vie
- Comparer l'évolution des titres des ANCA et des CD19+ et évaluer leur corrélation avec la survenue d'événements cliniques.

Méthodologie

Etude de phase III, comparative, multicentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle comparant :

- Groupe I : régime thérapeutique basé sur le rituximab

- Groupe II : stratégie thérapeutique conventionnelle basée sur le Five Factor Score 1996

Pour l'induction de la rémission au cours de la GEPA, nouvellement diagnostiquée ou en rechute.

Critères d'inclusion

1. Patient avec un diagnostic de granulomatose éosinophilique avec polyangéite, quel que soit son statut pour les ANCA
2. Patient âgé de 18 ans ou plus
3. Patient avec une maladie active nouvellement diagnostiquée ou en rechute, avec une maladie active définie par un score BVAS ≥ 3
4. Patient dans les 21 premiers jours suivant l'initiation ou l'augmentation de la corticothérapie à une dose ≤ 1 mg/kg/jour
5. Patient capable de donner leur consentement écrit pour la participation à l'étude
- 6.

Critères de non-inclusion

1. Autre vascularite systémique, selon les critères de classification de l'ACR ou la nomenclature de Chapel Hill.
2. Patients avec une vascularite en rémission, définie par un score BVAS < 3 .
3. Patients avec une insuffisance cardiaque sévère, définie par une dyspnée de classe IV selon la New York Heart Association.
4. Incapacité ou refus de suivre le traitement ou d'effectuer les examens de suivi requis au titre de l'étude (non-compliance).
5. Grossesse, allaitement. Les femmes en âge de procréer devront avoir un moyen de contraception fiable durant toute la durée du traitement.
6. Infection par le VIH, le VHC ou le VHB.
7. Patients avec un cancer actif ou récent (< 5 ans), à l'exception des carcinomes baso-cellulaires et les cancers prostatiques à faible activité contrôlés par une hormonothérapie.
8. Patients avec une GEPA ayant reçu du rituximab dans les 12 mois précédents.
9. Hypersensibilité aux anticorps monoclonaux ou autres biothérapies.

10. Contre-indication à l'utilisation du rituximab ou du cyclophosphamide (seulement pour les patients avec un FFS ≥ 1).
11. Patients suspects de ne pas être observants au traitement à l'étude.
12. Patients avec un taux de leucocytes $\leq 4,000/\text{mm}^3$.
13. Patients avec un taux de plaquettes $\leq 100,000/\text{mm}^3$.
14. Patients avec des taux d'ASAT ou ALAT à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale.
15. Incapacité ou refus de comprendre ou signer le consentement éclairé de participation à l'étude.
16. Participation à un autre protocole de recherche clinique interventionnel dans les 3 mois précédant l'inclusion. Les malades ne seront pas exclus s'ils participent simultanément à une étude purement observationnelle, ou comportant uniquement des prélèvements sanguins.
17. Toute affection médicale ou psychiatrique pouvant empêcher l'administration des traitements et le suivi du patient selon le protocole, et/ou qui exposerait le patient à un risque trop important d'effet indésirable, selon le jugement du médecin investigateur.
18. Non affiliation à un régime de sécurité sociale ou à un autre régime de protection sociale.

Randomisation

Les patients seront randomisés avec une stratification sur :

- le statut de la maladie : nouveau patient ou patient en rechute
- la sévérité de la maladie, selon le score Five Factor Score 1996 (FFS = 0 ou FFS ≥ 1)
- et sur le statut des ANCA en ELISA (anti-MPO ou anti-PR3 positifs ou négatif).

Notification des EIG

Tout événement indésirable grave (EIG) attendu ou non devra être notifié **IMMEDIATEMENT** au promoteur = **dès prise de connaissance**.

Le formulaire d'EIG disponible dans l'e-CRF doit être complété, imprimé, puis daté, tamponné et signé avant d'être **faxé au 01.44.84.17.99**.