

METHODOLOGIE GENERALE

Etude prospective, contrôlée, multicentrique, randomisée double insu sur deux groupes parallèles :

- un groupe traité par du rituximab (Mabthera®) à la dose de 1000 mg à J1 et J15 administré par voie i.v sur 4 à 6h, à deux reprises à 2 semaines d'intervalle
- un groupe traité par placebo d'un volume total équivalent (soit 1000 ml) selon la même méthodologie.

Parallèlement au traitement assigné dans le cadre de l'étude, les patients recevront une prise en charge thérapeutique « standardisée » sous la forme d'une corticothérapie orale +/- si nécessaire un support transfusionnel.

- 14 centres
- N = 32 patients prévus
- Durée de l'étude : 4 ans
- Durée de participation : 2 ans
- Durée d'inclusion : 2 ans

OBJECTIF PRINCIPAL

Démontrer l'efficacité du rituximab (comparé à un placebo) dans le traitement des AHAI à anticorps « chauds » de l'adulte à un stade précoce de la maladie (durée d'évolution < 6 semaines) en association à un traitement « conventionnel » par corticoïdes.

Le critère principal de jugement sera **le taux de réponse globale, complète (RC) ou partielle (RP) à 1 an** obtenu dans le groupe rituximab versus placebo

CRITERES D'INCLUSION

- Age \geq 18 ans
- AHAI justifiant un traitement, définie au diagnostic par une anémie (Hb \leq 10 g/dL), de type hémolytique (haptoglobine <4mg/L et/ou bilirubine non conjuguée élevée et/ou LDH augmentées), associée à la présence d'un auto-anticorps anti-érythrocytaire détecté par un test de Coombs direct
- Durée d'évolution de l'AHAI \leq 6 semaines
- Les patients ayant une AHAI associée à une thrombopénie auto-immune (PTI) définissant un syndrome d'Evans pourront être inclus dans l'étude s'ils remplissent les autres critères et si le taux de plaquettes est $>$ $30 \times 10^9/L$ à l'inclusion.
- Taux normal de gammaglobulines sériques ($>$ 5g/L) au diagnostic d'AHAI.
- Absence d'adénopathies profondes détectables sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- Contraception efficace durant toute la durée du traitement et pendant les 6 mois suivant le traitement pour les femmes en âge de procréer
- Test de grossesse négatif.
- Obtention d'un consentement éclairé

CRITERES DE NON INCLUSION

- Traitement antérieur par rituximab ou tout autre biomédicament entraînant une déplétion lymphocytaire B profonde.
- AHAI diagnostiquée depuis plus de 6 semaines.
- Traitement immunosuppresseur en cours ou interrompu moins de 2 semaines avant l'inclusion.
- Lymphome malin non hodgkinien associée (autre qu'une leucémie lymphoïde chronique de stade A)
- Antécédent de cancer solide de moins de 5 ans (épithélioma baso ou spino-cellulaire excepté).
- Lupus érythémateux systémique avec atteinte extra-hématologique justifiant en soit un traitement par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs (la présence isolée d'anticorps anti-noyaux \pm d'anticorps anti-ADN natifs et/ou d'anticorps anti-phospholipides positifs n'est pas un critère d'exclusion).
- Autre cause d'hémolyse constitutionnelle ou acquise associée.
- Test de Coombs direct négatif ou maladie chronique des agglutinines froides.
- Sérologie VIH et/ou VHC positive et/ou antigène HbS positif ou encore présence d'anticorps anti-HbC isolés en l'absence d'anticorps anti-HbS
- Taux de polynucléaires neutrophiles $<$ $1000/mm^3$ à l'inclusion.
- Altération de la fonction rénale définie par un taux de créatinine \geq 160 μ mol/L.
- Bilirubine conjuguée \geq 30 μ mol/L et/ou transaminases (ALAT et/ou ASAT) $>$ 3N
- Insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification de la NYHA ou maladie cardiaque non contrôlée.
- Antécédent de maladie psychiatrique grave et/ou impossibilité de suivi.
- Femme enceinte ou allaitant, femme en période d'activité génitale en l'absence de contraception efficace.
- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines.
- Infection bactérienne, virale, fongique, mycobactérienne (à l'exclusion de l'infection du lit de l'ongle) ou autre infection évolutive, ou tout épisode important d'infection nécessitant une hospitalisation ou un traitement par antibiotique par voie IV dans les 4 semaines précédant la sélection ou d'antibiotiques oraux dans les 2 semaines précédant la sélection.
- antécédents d'infection tissulaire profonde (fasciite, abcès, ostéomyélite, arthrite septique articulaire) dans l'année précédant cet essai.
- Antécédent d'infection sévère chronique ou récidivante, ou toute autre pathologie sous-jacente prédisposant à des infections graves.
- Immunodéficience primaire ou secondaire, active ou antérieure.
- Immunisation par tout vaccin dans les 4 semaines précédant l'administration de rituximab à l'exception du vaccin anti-pneumococcique (vaccin inactivé).
- Refus du consentement éclairé.
- Non affiliation à un régime de sécurité sociale
- Patient participant à une autre recherche visant à évaluer l'efficacité ou la tolérance d'un traitement.

