

SYNOPSIS

Titre de l'étude	Etude prospective randomisée comparative prednisone/ cyclophosphamide versus prednisone/ RITUXIMAB au cours de l'Hémophilie Acquise (étude CREHA).
Acronyme	CREHA
Type de recherche	Thérapeutique, multicentrique, prospective, randomisée
Investigateur coordonnateur	Professeur Hervé Lévesque, Médecine Interne, CHU Rouen, 76031 Rouen Herve.Levesque@chu-rouen.fr
Investigateur associée	Docteur Jeanne Yvonne Borg Laboratoire d'Hématologie, CHU Rouen, 76031 Rouen Jeanne-Yvonne.Borg@chu-rouen.fr
Population concernée	Patient présentant une hémophilie A acquise pour lequel un traitement immunosuppresseur est envisagé
Objectif principal	Comparer l'efficacité de l'association prednisone / cyclophosphamide à l'association prednisone / rituximab au cours de l'hémophilie acquise
Objectifs secondaires	1. Le délai de survenue de la rémission complète. 2. Nombre de rechutes à 6, 12 et 18 mois. 3. La mortalité et la morbidité notamment iatrogène et hémorragique. Le nombre et la gravité des effets secondaires dans chaque groupe de traitement. La sévérité des effets secondaires, évalués selon la classification de l'OMS (grade 1 à 4) ;
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Patient chez lequel le diagnostic d'hémophilie acquise a été porté ✓ Patient de plus de 18 ans ✓ Femme ménopausée (avec ou sans traitement hormonal substitutif) <ul style="list-style-type: none"> 1) ménopause chirurgicale 2) ménopause spontanée affirmée par : <ul style="list-style-type: none"> absence de cycles spontanées depuis plus d'un an ou taux de FSH et LH augmentées ou Femme non ménopausée sous contraception efficace pendant toute la durée de l'étude, avec un test de grossesse négatif datant de moins de 15 jours avant l'inclusion ✓ Patient acceptant de participer à l'étude et ayant donné son consentement écrit
Critères de non-inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Liés aux patients <ul style="list-style-type: none"> ✓ Patients présentant des antécédents de toxicomanie, d'abus d'alcool, de désordre mental ou psychiatrique ou tout autre facteur limitant l'aptitude à participer de manière éclairée et compliant à l'étude, ✓ Femme enceinte ou allaitant, ✓ Hémophilie acquise survenant dans le post-partum (moins de 180 jours après l'accouchement) ✓ Patient inclus ou ayant été inclus dans un protocole thérapeutique dans les 6 mois précédents, ✓ Sujet non affilié à la sécurité sociale ✓ Majeur sous tutelle ou curatelle ✓ Personne privée de liberté par une décision administrative ou judiciaire 2. Liés à la "coagulopathie acquise" <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hémophile constitutionnelle ✓ Patient ayant reçu des IgG polyvalentes pour la prise en charge de son hémophilie acquise dans les 30 jours avant l'inclusion 3. Liés aux affections associées <ul style="list-style-type: none"> ✓ Espérance de vie inférieure à 6 mois

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Affections néoplasiques rendant nécessaire une chimiothérapie spécifique ✓ Patients recevant un traitement corticoïde à une posologie supérieure à 20 mg depuis plus d'un mois, un autre traitement immunosuppresseur ou cytotoxique (azathioprine par exemple) ou biothérapie (anti-TNF, etc...). <p>4. Liés au protocole</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Corticothérapie à une posologie de plus de 0,7 mg/kg depuis plus de 10 jours ✓ Corticothérapie (1mg/kg/j) et cyclophosphamide (2mg/kg/j, per os) depuis plus de 10 jours ✓ Contre-indication à l'utilisation de l'un des immuno-suppresseurs ✓ Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines ✓ Ag HBS positif ou fort risque de réactivation d'une hépatite B ✓ Infection aiguë sévère nécessitant une antibiothérapie datant de moins de 7 jours ✓ Tuberculose évolutive ✓ Sérologie VIH positive ✓ Histoire connue d'infections à germes opportunistes récidivantes telle l'infection par l'herpès virus ✓ Traitement par rituximab dans l'année précédent l'inclusion ✓ Insuffisance rénale grave (clairance créatinine < 30 ml/min selon la formule de Cockcroft) ✓ Leucopénie < 4 G/l ou neutropénie < 1,0 G/l ✓ Thrombopénie < 50 G/l ✓ Insuffisance cardiaque sévère ou maladie cardiaque sévère non contrôlée ✓ Patient souffrant d'une affection chronique, métabolique ou non, ou chez lequel des données cliniques ou paracliniques font craindre la découverte d'une affection qui pourrait être une contre-indication à l'une ou l'autre des molécules testés dans le projet
Produits fournis	Rituximab
Schéma thérapeutique	<p>Les deux schémas thérapeutiques proposés sont les suivants :</p> <p>Groupe A :</p> <p>Prednisone (1 mg/kg/jour) pendant 6 semaines, avec réduction progressive des posologies sur les 6 semaines suivantes</p> <p>+ Cyclophosphamide (Endoxan® 2 mg/kg/jour) par voie orale pendant 6 semaines, poursuivi éventuellement jusqu'au troisième mois en cas de persistance de l'anticorps</p> <p>Groupe B :</p> <p>Prednisone (1 mg/kg/jour) pendant 6 semaines, avec réduction progressive des posologies sur les 6 semaines suivantes</p> <p>+ Rituximab (Mabthera®) 4 injections de 375 mg/m² de surface corporelle en perfusion IV à une semaine d'intervalle (SC max = 2 m²).</p>
Nombre de patients	164 patients (82 par bras)
Nombre de centres	Services français prenant en charge des patients avec une hémophilie A acquise tels que les services de médecine interne et les centres prenant en charge les syndromes hémorragiques : 35 centres.
Durée du recueil	4 ans d'inclusion + 18 mois de suivi
Durée de participation du patient	18 mois

Analyse statistique	Étude de non infériorité du rituximab par rapport au cyclophosphamide
Faisabilité et Modalités de recrutement	Projet réalisé sous l'égide de la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI), du Groupe d'Etude sur les Hémorragies et les Thromboses (GEHT), de la Société Française d'hématologie (SFH), la COMETH en lien avec le centre de référence sur l'hémophilie acquise et constitutionnelle (C Négrier, Lyon) et le centre de référence sur les maladies hémorragiques rares (J Goudemand, Lille), permettant un accès à la grande majorité des cas français