

**CRISE RENALE SCLERODERMIQUE :
AMELIORATION DU PRONOSTIC PAR ADJONCTION DE BOSENTAN
AU TRAITEMENT DE REFERENCE DE LA MALADIE**

ScS REINBO

Pôle de Médecine Interne
Centre National de Référence Maladies rares
Groupe I « Maladies systémiques et maladies auto-immunes rares, en particulier les
Vascularites nécrosantes et les Sclérodermies »
Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP)
Faculté de Médecine Paris Descartes, Paris.

Recherche biomédicale, de phase IIa
Version n° 1.1 du 01^{er}/09/2010
Code P 081217

PROMOTEUR	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) représentée par la DRCD Délégation à la Recherche Clinique et au Développement Hôpital Saint Louis 1, avenue Claude Vellefaux 75 010 Paris	Chef de Projet : Myriem Carrier Assistante : Julie Tequi-Lebras Fax : 01.44.84.17.99
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Docteur Alice BEREZNE Hôpital Cochin Pôle de Médecine Interne 27, rue du Faubourg Saint-Jacques 75 679 Paris Cedex 14	Tel : 01.58.41.29.70 Fax : 01.58.41.29.68 Mail : alice.berezne@cch.aphp.fr
RESPONSABLE SCIENTIFIQUE	Professeur Loïc Guillevin Hôpital Cochin Pôle de Médecine Interne 27, rue du Faubourg Saint-Jacques 75 679 Paris Cedex 14	Tel : 01.58.41.13.21 Fax : 01.58.41.14.60 Mail : loic.guillevin@cch.aphp.fr
MONITORING	URC Paris-Centre Hôpital Tarnier 89, rue d'Assas 75 006 Paris	Chef de Projet : Séverine Poignant Tel : 01.58.41.12.11 Fax : 01.58.41.11.83 Mail : severine.poignant@cch.aphp.fr

INVESTIGATEURS ASSOCIES

- ↪ **Autres membres du centre de référence pour les vascularites nécrosantes et la sclérodermie systémique**, Faculté de Médecine Paris-Descartes, PARIS): Pr Loïc Guillevin, Pr Luc Mouthon, Dr Christian Pagnoux, Dr Véronique Le Guern ; Pôle de Médecine Interne, Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,
- ↪ **Pr Eric Hachulla, Dr David Launay, Pr Pierre-Yves Hatron** Centre National de Référence Maladies rares, Groupe I « Maladies systémiques et maladies auto-immunes rares « Sclérodermie Systémique », Service de Médecine Interne, hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille, Lille :
- ↪ **Pr Jean-Louis Pasquali, Pr Jean Sibilia**, Centre National de Référence Maladies rares, Groupe I « Maladies systémiques et maladies auto-immunes rares, Service de rhumatologie, CHRU Strasbourg
- ↪ **Dr Christian Agard**, Pôle de médecine Interne, CHU de Nantes, Nantes
- ↪ **Dr Alexandre Karras, Pr Jacquot** service de Néphrologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Faculté de Médecine Paris Descartes, Paris
- ↪ **Pr Bruno Moulin**, service de Néphrologie, CHRU de STRASBOURG
- ↪ **Centres de recours et de compétence associés du centre national de référence « sclérodermie systémique »**

RECHERCHE DE L'ARN POLYMERASE III

Pr Luc Mouthon
Co-directeur , Equipe "neutrophiles et vascularites"
Inserm U1016
Institut Cochin
Pavillon Gustave Roussy, 4^{ème} étage
8, rue Méchain
75 014 Paris

DOSAGE DE L'ENDOTHELIN-1

Dr Benoît Soudan
CHRU LILLE
Centre de Biologie-Pathologie
Laboratoire d'endocrinologie
Rue Paul Nayrac
59 037 LILLE

COMITE DE PILOTAGE

Le comité de pilotage sera constitué des cliniciens initiateurs du projet (Dr Alice Bérezné, Pr Loïc Guillevin, Pr Luc Mouthon), du Dr Alexandre Karras et des représentants du promoteur et de l'URC nommés pour cette recherche.

AGEPS / EP-HP

Mme Blandine LEHMANN / Mme Sabrina SAHLI
Unité de Gestion Pharmaceutique des Essais Cliniques Institutionnels (UGPECI)
Agence Générale des équipements et produits de Santé (AGEPS)
7, rue du Fer à Moulin
75 005 PARIS

RESUME DE L'ETUDE

Titre de l'étude et code	Crise rénale sclérodermique : amélioration du pronostic par adjonction de bosentan au traitement de référence de la maladie (ScS REINBO) P 081217
Investigateur coordinateur	Docteur Alice Bérezné Hôpital Cochin Pôle de Médecine Interne - U.F. de Médecine 27, rue du Faubourg St Jacques 75 014 Paris
Objectif principal	Déterminer l'efficacité à un an du bosentan, prescrit durant 6 mois, chez des patients présentant une crise rénale sclérodermique venant d'être diagnostiquée. En l'absence de toute étude et de possibilité de réaliser à ce stade de nos connaissances une étude randomisée contre placebo, nous nous donnons l'objectif d'obtenir au cours de cette étude, au moins la même efficacité en terme de survie global et de survie rénale que ce qui est observé dans les études les plus récentes de la littérature.
Objectif secondaire	Evaluer la tolérance du bosentan, prescrit dans ces circonstances, en utilisant les normes définies par l'OMS
Critères d'inclusion	1/ Age \geq 18ans 2/ Patient de sexe masculin ou féminin 3/ Patients présentant une ScS répondant aux critères diagnostiques de l'ACR et/ou de Leroy et Medsger 4/ Patients répondant aux critères de crise rénale sclérodermique 5/ Patient ayant donné son accord de participation et ayant signé le formulaire de consentement éclairé ou formulaire de consentement signé par un parent ou un proche si le patient est hors d'état d'exprimer son consentement 6/ Réalisation d'un examen médical préalable (résultats à communiquer au patient) <i>Remarque</i> : Une biopsie à visée diagnostique n'est pas exigée pour l'inclusion dans le protocole. Elle est cependant conseillée pour une meilleure certitude diagnostique.
Critères de non-inclusion	1/ Crise rénale sclérodermique survenant avant la date anniversaire de 18 ans 2/ Patients traités depuis plus d'un mois par bosentan pour une hypertension artérielle pulmonaire ou en prévention de récurrence d'ulcères digitaux 3/ Autre traitement par antagoniste sélectif ou non sélectif des récepteurs à l'endothéline-1 4/ Insuffisance ventriculaire gauche avec fraction d'éjection inférieure à 40% évaluée par une échographie cardiaque 5/ hypotension artérielle sévère PAS<85mmHg 6/ Cancer(s) évolutif(s) ou considéré(s) comme guéri(s) depuis moins de 5 ans 7/ Antécédent d'intolérance au bosentan

	<p>8/ Infection évolutive sévère ou justifiant d'un traitement anti-infectieux prolongé (infection par le VIH, le VHC ou le VHB notamment)</p> <p>9/ Insuffisance hépatique sévère, cirrhose non compensée</p> <p>10/ Contre-indication(s) aux médicaments utilisés (bosentan ou IEC)</p> <p>11/ Patientes enceintes, allaitant ou n'utilisant pas une contraception jugée efficace par l'investigateur (abstinence et/ou contraception orale ou mécanique)</p> <p>12/ Patient dément ou non habilité pour des raisons psychiatriques ou de défaillance intellectuelle, à recevoir l'information sur le protocole et à donner un consentement éclairé</p> <p>13/ Refus de consentement ou incapacité d'obtention du consentement</p> <p>14/ Patients participant à un autre essai thérapeutique</p> <p>15/ Absence d'affiliation au régime de la sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit).</p>
Nombre de patients	L'effectif global prévu pour l'étude est de 15 patients.
Durée totale de l'étude	3 ans : 2 ans d'inclusion et 1 an de suivi
Durée de participation de chaque patient	<p>12 mois par patient</p> <p>Du fait de l'existence d'une intervention thérapeutique, les patients ne pourront pas participer à une autre étude interventionnelle durant toute la durée de l'étude SsS REINBO, c'est-à-dire pendant une durée de 12 mois.</p> <p>Ils pourront par contre participer à des études non-interventionnelles (observationnelles ou collections biologiques déclarées et indépendantes de ce protocole).</p>
Méthodologie	Etude prospective, multicentrique, ouverte
Traitements à l'étude	<p>Bosentan en association avec le traitement conventionnel incluant un IEC</p> <p>Le bosentan sera administré à partir du 3^{ème} jour après l'inclusion (J0), ce qui correspond au délai de réception du traitement à la PUI du centre investigateur et au maximum dans les 5 jours suivant l'inclusion.</p> <p>La durée du traitement sera de 6 mois, il sera administré per os deux fois par jour. Il sera introduit à la dose initiale de 62.5mgx2/j pendant quatre semaines puis en cas de bonne tolérance clinique et biologique, il sera augmenté à la dose optimale de 125mgx2/j</p> <p>Traitement conventionnel par IEC ± autres anti-hypertenseurs et dialyse le cas échéant</p>
Examens réalisés	<p>Une visite d'inclusion J0, puis une visite tous les 15 jours pendant un mois (J15, J28 (M1)) puis des consultations tous les 28 jours sont prévues pendant les six premiers mois (J56 (M2), J84 (M3), J112 (M4), J140 (M5) et J168 (M6)) puis tous les deux mois durant les 6 mois suivants, jusqu'à la fin du suivi prévu pour l'étude M8 (J228), M10 (J288) et M12 (J348).</p>

VISITE D'INCLUSION

Initialement, à la visite d'inclusion (J0), tous les malades auront un examen clinique complet et un bilan paraclinique comportant au moins les examens suivants :

- Examen clinique avec score de Rodnan et ouverture buccale, poids, taille, pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, fréquence cardiaque
- Nombre d'ulcères digitaux
- Bilan biologique :

Hémogramme (NFS et plaquettes), Frottis sanguin : recherche de schizocytes et d'une crise réticulocytaire, TP, TCA et fibrinogène, en cas de ponction biopsie rénale, Dosage des LDH, de la bilirubine libre et de l'haptoglobine, Ionogramme sanguin, Calcémie, phosphorémie, Urée, créatinine au diagnostic et créatinine maximum atteinte, avant la crise rénale et à l'inclusion,

DFGe par la formule simplifiée avant la crise rénale et à l'inclusion, Bandelette urinaire et sédiment urinaire, ECBU, Protéinurie / mmol de créatininurie, en l'absence d'anurie, Electrophorèse des protides (albumine et gammaglobulines), Transaminases, Pro-BNP ou BNP

- Bilan immunologique :

anticorps anti-nucléaires (AAN), anticorps anti-centromère, anticorps anti-DNA natifs, anti-ECT (SSA, SSB, RNP, anti-SCL-70, anti-Jo1, anti-PM Scl, CCP), anti-phospholipides, complément (C3, C4, CH50), facteur rhumatoïde, cryoglobulinémie

- Recherche des anticorps anti-RNA polymérase III : prélèvement de 14 ml sur 2 tubes secs avec ou sans gélose (sérothèque)
- Dosage plasmatique de l'Endothéline-1 : prélèvement de 5 ml sur un tube EDTA sans gélose (plasmathèque). Les dosages seront effectués de manière centralisée, sur du plasma congelé et réalisés à la fin de l'étude.
- Sérologies hépatites B, hépatite C et VIH
- Statut virologique à connaître en cas de recours à l'hémodialyse. A faire en cas de contrôle datant de plus d'un an.
- Test de grossesse : Bêta-HCG sanguines
- Electrocardiogramme
- Echographie cardiaque :

Evaluation de la fraction de raccourcissement et de la fraction d'éjection du ventricule gauche, Evaluation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), Mesure de la vitesse de fuite tricuspидienne, Evaluation de la fonction diastolique du ventricule gauche, Recherche d'un épanchement péricardique, Capillaroscopie unguéale, si sclérodémie systémique non encore diagnostiquée

- Seront facultatifs :

-la ponction biopsie rénale n'est pas exigée pour l'inclusion des patients dans l'étude. A chaque fois que cela sera possible, une ponction biopsie rénale sera effectuée pour confirmation histologique du diagnostic et en particulier en cas de forme atypique comme les formes normotensives ou lorsqu'il existe un doute sur un autre type d'atteinte rénale liée à la sclérodémie. Elle sera effectuée par voie transpariétale ou par voie transjugulaire en cas de thrombopénie <50 000/mm³ et après un contrôle de l'hypertension artérielle.

-Echographie rénale sera réalisée dans le cadre du bilan étiologique différentiel ou dans le cadre d'un repérage pour la PBR

-Fond d'œil en cas d'hypertension maligne

- Scanner cérébral sans injection si troubles neurologiques centraux focaux
 - Notification des traitements de la maladie et des traitements concomitants
 - Notification du moyen de contraception pour les femmes
 - Remise au patient par la pharmacie du carnet de suivi de l'observance n°1 (pour 1 mois)
 - Questionnaires SF36 et HAQ pour le patient

SUIVI AU COURS DE L'ETUDE

Les patients seront suivis pendant une période de 12 mois.

Tous les 15 jours pendant le premier mois du traitement par bosentan, à J15 et J28 (M1) :

- Examen clinique
- poids, pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, fréquence cardiaque
- Nombre d'ulcères digitaux
 - Bilan biologique :
- Hémogramme (NFS et plaquettes), Frottis sanguin : schizocytes et réticulocytes, LDH, bilirubine libre et haptoglobine, Ionogramme sanguin, Calcémie, phosphorémie, Urée, créatinine, Evaluation du débit de filtration glomérulaire par la formule de MDRD, Bandelette urinaire et sédiment urinaire, ECBU, Transaminases, Pro-BNP ou BNP, en cas de signe d'insuffisance cardiaque seulement
- Notification des traitements de la maladie et des traitements concomitants
 - Notification du moyen de contraception pour les femmes
 - Recueil des EI et des EIGs

A J28 (M1) :

- Test de grossesse : Bêta-HCG sanguines
- Bilan biologique : Protéinurie /mmol de créatininurie, en l'absence d'anurie, Electrophorèse des protides (albumine et gammaglobulines). .
- Dosage plasmatique de l'Endothéline-1 : prélèvement de 5 ml sur un tube EDTA sans gélose (plasmathèque)
- Remise au patient par la pharmacie du carnet de suivi de l'observance n°2 (pour 1 mois)

Tous les 28 jours pendant les 6 mois suivants puis tous les 2 mois jusqu'à M12 (J348), J56 (M2), J84 (M3), J112 (M4), J140 (M5), J168 (M6), M8 (J228), M10 (J288) et M12 (J348).

