

Etude SCLERADEC II

**ÉVALUATION DE L'EFFICACITE DE L'INJECTION SOUS-CUTANÉE DE LA FRACTION VASCULAIRE
STROMALE AUTOLOGUE D'ORIGINE ADIPEUSE AU NIVEAU DES DOIGTS CHEZ LES PATIENTS
ATTEINTS DE SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE**

Numéro EudraCT : **2014-003023-22**

Investigateur principal: Pr Brigitte GRANEL (bgranel@ap-hm.fr)

Pôle Services de Médecine Interne Nord Conception (MINC)

Promoteur: Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille

Direction de la recherche 80 rue Brochier 13354 Marseille cedex 5

ASPECT REGLEMENTAIRE DE L'ETUDE

Cette étude a été soumise à l'avis d'un **Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée V** qui **a donné un avis favorable le 20/10/2014.**

Conformément à la législation en vigueur, cette étude a également **reçu l'approbation des autorités de Santé (ANSM), le 16/04/2015.**

INVESTIGATEURS DE L'ETUDE

INVESTIGATEURS ASSOCIES :	POLES D'ACTIVITE ou SERVICES :	ETABLISSEMENTS DE SANTE :
Pour Rouen		
Pr. MARIE I.	Service de Médecine Interne	CHU ROUEN
Pr. AUQUIT-AUCKBUR I.	Service de chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique	CHU CH.NICOLLE
Dr. BOYER O.	Unité de Thérapie Cellulaire et Génique	CHU ROUEN
Pour Nantes		
Pr. AGARD C.	Service de Médecine Interne	CHU NANTES
Pr. DUTEILLE F.	Service de chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique	CHU NANTES
Pr. DRENO B.	Unité de Thérapie Cellulaire et Génique	CHU NANTES
Pour Angers		
Dr. BELIZNA C.	Service de Médecine Interne	CHU ANGERS
Pr. DUTEILLE F.	Service de chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique	CHU NANTES
Pr. DRENO B.	Unité de Thérapie Cellulaire et Génique	CHU NANTES
Pour Lyon		
Pr. HOT A.	Service de Médecine Interne	Groupement Hospitalier Edouard Herriot
Dr. GRANGE C.	Service de Médecine Interne et Pathologies vasculaires	Centre Hospitalier Lyon Sud
Dr. MOJALLAL A.	Service de chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique	Hospices civils de Lyon
Dr. DAMOUR O. Dr. AUXENFANS C.	Unité de Thérapie Cellulaire et Génique	Hospices civils de Lyon
Pour Paris		
Pr. FARGE D.	Service de Médecine Interne	Hôpital Saint Louis
Pr. REVOL M.	Service de chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique	Hôpital Saint Louis
Pr. LARGHERO J.	Unité de Thérapie Cellulaire et Génique	Hôpital Saint Louis
Pour Marseille		
Pr. GRANEL B.	Service de médecine interne nord et centre (MINC)	Hôpital Nord
Pr. FRANCES Y.	MINC	Hôpital Nord
Pr. ROSSI P.	MINC	Hôpital Nord
Pr. HARLE JR.	MINC	Hôpital de la Timone
Pr. KAPLANSKI G.	MINC	Hôpital Conception
Dr. MAZODIER K.	MINC	Hôpital Conception
Pr. DURAND JM.	MINC	Hôpital de la Timone
Pr. DISDIER P.	MINC	Hôpital de la Timone
Pr. BERBIS P.	Service de Dermatologie	Hôpital Nord
Dr. DAUMAS A.	Service de médecine interne post-urgence et thérapeutique	Hôpital de la Timone

Pr. CASANOVA D. Dr. PHILANDRIANOS C.	Service de chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique	Hôpital Conception
Pr. DIGNAT-GEORGE F.	Laboratoire d'Hématologie	Hôpital Conception
Pr. SABATIER F.	Unité de Thérapie cellulaire	Hôpital Conception
ARNAUD L.	Laboratoire d'Hématologie	Hôpital Conception
GIRAUDO L.	Unité de Thérapie cellulaire	Hôpital Conception
VERAN J.	Unité de Thérapie cellulaire	Hôpital Conception

