

LGL

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

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

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

Objectifs secondaires

Evaluer le pourcentage de patients réfractaires au méthotrexate ou au cyclophosphamide répondant à une 2nde ligne de traitement.

Explorer, en cas de non-réponse au traitement de 1ère ligne, l'efficacité de la ciclosporine A, la comparaison étant réalisée avec le traitement nonadministré en 1ère ligne.

Evaluer le taux de réponse selon le sous-type phénotypique de leucémie LGL.

Résumé / Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée prospective, en ouvert composée de deux étapes :

Première étape : Une étude en ouvert, contrôlée, randomisée, sur deux groupes parallèles sera menée pour comparer le méthotrexate et le cyclophosphamide en traitement de 1ère ligne : les traitements seront administrés à 10 mg/m² une fois par semaine en deux prises pour le méthotrexate et à 100 mg/jr en une prise pour le cyclophosphamide.

Seconde étape : Deux sous études en ouvert, contrôlées, randomisées, seront conduites sur deux groupes parallèles, comparant celui des deux traitements n'ayant pas été administré en 1ère ligne (méthotrexate ou cyclophosphamide) à la ciclosporine A administrée en 2nde ligne chez les patients non-répondeurs à la thérapie de 1ère ligne à M4. Les patients répondeurs à M4 ne seront pas impliqués dans ce second volet et continuent le traitement administré en 1ère ligne.

Critères d'inclusion

- 1 **Critères communs de leucémie LGL** : le diagnostic est basé sur une expansion chronique de LGL dans le sang périphérique ($> 0.5 \times 10^9/L$), généralement d'une durée supérieure à 6 mois.
- 2 **Critères spécifiques de leucémie LGL à cellules T, de lymphocytose NK-LGL ou de leucémie chronique NK** :
 1. *Critères spécifiques de leucémie LGL à cellules T* :
 1. Expression des marqueurs de surface LGL compatibles avec un phénotype de cellule T activée (communément α -bêta + /CD3+ / CD8+ / CD57+ et/ou CD16+) ou cellules T de type gamma-delta +.
 2. Réarrangement clonal des gènes TCR γ par PCR ou expression spécifique clonale V β par FCM.
 2. *Critères spécifiques de lymphocytose LGL à cellules NK ou de leucémie chronique LGL à cellules NK* :
 1. Expression de marqueurs de surface LGL compatibles avec un phénotype de cellule NK (communément CD3-/CD8+ / CD16+ et/ou CD16+ / CD56+).
 2. Cellules NK CD56+ ou CD16+ supérieures à $0.75 \times 10^9/L$.
 3. Le terme de lymphocytose LGL à cellules NK est utilisé pour désigner une maladie chronique. Les patients LGL avec infiltration massive des tissus de la moelle, rate, foie et os et présentant une forme clinique agressive sont considérés comme présentant une leucémie LGL NK agressive. Ils ne doivent pas être inclus.
- 3 Age ≥ 18 ans.
- 4 Indice de performance ECOG de 0 à 2.
- 5 Espérance de vie d'au moins 1 an.
- 6 Absence de traitement spécifique de la leucémie LGL antérieur (sauf G-CSF, transfusions ou EPO).
- 7 Au moins une indication de traitement :
 1. 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
 2. 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.
 3. Complications associées telles que des maladies systémiques ou auto-immunes et justifiant d'un traitement par méthotrexate ou cyclophosphamide [ex : érythroblastopénie, cytopénie auto-immune uvéite récurrente, vascularite cutanée, anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombocytopénique idiopathique, polyarthrite rhumatoïde résistante aux stéroïdes et/ou aux agents immunomodulateurs (colchicine, disulone, hydrochloroquine)].
- 8 Consentement éclairé écrit.

Critères de non-inclusion

- 1 Forme agressive de leucémie LGL.
- 2 Incapacité à comprendre ou à suivre les procédures de l'étude.
- 3 Tumeur maligne intercurrente ou antérieure durant les 5 dernières années en dehors d'un cancer de la peau non mélanomateux ou d'un carcinome du col de l'utérus in situ.
- 4 Autres maladies graves telles que des pathologies hépatiques, rénales, cardiaques, pulmonaires, neurologiques ou métaboliques contre-indiquant l'administration du méthotrexate, du cyclophosphamide ou de la ciclosporine A.
- 5 Lymphocytose LGL réactive (après une infection virale).
- 6 ALAT/ASAT ou phosphatases alcalines $> 3 \times$ LSN.
- 7 Clairance de la créatinine < 50 mL/min.
- 8 Diagnostic sérologique du VIH ou de l'infection par le virus de l'hépatite B ou C.
- 9 Absence de contraception efficace.
- 10 Test de grossesse positif.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Septembre 2013
Fin estimée des inclusions : Septembre 2024
Nombre de patients à inclure : 110

Informations complémentaires

Une étude ancillaire biologique sera couplée à l'étude clinique pour analyser le phénotype sanguin complet des patients (phénotype T et NK) au diagnostic afin d'évaluer s'il se dégage un profil immunologique particulier prédictif de la réponse au traitement utilisé.

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Daniel RE
Investigateur principal

> Centre Hospitalier d'Antibes Juan-les-Pins

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Daniel RE
Investigateur principal

> Centre Hospitalier d'Avignon Henri Duffaut

(84) VAUCLUSE

Dr. Hacène ZERAZHI
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Thierry LAMY DE LA CHAPELLE
CHU Rennes

Promoteur(s)

CHU Rennes

Dernière mise à jour le 09 février 2024