APPEL A ETUDE CLINIQUE COLLABORATIVE AU SEIN DU GROUPE FRANCOPHONE DE RECHERCHE SUR LA SCLERODERMIE

1. **Titre de l’étude**

**Evaluation de l’association rituximab - mycophenolate mofetil dans la sclérodermie systémique : une étude rétrospective Française multicentrique**

**MycRiS**

1. **Porteur et responsable du projet**

Porteur :

Dr BARDE François,

Service de médecine interne, Hôpital Cochin, APHP, Paris

27 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris

Mail : [francois.barde@aphp.fr](mailto:francois.barde@aphp.fr)

Responsable

Dr CHAIGNE Benjamin,

Service de médecine interne, Hôpital Cochin, APHP, Paris

27 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris

Tel : 0158412215

Mail : benjamin.chaigne@aphp.fr

1. **Résumé (250 mots)**

**Question posé et rationnel** : la sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune systémique responsable de vasculopathie, de dysautonomie et de fibrose. A ce jour, il n’existe pas de traitement curatif de la ScS et parmi les traitements immunomodulateurs, le rituximab (RTX) et le mycophenolate mofetil (MMF) sont utilisés pour l’atteinte cutanée et pour l’atteinte respiratoire. Pourtant, aucune étude n’a évalué l’efficacité et la tolérance de ces médicaments lorsqu’ils sont utilisés en association.

**Objectif** : l’objectif de cette étude est d’évaluer la tolérance et l’efficacité de l’association RTX/MMF dans la ScS comparativement à l’utilisation de ces traitements en monothérapie.

**Méthode**: il s’agit d’une étude multicentrique de cohorte ambrispectif menée en France au sein du Groupe Francophone de Recherche sur la Sclérodermie incluant des patients atteints de ScS selon les critères ACR/EULAR 2013 ayant reçu du RTX et/ou du MMF. Nous décrirons les patients ayant reçu du RTX/MMF comparativement à des patients ayant reçu soit du MMF soit du RTX.

Le critère de jugement principal sera la différence de fibrose, cutanée et pulmonaire, évaluée à un an de la première perfusion de RTX ou de l’initiation du MMF par la différence du score cutanée modifié de Rodnan (mRSS) et la différence de capacité vitale forcée (CVF). Les critères de jugement secondaires seront la tolérance des traitements, la survie et la survie sans complication à 1 an et les modalités d’utilisation de l’association RTX/MMF.

**Résultats attendus** : de cette étude, nous espérons montrer une bonne tolérance et une efficacité de l’association RTX/MMF dans la ScS.

1. **CV** **du porteur de projet**

****

1. **Etude**
   1. **Objectif principal et objectifs secondaires de l’étude**

L’objectif principal de cette étude est de comparer l’effet d’une association RTX/MMF sur la fibrose cutanée et pulmonaire à 1 an comparativement à un traitement en monothérapie par RTX ou par MMF à 1 an chez des patients de sclérodermie systémique (ScS)

Les critères de jugements principaux sont l’évolution du score cutané de Rodnan modifié (mRSS) à 1 an et l’évolution de la capacité vitale forcée (CVF) à 1 an.

Les objectifs secondaires sont l’évaluation de la tolérance de l’association RTX/MMF, l’évaluation de la survie à 1 an, l’évaluation de la survie sans complication à 1 ans et la description des modalités d’utilisation de l’association RTX/MMF dans la ScS.

* 1. **Justification du projet**

La ScS est une maladie rare de cause inconnue appartenant à la famille des connectivites. Elle se caractérise par l’association d’une vasculopathie prédominant sur la microcirculation, d’une dysfonction de l’immunité entraînant la formation d’auto-anticorps et enfin de dépôts excessifs de matrice extracellulaire dans la peau et les organes aboutissant à une altération de leurs fonctions. (1,2) La ScS peut atteindre l’ensemble des organes et les présentations cliniques sont hétérogènes et variées. Les manifestations les plus fréquentes sont le phénomène de Raynaud, les atteintes cutanées, digestives et articulaires. La fibrose cutanée ou sclérodermie varient selon les patients, allant d’une sclérose asymptomatique à une limitation progressive de l’ouverture buccale en cas d’atteinte du visage. Elle est évaluée cliniquement à l’aide du mRSS, qui côte l’épaississement cutané sur une échelle de 0 à 51 points. (3) L’atteinte pulmonaire est fréquente et consiste en la présence d’une pneumopathie interstitielle diffuse qui est retrouvée radiologiquement chez 20 à 50% des patients. Cette atteinte initialement asymptomatique peut évoluer vers l’insuffisance respiratoire chronique et est une des principales causes de mortalité dans la ScS. A l’heure actuelle, il n’existe pas de traitement curatif de la ScS et la recherche de traitement limitant la progression des atteintes d’organe reste une nécessité.