- Examen clinique,
- poids, pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, fréquence cardiaque
- Nombre d'ulcères digitaux
 - Bilan biologique
- Hémogramme (NFS et plaquettes), Ionogramme sanguin, Calcémie, phosphorémie, Urée, créatinine, Estimation du débit de filtration glomérulaire par la formule de MDRD, Bandelette urinaire et sédiment urinaire, ECBU, Transaminases, Pro-BNP ou BNP, en cas de signe d'insuffisance cardiaque seulement
- Test de grossesse à J56 (M2), J84 (M3), J112 (M4), J 140 (M5) et J168 (M6) : Bêta-HCG sanguines

	<ul style="list-style-type: none"> - Notification des traitements de la maladie et des traitements concomitants - Notification du moyen de contraception pour les femmes - Recueil des EI et des EIGs - Tous les mois jusqu'à J140 (M5) (J56 (M2), J84 (M3), J112 (M4) et J140 (M5)) : remise au patient par la pharmacie du carnet de suivi de l'observance (n°3, n°4, n°5 et n°6) <p>A M6 (J168) et M12 (J348) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique, avec score de Rodnan et ouverture buccale - Bilan biologique : Protéinurie /mmol de créatininurie, en l'absence d'anurie, LDH, bilirubine libre et haptoglobine, Electrophorèse des protides (albumine et gammaglobulines). - Dosage plasmatique de l'Endothéline-1 : prélèvement de 5 ml sur un tube EDTA sans gélose - Electrocardiogramme - Questionnaires SF36 et HAQ pour le patient <p>A M12 (J348) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Echographie cardiaque <p>Il n'y a pas de surcoût, ni d'examen supplémentaire requis spécifiquement pour la recherche.</p>
<p>Critères d'évaluation principal et secondaire</p>	<p><u>Critère principal :</u> Le critère de jugement principal sera l'évolution de la fonction rénale à 6 mois et 1 an du début de la crise rénale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) par la formule MDRD simplifiée (Modification of the Diet in Renal Disease). - Survie globale et survie sans dialyse à 6 mois et 1 an. <p><u>Critères secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre et sévérité des effets secondaires (classification de l'OMS annexe II). - Survie globale des patients à 1 an

CALENDRIER DE L'ETUDE

	J0	J15	M1 J28	M2 J56	M3 J84	M4 J112	M5 J140	M6 J168	M8 J228	M10 J288	M12 J348
Visites cliniques (poids, PAS, PAD et PAM, FC)	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Score de Rodnan, Ouverture buccale	√							√			√
Nombre d'ulcères digitaux	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Biologie standard											
Sérologies HIV, Hépatites B et C	√										
NFS, plaquettes	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
TP, TCA, Fibrinogène	√										
Schizocytes, réticulocytes	√	√	√								
Ionogramme sanguin, Ca ²⁺ /Ph	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Urée, Créatinine, DFGe (MDRD)	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Bandelette urinaire, ECBU	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Protéinurie/mmol de créatinurie	√		√					√			√
ASAT, ALAT	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Dosage LDH, de la bilirubine libre et de l'haptoglobine	√	√	√					√			√
Pro-BNP ou BNP	√	Si signe clinique d'insuffisance cardiaque									
Electrophorèse des protides	√		√					√			√
Test de grossesse (Bêta-HCG sanguines)	√		√	√	√	√	√	√			
Bilan immunologique											
AAN, anti-centromère, anti-DNA natifs, Ac anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP, anti-SCL-70, anti-Jo1, anti-PM Scl, anti-CCP); Facteur rhumatoïde, Cryoglobulinémie	√										
Complément (C3, C4, CH50)	√										
Anti-RNA polymérase III : prélèvement de 14 ml	√										
Autres											
Dosage de l'Endothéline-1 : prélèvement de 5 ml	√		√					√			√
Electrocardiogramme	√							√			√
Echographie cardiaque	√										√
Capillaroscopie unguéale si jamais réalisée	√										
Facultatifs en fonction de la clinique											
Fond d'œil en cas d'hypertension maligne	√										
Echographie rénale	√										
Ponction biopsie rénale	√										
Scanner cérébral sans injection	√										
Dispensation du Tracleer® pour 28 jours	√		√	√	√	√	√				
Questionnaires SF36 et HAQ à remplir par le patient	√							√			√
Remise au patient par la pharmacie du carnet de suivi de l'observance	√		√	√	√	√	√				
Notification du moyen de contraception pour les femmes	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
Notification des traitements de la maladie et concomitants	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Recueil des Eis et des EIGs	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√

**Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche biomédicale
par l'investigateur COORDONNATEUR et le représentant du PROMOTEUR**

Code de la Recherche biomédicale : P 081217

**Titre : «CRISE RENALE SCLERODERMIQUE : AMELIORATION DU PRONOSTIC
PAR ADJONCTION DE BOSENTAN AU TRAITEMENT DE REFERENCE DE LA
MALADIE (ScS REINBO) »**

Version n°1.1 du 01^{er}/09/2010

L'investigateur coordonnateur :

Dr Alice BEREZNE
Hôpital Cochin
Pôle de Médecine Interne
U.F. Médecine interne
27, rue du Faubourg Saint-Jacques
75 679 PARIS Cedex 14

**L'investigateur coordonnateur autorise
également la diffusion de son identité et de ses
coordonnées dans le répertoire des recherches
biomédicales.**

Date :/...../.....

Signature :

Le promoteur :

Assistance publique – hôpitaux de Paris
Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique Hôpital Saint Louis
75010 PARIS

Date :/...../.....

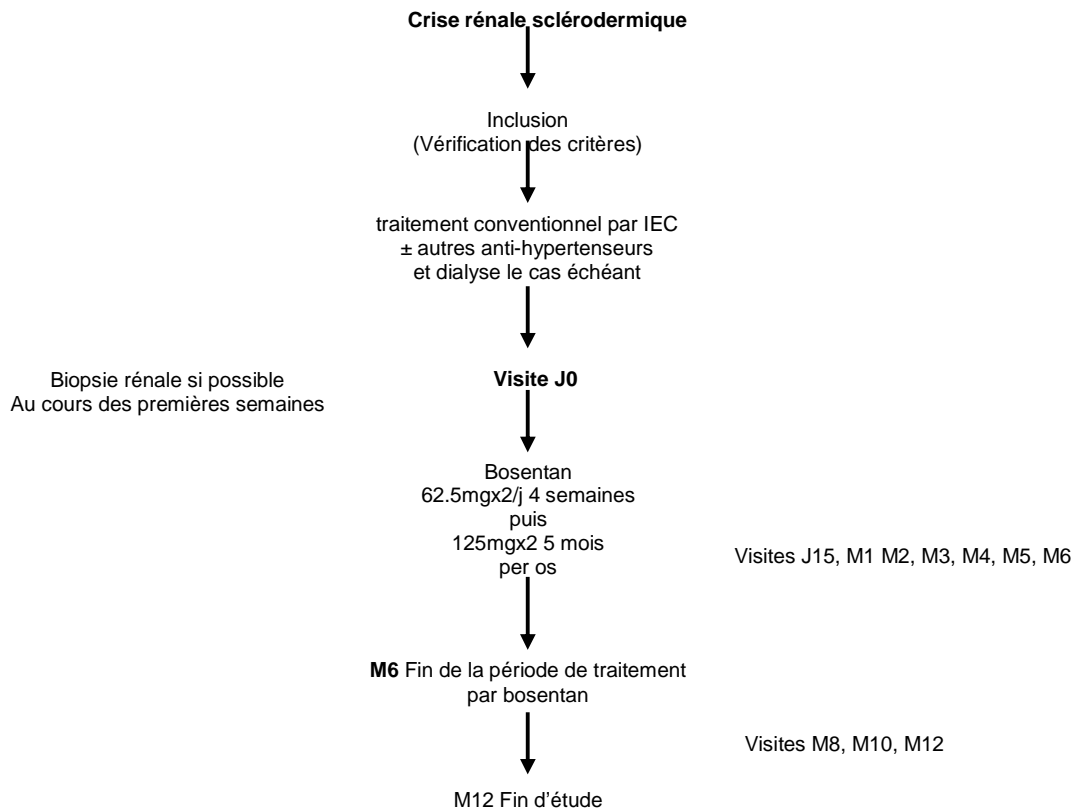
Signature :

SOMMAIRE

2.1 DONNEES DE LA LITTERATURE	13
2.2 JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE.....	24
2.3 RESULTATS ATTENDUS ET PERSPECTIVES	25
3.1 HYPOTHESE TESTEE.....	25
3.2 OBJECTIF PRINCIPAL	25
3.3 OBJECTIF SECONDAIRE.....	25
4.1 TYPE D'ETUDE	26
4.2 DUREE DE L'ETUDE	27
4.3 MODE DE RECRUTEMENT	27
4.4 BALANCE BENEFICES / RISQUES	28
5. POPULATION ETUDIEE.....	29
5.1 CRITERES D'INCLUSION.....	29
5.2 CRITERES DE NON INCLUSION	29
6. TRAITEMENTS A L'ETUDE	30
6.1 DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX TRACLEER® (BOSENTAN).....	30
6.2 POSOLOGIE ET SCHEMA THERAPEUTIQUE.....	31
6.3 PRESENTATION ATTENDUE POUR LES TRAITEMENTS	31
6.4 CIRCUIT DES MEDICAMENTS	31
6.5 DISPENSATION	31
6.6 CONDITIONS DE STOCKAGE DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL	32
6.7. COMPTABILITE / OBSERVANCE/ DEVENIR DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL	32
6.8 EFFETS INDESIRABLES	32
6.9 CARTE PATIENT	33
7 TRAITEMENTS ASSOCIES	33
7.1 TRAITEMENTS ASSOCIES AUTORISES	34
7.2 TRAITEMENTS ASSOCIES INTERDITS	34
8. DEROULEMENT DE L'ETUDE POUR UN PATIENT	34
8.1 SCHEMA THERAPEUTIQUE DE LA CRISE RENALE SCLERODERMIQUE	34
8.2 VISITE D'INCLUSION.....	35
8.3 SUIVI AU COURS DE L'ETUDE.....	38
8.4 ADAPTATION POSOLOGIQUE DU TRACLEER®	41
8.5 LIEU DE REALISATION DES EXAMENS, DES PRELEVEMENTS ET DES DOSAGES	42
8.6 RELECTURE CENTRALISEE DES BIOPSIES	44
8.7 DESCRIPTION DES REGLES D'ARRET DEFINIF OU TEMPORAIRE.....	44
9. CRITERES D'EVALUATION	45
9.1 EFFICACITE	45
9.2 TOLERANCE	46
10.1 DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE.....	46
10.2 METHODES ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE	47
10.3 PROCEDURES MISES EN PLACE EN VUE DE L'ENREGISTREMENT ET DE LA NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES	48
10.4 MODALITES ET DUREE DU SUIVI DES PERSONNES SUITE A LA SURVENUE D'EVENEMENTS INDESIRABLES.....	50
10.5 RISQUES DE LA RECHERCHE	51
11.1 NOMBRE PREVU DE PERSONNES A INCLURE DANS LA RECHERCHE	51
11.2 GESTION DES DONNEES STATISTIQUES	51
11.3 STRATEGIE D'ANALYSE DES DONNEES COLLECTEES.....	52
13.1 PROCEDURES DE MONITORING	53
13.2 TRANSCRIPTION DES DONNÉES DANS LE CAHIER D'OBSERVATION	54
14.1 DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DE L'AFSSAPS	55
14.2 DEMANDE D'AVIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES.....	55
13.3 MODIFICATIONS	55

14.4 DECLARATION CNIL	56
14.5 NOTE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE	57
14.6 RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE	57
15.1 ASSURANCE	58
16.2 ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE.....	59
ANNEXE I : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	61
ANNEXE II : CLASSIFICATION DE L'OMS, GRADE DE TOXICITE	66
ANNEXE III : SCORE DE RODNAN	67
ANNEXE IV : QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE SF-36	68
ANNEXE V : QUESTIONNAIRE D'AUTONOMIE HAQ.....	70
ANNEXE VI : FORMULAIRE DE DECLARATION DES EIGs.....	72
FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE (EIG) SURVENANT AU COURS D'UNE RECHERCHE BIOMEDICALE PORTANT SUR UN MEDICAMENT OU PRODUIT ASSIMILE	72
ANNEXE VII : CARTE PATIENT	75
ANNEXE VIII : PAGE 107 DU REFERENTIEL COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (CTCAE) V4.0	76
ANNEXE IX : GRILLE DE CLASSIFICATION DES EIGS	77

1. SCHEMA GENERAL DE L'ETUDE



2. INTRODUCTION

La crise rénale sclérodermique est une des manifestations les plus sévères de la maladie. Elle fut la première cause de mortalité liée à la sclérodermie (ScS) avant que l'usage systématique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) n'améliore le pronostic vital et fonctionnel. Toutefois, la sévérité d'une crise rénale sclérodermique reste très importante avec une mortalité de 20% à 1 an. La survie est évaluée à 65% à 5 ans. En outre, le pronostic fonctionnel n'est pas bon puisque seulement 36% à 44% des patients ne seront jamais dialysés et 19% à 40% des patients resteront ou nécessiteront une hémodialyse chronique au décours de cette crise rénale. L'objectif de ce protocole thérapeutique exploratoire est d'évaluer si un antagoniste mixte des récepteurs à l'endothéline-1, le bosentan, est capable d'améliorer la fonction rénale et la survie des patients, en adjonction au traitement de référence comprenant un IEC. Pour réaliser cet objectif, nous nous proposons d'évaluer prospectivement une série de malades vus en phase aiguë de la maladie et recevant cette association thérapeutique.

2.1 DONNEES DE LA LITTERATURE

2.1.1 Généralités sur la sclérodermie systémique

La sclérodermie systémique est une affection généralisée du tissu conjonctif, des artéριοles et des micro-vaisseaux, caractérisée par l'accumulation de matrice extracellulaire, une atteinte microvasculaire oblitérante et la présence d'anomalies de l'immunité humorale et cellulaire (1). Elle se traduit cliniquement par des anomalies de la microcirculation dominées par un phénomène de Raynaud, des lésions de sclérose cutanée et des manifestations viscérales en rapport avec les atteintes vasculaires et/ou fibrosantes. La ScS touche avec prédilection les femmes (3 à 8 femmes pour un homme) avec un pic de fréquence entre 45 et 64 ans (2). La prévalence de cette affection en France est évaluée à 158/million d'habitants dans une étude épidémiologique, réalisée dans le département de Seine Saint Denis par notre groupe, ce qui permet d'estimer le nombre de patients sclérodermiques en France entre 6000 et 8000 (3).

La ScS est caractérisée par une grande variabilité dans sa présentation clinique et son pronostic. Le diagnostic repose sur des critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology (l'ACR)(4).

Critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology (l'ACR)(4)

Critère majeur

Sclérodermie cutanée proximale

Critères mineurs

Sclérodactylie

Cicatrices déprimée d'un doigt ou perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale

Fibrose pulmonaire des bases

*sclérose cutanée remontant vers la racine des membres au delà des articulations métacarpo- et/ou métatarso-phalangiennes.

Le diagnostic de ScS peut être porté si le patient présente **1 critère majeur** ou **2 critères mineurs**.

La ScS est dite « cutanée limitée » lorsque la sclérose intéresse la partie distale des membres et « cutanée diffuse » lorsque la sclérose s'étend au-delà des coudes et des genoux, intéressant la partie proximale des membres et/ou le tronc (5). Certains patients répondant aux critères de LeRoy et Medsger (5) ne développeront jamais de lésions cutanées de sclérose, même après plusieurs années d'évolution (ScS sine scleroderma). Ces patients peuvent toutefois développer des ulcérations digitales ou des complications viscérales et notamment cardio-pulmonaires (6).

Critères de classification des formes débutantes de sclérodermie systémique de Leroy et Medsger (5).