Structure de recherche clinique : Méthodologie, Data management et Biostatistiques

Elisabeth JOUVE

Centre d'investigation Clinique – Centre de Pharmacologie Clinique et Evaluation des
Thérapeutiques (Dr Joelle MICALLEF)

CHU Timone bat F 1er étage Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille
264 rue Saint Pierre 13385 Marseille Cedex 5 Tél. : 04 91 38 75 63

Centre d'Investigation Clinique de l'AP-HM (CIC AP-HM)

MOTS CLES : Sclérodémie / Doigts / Fraction vasculaire stromale / Adipose-Derived Stromal Cells /
Tissu adipeux

L'objectif principal de SCLERADEC II : Evaluation de l'efficacité de l'injection de la FVS dérivée du tissu adipeux autologue au niveau des 10 doigts de patients atteints de ScS sur l'indice fonctionnel de la main de Cochin évalué à 3 mois en comparaison au groupe témoin.

Les objectifs secondaires de SCLERADEC : Evaluer de l'effet à 1 (M1), 3 (M3) et 6 mois (M6) sur les critères suivants :

- douleur des mains (EVA),
- score de qualité de vie adapté à la sclérodermie (SHAQ),
- mobilité de la main (score de Kapandji et distance pulpe/pli palmaire distal), force (Jamar et Pinch test) et sensibilité des doigts,
- trophicité score de Rodnan adapté à la main, circonférence des doigts, mesure du volume de la main, suivi des ulcères si présents et survenue de nouveaux ulcères, repousse des ongles
- sévérité du syndrome de Raynaud,
- score de suppression vasculaire calculé en capillaroscopie unguéale
- satisfaction du patient et du chirurgien
- Et la tolérance de l'injection de la FVS (J7, M1, M3, M6)

Les critères d'inclusion sont :

- Patients atteints de ScS de plus de 18 ans
- Avec une impotence fonctionnelle authentifiée par un indice fonctionnel de la main de Cochin supérieur à 20.
- Seront inclus les patients désirant une alternative thérapeutique et recevant déjà un traitement par inhibiteur calcique ou chez qui ce traitement est contre indiqué ou a été mal toléré et ne peut plus être prescrit.

Les critères de non inclusion spécifiques à l'étude sont :

- Indice de masse corporelle (rapport poids sur taille au carré) inférieur à 18
- Sclérodactylie majeure objectivée par un score de Rodnan appliqué à la main > 16 (sur un total de 18 points)
- Rétraction tendineuse sévère des doigts objectivée par un défaut d'extension en mesure passive en goniométrie > 90°C pour au moins 2 articulations interphalangiennes proximales
- Infection digitale (dont ulcère infecté, ulcère avec signes inflammatoires locaux et suspicion clinique d'ostéite)*
- Contre-indication à la chirurgie (patients sous anticoagulant ou anti-agrégant, troubles de l'hémostase, contre-indication au protocole d'analgésie utilisé)

- Personnes infectées par VIH, VHC, VHB, HTLV et syphilis
 - Femmes non ménopausées en âge de procréer sans moyen de contraception
 - Patients sous les immunosuppresseurs suivants : corticothérapie > 10 mg/J, méthotrexate > 25 mg/semaine, mycofénoate mofetil > 3 grammes/J, azathioprine > 200 mg/J et cyclophosphamide en intraveineux et toute biothérapie dans les 90 jours précédant la visite d'inclusion
 - Prescription d'un nouveau traitement systémique pouvant influencer l'état de la main (vasodilatateur ou immunosuppresseur) dans les 90 jours précédant l'inclusion
 - Initiation ou modification d'un programme de kinésithérapie des mains dans les 90 jours avant la visite d'inclusion (les sujets doivent continuer sans changement de leurs modalités durant la durée de l'étude)
 - Hypersensibilité connue à l'albumine humaine
- * Un sujet ayant une infection cutanée active d'un doigt ou au site potentiel de la liposuction le jour de la procédure chirurgicale n'aura pas la procédure mais pourra être reprogrammé une fois. Une nouvelle évaluation sera alors nécessaire avant de prévoir la reprogrammation de l'acte chirurgical. Si la zone cutanée n'est pas complètement guérie dans un délai de 4 semaines, le patient sera exclu de l'étude.

