

DEROULEMENT DE L'ETUDE

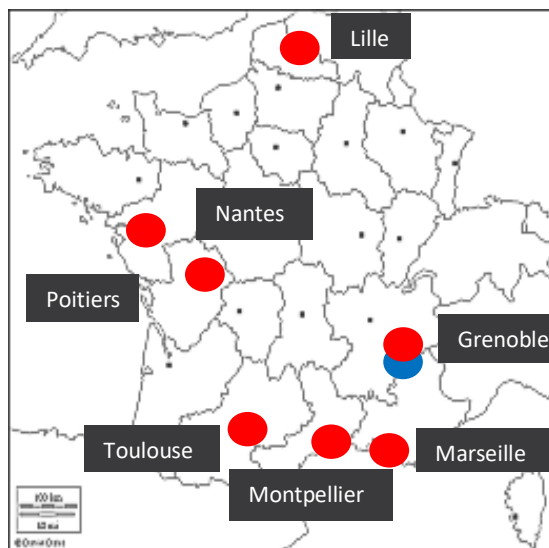


	Pre inclusion	Inclusion	Prélèvement tissus adipeux	Injection	Visites de suivi				Visite de fin d'étude	
Visites	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Semaines	-	S-4 ±1	S-2 ±1	S0 ±1	S1 ±1	S2 ±1	S4 ±1	S8 ±1	S12 ±1	S16 ±1
Consentement éclairé		*								
Test de grossesse		*								
Sérologie		*								
Critères d'éligibilité		*		*						
Démographie et Histoire médicale	*			*						
Histoire Sclérodémie Systémique	*									
Histoire des Ulcères Digitaux	*			*						
Description des Ulcères Digitaux		*		*	*	*	*	*	*	*
Examen clinique		*	*	*	*	*	*	*	*	*
Photos		*	*	*	*	*	*	*	*	*
Score de Rodnan		*	*	*	*	*	*	*	*	*
Traitements concomitants		*	*	*	*	*	*	*	*	*
ECG		*	*	*	*	*	*	*	*	*
Bilan biologique		*	*	*	*	*	*	*	*	*
Immunomonitoring et biomarqueurs vasculaires		*	*	*	*	*	*	*	*	*
Biobanking		*	*	*	*	*	*	*	*	*
Echelle de la douleur / Raynaud/ DU activity		*	*	*	*	*	*	*	*	*
Echelle fonctionnelle de Cochin de la main		*	*	*	*	*	*	*	*	*
Questionnaires SHAQ, EQ-5D, SF-36		*	*	*	*	*	*	*	*	*
TCPO2		*	*	*	*	*	*	*	*	*
Laser Doppler		*	*	*	*	*	*	*	*	*
Capillaroscopie		*	*	*	*	*	*	*	*	*
Consultation chirurgien et anesthésiste		*	*	*	*	*	*	*	*	*
Prélèvement tissus adipeux			*							
Culture cellulaire (EFS)			*							
Injection				*						
Evènements indésirables			*	*	*	*	*	*	*	*

CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE :

Etude multicentrique, randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo

Inclusions : 2020 → 2022
Suivi des patients : 4 mois
Nombre de centres : 7
Nombre de patients : 32



- **7 centres investigateurs**
- **1 centre de production : EFS- Grenoble/Saint Ismier**

ClinicalTrials: [NCT04356755](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04356755)



INJECTION DE CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES AUTOLOGUES ISSUES DE TISSU ADIPEUX DANS LA PRISE EN CHARGE DES ULCERES DIGITAUX DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE
ESSAI DE PHASE 2

ETUDE ADUSE

Promoteur :

Charline DAGUZAN

CHU de Toulouse, Hôtel-Dieu Saint-Jacques

2 rue Viguerie, TSA 80035

31 059 Toulouse cedex 9

daguzan.c@chu-toulouse.fr

Tel : 05 61 77 84 90

Investigateur Coordonnateur centre Toulouse :

Grégory PUGNET M.D., PhD. Service de

Médecine Interne et Immunologie Clinique,

CHU de Toulouse,

Hôpital Rangueil, 31059 Toulouse Cedex 9

pugnet.g@chu-toulouse.fr

Centre Coordonnateur

Marine LEBRIN-SERRENTINO,

Laetitia BUGAREL,

Fabian GROSS,

Module Biothérapie CIC 1436,

Hôpital Rangueil, 31059 Toulouse cedex 9

Tel : 05 61 32 37 24

lebrin.m@chu-toulouse.fr ; bugarel.l@chu-toulouse.fr ;

gross.f@chu-toulouse.fr

OBJECTIF PRINCIPAL :

Comparer l'efficacité et la sécurité à 16 semaines des injections digitales d'ASC autologues versus placebo sur la cicatrisation des ulcères digitaux (UD) réfractaires ischémiques actifs (chronique and/ou récurrent dans les 3 mois suivant l'apparition de l'ulcère digital) chez les patients atteints d'une sclérodémie systémique.