Sclérodémie systémique limitée

Phénomène de Raynaud documenté objectivement par l'examen clinique, le test au froid ou le test de Nielsen ou équivalent

Plus

-Soit une anomalie capillaroscopique (dilatation capillaire et/ou zones avasculaires

-Soit la présence d'anticorps spécifiques de la sclérodémie systémique (anti-centromère, anti-topoisomérase I, anti-fibrillarine, anti-PM-Scl, anti-fibrilline ou anti-RNA polymérase I ou III à un titre $\geq 1/100$

Sclérodémie systémique cutanée limitée

En plus des critères précédents, les patients ont une infiltration cutanée distale en aval des coudes et des genoux (l'épaississement de la peau peut toucher les doigts, les mains, les avant-bras, les pieds, les orteils, le cou et la face en l'absence d'infiltration cutanée des bras, du thorax, de l'abdomen, du dos et des cuisses

L'évolution et le pronostic de la maladie sont très variables et dépendent de la forme de ScS ainsi que de la présence d'atteintes viscérales. Les taux de survie varient de 44% à 94% à 5 ans et de 35% à 82% à 10 ans selon les études. Dans les formes diffuses, la survie à 10 ans est de 53.4% et de 75% dans les formes limitées (7). Le pronostic vital dépend essentiellement de la présence d'atteintes viscérales et plus particulièrement de la présence d'une pneumopathie infiltrante diffuse (PID) sévère (12 à 14% des cas) (8) et d'une HTAP (8-12% des cas), qui représentent à elles deux, les premières causes de mortalité dans la sclérodémie systémique (9-11).

Aucune thérapeutique globale de la sclérodémie n'est aujourd'hui efficace. Les essais d'immunosuppresseurs ciblant les anomalies de l'immunité cellulaire et humorale comme le cyclophosphamide, les corticoïdes, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil donnent des résultats insuffisants et ne permettent pas d'enrayer l'évolution naturelle de la maladie ou la progression d'une atteinte viscérale.

Cependant, certaines avancées récentes dans la compréhension de la pathogénie de la sclérodémie systémique ouvrent de nouvelles voies thérapeutiques qui devraient conduire à améliorer la survie. Pour le moment, l'objectif est d'améliorer la prise en charge des atteintes viscérales de la maladie.

2.1.2 La crise rénale sclérodémique

La survenue d'une crise rénale au cours d'une sclérodémie systémique représente une urgence thérapeutique car, bien que sa prise en charge actuelle avec notamment l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), ait transformé son pronostic, près d'un patient sur 5 en décède à un an. Avant la fin des années 1970, la proportion des patients sclérodémiques qui développaient une crise rénale sclérodémique était de l'ordre de 12 à 18% (12). L'incidence de cette complication diminue, et la prévalence des crises rénales est actuellement à 5% des patients

(toutes formes de sclérodémie systémique confondues), avec une très nette prédominance de formes cutanées diffuses (13) et préférentiellement au cours de la phase précoce de la maladie soit dans les 4 premières années d'évolution. Un traitement par plus de 15mg/jour de prednisone prescrits, dans les trois mois, a également été identifié comme facteur de risque crise rénale sclérodémique (13-15).

Critères diagnostiques de crise rénale sclérodémique

En présence d'une forme diffuse ou limitée de sclérodémie systémique :

1. HTA sévère d'emblée et/ou d'aggravation progressive >150/85mmHg obtenue à deux reprises minimum en 24H, sans autre explication que la ScS
2. une Insuffisance rénale rapidement progressive, parfois oligo-anurique, sans autre explication que la ScS

Facteurs associés pouvant corroborer le diagnostic

- Anémie hémolytique mécanique
 - Retinopathie hypertensive
 - Surcharge hydrosodée voir oedème pulmonaire
 - Oligurie ou anurie
 - Anomalies évocatrices à la biopsie rénale
-

Dans la forme typique, la crise rénale se caractérise par la survenue d'une hypertension artérielle (HTA) maligne et d'une insuffisance rénale aiguë oligurique. L'HTA est habituelle, supérieure 150/90 dans 90% des cas et dans 30% des cas la pression artérielle diastolique est supérieure à 120 mmHg (13). Cependant, dans 10% des cas la pression artérielle est normale, définissant les crises rénales sclérodémiques normotensives (16).

Les signes cliniques sont avant tout ceux de l'HTA maligne. Le patient peut présenter un tableau d'encéphalopathie hypertensive, avec en particulier un ralentissement psychomoteur, éventuellement un état stuporeux. Des signes neurologiques centraux sont fréquemment présents, plutôt à type de confusion que de signes focaux, qui devront faire rechercher une complication (accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique). Plus rarement une crise convulsive peut survenir. L'oligurie peut favoriser la survenue d'une insuffisance ventriculaire gauche, d'autant plus que le patient sera porteur d'une anomalie de relaxation en diastole du ventricule gauche.

Le diagnostic de crise rénale sclérodémique inaugurale est difficile. Le plus souvent il s'agit de formes précoces de la maladie, et l'atteinte cutanée, absente au moment de la crise rénale, s'installe secondairement, éventuellement avec d'autres atteintes viscérales (17, 18). Certains signes cliniques peuvent aider à poser le diagnostic de ScS malgré l'absence de signes cutanés, comme une durée d'évolution inférieure à un an, un phénomène de Raynaud récent, un syndrome

du canal carpien, ou des frictions tendineuses. C'est dans ce cas de figure que la détection d'anticorps anti-ARN polymérase III est particulièrement utile.

Les formes normotensives représentent environ 10% des cas de crise rénale (16). Elles se caractérisent par une plus grande fréquence de MAT (90% versus 38% dans les formes avec HTA), une thrombopénie plus fréquente (83% versus 21%) et plus profonde. Elles surviennent souvent dans les suites d'un traitement par corticoïdes à fortes doses (prednisone > 30mg/j) et ont un plus mauvais pronostic que les formes avec HTA (13).

Il existe dans 43% des cas (13) une microangiopathie thrombotique définie par l'association d'une anémie hémolytique mécanique avec la présence de schizocytes au frottis, une thrombopénie le plus souvent modérée, une diminution de l'haptoglobine et une augmentation des LDH et de la bilirubine libre. La dégradation de la fonction rénale peut être importante, avec insuffisance rénale aiguë oligurique et troubles hydroélectrolytiques en rapport. Une protéinurie de faible débit peut être mise en évidence (0,5g/24H) sans hématurie. Les anticorps antinucléaires sont dépistés très souvent, mais seuls les anticorps anti-polymérase III représentent un facteur de risque, bien que leur caractère pathogène ne soit pas démontré. Ils sont présents chez 33% des patients ayant une crise rénale sclérodermique. Ils peuvent être mis en évidence par une technique d'immunoprécipitation ou par ELISA. L'échographie rénale ne montre pas d'aspect spécifique mais peut être utile dans le diagnostic différentiel. La biopsie rénale n'est pas indispensable au diagnostic, mais peut être très utile dans les formes atypiques comme les formes normotensives ou au cours d'une crise rénale inaugurale sans signes cutanés de sclérodermie systémique. Sa réalisation peut être délicate, en cas d'HTA non contrôlée ou de thrombopénie <50.000/mm³. Macroscopiquement, la capsule comporte des zones hémorragiques et/ou d'infarctus avec des zones de nécrose corticales (19). En microscopie optique, c'est la lésion vasculaire qui prédomine et notamment au niveau des artères interlobulaires et des artères arquées. Il existe un épaississement mucoïde de l'intima, une prolifération cellulaire myointimale réalisant un aspect en « bulbe d'oignons ». Lorsque la prolifération est importante, elle peut entraîner une thrombose complète de la lumière du vaisseau. On peut également constater une fibrose adventicielle et péri-adventicielle. Des lésions tubulo-interstitielles peuvent également être observées, probablement secondaires à l'atteinte vasculaire dont des nécroses tubulaires aiguës. L'étude en immunofluorescence révèle des dépôts d'IgM et de C3 sans aucune spécificité.

Avant les années 70, le pronostic de la crise rénale était très mauvais, la mortalité étant alors de l'ordre de 70% (20). Ce n'est qu'à la fin des années 70 (20, 21), avec l'introduction des IEC, que le pronostic a été transformé (13). Cependant, la mortalité observée au cours des crises rénales

reste élevée bien que la survie varie de 15 à 59% selon les études (20, 22, 23). En conséquence, la crise rénale reste au premier plan des préoccupations actuelles des médecins prenant en charge des patients sclérodermiques et justifie une modification du traitement.

Le traitement curatif repose actuellement sur le contrôle rapide de la pression artérielle par l'utilisation des IEC à doses maximales, éventuellement associés à des inhibiteurs calciques qui peuvent être prescrits par voie intraveineuse. En cas d'échec d'une bithérapie anti-hypertensive des alpha-bloquants peuvent être ajoutés.

L'objectif tensionnel visé est une pression artérielle systolique ≤ 120 mmHg et une pression artérielle diastolique < 80 mmHg dans les 72h suivant l'instauration du traitement. Les IEC représentent la seule classe médicamenteuse à avoir démontré une efficacité et à avoir radicalement modifié le pronostic de cette complication. Cette démonstration s'appuie sur des études de suivi de cohorte avec des résultats spectaculaires en termes de survie par rapport aux séries historiques. L'utilisation du captopril ou l'énalapril, a permis d'améliorer la survie au décours de cette complication ; à 1 an, elle est d'environ 76% contre 18% auparavant, et la survie à 5 ans de 65% (9, 13, 22, 24, 25). L'augmentation classique de la créatininémie sous IEC ne doit pas faire diminuer leur posologie. Le recours à l'épuration extra rénale doit être envisagée précocement si l'HTA est mal contrôlée malgré les traitements médicamenteux, si la fonction rénale se dégrade et/ou apparaissent des signes d'insuffisance ventriculaire gauche. Le sevrage de la dialyse peut être obtenu chez 50% des patients, dans les semaines ou beaucoup plus tardivement dans les deux ans qui suivent le début de la crise rénale (25). Dans les formes en dialyse chronique, on peut proposer une transplantation rénale, passé ce délai de 2 ans. Il n'y a aucune indication aux immunosuppresseurs et aux échanges plasmatiques et une corticothérapie est contre-indiquée.

2.1.3 Physiopathologie

Physiopathologie de la sclérodémie systémique

La physiopathologie de la ScS est complexe et encore mal comprise, associant des dysfonctionnements des cellules endothéliales, des fibroblastes, et des lymphocytes. Le dysfonctionnement des fibroblastes se caractérise par une activation incontrôlée de la voie du transforming growth factor- β (TGF- β), une synthèse inadaptée de connective tissue growth factor (CTGF), de platelet derived growth factor (PDGF), et de radicaux libres, favorisant la synthèse de matrice extra-cellulaire en excès (26).

Les anomalies et l'hyper-activation des cellules endothéliales interviennent très précocement et sont possiblement inaugurales de la sclérodémie systémique. Histologiquement, la mise en évidence de lésions vasculaires avant les lésions de fibrose ainsi que la survenue précoce du phénomène de Raynaud sont en faveur de cette hypothèse (27).

Ces anomalies endothéliales peuvent être liées à des phénomènes d'apoptose précoce via les granzymes, des cytokines pro-inflammatoires ou des auto-anticorps anti-cellules endothéliales ou encore la présence en grande quantité de radicaux libres (27, 28). Ces lésions endothéliales entraînent une augmentation d'expression des molécules d'adhésion cellulaire, des taux sériques de facteur von Willebrand (vWF), d'activateur du plasminogène tissulaire (29). L'association du remodelage et de l'hyperplasie de l'intima et de la media, de la fibrose de l'adventice avec une apoptose des cellules endothéliales concourt à une raréfaction des vaisseaux avec un défaut d'angiogénèse et ce malgré des taux élevés de Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et une hypoxie tissulaire sévère. Ce défaut d'angiogénèse pourrait être favorisé par une diminution et/ou un défaut de maturation des précurseurs médullaires endothéliaux.

Les cellules endothéliales (CE) altérées secrètent des taux plus importants d'endothéline-1 (ET-1), un puissant vasoconstricteur qui en interagissant avec ses récepteurs A et B modifie le tonus vasculaire et peut conduire au développement de phénomènes ischémiques distaux et à l'apparition d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Des taux élevés d'ET-1 ont été trouvés dans le sérum et dans le liquide broncho alvéolaire de patients atteints de ScS (30). L'endothéline-1 semble donc jouer un rôle central dans la pathogénie de la ScS (31, 32) du fait de ses propriétés vasoconstrictrices (33). Le module murin de transfection du gène humain de l'ET-1 donne un phénotype d'inflammation et de fibrose avec le développement précoce d'une fibrose pulmonaire et rénale (34). L'endothéline-1 intervient dans l'initiation de la fibrose en favorisant la prolifération des cellules musculaires lisses et des fibroblastes ainsi que la synthèse de matrice extra-cellulaire (35) par l'induction de l'expression de gènes de la matrice extracellulaire et la production de TGF- β . L'ET-1 permet le maintien de la fibrose en rendant les fibroblastes résistants à l'apoptose et en induisant un phénotype de myofibroblastes. L'endothéline-1 se retrouve donc impliquée dans la vasculopathie et le processus de fibrose au cœur de la sclérodémie.

Physiopathologie de la crise rénale

La crise rénale est la conséquence d'une atteinte des artères de petit et moyen calibre du parenchyme rénal. En plus des lésions vasculaires prolifératives, des phénomènes d'agrégation

des plaquettes et de relargage de facteurs plaquettaires, jouant un rôle dans l'atteinte intinale, surviennent au niveau de la paroi de ces vaisseaux remaniés. Une microangiopathie thrombotique est relativement fréquente, avec hémolyse mécanique et thrombopénie avec phénomènes d'agrégations des plaquettes les unes aux autres survenant sur les artères rénales de petit calibre. La protéase du facteur Willebrand, lorsqu'elle est dosée, est normale à la différence du purpura thrombotique thrombopénique. Des phénomènes vasomoteurs à type de spasme sont également incriminés, avec la description d'une diminution du débit sanguin des corticales rénales lorsque les patients sclérodermiques sont exposés au froid (36). Au cours de la crise rénale sclérodermique, les concentrations plasmatiques de rénine sont quelquefois très élevées. Cependant, il n'y a pas au cours de la ScS de corrélation entre l'élévation de la réninémie à l'état basal, et le risque de survenue d'une crise rénale sclérodermique (37). Ainsi, il semblerait que l'hyperréninisme ne soit pas suffisant et qu'un facteur supplémentaire soit nécessaire pour entraîner la survenue d'une crise rénale sclérodermique. Certains éléments peuvent favoriser la survenue d'une crise rénale sclérodermique. Ainsi, dans une série rétrospective, Traub *et al.* (12) ont remarqué que ces crises survenaient l'automne ou l'hiver dans 2/3 des cas, suggérant un rôle favorisant de l'exposition au froid. La grossesse et le postpartum ont également été incriminés (38). De plus, une hypoperfusion rénale semble pouvoir favoriser la survenue d'une crise rénale sclérodermique.

Certains médicaments ont également été incriminés. C'est en particulier le cas de la ciclosporine A et des corticoïdes. Ainsi, dans des séries rétrospectives, l'utilisation de fortes doses de corticoïdes (prednisone > 30 mg/j) précédait l'apparition de la crise rénale sclérodermique, en particulier dans les formes normotensives (16). Dans une étude cas-contrôles, la corticothérapie prescrite à une dose ≥ 15 mg/j était associée à un risque relatif d'avoir une crise rénale sclérodermique dans les 6 mois égal à 3 (39). Le mécanisme par lequel les corticoïdes pourraient favoriser sa survenue n'est pas connu. Les corticoïdes inhibent la production de prostacycline et augmentent l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, majorant ainsi un déséquilibre préexistant entre les facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs. Il faut cependant prendre en compte que les corticoïdes sont le plus souvent donnés à des patients ayant une sclérodermie systémique diffuse évolutive, qui sont intrinsèquement à risque de développer une crise rénale sclérodermique.