Pour les atteintes de fibrose cutanée, les traitements systémiques recommandés en première intention sont le méthotrexate, le cyclophosphamide ou le MMF parfois associée à une corticothérapie à faible posologie (≤ 15 mg/j). Le RTX apparait également comme une alternative thérapeutique dans cette indication. L’utilisation du MMF repose sur des études observationnelles et des études contrôlées dans l’atteinte pulmonaire comme de l’étude SLS-II, où l’utilisation de MMF était associée à une amélioration du mRSS en comparaison au groupe placebo à 24 mois. (CVF)(4). Récemment, l’essai thérapeutique DESIRES a mis en évidence une efficacité du RTX contre placebo dans la ScS aussi bien sur le mRSS à 24 semaines (−6,3 dans le groupe Rituximab *vs* 2,1 dans le groupe placebo ; p<0·0001) que sur la CVF. (5) Dans cette étude le RTX était utilisé en association dans 14/54 des patients et n’ont pas été comparés aux autres patients. En ce qui concerne les atteintes pulmonaires interstitielles, l’utilisation de MMF est justifiée par l’étude de non-infériorité randomisée contre le cyclophosphamide par voie orale SLS-II. Le RTX a là-aussi fait l’objet d’essais randomisés de faible effectif dont l’étude DESIRES avec des résultats intéressant sur la CVF, ce qui en fait également une alternative.(6)

L’association MMF/RTX a été rapportée et évaluée une première fois dans une étude monocentrique non contrôlée à 12 mois et a montré des résultats encourageant tant sur l’amélioration des atteintes cutanées et pulmonaires que sur les données de tolérance. (7) Nous faisons ici l’hypothèse d’une meilleure efficacité et d’une bonne tolérance de cette association dans la SSc afin de confirmer cette première étude.

* 1. **Méthodes**

Design d’étude :

Nous souhaitons réaliser une étude observationnelle nationale multicentrique rétrospective et prospective en colligeant les informations disponibles dans le dossier des patients traités par RTX et/ou MMF seule au sein des services hospitaliers français dans une base de données sécurisée et anonymisée.

Critères d’inclusions :

* Diagnostic de ScS selon les critères de classification ACR/EULAR 2013 (8)
* Patient ayant bénéficié d’un traitement par RTX avec ou sans MMF
* Données de suivi disponibles à au moins 1 an post-introduction de traitement
* Pour chaque patient inclus ayant reçu RTX ou RTX/MMF, un patient ayant reçu MMF, apparié par centre, type de ScS, sexe et durée d’évolution de la ScS sera nécessaire

Les critères de non inclusion sont les suivants :

* Patients atteints de sclérodermie localisée ou de maladie sclérodermiforme
* Patients non traités par RTX et/ou MMF
* Données manquantes trop importantes

Les données nécessaires à collecter sont :

* Caractéristiques de la ScS : démographie, antécédents, phénotype clinico-biologique, traitements reçus, etc
* Caractéristique du traitement : date d’introduction, dose et posologie du MMF et du RTX
* Données d’évolution : mRSS, CVF, survie à un an
* Données de tolérance : survenue d’infection, type d’infection, effets secondaires, taux de CRP, CD19, gammaglobulinémie

Analyses statistiques :

* Analyse descriptive des patients traités par une association RTX/MMF
* Un appariement sur le sexe, la durée d’évolution de la sclérodermie, le type de sclérodermie, et le centre d’inclusion sera réalisé pour les patients du groupe MMF en monothérapie.
* Description de la population à l’aide de mesure de position et de dispersion standard (moyenne et écart type ou médiane et intervalle interquartile en cas de distribution non normale pour les données quantitatives, effectifs et proportions pour les données qualitatives).
* Comparaison de la modification du mRSS et de la CVF entre les trois groupes.
* Description et analyse des données de tolérance
* Les survies (globales et sans progression) à 1 an de la cohorte seront établies via courbes de Kaplan-Meier et comparé par test du log-rank.
* Cette étude a été approuvée par le comité d’éthique de l’hôpital Cochin
  1. **Résultats attendus, conséquences attendues et perspectives**

Avec cette étude, nous décrirons pour la première fois l’utilisation de l’association de RTX/MMF dans la ScS en France.

Idéalement, nous espérons montrer une amélioration statistiquement supérieure du mRSS et de la CVF à un an chez les patients traités concomitamment par RTX/MMF en comparaison au traitement par MMF ou RTX d’autre part.

Concernant la tolérance, nous ne nous attendons pas à une différence d’effets indésirables entre les 3 groupes de patients.

Parmi les perspectives, elle pourra servir de preuve de concept pour un essai thérapeutique de phase 3 comparant l’efficacité d’une association par MMF/RTX vs une monothérapie par MMF ou RTX.

* 1. **Bibliographie**

1. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis: Recent insights. Joint Bone Spine. mai 2015;82(3):148‑53.

2. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. Lancet. 7 oct 2017;390(10103):1685‑99.

3. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. J Rheumatol. nov 1993;20(11):1892‑6.

4. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med. sept 2016;4(9):708‑19.

5. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIRES): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial - The Lancet Rheumatology [Internet]. [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(21)00107-7/fulltext

6. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, Mukherjee A, Sircar G, Ghosh P. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 1 févr 2021;60(2):557‑67.

7. Fraticelli P, Fischetti C, Salaffi F, Carotti M, Mattioli M, Pomponio G, et al. Combination therapy with rituximab and mycophenolate mofetil in systemic sclerosis. A single-centre case series study. Clin Exp Rheumatol. 2018;36 Suppl 113(4):142‑5.

8. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative: ACR/EULAR Classification Criteria for SSc. Arthritis & Rheumatism. nov 2013;65(11):2737‑47.

1. **Cahier d’observation (CRF) joint à ce dossier**