OBJECTIFS SECONDAIRES :

- Evaluer l'efficacité des injections locales d'ASC autologues sur :
 - La proportion de patients avec une cicatrisation complète des UD après 16 semaines de suivi,
 - La proportion de patients avec une cicatrisation partielle des UD (> 50% de réduction de la surface des UD) après 16 semaines de suivi,
 - Le pourcentage de UD avec réduction de la surface (<50%) après 16 semaines de suivi,
 - La proportion de patients qui n'a pas développé un nouvel ulcère après 28 jours de traitement avec le médicament à l'étude jusqu'à 16 semaines de suivi,
 - Le nombre d'apparition de complications d'UD,
 - Les modifications d'échelle de la douleur entre l'inclusion et à 16 semaines de suivi,
 - L'évolution de la sévérité du Phénomène de Raynaud entre l'inclusion et à 16 semaines de suivi,
 - La différence de flux micro-vasculaire digital et de néo-angiogenèse dans les doigts traités l'inclusion et à 16 semaines de suivi,
 - La différence de qualité de vie et de fonction de la main entre l'inclusion et à 16 semaines de suivi,
- Evaluer l'activité immuno-modulatoire et angiogénique des ASC injectées.
- Evaluer le phénotype et le profil cytokinique des ASC injectées.
- Réaliser un immuno-monitoring des biomarqueurs vasculaires.
- Réaliser une bio-banque de sérum et de plasma.

CRITERES D'INCLUSION

- Patients majeurs âgés de plus de 18 ans, atteint d'une sclérodémie systémique qui répond aux critères ACR/EULAR 2013
- Patient ayant au moins un ulcère digital à l'inclusion présentant toutes les caractéristiques suivantes :
 - a) localisation au-delà de l'articulation interphalangienne proximale, sur la surface des doigts (ulcères péri unguéal inclus),
 - b) d'origine ischémique selon le praticien
 - c) non situé sur les calcifications sous-cutanées ou le relief osseux,
 - d) UD actifs
 - e) UD réfractaire après 10 ± 2 semaines de traitement standard (toujours actif ou nouvelle apparition malgré la prise en charge standard)
- Le patient doit avoir donné son consentement éclairé écrit avant l'inclusion,
- Le patient doit être capable de comprendre les exigences de la participation au protocole,
- Patient doit être affilié à un système de sécurité sociale.

CRITERES DE NON INCLUSION (non exhaustifs)

Relatifs au patient

- Patient fumeur ou dont la consommation de tabac a cessé depuis moins de 3 mois avant l'inclusion,
- patient participant à un essai clinique ou ayant participé à un essai clinique au cours des 3 derniers mois,
- Les patients sous statines, traités depuis moins de 3 mois avant le dépistage ou dont le traitement n'a pas été stable pendant cette période,
- Patients sous vasodilatateurs, tels que les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ERA), les inhibiteurs de la PDE5 (comme le sildénafil, le tadalafil), les antagonistes des canaux calciques, les inhibiteurs de l'ACE, la nitroglycérine, les alpha-bloquants adrénergiques, les antagonistes des récepteurs adrénergiques, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, la N-acétylcystéine et héparine de bas poids moléculaire ayant reçu un traitement si présent depuis moins de 3 mois avant la «visite d'inclusion» ou pour qui le traitement n'est pas été stable depuis au moins 1 mois précédent l'inclusion,
- Patients sous traitements par des agents modificateurs de la maladie tels que le méthotrexate, le mycophénolate de mofétil,

l'azathioprine, le tacrolimus, les interférons et le cyclophosphamide,

- Traitement par corticostéroïdes oraux (> 10 mg / jour de prednisone ou l'équivalent),
- Antibiotiques systémiques (voie orale et IV) permettant de traiter les UD infectées dans les 4 semaines précédant la « visite d'inclusion »,
- Utilisation de facteurs de croissance topiques, d'oxygène hyperbare,
- Injection locale de toxine botulique dans un doigt atteint dans les 4 semaines précédant la « visite d'inclusion »,
- Sympathectomie chirurgicale des membres supérieurs ou débridement de la plaie chirurgicale dans un délai d'un mois avant la « visite d'inclusion »,
- Liposuccion techniquement impossible,
- Patient ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) autologue il y a moins de 12 mois,
- Patients avec indication d'intensification par HSCT autologue (selon les directives de l'EBMT),
- Antécédents de cancer au cours des cinq dernières années, à l'exception du carcinome basocellulaire / épidermoïde ou de mélanome précoce de la peau excisé avec succès (les patients ayant eu une résection tumorale, une radiothérapie ou une chimiothérapie avec succès plus de 5 ans avant l'inclusion et sans récurrence peuvent être inclus dans l'étude),
- Sujets atteints de rétinopathie proliférante active,
- Sérologies hépatite B (sauf profil vaccinal), hépatite C, VIH 1, VIH 2, HTLV1 et HTLV2 positives
- Patients ayant des antécédents d'AVC, d'infarctus du myocarde ou d'arythmie sévère au cours des 6 derniers mois
- Patient ayant eu une insuffisance cardiaque grave au cours des 6 derniers mois
- Les femmes enceintes ou allaitantes ou qui prévoient de le faire au cours de cette étude,
- Patient sous protection juridique,
- Refus du patient de participer à l'étude.

Relatif à chaque UD

- Ulcère digital dû à des affections autres que la sclérodémie,
- Ulcère digital non ischémique,
- Ulcères avec ostéomyélite ou infection cliniquement non contrôlée,
- Ulcère digital infecté nécessitant une antibiothérapie systémique,
- Ulcère digital nécessitant une intervention chirurgicale urgente.