Place de l'endothéline-1 dans la crise rénale sclérodermique et rationnel de l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'ET-1

Le rôle de l'ET-1 a été largement étudié au cours des pathologies rénales, et plus particulièrement dans certains modèles animaux d'insuffisance rénale aiguë (40, 41). Les endothélines 1, 2, et 3 sont des peptides vasoactifs agissant par un mécanisme autocrine et paracrine. Elles sont synthétisées par les cellules endothéliales, mésangiales, épithéliales glomérulaires et les cellules des canaux collecteurs (42-44). Seules l'ET-1 et l'ET-3 sont présentes chez l'Homme, où leur mécanisme vasoactif est médié par les récepteurs ET_A et ET_B, et leur action sur le transport tubulaire et la prolifération interstitielle exclusivement médiée par le récepteur ET_B (45). L'ET-1 se fixe sur les récepteurs ET_A (localisés au niveau des vaisseaux) et ET_B (localisés au niveau des tubules et de la médullaire) alors que l'ET-3 se fixe spécifiquement sur ET_B (46). Dans le rein non pathologique, l'expression de l'ET-1 est limitée à l'endothélium des vaisseaux intra-rénaux et des glomérules (46). De nombreux facteurs humoraux intervenant dans les lésions glomérulaires peuvent stimuler la synthèse d'ET-1 comme l'hypoxie, la thrombine, le TGF- β et l'angiotensine II. Au niveau du rein, L'ET-1 stimule la croissance et la différenciation des cellules rénales au cours de l'organogénèse, la vasoconstriction, et l'inhibition de la réabsorption de l'eau et du sodium dans la médullaire rénale (47-50). L'administration d'ET-1 exogène chez le rat entraîne une augmentation des résistances vasculaires rénales par vasoconstriction pré et post-glomérulaire et une diminution du flux sanguin (51, 52). Des taux plasmatiques élevés d'ET-1 et/ou une expression rénale accrue d'ET-1, ont été démontrés au cours des insuffisances rénales aiguës, quelque soit leur cause (53-55), dans les complications de la transplantation, et au cours de l'évolution de l'insuffisance rénale chronique (56). En effet, l'ET-1 induit la prolifération cellulaire et stimule la synthèse de la matrice extra-cellulaire. La réduction progressive de la filtration glomérulaire est due à la survenue d'une glomérulosclérose et de lésions de fibrose interstitielle (56). L'expression de l'ET-1 dans le modèle d'insuffisance rénale chronique par réduction néphronique chez le rat, est corrélée à la diminution de la réduction néphronique et au débit de protéinurie (57).

Dans les modèles animaux d'insuffisance rénale aiguë induite par l'ischémie (58) ou la cyclosporine A (59), l'utilisation d'antagonistes non sélectifs des récepteurs de l'ET-1 est efficace. Chez l'Homme, l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'ET-1 diminuent la pression artérielle et les résistances vasculaires périphériques (60, 61), d'où une augmentation de la perfusion rénale (62). L'augmentation du flux sanguin rénal et une diminution de la protéinurie au cours de l'insuffisance rénale chronique fait évoquer un rôle néphroprotecteur des antagonistes

des récepteurs à l'ET-1. Dans un essai randomisé contrôlé contre placebo et IEC au cours de l'HTA essentielle, Krum et al (60) montrent que le bosentan est supérieur au placebo sur le contrôle de la pression artérielle diastolique ($p=0,02$) et systolique ($p=0,001$), et équivalent aux IEC.

Chez les patients sclérodermiques, l'ET-1 a été mis en évidence à des titres élevés dans le sérum des patients ayant fait une crise rénale sclérodermique. Une expression tissulaire a également été mise en évidence au niveau glomérulaire et artériolaire sur des biopsies rénales (63) et reins issus de nécropsies (64) de patients ayant présentés une crise rénale sclérodermique. Cette expression tissulaire semble localisée préférentiellement au niveau des glomérules ischémiques et des artérioles touchées par la microangiopathie. Ces résultats suggèrent l'implication de l'ET-1 dans la survenue des crises rénales sclérodermiques. L'ET-1 pourrait être impliquée dans la pathogénie de la crise rénale en favorisant la prolifération intimale et pourrait constituer une cible potentielle dans le traitement par les antagonistes des récepteurs de l'ET-1.

2.1.4 Dénomination et description du médicament expérimental : Le bosentan

Généralités

Le bosentan (Tracleer[®]) est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (ERA) présentant une affinité pour les deux récepteurs ET_A et ET_B . Ces effets sont liés à la fixation de l'endothéline aux récepteurs ET_A et ET_B situés sur l'endothélium et sur les cellules musculaires lisses. Le bosentan agit par compétition avec la liaison d'ET-1 et d'autres ET à la fois sur les récepteurs ET_A et ET_B avec une affinité légèrement plus élevée pour les récepteurs ET_A que pour les récepteurs ET_B . Le bosentan est spécifique des récepteurs ET et ne se lie pas à d'autres récepteurs. La pharmacocinétique du bosentan a été principalement documentée chez les volontaires sains. Chez les sujets sains, la pharmacocinétique du bosentan est dose et temps-dépendante. La clairance et le volume de distribution diminuent avec les doses intraveineuses croissantes et augmentent en fonction du temps. Chez les sujets sains, la biodisponibilité absolue du bosentan est d'approximativement 50 % et n'est pas modifiée par la prise d'aliments. Le bosentan est métabolisé au niveau du foie par les isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9 du cytochrome P450 puis éliminé par excrétion biliaire. Moins de 3 % de la dose orale administrée sont retrouvés dans les urines. Le bosentan possède trois métabolites (Ro 47-8634, Ro 48-5033, et Ro 64-1056) dont un seul est pharmacologiquement actif (Ro 48-5033 qui représente 20% du produit administré). Le profil pharmacocinétique du bosentan ne semble pas être influencé de

façon significative par le sexe, le poids, la race ou l'âge dans la population adulte. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du bosentan diminuent approximativement de 10 %. Les concentrations plasmatiques des métabolites du bosentan augmentent d'environ 2 fois chez ces patients, comparées aux sujets présentant une fonction rénale normale. Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale quelque soit le degré de celle-ci. Il n'existe aucune expérience clinique chez les patients dialysés. Cependant, le bosentan possède une forte affinité pour les protéines plasmatiques, et principalement l'albumine ce qui suggère que l'élimination du bosentan au cours de la dialyse est peu probable.

Un cas clinique d'insuffisance rénale aiguë chez un patient sclérodermique ayant par ailleurs une HTAP non traitée a été rapporté (65). Le patient présentait une crise rénale sclérodermique et a été dialysé. Le traitement par bosentan est débuté en raison de l'HTAP. 1% du bosentan était dialysé soit pour une dose de 125mg, 1mg après 4H d'hémodiafiltration.

Ces éléments de pharmacocinétiques permettent d'envisager l'utilisation du bosentan dans une population de patients sclérodermiques insuffisants rénaux.

Effets secondaires du bosentan

Au cours des nombreuses études contrôlées contre placebo, de nombreux patients ont été traités par du bosentan à des posologies quotidiennes de 100 mg à 2000 mg pendant des durées allant de 2 semaines à 6 mois. Les effets indésirables étaient observés plus fréquemment dans le groupe bosentan que dans le groupe placebo, chez plus de 3 % des patients traités par le bosentan, avec une différence de ≥ 2 %) étaient des céphalées (15,8 % contre 12,8 %), des bouffées de chaleur (6,6 % contre 1,7 %), des perturbation de la fonction hépatique (5,9 % contre 2,1 %), des oedèmes des membres inférieurs (4,7 % contre 1,4 %) et une anémie (3,4 % contre 1,0 %) ; tous ces événements étaient dose-dépendants.

Toutefois, 1611 patients (804 patients traités par bosentan et 807 patients traités par placebo) souffrant d'insuffisance cardiaque chronique sévère ont été traités pendant une durée moyenne de 1,5 an dans un essai randomisé contre placebo (Essai AC-052-301/302 (ENABLE 1 & 2)). Dans cet essai, il a été observé une augmentation de l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chronique au cours des 4 à 8 premières semaines de traitement par bosentan, probablement en raison d'une augmentation de la rétention hydrosodée. Il n'a été observé aucune différence sur le nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou sur la mortalité, entre les 2 groupes de patients.

Les patients sclérodermiques ont fréquemment une atteinte myocardique par atteinte microcirculatoire responsable d'une dysfonction ventriculaire gauche systolique ou diastolique. Celle-ci est parfois sous-estimée. La surcharge survenant à l'occasion d'une crise rénale oligoanurique peut constituer une situation à risque à l'introduction du bosentan.

Par conséquent, il est recommandé de surveiller les signes de rétention hydrosodée (la prise de poids, les œdèmes, ...), en particulier chez les patients présentant une dysfonction systolique sévère. En cas d'apparition de signes évocateurs d'une rétention hydrosodée, l'augmentation ou la mise en route d'un traitement diurétique sont recommandées. Un traitement diurétique doit être envisagé d'emblée chez les patients présentant des signes de rétention hydrosodée avant le début de traitement par bosentan en considérant le risque d'aggravation de la fonction rénale. La dialyse temporaire peut être rendue nécessaire à cette occasion.

Bosentan et sclérodermie : ce qui est validé

Les antagonistes mixtes des récepteurs ET_A et ET_B de l'endothéline-1, au premier rang desquels se trouve le bosentan (Tracleer[®]), sont utilisés depuis 2002 dans le cadre d'essais cliniques. Ils ont déjà fait la preuve de leur efficacité dans plusieurs pathologies vasculaires et tout particulièrement dans l'HTAP idiopathique ou secondaire à une connectivite chez des patients ayant une dyspnée de stade II/III/IV dans la classification NYHA (66, 67). Au cours de la sclérodermie, le bosentan a montré son efficacité et est approuvé (autorisation de mise sur le marché) dans deux indications : l'HTAP et la prévention de la survenue de nouveaux ulcères digitaux.

Dans l'HTAP, le bénéfice est d'une part clinique, avec une augmentation de la capacité à l'exercice physique (test de marche de 6 minutes), une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA et d'autre part hémodynamique (66, 68). Plusieurs études semblent montrer également un gain en terme de survie chez ces patients (69-71). Le bénéfice clinique du bosentan chez les patients atteints d'HTAP compliquant une maladie systémique (dont la ScS) se confirme sur le long terme. Après 48 semaines, la survie sous bosentan est de 92 % et s'accompagne d'une amélioration ou d'une stabilisation des symptômes de l'HTAP et de la qualité de vie chez la majorité des patients (72).

Dans le traitement des ulcères digitaux, deux études randomisées en double-aveugle, versus placebo ont démontré l'efficacité du bosentan sur la prévention des nouveaux ulcères digitaux. Dans RAPIDS-1 le bosentan a réduit le nombre de nouveaux ulcères digitaux par rapport au groupe placebo à 16 semaines (1,4 contre 2,7; p=0,0083) (73). L'extension de cette étude en

ouvert sur 12 semaines confirme la diminution du nombre de nouveaux ulcères et montre une amélioration des douleurs (Echelle visuelle analogue) et du handicap fonctionnel de la main (SHAQ). Dans RAPIDS-2, le bosentan a également réduit le nombre de nouveaux ulcères digitaux par rapport au groupe placebo à 12 semaines (0,8 contre 1,3; $p=0,048$) et 24 semaines (1,8 contre 2,7; $p=0,0035$).

En revanche aucune de ces deux études n'a montré un bénéfice en termes de rapidité de cicatrisation des ulcères évolutifs (critère de jugement secondaire).

Avec plusieurs années de recul depuis sa première utilisation au cours d'un essai thérapeutique, le bosentan a montré une bonne tolérance clinique. Le principal effet secondaire rencontré est une toxicité hépatique avec une élévation des transaminases au dessus de trois fois la normale. Une étude observationnelle internationale d'environ 5000 patients traités par bosentan a montré une incidence de survenue d'élévation des transaminases de 7,4% conduisant à son interruption dans seulement 3,2% des cas. Cette toxicité est totalement réversible à l'arrêt du bosentan. La tolérance hépatique est la même chez les patients traités pour une HTAP idiopathique que pour les patients atteints de connectivite (74).

2.2 JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE

L'amélioration du pronostic vital et fonctionnel de la crise rénale sclérodermique est un objectif qui mérite d'être atteint car le résultat des traitements actuels est loin d'être optimal. Nous possédons, avec le bosentan, un médicament susceptible d'être efficace dans cette complication vasculaire de la maladie et dont le mode d'action est différent de celui des IEC. Nous pouvons donc espérer obtenir un résultat thérapeutique synergique et supérieur à celui des IEC prescrits seuls, sur la fonction rénale et la survie des patients.

En effet, la mortalité à 1 an reste élevée (20%) et seulement 36% à 44% des patients ne seront pas dialysés au cours de la phase aiguë ou au décours de cette crise rénale.

Il n'y a aucune donnée dans la littérature rapportant des patients traités par inhibiteurs des récepteurs à l'Endothéline-1 pour une crise rénale sclérodermique. Il est donc difficile de connaître la taille de l'effet traitement par Bosentan nécessaire au calcul d'effectif pour une étude randomisée contre placebo. Cette étude pilote permettra d'évaluer le potentiel bénéfique de ce traitement et la faisabilité d'une étude randomisée multicentrique évaluant l'efficacité d'une association inhibiteur de l'enzyme de conversion et bosentan en comparaison aux inhibiteur de l'enzyme de conversion seuls.

2.3 RESULTATS ATTENDUS ET PERSPECTIVES

En incluant dans cette étude 15 patients, nous espérons montrer une amélioration de la fonction rénale à 6 mois et 1 an par rapport à une prise en charge conventionnelle comprenant un IEC, une amélioration de la survie globale et sans dialyse, une bonne tolérance du bosentan dans le contexte de la crise rénale sclérodermique.

Cette étude pilote pourrait conduire à la mise en place d'une étude randomisée multicentrique évaluant l'efficacité d'une association inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un antagoniste mixte des récepteurs à l'endothéline-1 en comparaison aux inhibiteur de l'enzyme de conversion seuls.

3. OBJECTIFS DE L'ETUDE

3.1 HYPOTHESE TESTEE

L'objectif de cette étude en ouvert, prospective, multicentrique est d'étudier l'efficacité en terme d'amélioration de la fonction rénale ainsi que la tolérance du bosentan au cours de la crise rénale sclérodermique en association avec le traitement conventionnel incluant un IEC. Il permettra d'établir des données pharmacocinétique sur le bosentan administré chez l'insuffisant rénal aigu et chronique et chez le sujet dialysé au cours de la ScS.

3.2 OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal est de déterminer l'efficacité à un an du bosentan, prescrit durant 6 mois, chez des patients présentant une crise rénale sclérodermique venant d'être diagnostiquée. En l'absence de toute étude et de possibilité de réaliser à ce stade de nos connaissances une étude randomisée contre placebo, nous nous donnons l'objectif d'obtenir au cours de cette étude, au moins la même efficacité en terme de survie et de taux d'insuffisance rénale que ce qui est observé dans les études les plus récentes de la littérature.

3.3 OBJECTIF SECONDAIRE

L'objectif secondaire est d'évaluer la tolérance du bosentan, prescrit dans ces circonstances, en utilisant les normes définies par l'OMS,

4. METHODOLOGIE

4.1 TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique ouverte évaluant la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance du bosentan au cours de la crise rénale en association à une stratégie thérapeutique conventionnelle de la crise rénale sclérodermique.

