

**Induction des lymphocytes T régulateur par l'interleukine 2 à faible dose chez des femmes ayant des fausses couches spontanées précoces répétées inexplicées (FCRI) ; *essai FaCIL-2***

<b>Investigateurs coordonnateurs</b>	Pr David KLATZMANN CIC Biothérapies Hôpital Pitié-Salpêtrière Pr Arsene MEKINIAN Service de Medecine Interne, Saint Antoine
<b>Promoteur</b>	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
<b>Justification scientifique</b>	<p>Environ 1 à 3 % des femmes en âge de procréer présentent des fausses couches spontanées précoces répétées (FCR) définies par au moins 3 pertes fœtales avant 14 semaines de gestation. Les FCR peuvent être liées à des anomalies chromosomiques parentales, des anomalies utérines, des causes hormonales, une étiologie infectieuse, une thrombophilie... Lorsqu'une de ces causes connues est exclue, il s'agit de FCR inexplicée (FCRI) dont la moitié serait due à une dérégulation immunologique de la mère entraînant une diminution de la tolérance au fœtus.</p> <p>Dans ce cadre, la stimulation des lymphocytes T régulateurs (Tregs) par l'IL-2 faible dose (IL2-fd) est une option thérapeutique disposant d'un rationnel et de données précliniques et cliniques très favorables. Chez l'homme, l'IL2-fd permet l'activation préférentielle des Tregs et est très bien tolérée. Plusieurs essais thérapeutiques ouverts ont montré des indications d'efficacité souvent spectaculaires. Malgré l'excellente tolérance de l'IL2-fd, du fait qu'aucune donnée ne soit disponible chez la femme enceinte et que les études chez l'animal soient insuffisantes, <b>l'utilisation de l'IL-2 dans ses indications autorisées à fortes doses est aujourd'hui déconseillée pendant la grossesse.</b></p> <p>Cependant, l'utilisation de l'IL-2 dans le traitement des FCRI est envisageable pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Il existe des données précliniques montrant une efficacité de L'IL2-fd pour la prévention du rejet des fœtus allogéniques chez la souris ;</li> <li>▪ La pharmacocinétique de l'IL-2 aboutit à une disparition de l'IL-2 à 99% de la circulation sanguine entre 21-35 heures ;</li> <li>▪ Dans les essais thérapeutiques IL2-fd chez l'Homme, les doses d'IL-2 utilisées sont de 1 à 3 millions UI par injection, se traduisant par des taux plasmatiques d'IL-2 similaires à ceux de l'IL-2 endogène observés lors de la grossesse normale (qui est accompagnée d'une augmentation des taux plasmatiques d'IL-2 endogène);</li> <li>▪ Il existe une dissociation entre la demi-vie plasmatique de l'IL-2 et la demi-vie de son effet biologique sur les Tregs qui permet d'administrer l'IL-2 juste avant l'implantation embryonnaire tout en gardant un effet biologique couvrant la période d'un rejet immunologique précoce.</li> </ul> <p>L'ensemble de ces éléments permet d'envisager le développement d'une thérapeutique de prévention du rejet du fœtus par l'IL2-fd.</p>
<b>Objectif et critère d'évaluation principal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Démontrer la capacité de l'IL-2-fd à stimuler les Tregs du sang périphérique de femmes souffrant de FCRI.</li> <li>▪ Taux de Tregs circulants dans le sang périphérique à J14 des cycles sous IL2-fd par rapport à la « baseline » de J10 du premier cycle sans IL2-fd.</li> </ul>
<b>Schéma expérimental</b>	Etude ouverte multicentrique non randomisée et non contrôlée
<b>Population concernée</b>	Femmes de 18 à 40 ans ayant des FCRI.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Femme ayant des fausses couches précoces (&lt;14 SA), à répétition (au moins 5) et inexplicées ;</li> <li>▪ 18 à 40 ans ;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Capable de donner son consentement éclairé et de se conformer au protocole.</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anomalie utérine ou pelvienne : malformation utérine, fibrome intra-cavitaire, synéchie, polype, hydrosalpinx ;</li> <li>▪ Translocations équilibrées chez les 2 conjoints ;</li> <li>▪ Diabète de type I ou II ;</li> <li>▪ Drépanocytose ;</li> <li>▪ Contre-indication à la grossesse ;</li> <li>▪ Thrombophilie constitutionnelle ou acquise (déficit en protéine C, S, ATIII, déficit homozygote en facteur V ou II, syndrome des anti-phospholipides, anticorps antithyroïdiens positifs, maladie cœliaque, hyperhomocystéinémie) ;</li> <li>▪ Insuffisance ovarienne (AMH &lt;1 pg/ml)</li> <li>▪ Infection active à VIH, Hépatite B ou C ;</li> <li>▪ Non affiliation à un régime de sécurité sociale</li> </ul>
<b>Traitement(s) à l'essai</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cure d'IL2-fd (1.5 MUI) par voie SC tous les jours pendant 5 jours à débiter 10 jours (J10) après le 1<sup>er</sup> jour des règles ;</li> <li>▪ En cas d'absence de grossesse (β-HCG négative au 29<sup>ème</sup> jour après les règles ou apparition de nouvelles règles), nouvelle cure d'IL2-fd (1.5 MUI) SC tous les jours pendant 5 jours à débiter 10 jours après le 1<sup>er</sup> jour des règles ;</li> <li>▪ A répéter à chaque cycle ovulatoire au maximum pendant 4 cycles en l'absence de grossesse (β-HCG négative au 29<sup>ème</sup> jour après les règles ou apparition de nouvelles règles) ;</li> <li>▪ 5 cures d'IL2-fd au maximum.</li> </ul>
<b>Nombre de patients sélectionnés</b>	10
<b>Nombre de centres</b>	3 de recrutements dont 1 centre de suivi.
<b>Durée de la recherche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Durée d'inclusion : 24 mois</li> <li>▪ Durée de participation : 6 à 15 mois</li> <li>▪ Durée totale : 39 mois</li> </ul>