

## Résumé du rapport final

RRF  
280806

1	Promoteur : AP-HP Département de la Recherche Clinique et du Développement (DIRC Ile de France), Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis, 1 av Claude Vellefaux, 75010 PARIS	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Hydréa <sup>®</sup>	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Hydroxyurée (HU) ou Hydroxycarbamide (HC)	
4	Titre complet de la recherche : Réponse au stress inflammatoire et traitement par hydroxyurée dans la drépanocytose	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : Dr Marie-Hélène ODIEVRE, Dr Malika BENKERROU, Dr Marie BELLOY, Dr Michel BENEMOU, Dr Marianne DE MONTALEMBERT	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> : Hôpital Louis Mourier – Colombes, Hôpital Robert Debré – Paris, CH Robert Ballanger – Aulnay sous Bois, CH de Gonesse ; Hôpital Necker – Paris	
7	Publications <sup>3</sup> : Odièvre-Montanié MH, Lapoumériou C, Laurance S, De Montalembert M, Belloy M, Benemou M, Benkerrou M, Jacqz-Aigrain E, Elion J. Réponse au stress inflammatoire et traitement par hydroxycarbamide chez des enfants drépanocytaires. Congrès du Club du Globule Rouge et du Fer. Gosier, Guadeloupe ; 7-9 novembre 2013 (Poster)	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique :
8.1	- date de la première inclusion : 05/05/2009	III
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 02/10/2012	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : Objectif principal : Etudier chez des patients drépanocytaires, traités ou non par l'HU, le niveau de l'état inflammatoire à l'état basal par la mesure d'une gamme étendue de marqueurs d'inflammation, incluant notamment ceux dont l'expression est sus régulée par l'HU in vitro et d'apprécier en regard le niveau de la réponse naturelle en mesurant l'état d'activation de l'axe hypothalamus-hypophyse-corticosurrénale. Objectif secondaire : Déterminer l'existence ou l'absence de corrélation entre ces paramètres et le type d'expression clinique de la maladie (patients à symptomatologie vaso-occlusive sévère versus patients non symptomatiques).	
11	Méthodologie de la recherche <sup>4</sup> : comparaison de 3 groupes de patients drépanocytaires (traités par HU, symptomatiques non traités par HU, asymptomatiques non traités par HU) et un groupe témoin.	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 100	
12.2	- nombre de personnes analysées : 59	
13	Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : Critères d'inclusion : Enfant drépanocytaire homozygote (SS) et enfant $S\beta^0$ thal (qui présente une symptomatologie drépanocytaire identique à celle des homozygotes SS) âgé de plus de 3 ans, dont les parents sont originaires d'Afrique subsaharienne, à l'état basal c'est-à-dire : à distance d'un épisode infectieux, vaso-occlusif ou anémique aigu (dernier épisode infectieux ou vaso-occlusif datant de plus de 4 semaines avant le prélèvement ou survenant plus de 2 semaines après, dernière transfusion datant de plus de 4 mois) -Appartenant à l'une des catégories ci-dessous : ø Patients traités depuis plus de 3 mois par HU-Hydréa <sup>®</sup> pour une symptomatologie vaso-occlusive gravissime (> 3 hospitalisations / an), avec des critères d'efficacité clinique : Groupe I ø Patients non traités par HU, avec des crises vaso-occlusives invalidantes, prédominantes (> 3 hospitalisations / an) : Groupe II ø Patients non traités, avec une maladie drépanocytaire asymptomatique (âge > 5 ans) : Groupe III -Patients ne prenant pas d'autres médicaments que l'oracilline, la spéciafoldine, l'HU ou une supplémentation martiale le jour du prélèvement. -Patients dont les titulaires de l'autorité parentale ont signé un consentement -Patients dont les titulaires de l'autorité parentale sont affiliés à un régime de sécurité sociale ou CMU -Témoins : Fratries normales (AA) ou porteurs sains du trait drépanocytaire (AS) âgés de plus de 3 ans, parents AS ; en bonne santé apparente, ne prenant pas de médicaments au moment du prélèvement, et après consentement éclairé dont les titulaires de l'autorité parentale ont signé un consentement et sont affiliés à un régime de sécurité sociale ou CMU.	