Les patients seront inclus au moment du diagnostic de crise rénale sclérodermique et bénéficieront du traitement conventionnel par IEC ± autres anti-hypertenseurs et dialyse le cas échéant. A chaque fois que cela sera possible, une ponction biopsie rénale sera effectuée pour confirmation histologique du diagnostic. Une échographie rénale ne sera pas obligatoirement exigée et laissée à l'appréciation de l'investigateur local dans le cadre de sa démarche diagnostique.

Le bosentan sera administré dès que le diagnostic de crise rénale sera certain. Il sera administré per os, sur une durée de 6 mois.

Le schéma et la dose d'administration sera conforme à ce qui est recommandé par le fabricant, c'est à dire de 62,5mg deux fois par jour, afin de ne pas obérer les résultats de cette étude par une majoration des effets secondaires qui pourraient secondairement limiter l'usage de ce médicament, sur lequel nous fondons certains espoirs d'amélioration de la fonction rénale et de la survie. Un schéma d'escalade de doses plus rapide sera étudié dans un second temps, si cette étude exploratoire est concluante.

Les critères d'évaluation de l'efficacité du traitement seront l'évolutivité de la fonction rénale (clairance de la créatinine et du débit de filtration glomérulaire, mesure du flux sanguin glomérulaire uniquement pour les patients inclus dans des groupes hospitaliers possédant un service d'explorations fonctionnelles rénales). La survie globale et la survie sans dialyse sera calculée à 12 mois (à la fin du suivi). Ces résultats seront comparés aux séries historiques de crises rénales sclérodermiques traités par IEC seuls.

La tolérance du bosentan sera évaluée sur des critères cliniques et biologiques. Une surveillance des transaminases sera systématique tous les 15 jours le premier mois, puis tous les mois durant les 5 derniers mois de traitement.

4.2 DUREE DE L'ETUDE

-Durée totale de l'étude : 3 ans.

-Durée prévisible des inclusions : 2 ans. Cette période pourra être prolongée, si le nombre souhaité d'inclusions n'est pas atteint au bout de 2 ans.

-Durée de suivi par patient : 12 mois (6 mois de traitement puis 6 mois de suivi).

Le cahier de recueil devra être rempli à l'inclusion appelée visite J0, puis tous les 15 jours pendant un mois (J15, J28 (M1)), puis tous les 28 jours jusqu'au 6^{ème} mois (J56 (M2), J84 (M3), J112 (M4), J140 (M5) et J168 (M6), puis tous les deux mois M8 (J228), M10 (J288) et jusqu'à la fin du suivi prévu pour l'étude à M12 (J348) .

4.3 MODE DE RECRUTEMENT

Les patients seront recrutés de façon multicentrique sur l'ensemble du territoire Français, par les médecins des réseaux du centre de référence national « sclérodémie systémique ».

Le Centre de Référence National pour les vascularites nécrosantes et la sclérodémie systémique que dirige le Pr. Loïc Guillevin a une expérience importante dans la réalisation des essais thérapeutiques multicentriques prospectifs dans le domaine des maladies systémiques, en particulier dans le domaine des vascularites. L'infrastructure utilisée sera celle du centre de référence pour la sclérodémie systémique, qui comprend quatre centres experts et 53 centres de compétence ainsi que d'autres centres collaborant régulièrement aux protocoles coordonnés par le Centre de Référence National ayant signé une charte de participation aux essais thérapeutiques de ce centre de référence. Ces centres investigateurs seront également déclarés par anticipation au CPP Ile de France III, avec possibilité ultérieure d'amendements pour les centres non pressentis qui souhaiteraient inclure un patient

A titre indicatif, 300 patients ayant une ScS environ constituent la file active du Pôle de Médecine Interne de l'hôpital Cochin. Dans les deux dernières années, 10 malades sclérodermiques, qui remplissaient les critères d'inclusion de l'étude que nous proposons, ont été pris en charge dans le Pôle de Médecine Interne de l'hôpital Cochin, ou ont été pris en charge dans un centre de compétence avec sollicitation du centre de référence pour la prise en charge thérapeutique.

Le service a été à l'initiative d'un travail rétrospectif national publié en 2008 (14), visant à rapporter les cas de crises rénales sclérodermiques en France et de définir les facteurs de risques et pronostiques de cette atteinte vasculaire de la sclérodémie systémique.

Ce travail est poursuivi avec le recrutement de 50 cas supplémentaires de crises rénales et une étude cas-contrôles est en cours, sera comparant un groupe contrôle apparié, issu de la cohorte du centre de référence de Cochin.

L'étude que nous proposons nous paraît à même de mobiliser les cliniciens et de recruter des malades auprès des membres de la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) de la Société Nationale de Néphrologie, de la Société Française de Rhumatologie (SFR), de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) et du Groupe Français de Recherche sur la Sclérodermie (GFRS).

Les inclusions seront effectuées après un contact téléphonique avec l'investigateur coordonnateur et/ou les investigateurs collaborateurs déclarés du centre de référence sclérodermie systémique à Paris (Pôle de médecine interne, Hôpital Cochin, Paris).

Lors de chaque signalement de patient, les critères d'inclusion et de non-inclusion seront vérifiés. Après information du patient et signature du formulaire de consentement, l'investigateur remplira un fax de déclaration d'inclusion, qu'il enverra par fax à l'URC Paris-Centre.

L'URC Paris-Centre renverra au médecin investigateur, à la pharmacie du centre et au promoteur, le fax de déclaration d'inclusion complété avec le code d'identification à 6 caractères attribué au patient.

Ce code sera constitué dans l'ordre de :

- 2 chiffres correspondant au numéro du centre investigateur
- 2 chiffres correspondant au numéro d'inclusion dans l'étude
- 2 lettres correspondant aux initiales du patient (nom puis prénom).

L'AGEPS fera l'envoi du bosentan dans les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des centres investigateurs, au fur et à mesure des inclusions et dans les 72 heures ouvrées, qui suivent la réception de la demande d'envoi initial de traitement envoyée par l'URC Paris-Centre.

4.4 BALANCE BENEFICES / RISQUES

Le pronostic de la crise rénale sclérodermique a été transformé par l'utilisation systématique des IEC. Toutefois, la sévérité d'une crise rénale sclérodermique reste très importante avec une mortalité de 20% à 1 an. La survie est évaluée à 65% à 5 ans. En outre, le pronostic fonctionnel n'est pas bon puisque seulement 36% à 44% des patients ne seront jamais dialysés et 19% à 40% des patients resteront ou nécessiteront une hémodialyse chronique au décours de cette crise rénale. L'utilisation du bosentan, avec le rationnel physiopathologique décrit ci-dessus, pourrait apporter une amélioration de la survie rénale. Le bosentan est prescrit depuis de nombreuses

années chez le patient sclérodermique atteint d'HTAP et de manière plus récente en prévention secondaire des ulcères digitaux. Aucun effet secondaire sévère n'a été rapporté. C'est pourquoi, il semble important de pouvoir évaluer l'intérêt de ce traitement au cours de la CRS avec un risque minime de complications.

5. POPULATION ETUDIEE

Les patients inclus dans l'étude seront des patients atteints de sclérodermie systémique (définie selon les critères de la classification de l'ACR et/ou de Leroy et Medsger) et présentant une crise rénale sclérodermique aiguë définie par une HTA sévère d'emblée et/ou d'aggravation progressive >150/85mmHg obtenue à deux reprises minimum en 24H, sans autre explication que la ScS et/ou une insuffisance rénale rapidement progressive, sans autre explication que la ScS.

5.1 CRITERES D'INCLUSION

Pourront être inclus dans l'étude les patients présentant les critères suivants :

- ✓ Age \geq 18 ans
- ✓ Patient de sexe féminin ou masculin
- ✓ Patients présentant une ScS répondant aux critères diagnostiques de l'ACR et/ou de Leroy et Medsger
- ✓ Patients répondant aux critères de crise rénale sclérodermique
- ✓ Patient ayant donné son accord de participation et ayant signé le formulaire de consentement éclairé ou formulaire de consentement signé par un parent ou un proche si le patient est hors d'état d'exprimer son consentement
- ✓ Réalisation d'un examen médical préalable (résultats à communiquer au patient)

Remarque : Une biopsie à visée diagnostique n'est pas exigée pour l'inclusion dans le protocole. Elle est cependant conseillée pour une meilleure certitude diagnostique.

5.2 CRITERES DE NON INCLUSION

Ne pourront pas être inclus dans l'étude les patients présentant au moins un des critères suivants :

- ✓ Crise rénale sclérodermique survenant avant la date anniversaire de 18 ans
- ✓ Patients traités depuis plus d'un mois par bosentan pour une hypertension artérielle pulmonaire ou en prévention de récurrence d'ulcères digitaux
- ✓ Autre traitement par antagoniste sélectif ou non sélectif des récepteurs à l'endothéline-1

- ✓ Insuffisance ventriculaire gauche avec fraction d'éjection inférieure à 40% évaluée par une échographie cardiaque
- ✓ Hypotension artérielle sévère PAS<85mmHg
- ✓ Cancer(s) évolutif(s) ou considéré(s) comme guéri(s) depuis moins de 5 ans
- ✓ Antécédent d'intolérance au bosentan
- ✓ Infection évolutive sévère ou justifiant d'un traitement anti-infectieux prolongé (infection par le VIH, le VHC ou le VHB notamment)
- ✓ Insuffisance hépatique sévère, cirrhose non compensée
- ✓ Patientes enceintes, allaitant ou n'utilisant pas une contraception jugée efficace par l'investigateur (abstinence et/ou contraception orale ou mécanique)
- ✓ Patient dément ou non habilité pour des raisons psychiatriques ou de défaillance intellectuelle, à recevoir l'information sur le protocole et à donner un consentement éclairé
- ✓ Patients participant à un autre essai thérapeutique
- ✓ Refus de consentement ou incapacité d'obtention du consentement
- ✓ Absence d'affiliation au régime de la sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit).
- ✓ Contre-indication(s) aux médicaments utilisés (bosentan ou IEC)

Du fait de l'existence d'une intervention thérapeutique, les patients ne pourront pas participer à une autre étude interventionnelle durant toute la durée de l'étude SsS REINBO, c'est-à-dire pendant une durée de 12 mois.

Ils pourront par contre participer à des études non-interventionnelles (observationnelles ou collections biologiques déclarées et indépendantes de ce protocole).

6. TRAITEMENTS A L'ETUDE

6.1 DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX TRACLEER® (BOSENTAN)

Les médicaments utilisés dans le cadre de cette étude seront le Tracleer® 62,5 et 125 mg qui seront fournis sur convention par le laboratoire Actelion.

6.2 POSOLOGIE ET SCHEMA THERAPEUTIQUE

Le traitement sera débuté à 62,5 mg deux fois par jour pendant 28 jours et en l'absence d'intolérance, augmenté à 125 mg deux fois par jours pendant 5 mois (5 fois 28 jours de traitement).

6.3 PRESENTATION ATTENDUE POUR LES TRAITEMENTS

Les traitements se présenteront sous forme de boites commerciales de 56 comprimés contre étiquetées aux mentions réglementaires par l'Unité Essai Clinique (UEC) de l'AGEPS.

Pour éviter toute confusion entre les dosages, les couleurs des étiquettes apposées pour chaque dosages de Tracleer® seront différentes : elles seront bleues pour le dosage à 62,5 mg et rouges pour le dosage à 125 mg.

6.4 CIRCUIT DES MEDICAMENTS

La logistique d'approvisionnement et de réapprovisionnement des centres sera assurée par l'UEC de l'AGEPS.

Compte tenu du très faible nombre de patients potentiellement incluables dans chacun des centres et de la quantité limitée de produits fournie par le laboratoire, il n'est pas constitué de stock initial sur site.

Lors de l'inclusion d'un patient dans un centre, l'investigateur complétera une déclaration d'inclusion qui sera envoyée à l'URC Paris Centre. Dès réception, l'URC transmettra une demande d'envoi initial de traitement à l'UEC de l'AGEPS pour approvisionnement du centre (envoi pour les deux premiers mois de traitement).

L'ARC en charge de l'étude contactera les investigateurs, deux semaines avant la date théorique de la visite J84 (M3) pour savoir à quelle posologie le Tracleer® est prescrit, afin d'ajuster le nombre de boîtes et le dosage (62,5 mg ou 125 mg) à envoyer à la pharmacie du centre investigateur pour les 4 derniers mois de traitement.

6.5 DISPENSATION

Les traitements seront dispensés par la pharmacie du centre d'investigation à la vue de l'ordonnance du prescripteur pour 28 jours de traitement. Les ordonnances spécifiques de l'étude ScS REINBO seront mises à disposition des investigateurs dans le cahier d'observation, aux visites suivantes J0, J28 (M1), J56 (M2), J84 (M3), J112 (M4) et J140 (M5) .

Les patients auront une visite tous les 28 jours pendant 6 mois à J0, J28 (M1), J56 (M2), J84 (M3), J112 (M4), J140 (M5) et J168 (M6).).

Lors de la dispensation, il sera rappelé aux patients de retourner leur traitement (ensemble des blisters vides, entamés ou pleins) à chaque visite.

6.6 CONDITIONS DE STOCKAGE DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL

Les unités de traitement seront conservées dans des locaux dédiés, à température ambiante, ne dépassant pas 25 °C, dans leur conditionnement d'origine, à l'abri de la lumière.

6.7. COMPTABILITE / OBSERVANCE/ DEVENIR DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL

Les patients rapporteront les boîtes et blisters de Tracleer[®], entamés, vides ou pleins lors de chaque visite. Ces produits seront conservés par la pharmacie jusqu'au passage de l'ARC qui en réalisera la comptabilité. Les retours patients pourront alors être détruits dans les PUI du centre investigateur.

Un carnet d'observance sera remis aux patients tous les mois par le pharmacien lors de chaque dispensation permettant le recueil des doses de Tracleer[®], d'IEC, de notifier les éventuels EI survenus entre deux visites et de noter la régularité de la prise du traitement.

Ces carnets seront ramenés par le patient à chaque visite et remis au médecin qui vérifiera son observance ainsi que la tolérance du traitement. Il sera ensuite conservé dans le dossier médical du patient. Les EIs notifiés par le patient dans les carnets seront reportés dans le cahier d'observation.

L'ARC en charge de l'étude devra être informé en temps réel par l'investigateur de tout changement de posologie du Tracleer[®] (en cas d'intolérance, par exemple) pour gérer au mieux les stocks de chaque pharmacie.

6.8 EFFETS INDESIRABLES

Les effets secondaires cliniques et biologiques seront recherchés. Le nombre et la sévérité seront monitorés. La sévérité sera évaluée selon les normes définies par l'OMS (grade 1 à 4).

La sévérité (grade 1 à 4) des effets indésirables graves et non graves provoquant une augmentation des taux sériques d'ALAT et ASAT sera évaluée selon la page 107 du référentiel Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v4.0 (annexe VIII).