INCLUSION ET RANDOMISATION

L'inclusion et la randomisation des patients seront effectuées en ligne par l'investigateur, grâce au logiciel CleanWeb.

- Lors de l'inclusion, un numéro d'inclusion sera attribué à chaque patient, **format 00/00/XX** : numéro du centre/ordre d'inclusion/première initiale du nom et du prénom).

- **Le patient inclus sera randomisé si les résultats de biologie obtenus le permettent.** Un mail de randomisation/demande d'approvisionnement sera alors envoyé à l'investigateur.

Après randomisation, un numéro de randomisation, **format 000000** sera attribué au patient.

PHARMACOVIGILANCE

EVENEMENTS INDESIRABLES (EI)

Toute manifestation nocive subie par une personne participant à une recherche biomédicale, qu'elle soit ou non considérée comme liée à l'étude et quel que soit la cause de cette manifestation. Il s'agit de symptômes cliniques, biologiques ou aggravation d'une situation existante.

Les EI seront déclarés ou non au promoteur en respectant la grille d'EI qui définit les événements indésirables. Cette grille est en annexe du protocole.

❖ Evénements indésirables non graves

- reporter dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet.
Un seul événement sera reporté par item. Tous les éléments cliniques ou para-cliniques permettant de décrire au mieux l'événement correspondant seront reportés.

❖ Evénements indésirables graves (EIG) attendus

- Malaise de grade 3 et 4
- Hypotension artérielle de grade 3 ou 4
- Angio-œdème grave (3 ou 4)
- Tachycardie,
- Bronchospasme, dyspnée
- Douleur thoracique (grade $>$ 3)
- Angio-œdème sévère
- Arythmie
- Leuco-neutropénie sévère (grade 3,4)
- Infection grade 3 ou 4+ tumeurs malignes (de part les données cliniques limitées)

❖ Evénements indésirables graves (EIG) inattendus

- Décès
- Mise en jeu du pronostic vital
- Nécessite ou prolonge l'hospitalisation
- Séquelles durables
- Anomalie ou malformation congénitale
- Evénement jugé grave par l'investigateur (raison à préciser)

ATTENTION : toute découverte d'une GROSSESSE au décours d'une recherche biomédicale doit être immédiatement déclarée au promoteur par l'intermédiaire du formulaire d'EIG et fera l'objet d'un suivi jusqu'à l'accouchement.

CONDUITE A TENIR EN CAS D'EVENEMENT INDESIRABLES GRAVE (EIG)

Les formulaires d'EIG dûment complétés par l'investigateur, seront envoyés immédiatement ou au plus tard dans les 48h par télécopie

- au DRCD (fax : 01 44 84 17 99) (après si possible un appel téléphonique immédiat au 01 44 84 17 23 en cas de décès ou d'une menace vitale inattendus)

En cas de décès notifié d'un sujet participant à la recherche, l'investigateur communiquera au promoteur tous les renseignements complémentaires demandés (compte-rendu d'hospitalisation, résultats d'autopsie...).
Tout fait nouveau survenu dans la recherche ou dans le contexte de la recherche, provenant de données de la littérature ou de recherches en cours, devra être notifié au promoteur.

Suivi

Tout patient présentant un événement indésirable doit être suivi jusqu'à la résolution ou la stabilisation de celui-ci.

- Si l'événement n'est pas grave, l'évolution en sera notée sur la page correspondante du cahier d'observation à la section prévue à cet effet.
- Si l'événement est grave, un suivi d'EIG sera envoyé au DRCD.