Les autres critères de non inclusion non spécifiques l'étude sont :

- Mineurs
- Femmes enceintes ou allaitantes
- Personnes majeures protégées par la loi (sous tutelle ou curatelle)
- Personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social
- Personnes en situation d'urgence
- Personnes privées de liberté
- Détenus
- Personnes non bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale
- Absence ou refus de consentement éclairé

Méthodologie : Essai clinique de phase II randomisé contrôlé versus placebo en double aveugle

Calcul du nombre de sujet nécessaire : En l'absence de données publiées, les hypothèses ont été posées au regard des connaissances sur l'indice fonctionnel de la main de Cochin et des données disponibles issues de l'étude évaluant la sécurité et tolérance de l'injection sous-cutanée de la FVS au niveau des mains chez 12 patients atteints de ScS (SCLERADEC : ClinicalTrials.gov NCT01813279).

Quarante patients atteints de ScS seront inclus.

L'analyse d'efficacité principale sera réalisée selon le principe en intention de traiter. Le critère de jugement principal, l'indice fonctionnel de la main de Cochin évalué à M3, sera exprimé en variation par rapport à la valeur à l'inclusion et sera comparé entre les 2 groupes à l'aide du test de Student. Les critères de jugement secondaires d'efficacité seront de même comparés entre les 2 groupes à l'aide du test de Student ou du test du Chi2 selon la nature des variables. L'analyse de la tolérance sera principalement descriptive et portera sur les évènements indésirables recueillis.

Dessin de l'étude :

La randomisation sera équilibrée (ratio 1 :1) et stratifiée par centre d'étude.

- 20 patients recevront l'injection de la FVS au niveau des dix doigts

- 20 autres constitueront le groupe témoin en recevant le placebo (Ringer Lactate, soluté utilisé pour la dilution de la FVS).

Pour les patients du groupe placebo, la FVS sera préparée et cryo-préservée pour une éventuelle utilisation après décongélation dans la deuxième partie de l'étude (avec un suivi identique à la première partie).

Procédure :

Tous les sujets auront un prélèvement d'au moins 120g de tissu graisseux effectué au bloc opératoire par une technique de prélèvement manuelle à la seringue. Le prélèvement sera ensuite traité au moyen du dispositif « Celution[®] » sans délai d'attente pour obtenir la FVS. La durée totale de préparation et libération au centre de thérapie cellulaire est d'environ 3h, depuis la réception du prélèvement. La durée totale entre le début du prélèvement du tissu adipeux au bloc opératoire et l'injection de cellules de la FVS est d'environ 6h. Entre la fin du prélèvement de la graisse et l'administration des cellules de la FVS, soit le patient restera dans la salle d'opération, soit pour plus de confort il sera placé en salle de surveillance avant de retourner au bloc pour le traitement des mains.

La durée de l'inclusion sera de 6 mois et la durée totale du suivi pour chaque patient sera de 6 mois.

L'ensemble du projet se déroulera sur une période de 27 mois.

Un comité de pilotage : OUI

Un comité de surveillance indépendant : OUI

Les retombées attendues comprennent la validation de l'effet thérapeutique de l'injection de FVS au niveau des doigts sur les paramètres d'amélioration fonctionnelle, trophique, vasculaire, antalgique et sur la qualité de vie, lors de l'analyse comparative qui s'effectuera à M3. Le schéma de l'étude nous permettra également d'évaluer à plus long terme (6 mois) l'efficacité du traitement, en comparant les résultats obtenus chez les patients qui auront reçu l'injection de FVS à ceux du groupe témoin. Enfin, le suivi dans les mêmes conditions des patients du groupe témoin qui souhaiteraient recevoir l'injection de la FVS, après levée de l'aveugle, nous permettra aussi de valider la sécurité et l'efficacité de l'injection de FVS cryo-conservée à 3 et 6 mois.

Début de l'étude SCLERADEC II : septembre 2015

INCLUSION EN COURS JUSQU'EN AVRIL 2016

Merci de nous contacter si vous êtes intéressés.

bgranel@ap-hm.fr ; aurelie.daumas@ap-hm.fr