Les effets secondaires survenant au cours du traitement par bosentan chez les patients sclérodermiques sont les suivants et seront systématiquement recherchés par les investigateurs :

Effets secondaires cliniques recherchés	Nombre (Sévérité)	Effets secondaires biologiques recherchés	Nombre (Sévérité)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Anomalies de la fonction hépatique	
Infection respiratoire haute		-Transaminases	
Rhinopharyngite		-Bilirubine totale	
Pneumonie		Anomalies de l'hémogramme	
Troubles cardiaques		-Anémie	
OEdèmes des membres inférieurs		-Leucopénie	
Palpitations			
Troubles gastro-intestinaux			
Dyspepsie			
Sécheresse buccale			
Troubles du système nerveux			
Céphalées			
Troubles d'origine vasculaire			
Bouffées de chaleur			
Hypotension			
Atteintes cutanées			
Prurit			
Troubles généraux			
Asthénie			

6.9 CARTE PATIENT

En application des obligations des Bonnes Pratiques de fabrication en date du 26 mai 2006, une carte patient sera remise systématiquement portant la mention « Merci de garder cette carte en permanence avec vous » et devant préciser le nom, l'adresse et le n° de téléphone du centre investigateur, le nom de la recherche, le code d'identification du patient, le traitement et la date de début et de fin du traitement (annexe VII).

7 TRAITEMENTS ASSOCIES

Tout médicament associé administré au cours de l'essai devra être consigné dans le cahier d'observation.

7.1 TRAITEMENTS ASSOCIES AUTORISES

Tous les traitements habituellement prescrits dans la ScS (inhibiteurs de la pompe à protons, calcium bloqueurs, colchicine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), seront autorisés.

Les corticoïdes seront maintenus s'ils sont prescrits à la dose $\leq 15\text{mg/j}$.

En cas de surcharge hydrosodée et en cas d'oligoanurie, une attention particulière devra être apportée au signe de décompensation cardiaque et tout particulièrement chez les patients ayant une dysfonction systolique ou diastolique du ventricule gauche. Un traitement diurétique devra être discuté dans cette situation.

L'utilisation de l'Iloprost est autorisée en cours d'étude.

7.2 TRAITEMENTS ASSOCIES INTERDITS

-La D-pénicillamine ou la ciclosporine devront être interrompues systématiquement lors du diagnostic de crise rénale sclérodermique pour éviter tout facteur confondant dans l'interprétation des paramètres rénaux.

-L'administration concomitante d'un inhibiteur de CYP3A4 et d'un inhibiteur de CYP2C9 doit être évitée pendant le traitement par bosentan. Pour cette raison, les médicaments suivants seront interrompus ou évités durant les 6 premiers mois durant lesquels les patients reçoivent du bosentan : érythromycine, ketaconazole, ciclosporine, cimetidine, Glibenclamide. Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être maintenus mais pris à distance du bosentan.

-Lorsque les patients sont traités par de fortes doses de corticoïdes, ceux-ci devront être diminués le plus rapidement possible à 15mg/j maximum et interrompus à chaque fois que cela sera possible.

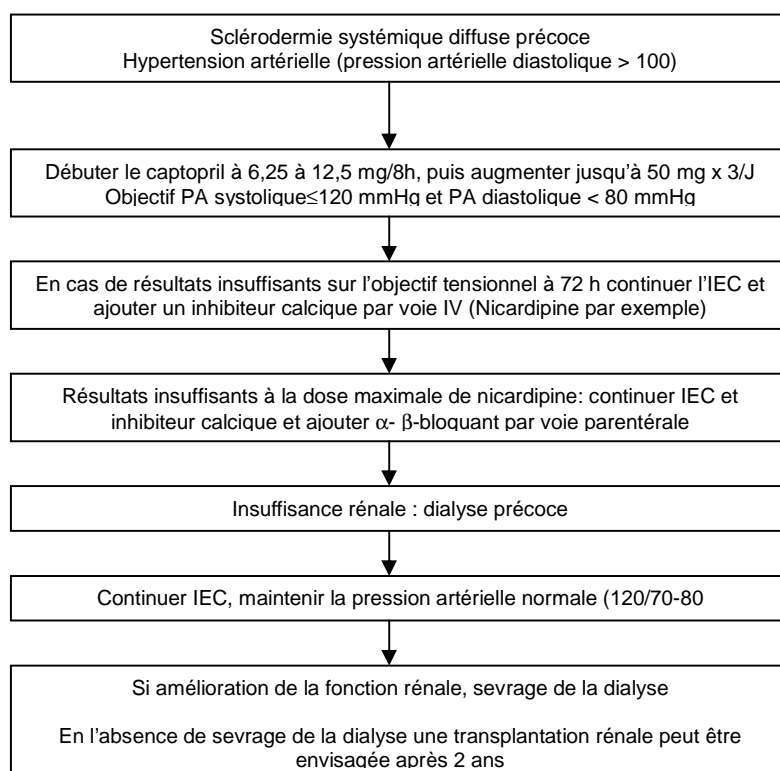
-Tout traitement néphrotoxique devra être évité (AINS, ...). La réalisation d'un examen avec injection de produit de contraste devra être discutée avant réalisation et il devra être indiqué dans le cahier de recueil de données.

8. DEROULEMENT DE L'ETUDE POUR UN PATIENT

8.1 SCHEMA THERAPEUTIQUE DE LA CRISE RENALE SCLERODERMIQUE

Le traitement de la crise rénale sclérodermique n'a pas fait l'objet d'étude thérapeutique randomisée, mais repose sur des comparaisons de suivi de cohorte. Un schéma thérapeutique a

été proposé dans le cadre du **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**, qui rassemble les recommandations d'experts français dans la prise en charge de la sclérodermie systémique, coordonné par le centre de référence national « sclérodermie systémique » et la Haute Autorité de Santé (HAS).



8.2 VISITE D'INCLUSION

Initialement, à la visite d'inclusion (J0), tous les malades auront un examen clinique complet et un bilan paraclinique comportant au moins les examens suivants :

- Examen clinique avec score de Rodnan et ouverture buccale, poids, taille, pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, fréquence cardiaque

- Nombre d'ulcères digitaux

- Bilan biologique

- ✓ Hémogramme (NFS et plaquettes)
 - ✓ Frottis sanguin : recherche de schizocytes et d'une crise réticulocytaire
 - ✓ TP, TCA et fibrinogène, en cas de ponction biopsie rénale
 - ✓ Dosage des LDH, de la bilirubine libre et de l'haptoglobine
 - ✓ Ionogramme sanguin
 - ✓ Calcémie, phosphorémie
 - ✓ Urée, créatinine et créatinine maximum atteinte, avant la crise rénale et à l'inclusion
 - ✓ Le Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) par la formule simplifiée de MDRD (*Modification of the Diet in Renal Disease*) (75) avant la crise rénale et à l'inclusion
 - ✓ Bandelette urinaire et sédiment urinaire
 - ✓ ECBU
 - ✓ Protéinurie / mmol de créatininurie, en l'absence d'anurie
 - ✓ Electrophorèse des protides (albumine et gammaglobulines)
 - ✓ Transaminases
 - ✓ Pro-BNP ou BNP
- Bilan immunologique
- ✓ anticorps anti-nucléaires (AAN)
 - ✓ anticorps anti-centromère
 - ✓ anticorps anti-DNA natifs
 - ✓ anti-ECT (SSA, SSB, RNP, anti-SCL-70, anti-Jo1, anti-PM Scl, CCP)
 - ✓ anti-phospholipides
 - ✓ complément (C3, C4, CH50)
 - ✓ facteur rhumatoïde
 - ✓ cryoglobulinémie
- Recherche des anticorps anti-RNA polymérase III : prélèvement de 14 ml sur 2 tubes secs avec ou sans gélose (sérothèque)
- ✓ Les dosages seront effectués de manière centralisée, sur du sérum frais.

➤ Dosage plasmatique de l'Endothéline-1 : prélèvement de 5 ml sur un tube EDTA sans gélose (plasmathèque)

- ✓ Les dosages seront effectués de manière centralisée, sur du plasma congelé et réalisés à la fin de l'étude.

➤ Sérologies hépatites B, hépatite C et VIH

- ✓ Statut virologique à connaître en cas de recours à l'hémodialyse. A faire en cas de contrôle datant de plus d'un an avant l'inclusion.

➤ Test de grossesse

- ✓ Bêta-HCG sanguines

Un test de grossesse devra être réalisé avant la mise en route du traitement par Tracleer® chez les patientes en âge de procréer. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception fiable pendant le traitement et au minimum dans les 3 premiers mois qui suivent l'arrêt du traitement).

➤ Electrocardiogramme

➤ Echographie cardiaque

- ✓ Evaluation de la fraction de raccourcissement et de la fraction d'éjection du ventricule gauche
- ✓ Evaluation de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs)
- ✓ Mesure de la vitesse de fuite tricuspидienne
- ✓ Evaluation de la fonction diastolique du ventricule gauche
- ✓ Recherche d'un épanchement péricardique

➤ Capillaroscopie unguéale, si sclérodémie systémique non encore diagnostiquée

➤ Seront facultatifs

- ✓ La ponction biopsie rénale n'est pas exigée pour l'inclusion des patients dans l'étude. A chaque fois que cela sera possible, une ponction biopsie rénale sera

effectuée pour confirmation histologique du diagnostic et en particulier en cas de forme atypique comme les formes normotensives ou lorsqu'il existe un doute sur un autre type d'atteinte rénale liée à la sclérodermie. Elle sera effectuée par voie transpariétale ou par voie transjugulaire en cas de thrombopénie <50 000/mm³ et après un contrôle de l'hypertension artérielle.

- ✓ Echographie rénale sera réalisée dans le cadre du bilan étiologique différentiel ou dans le cadre d'un repérage pour la PBR
 - ✓ Fond d'œil en cas d'hypertension maligne
 - ✓ Scanner cérébral sans injection si troubles neurologiques centraux focaux
-
- Notification des traitements de la maladie et des traitements concomitants
 - Notification du moyen de contraception pour les femmes
 - Remise au patient par la pharmacie du carnet de suivi de l'observance n°1 (pour 1 mois)
 - Questionnaires SF36 et HAQ pour le patient

8.3 SUIVI AU COURS DE L'ETUDE

Les patients seront suivis pendant une période de 12 mois.

Une visite d'inclusion J0, puis une visite tous les 15 jours pendant un mois (J15, J28 (M1)) puis des consultations tous les 28 jours sont prévues pendant les six premiers mois (J56 (M2), J84 (M3), J112 (M4), J140 (M5) et J168 (M6)) puis tous les deux mois durant les 6 mois suivants jusqu'à la fin du suivi prévu pour l'étude (J228 (M8), J288 (M10) et J348 (M12)).

Un délai de 8 à 10 jours maximum est autorisé entre le diagnostic de la maladie et le début du traitement à l'étude.

Tous les 15 jours pendant le premier mois du traitement par bosentan, à J15 et J28 (M1) :

La visite J15 aura lieu 15 jours après la visite d'inclusion J0.

- Examen clinique, poids, pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, fréquence cardiaque

- Nombre d'ulcères digitaux

- Bilan biologique
 - ✓ Hémogramme (NFS et plaquettes)
 - ✓ Frottis sanguin : schizocytes et réticulocytes
 - ✓ LDH, bilirubine libre et haptoglobine
 - ✓ Ionogramme sanguin
 - ✓ Calcémie, phosphorémie
 - ✓ Urée, créatinine
 - ✓ Evaluation du débit de filtration glomérulaire par la formule de MDRD
 - ✓ Bandelette urinaire et sédiment urinaire
 - ✓ ECBU
 - ✓ Transaminases
 - ✓ Pro-BNP ou BNP, en cas de signe d'insuffisance cardiaque seulement

- Notification des traitements de la maladie et des traitements concomitants
- Notification du moyen de contraception pour les femmes
- Recueil des EI et des EIGs

A J 28 (M1) :

- Test de grossesse
 - ✓ Bêta-HCG sanguines

- Bilan biologique
 - ✓ Protéinurie /mmol de créatininurie, en l'absence d'anurie
 - ✓ Electrophorèse des protides (albumine et gammaglobulines)

- Dosage plasmatique de l'Endothéline-1 : prélèvement de 5 ml sur un tube EDTA sans gélose (plasmathèque)

- Remise au patient par la pharmacie du carnet de suivi de l'observance n°2 (pour 1 mois)

Tous les mois pendant les 6 mois suivants puis tous les 2 mois jusqu'à J348 (J56 (M2), J84 (M3), J112 (M4), J140 (M5), J168 (M6), M8 (J228), M10 (J288) et M12 (J248) :

- Examen clinique, poids, pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, fréquence

cardiaque

- Nombre d'ulcères digitaux

- Bilan biologique
 - ✓ Hémogramme (NFS et plaquettes)
 - ✓ Ionogramme sanguin
 - ✓ Calcémie, phosphorémie
 - ✓ Urée, créatinine
 - ✓ Estimation du débit de filtration glomérulaire par la formule de MDRD
 - ✓ Bandelette urinaire et sédiment urinaire
 - ✓ ECBU
 - ✓ Transaminases
 - ✓ Pro-BNP ou BNP, en cas de signe d'insuffisance cardiaque seulement

- Test de grossesse à M2, M3, M4, M5 et M6
 - ✓ Bêta-HCG sanguines

- Notification des traitements de la maladie et des traitements concomitants
- Notification du moyen de contraception pour les femmes
- Recueil des EI et des EIGs

- Tous les mois jusqu'à J140 (M5) (J28 (M1), J56 (M2), J84 (M3), J112 (M4), J140 (M5)) : remise au patient par la pharmacie du carnet de suivi de l'observance (n°2, n°3, n°4, n°5 et n°6)

A M6 (J168) et M12 (J348) :

- Examen clinique, avec score de Rodnan et ouverture buccale

- Bilan biologique
 - ✓ Protéinurie /mmol de créatininurie, en l'absence d'anurie
 - ✓ LDH, bilirubine libre et haptoglobine
 - ✓ Electroforèse des protides (albumine et gammaglobulines)

- Dosage plasmatique de l'Endothéline-1 : prélèvement de 5 ml sur un tube EDTA sans gélose
- Electrocardiogramme
- Questionnaires SF36 et HAQ pour le patient

A M12 (J348) : :

- Echographie cardiaque

Il n'y a pas de surcoût, ni d'examen supplémentaire requis spécifiquement pour la recherche. Les prélèvements biologiques sanguins et urinaires seront ceux réalisés dans le cadre d'une surveillance habituelle de la maladie.

Au cours du suivi, les effets secondaires imputables au bosentan seront rapportés (Cf. chapitre 8) :

- ✓ Nombre d'effets secondaires liés au traitement par bosentan
- ✓ Sévérité des effets secondaires, en utilisant les normes définies par l'OMS (grade 1 à 4) (Annexe II)

Les dates de chacune des visites sont imposées par le protocole, avec une marge de 0 à (- 4) jours autorisés pour les visites entre J0 et J168 (M6).

Une boîte de Tracleer correspond à 28 jours de traitement. Il n'y a donc pas de marge supplémentaire possible. Le patient devra se présenter entre 0 et 4 jours **avant** les visites J0, J28 (M1), J56 (M2), J84 (M3), J112 (M4), et J140 (M5). Une marge de **+/-7 jours à +/- 15 jours** est autorisé à partir de la visite M6 (J168) et pour les visites M8 (J228) M10 (J288) et M12 (J348) (ceci en cas d'impossibilité ou pour des raisons pratiques, indépendantes).

8.4 ADAPTATION POSOLOGIQUE DU TRACLEER®

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh).

-Le traitement par bosentan ne sera initié que si la pression artérielle systémique systolique est supérieure à 80 mmHg.