<sup>1</sup> Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

<sup>2</sup> Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

<sup>3</sup> Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

<sup>4</sup> Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfant en période aiguë de la maladie (cf. critères d'inclusion)</li> <li>- Refus parental ou de l'enfant en âge de l'exprimer</li> <li>- Prise médicamenteuse autre que l'oracilline, la spéciafoldine, l'HU ou une supplémentation martiale</li> <li>- Témoin malade</li> <li>- Prise médicamenteuse par le témoin.</li> </ul>
14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) <sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Hydroxyurée
15	Durée du traitement <sup>6</sup> : traitement donné dans le cadre du soin
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence <sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NA
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- d'efficacité : Dosage des marqueurs d'inflammation plasmatiques (RANTES, IL-6, IL-8, MCP-1, IL-1 $\alpha$ ,
17.2	IL-1 $\beta$ , ET-1, IL-4, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) (technique ELISA), des hormones de l'axe hypophyso-surrénalien
17.3	(cortisol, ACTH) et des peptides hypothalamiques (AVP, CRH)
	- de sécurité : NA
	- autre(s) : NA
18	<p>Analyses statistiques : Les résultats montrent : i) une augmentation significative du taux d'IL-6 chez les enfants du groupe I par rapport aux témoins, ii) un taux 2,3 fois plus élevé chez les patients du groupe II par rapport au groupe I et iii) pour les patients du groupe III un taux similaire à ceux du groupe I. Des résultats similaires sont observés pour INF<math>\gamma</math> et RANTES.</p> <p>Dans tous les groupes, l'IL-4, l'IL-1<math>\alpha</math> et l'IL-1<math>\beta</math> étaient inférieures au seuil de détection. Les dosages d'ET-1, IL-8, IL-10, TNF<math>\alpha</math> et MCP-1 ont donné des résultats presque nuls donc ininterprétables. Le développement d'autres techniques de dosage par cytométrie de flux (après mise au point de ces techniques qui n'existaient pas en routine) n'ont pas donné de résultats significatifs. Les dosages des hormones de l'axe hypophyso-surrénalien et des peptides hypothalamiques n'ont pas été réalisés, leur dosage devant être interprété en relation avec les dosages des marqueurs d'inflammation plasmatiques.</p>
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité: Les résultats concernant IL-6, IFN $\gamma$ et RANTES confirment l'état pro-inflammatoire des patients drépanocytaires à l'état basal, en particulier chez les patients symptomatiques. La réponse inflammatoire corollaire n'a pas pu être étudiée. Les difficultés rencontrées ont été :
19.2	1-difficulté à l'inclusion des patients symptomatiques à l'état basal et à distance de toute transfusion (patients de plus en plus souvent et rapidement traités par HC), avec nécessité de rédaction de plusieurs amendements afin de prolonger la durée d'inclusion et d'élargir les inclusions à d'autres centres, 2-taux plasmatiques de certains marqueurs d'inflammation faibles et/ou inférieurs aux seuils de détection ELISA.
19.3	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : NA
	- Conclusion : L'analyse de la réponse inflammatoire nécessiterait au préalable le développement d'autres techniques de dosage des marqueurs d'inflammation, avec par conséquent la nécessité de prélèvements sanguins supplémentaires en supposant que les patients inclus puissent l'être dans le même groupe. L'analyse de cette réponse inflammatoire permettrait de mieux comprendre le mode d'action de l'HC, et serait susceptible d'apporter des éléments décisionnels dans l'utilisation controversée des traitements anti-inflammatoires dans la drépanocytose.
20	Date du rapport : 12/09/2017
21	Numéro EudraCT : 2008-005077-35
22	<p>Date de transmission du rapport : 10/10/2017</p> <p>Signature : </p> <p>Nom / qualité : Florence Favrel Feuillade, Directrice de la DRCI</p> <p>Serge BUREAU DRCI - AP-HP Pôle Promotion</p>

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.