-Les aminotransférases hépatiques sériques (ASAT/ALAT) seront dosées avant le début du traitement puis tous les mois pendant toute la durée du traitement par Tracleer®. De plus, un dosage sérique des aminotransférases hépatiques doit être réalisé 2 semaines après toute augmentation de posologie.

-Recommandations en cas d'augmentation des taux sériques d'ALAT/ASAT :

- > 3 et ≤ 5 LSN : Confirmer l'anomalie par un autre bilan hépatique ; si l'augmentation est confirmée, réduire la posologie quotidienne à 62.5mgx2 ou arrêter le traitement. Recontrôler les aminotransférases au moins toutes les 2 semaines. Si les taux reviennent à leurs valeurs de base, la poursuite ou la réintroduction de Tracleer® pourront être envisagées.

- > 5 et ≤ 8 LSN : Confirmer l'anomalie par un autre bilan hépatique ; si l'augmentation est confirmée, arrêter le traitement et recontrôler les aminotransférases au moins toutes les 2 semaines. Si les taux de transaminases reviennent à leurs valeurs de base, la réintroduction de Tracleer® pourra être envisagée.

- > 8 LSN : Le traitement doit être arrêté et le Tracleer® ne doit pas être réintroduit.

En cas de signes cliniques évocateurs d'une atteinte hépatique : nausées, vomissements, fièvre, douleurs abdominales, ictère, asthénie, syndrome grippal (arthralgies, myalgies, fièvre) l'administration de Tracleer® doit être interrompue et le traitement ne doit pas être repris.

-Recommandations en cas d'événements indésirables non hépatiques imputés au Tracleer® : En cas d'effet(s) secondaire(s) autres, liés au Tracleer®, les investigateurs du centre coordonnateur de l'étude devront être contactés afin d'évaluer la nécessité d'une diminution de dose ou d'arrêt transitoire ou définitif du traitement de l'étude. La réintroduction du traitement devra également être soumise aux investigateurs du centre coordonnateur de l'étude.

8.5 LIEU DE REALISATION DES EXAMENS, DES PRELEVEMENTS ET DES DOSAGES

Examens standards : Les examens biologiques, immunologiques (en dehors des Ac anti-RNA polymérase III), morphologiques et histologiques seront réalisés dans centres investigateurs selon la procédure habituelle.

Les Anticorps anti-RNA polymérase III : ils seront recherchés dans l'unité INSERM U1016 du Pr Mouthon, Hôpital Cochin, rue Méchain, 75 679 Paris Cedex 14.

Un prélèvement de 14 ml sera réalisé au moment de l'inclusion. Ce prélèvement sera fait sur deux tubes secs de 7 ml et sera conservé à +4°C.

Pour les centres appartenant à l'AP-HP, les tubes seront acheminés le jour du prélèvement, à +4°C, via le centre de tri, vers le laboratoire centralisé U1016 à l'hôpital Cochin, où ils seront techniqués, aliquotés et congelés pour la constitution de la sérothèque.

Pour les centres hors AP-HP, le prélèvement sera rapidement centrifugé à 1400g à +4°C pendant 10 minutes puis aliquoté et conservé à -80°C sur le centre investigateur, avant l'envoi des aliquotes congelés vers le laboratoire centralisé U1016 à l'hôpital Cochin à Paris, en fin d'étude, par un transporteur spécialisé.

Le sérum prélevé à J0 pour la recherche des anticorps anti-RNA polymérase III sera stocké au sein du Centre National de Référence Maladies rares Groupe I « Maladies systémiques et maladies auto-immunes rares, en particulier les Vascularites nécrosantes et les Sclérodermies » de l'hôpital Cochin sous la responsabilité du Pr Loïc Guillevin. Le sérum restant, après la recherche des anticorps anti-RNA polymérase III, sera conservé dans la collection biologique du centre de référence qui a déjà fait l'objet d'une déclaration, pour des recherches ultérieures dans le domaine de la sclérodermie. Aucune analyse génétique ne sera effectuée sur ces prélèvements.

Dosage de l'Endothéline-1

Pour le dosage de l'endothéline-1, 5 ml seront prélevés sur un tube EDTA, sans gélose, immédiatement placé dans la glace, rapidement centrifugé puis congelé sous la forme d'aliquotes (au minimum 4 aliquotes de 0,5 ml de plasma par prélèvement) à -80°C dans les différents centres investigateurs. Les dosages seront effectués de manière centralisée par le Dr Soudan Benoît au Laboratoire d'endocrinologie au CHRU de Lille, rue Paul Nayrac, 59 037 Lille cedex, France. L'acheminement des aliquotes congelés des centres investigateurs vers le CHRU de Lille devra se faire après M1 pour les prélèvements de J0 et J28 (M1), puis après M6 (J168) et enfin après M12 (J348) en raison d'une conservation de 5 mois maximum à -80°C. Après une phase d'extraction, les concentrations plasmatiques de l'Endothéline-1 seront effectuées par une technique de radio-immunologie.

Les prélèvements effectués pour les dosages de l'endothéline-1 à J0, J28 (M1), J168 (M6) et J348 (M12) seront acheminés au laboratoire d'Endocrinologie, dans le Centre de biologie-Pathologie du CHRU de Lille où les dosages seront effectués. A la fin de l'étude, la totalité du plasma restant, au sein de l'hôpital investigateur ou au sein du laboratoire centralisé à Lille, sera détruit.

8.6 RELECTURE CENTRALISEE DES BIOPSIES

Pour les patients ayant bénéficié d'une biopsie rénale, les blocs devront être envoyés au Dr Laure-Hélène Noël à l'HEGP à Paris afin de réaliser une relecture centralisée des lames.

Cette relecture n'aura pas pour but de rectifier le diagnostic mais un but pronostic. En effet, l'importance des lésions rénales pourra être corrélée à la récupération rénale en fin d'étude.

Une recherche d'expression de l'endothéline-1 sera également réalisée sur les biopsies rénales.

L'envoi des biopsies à l'HEGP se fera de manière groupée en fin d'étude, après une centralisation à l'hôpital Cochin.

8.7 DESCRIPTION DES REGLES D'ARRET DEFINIF OU TEMPORAIRE

8.7.1. Fin d'essai

Les patients sortiront d'étude après 1 an de suivi.

8.7.2. Arrêts prématurés d'essai

Motifs et description

Les patients peuvent sortir de l'étude s'ils le décident, à tout moment et qu'elle qu'en soit la raison. La sortie d'essai peut aussi être motivée par l'investigateur et/ou le promoteur. Tous les cas de sortie d'étude doivent être documentés et l'investigateur doit en préciser la raison (ex : non présentation du patient aux visites après rappel, absence de coopération du patient, etc...).

Procédures

- ✓ Critères et modalités d'arrêt prématuré du traitement ou d'exclusion d'une personne de la recherche

L'arrêt prématuré du traitement ou l'exclusion d'une personne de la recherche devra être rapportée notamment aux raisons suivantes :

- Retrait du consentement
- Patients perdus de vue (analyse en intention de traitement)
- Survenue d'un Evènement Indésirable Grave
- Décision de l'investigateur

Une déclaration sera faite à l'investigateur coordonnateur.

8.7.3. Conséquences

Pour les sujets perdus de vue, le cahier d'observation doit être rempli jusqu'à la dernière visite effectuée. L'investigateur et ses collaborateurs s'efforceront de préciser les raisons de la non présentation du patient à la visite et son état de santé.

8.7.4. Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant

Les malades sortis d'étude pour perte de vue ne seront pas remplacés.

Les patients décédés avant la fin du suivi ou les patients sortis de l'essai pour effets secondaires graves ne seront pas remplacés (en intention de traiter).

Pour les patients ayant interrompus le traitement prématurément pour effets secondaires, les visites de suivi devront être effectués jusqu'à la visite M12 (J348).

9. CRITERES D'EVALUATION

9.1 EFFICACITE

9.1.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal sera l'évolution de la fonction rénale à 6 mois et 1 an du début de la crise rénale:

- ✓ Le Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) par la formule simplifiée du MDRD (4 facteurs)
- ✓ Survie rénale (absence de dialyse avec $DFGe > 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$) à 6 mois et 1 an.

9.1.2. Critères de jugement secondaire

- ✓ Nombre et sévérité des effets secondaires (classification de l'OMS, annexe II)
- ✓ Survie globale des patients à 1 an

9.1.3. Calendrier des évaluations

Les dosages d'endothéline-1 seront effectués lors d'une hospitalisation avant introduction du Tracleer®, puis à 1 mois, 6 mois et 12 mois.

9.2 TOLERANCE

La tolérance sera évaluée sur les paramètres cliniques et biologiques. Le nombre et la sévérité seront monitorés. La sévérité sera évaluée selon les normes définies par l'OMS (grade 1 à 4).

10. EVALUATION DE LA SECURITE

10.1 DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE

- **Evènement indésirable**

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

- **Effet indésirable d'un médicament expérimental**

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée

- **Evènement ou effet indésirable grave**

Tout évènement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

- **Effet indésirable inattendu d'un médicament expérimental**

Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit lorsque le médicament est autorisé, et dans la brochure pour l'investigateur lorsqu'il n'est pas autorisé.

- **Fait nouveau**

Toute nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du médicament expérimental, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications dans l'administration du médicament expérimental, dans la conduite de la recherche.

10.2 METHODES ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE

10.2.1 Comité de pilotage

Le comité de pilotage sera constitué des cliniciens initiateurs du projet (Dr Alice Bérezné, Pr Loïc Guillevin, Pr Luc Mouthon), du Dr Alexandre Karras et des représentants du promoteur et de l'URC Paris-Centre, nommés pour cette recherche.

Il définira l'organisation générale et le déroulement de la recherche et coordonnera les informations.

Il déterminera initialement la méthodologie et décidera en cours de recherche des conduites à tenir dans les cas imprévus, surveillera le déroulement de la recherche en particulier sur le plan de la tolérance et des évènements indésirables.

Les réunions s'effectueront en fonction des évènements, et au minimum tous les 3 mois. Il sera consulté à nouveau lors de l'analyse des données et de la publication des résultats de l'étude.

10.2.2 Comité de surveillance indépendant

Le comité de surveillance indépendant sera constitué de personnes extérieures à la recherche, dont nécessairement un spécialiste de la pathologie.. Il se réunira de façon régulière tout au long de l'essai (environ une fois tous les 6 mois), de sa propre initiative ou à la demande du Comité de pilotage de l'essai ou à la demande du promoteur, pour vérifier la conformité de l'essai aux bonnes pratiques cliniques et pour analyser les évènements indésirables graves survenant durant l'essai. Il pourra également être réuni, à la demande des coordonnateurs en cas de complication ou de manifestation inattendue qui pourrait donner lieu à modifier la conduite de l'essai, voire à décider son arrêt. Il a une fonction consultative lorsque le promoteur fait appel à lui sur des points médicaux, tels la tolérance et les évènements indésirables.

Il peut donner un avis dans les circonstances suivantes :

- avis sur un arrêt prématuré de l'essai pour toxicité ou parce que l'essai n'est plus réalisable
- avis sur des modifications profondes du protocole devenues nécessaires pour toxicité.

L'avis du Comité Indépendant de Surveillance est transmis au promoteur et au Conseil Scientifique. Toute modification profonde du protocole est soumise au Comité Indépendant de Surveillance par le Comité Scientifique de l'essai avant d'être soumise au promoteur puis au CPP.

10.3 PROCEDURES MISES EN PLACE EN VUE DE L'ENREGISTREMENT ET DE LA NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES

10.3.1 Evènements indésirables non graves :

Tout évènement indésirable - non grave suivant la définition précédente - observé lors de la recherche et dans ses suites devra être reporté dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet.

Un seul évènement doit être reporté par item. L'évènement peut correspondre à un symptôme, un diagnostic ou à un résultat d'examen complémentaire jugé significatif. Tous les éléments cliniques ou para-cliniques permettant de décrire au mieux l'évènement correspondant doivent être reportés.

10.3.2 Evènements indésirables graves (EIG) :

Les investigateurs doivent notifier **immédiatement** au promoteur AP-HP les évènements indésirables graves tels que définis dans la grille de classification des EIGs.

L'investigateur complète les formulaires d'évènements indésirables graves (du cahier d'observation de la recherche) et les envoie au DRCD par fax au 01 44 84 17 99 et ce, dans les 48 heures (après si possible un appel téléphonique immédiat au 01 44 84 17 23 en cas de décès ou d'une menace vitale).

L'investigateur doit également informer l'URC en charge de la recherche de la survenue de l'EIG, en faxant le formulaire au 01 58 41 11 83.

Pour chaque évènement indésirable grave, **l'investigateur devra émettre un avis sur le lien de causalité de l'évènement avec chaque médicament expérimental et les autres traitements éventuels.**

L'obtention d'informations relatives à la description et l'évaluation d'un évènement indésirable peuvent ne pas être possibles dans le temps imparti pour la déclaration initiale.

Aussi, l'évolution clinique ainsi que les résultats des éventuels bilans cliniques et des examens diagnostiques et/ou de laboratoire, ou toute autre information permettant une analyse adéquate du lien de causalité seront rapportés :

- soit sur la déclaration initiale d'EIG s'ils sont immédiatement disponibles,
- soit ultérieurement et le plus rapidement possible, en envoyant par fax une nouvelle déclaration d'EIG complétée (et en précisant qu'il s'agit d'un suivi d'EIG déclaré et le numéro de suivi).

Toutes les déclarations faites par les investigateurs devront identifier chaque sujet participant à la recherche par un numéro de code unique attribué à chacun d'entre eux.

En cas de décès notifié d'un sujet participant à la recherche, **l'investigateur communiquera au promoteur tous les renseignements complémentaires demandés** (compte-rendu d'hospitalisation, résultats d'autopsie...).

Tout fait nouveau survenu dans la recherche ou dans le contexte de la recherche, provenant de données de la littérature ou de recherches en cours, devra être notifié au promoteur.

- Déclaration des évènements indésirables graves aux Autorités de Santé

Elle sera assurée par le Pôle de Pharmacovigilance du DRCD, après évaluation de la gravité de l'évènement indésirable, du lien de causalité avec chaque médicament expérimental et les autres traitements éventuels ainsi que du caractère inattendu des effets indésirables.

Toutes les suspicions d'effet indésirable grave inattendu seront déclarées par le promoteur aux autorités compétentes dans les délais légaux.

Toute donnée de sécurité ou tout fait nouveau qui pourrait modifier significativement l'évaluation du rapport des bénéfices et des risques d'un médicament expérimental, ou de la recherche, ou qui pourrait conduire à envisager des modifications concernant l'administration du médicament ou la conduite de la recherche, sera transmise par le promoteur aux autorités compétentes, au Comité de Protection des Personnes et aux investigateurs de la recherche. Par exemple :

- a) toute augmentation cliniquement significative de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu ;
- b) des suspicions d'effet indésirable grave inattendu survenus chez des participants ayant terminé l'essai et qui sont notifiés par l'investigateur au promoteur, ainsi que des rapports de suivi éventuels ;
- c) tout fait nouveau concernant le déroulement de l'essai clinique ou le développement du médicament, lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants. A titre d'exemple :
- un événement indésirable grave susceptible d'être lié aux investigations et aux procédures de diagnostic de l'essai et qui pourrait modifier le déroulement de cet essai,
 - un risque significatif pour la population de l'essai comme par exemple un manque d'efficacité du médicament utilisé dans le traitement d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital,
 - des résultats significatifs de sécurité issus d'une étude menée chez l'animal récemment terminée (telle qu'une étude de carcinogénicité),
 - un arrêt anticipé ou une interruption temporaire pour des raisons de sécurité d'un essai conduit avec le même médicament dans un autre pays,
 - un effet indésirable grave inattendu lié à un médicament non expérimental nécessaire à la réalisation de l'essai (ex : « challenge agents », traitement de secours)
- d) tout effet indésirable grave inattendu transmis au promoteur par un autre promoteur d'un essai clinique mené dans un pays tiers portant sur le même médicament.

10.4 MODALITES ET DUREE DU SUIVI DES PERSONNES SUITE A LA SURVENUE D'EVENEMENTS INDESIRABLES

Tout patient présentant un évènement indésirable doit être suivi jusqu'à la résolution ou la stabilisation de celui-ci.

- Si l'évènement n'est pas grave, l'évolution en sera notée sur la page correspondante du cahier d'observation à la section prévue à cet effet.
- Si l'évènement est grave, un suivi d'EIG sera envoyé au DRCD.

10.5 RISQUES DE LA RECHERCHE

Les Evènements Indésirables Graves, connus à ce jour, du Tracleer® sont ceux notifiés dans la grille de classification des EIGs en annexe IX et sont ceux à notifier sans délai par l'investigateur au promoteur :

Troubles hépatobiliaires :

- Peu fréquent : élévations des transaminases avec hépatite et/ou ictère
- Rare : cirrhose hépatique, insuffisance hépatique.

Troubles du système immunitaire :

- Rare : anaphylaxie et/ou angio-oedème.

Troubles sanguins et du système lymphatique :

- Fréquent : anémies ou diminution de l'hémoglobine, nécessitant une transfusion sanguine

11. STATISTIQUES

11.1 NOMBRE PREVU DE PERSONNES A INCLURE DANS LA RECHERCHE

L'effectif global prévu pour l'étude est de 15 patients. Il n'existe pas de chiffre de prévalence et d'incidence de la sclérodermie systémique et de la crise rénale en France. Cependant, il existe des études épidémiologiques réalisées à l'échelle départementale et notamment le travail réalisé en Seine Saint-Denis (93) par le Dr Le Guern, selon la technique de capture-recapture, qui a permis d'évaluer la prévalence à 158 patients/million d'habitants (3). Son extrapolation à la population française permet d'évaluer la population des patients sclérodermiques à 6000 ou 8000 patients. La crise rénale est une complication rare de la sclérodermie puisqu'on évalue à 5% le pourcentage de patients sclérodermique (toutes formes confondues) qui feront une crise rénale sclérodermique au cours de leur évolution. Il nous paraît donc possible d'envisager un recrutement de 15 patients sur deux ans. Il ne devrait pas y avoir de perdus de vue sur une durée courte d'un an de suivi pour une pathologie aussi lourde, nécessitant un suivi régulier.

11.2 GESTION DES DONNEES STATISTIQUES

L'analyse statistique sera réalisée par les médecins investigateurs de l'étude, avec l'aide de méthodologistes, statisticiens et médecins experts en analyse et en informatique médicale à Cochin.

L'analyse du critère principal et des critères secondaires, sera effectuée en intention de traiter.

11.3 STRATEGIE D'ANALYSE DES DONNEES COLLECTEES

Stratégie d'analyse des données et méthodes d'analyses statistiques des caractéristiques des patients au diagnostic :

Ils seront exprimés en pourcentage pour les variables catégorielles et par la moyenne \pm déviation standard pour les variables continues. Les variables quantitatives seront comparées à l'aide du test t de Student, ou d'un test non-paramétrique si besoin. Les variables qualitatives seront comparées en utilisant un test du chi-2 de Pearson ou de Fisher, si nécessaire.

Stratégie d'analyse des données et méthodes d'analyses statistiques des critères de jugement primaire :

La fonction rénale évaluée par l'estimation de la filtration glomérulaire par la formule de MDRD simplifiée et la mesure du DFG sera comparé entre J15, J168 (M6) et M12 (J348).

-L'analyse de survie sera effectuée lorsque que tous les patients auront atteint 12 mois de suivi après le diagnostic.

-Les courbes de survie globale et de survie sans dialyse des patients seront construites en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les comparaisons de courbes de survie se feront par un test non paramétrique du log-rank. Les intervalles de confiance (IC) des taux de survie seront calculés au niveau 95%. Des ajustements seront effectués si nécessaires (régression logistique, modèle de Cox).

Stratégie d'analyse des données et méthodes d'analyses statistiques des critères de jugement secondaires :

Les analyses statistiques seront effectuées à l'aide du programme SAS Statistical Package, version 8.12 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

12. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité, les moniteurs, les assistants de recherche clinique, les auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais) prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données

collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors rendues anonymes.

13. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

La recherche sera encadrée selon les procédures opératoires standardisées du promoteur AP-HP, en conformité avec les bonnes pratiques Cliniques.

13.1 PROCEDURES DE MONITORING

La recherche est classé en niveau de risque C et le monitoring sera adapté en conséquence.

Les ARC représentants du promoteur effectueront des visites des centres investigateurs au rythme correspondant au schéma de suivi des patients dans le protocole, aux inclusions dans les différents centres et au niveau de risque qui a été attribué à la recherche.

- Visite d'ouverture de chaque centre : avant inclusion, pour une mise en place du protocole et prise de connaissance avec les différents intervenants de la recherche biomédicale.

Les centres, susceptibles d'inclure en priorité, seront ouverts avant le début des inclusions. Les autres centres seront ouverts au fur et à mesure de la recherche, après la première inclusion dans le centre.

Dans le contexte des protocoles portant sur les maladies rares, le promoteur autorise les centres à inclure les patients avant la visite d'ouverture, sous la condition d'une déclaration préalable de participation auprès du CPP et à l'AFSSaPS. La crise rénale survient chez 4% des patients sclérodermiques, il est donc important de s'assurer la participation d'un maximum de centres de compétence et de services de néphrologie pour optimiser le recrutement de cette étude. Si un patient éligible est pris en charge dans un centre ayant préalablement déclaré sa participation, celui-ci sera inclus et l'ouverture administrative sera faite en urgence.

- Lors des visites suivantes, les cahiers d'observation seront revus au fur et à mesure de l'état d'avancement de la recherche par les ARC. L'investigateur principal de chaque centre ainsi que les autres investigateurs qui incluent ou assurent le suivi des personnes participant à la recherche s'engagent à recevoir les ARC à intervalles réguliers.

Lors de ces visites sur site et en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques, les éléments suivants seront revus :

- Respect du protocole et des procédures définies pour la recherche,
 - Vérification des consentements éclairés des patients
 - Examen des documents source et confrontation avec les données reportées dans le cahier d'observation quant à l'exactitude, les données manquantes, la cohérence des données selon les règles édictées par les procédures du DRCD.
- Visite de fermeture : récupération des cahiers d'observation, bilan à la pharmacie, documents de la recherche biomédicale, archivage.

13.2 TRANSCRIPTION DES DONNÉES DANS LE CAHIER D'OBSERVATION

Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le cahier d'observation et une explication donnée par l'investigateur pour chaque donnée manquante.

Les données devront être transférées dans les cahiers d'observation au fur et à mesure qu'elles sont obtenues qu'il s'agisse de données cliniques ou para-cliniques. Les données devront être copiées de façon nette et lisible à l'encre noire dans ces cahiers (ceci afin de faciliter la duplication et la saisie informatique).

Les données erronées dépistées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées sur le cahier avec les initiales et la date par le membre de l'équipe de l'investigateur qui aura fait la correction.

L'anonymat des sujets sera assuré par un code alphanumérique et les initiales de la personne qui se prête à la recherche sur tous les documents nécessaires à la recherche, ou par effacement par les moyens appropriés des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

Les données informatisées sur un fichier seront déclarées à la CNIL selon la procédure adaptée au cas.

Les données seront recueillies dans des cahiers d'observation papier basé sur le recueil standard du Centre de Référence des sclérodermies systémiques de l'hôpital Cochin et adaptés spécifiquement pour cette étude (avec les questionnaires patient SF36 et HAQ).

Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par

exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité, les moniteurs, les assistants de recherche clinique, les auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais) prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

14. CONSIDERATIONS LEGALES ET ETHIQUES

Le promoteur est défini par la loi 2004-806 du 9 août 2004. Dans cette recherche, l'AP-HP est le promoteur et le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) en assure les missions réglementaires.

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche une copie de son **curriculum vitae personnel daté et signé** et comportant son numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins.

14.1 DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DE L'AFSSAPS

Pour pouvoir démarrer la recherche, l'AP-HP en tant que promoteur doit soumettre un dossier de demande d'autorisation auprès de l'autorité compétente l'Afssaps. L'autorité compétente, définie à l'article L. 1123-12, se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes.

14.2 DEMANDE D'AVIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES

En accord avec l'article L.1123-6 du Code de Santé Publique, le protocole de recherche doit être soumis par le promoteur à un Comité de Protection des Personnes L'avis de ce comité est notifié à l'autorité compétente par le promoteur avant le démarrage de la recherche.

13.3 MODIFICATIONS

Le DRCD doit être informé de tout projet de modification du protocole par l'investigateur coordonnateur.

Les modifications devront être qualifiées en substantielles ou non.

Une modification substantielle est une modification susceptible, d'une manière ou d'une autre, de modifier les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale (modification d'un critère d'inclusion, prolongation d'une durée d'inclusion, participation de nouveaux centres,...).

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du comité et une autorisation de l'autorité compétente. Dans ce cas, si cela est nécessaire, le comité s'assure qu'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien recueilli.

Par ailleurs, toute extension de la recherche (modification profonde du schéma thérapeutique ou des populations incluses, prolongation des traitements et ou des actes thérapeutiques non prévus initialement dans le protocole) devra être considérée comme une nouvelle recherche.

Si les 15 patients sont inclus avant la fin des deux ans initialement prévus, les investigateurs se laissent la possibilité d'inclure jusqu'à la fin de la période d'inclusion, à la hauteur de 5 patients supplémentaires. Le laboratoire ACTELION a donné son accord pour le financement du Tracleer® sur 5 patients supplémentaires soit 20 au total.

14.4 DECLARATION CNIL

La loi prévoit que la déclaration du fichier informatisé des données personnelles collectées pour la recherche doit être faite avant le début effectif de la recherche.

Une méthodologie de référence spécifique au traitement de données personnelles opérée dans le cadre des recherches biomédicales définies par la loi 2004-806 du 9 août 2004 car entrant dans le champ des articles L.1121-1 et suivants du Code de Santé Publique a été établie par la CNIL en janvier 2006.

Cette méthodologie permet une procédure de déclaration simplifiée lorsque la nature des données recueillies dans la recherche est compatible avec la liste prévue par la CNIL dans son document de référence.

Lorsque le protocole bénéficie d'un contrôle qualité des données par un ARC représentant le promoteur et qu'il entre dans le champ d'application de la procédure simplifiée CNIL, le DRCD en qualité de promoteur demandera au responsable du fichier informatique de s'engager par écrit sur le respect de la méthodologie de référence MR06001 simplifiée.

14.5 NOTE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE

Le consentement écrit doit être recueilli auprès de toute personne se prêtant à la recherche avant la réalisation de tout acte nécessité par la recherche biomédicale.

Les patients inclus seront informés oralement et à l'aide d'un formulaire d'information, document écrit du déroulement protocole, et devront signer le formulaire de consentement s'ils acceptent d'y participer.

Les patients peuvent avoir un délai de réflexion de 5 jours au maximum entre la date du diagnostic et l'inclusion dans l'étude. En effet, nous pensons que le bénéfice du Tracleer® sera maximal au début de l'évolution. Ce temps de réflexion assure un délai de mise en route du traitement entre 8 et 10 jours maximum, après la date du diagnostic de la maladie. Les patients conservent la possibilité de sortir à tout moment de l'étude sur simple demande de leur part ou de leur médecin traitant, investigateur.

Au total, 3 notes d'information et 3 formulaires de consentement différents seront utilisés au cours de l'étude :

- une note d'information et un formulaire de consentement pour la participation d'un adulte à une recherche biomédicale
- une note d'information et un formulaire de consentement pour la participation à une recherche biomédicale pour le représentant d'une personne hors d'état d'exprimer son consentement, destiné à la personne (personne de confiance, parent ou proche) représentant le patient jusqu'à ce que son état lui permette de confirmer ou non sa poursuite de l'essai. Ce formulaire devra être daté et signé par ce représentant juste avant l'inclusion du patient dans l'essai.
- une note d'information et un formulaire de consentement destiné au patient, lui permettant de confirmer ou non la poursuite de sa participation à l'essai, s'il a été inclus alors qu'il était hors d'état d'exprimer son consentement.

14.6 RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE

Le rapport final de la recherche sera écrit par le coordonnateur pour cette recherche. Ce rapport sera soumis à chacun des investigateurs pour avis. Une fois qu'un consensus aura été obtenu, la version finale devra être avalisée par la signature de chacun des investigateurs et adressée au promoteur dans les meilleurs délais après la fin effective de la recherche. Un rapport rédigé selon

le plan de référence de l'autorité compétente doit être transmis à l'autorité compétente ainsi qu'au CPP dans un délai de un an, après la fin de la recherche, s'entendant comme la dernière visite de suivi du dernier sujet inclus. Ce délai est rapporté à 90 jours en cas d'arrêt prématuré de la recherche.

15. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

Les documents d'une recherche entrant dans le cadre de la loi sur les recherches biomédicales doivent être archivés par toutes les parties pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche. (voir *BPC, chapitre 8 : documents essentiels*)

Cet archivage indexé comporte :

- Les copies de courrier d'autorisation de l'Afssaps et de l'avis obligatoire du CPP
- Les versions successives du protocole (identifiées par le n° de version et la date de version),
- Les courriers de correspondance avec le promoteur,
- Les consentements signés des sujets sous pli cacheté (dans le cas de sujets mineurs signés par les titulaires de l'autorité parentale) avec la liste ou registre d'inclusion en correspondance,
- Le cahier d'observation complété et validé de chaque sujet inclus,
- Toutes les annexes spécifiques à l'étude,
- Le rapport final de l'étude provenant de l'analyse statistique et du contrôle qualité de l'étude (double transmis au promoteur).
- Les certificats d'audit éventuels réalisés au cours de la recherche

La base de données ayant donné lieu à l'analyse statistique doit aussi faire l'objet d'archivage par le responsable de l'analyse (support papier ou informatique).

16. ASSURANCE ET ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE

15.1 ASSURANCE

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris est le promoteur de cette recherche. En accord avec la loi sur les recherches biomédicales, elle a pris une assurance auprès de la compagnie GERLING KONZERN pour toute la durée de la recherche, garantissant sa propre responsabilité civile ainsi

que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche) (Loi n°2004-806, Art L.1121-10 du CSP). L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur.

16.2 ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations de la loi et à mener la recherche selon les B.P.C., **en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki** en vigueur. Pour ce faire, un exemplaire de **l'engagement scientifique (document type DRCD)** daté et signé **par l'investigateur principal** de chaque service clinique d'un centre participant sera remis au représentant du promoteur.

17. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

L'AP-HP est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu'à la rédaction des résultats.

Les médecins investigateurs ayant inclus des patients feront ensuite partie des auteurs dans l'ordre croissant du nombre de patients effectivement inclus dans l'étude et selon le nombre d'auteurs autorisés par le journal sollicité. Le dernier auteur sera le directeur du centre de référence sclérodermie systémique.

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris doit être mentionnée comme étant le promoteur de la recherche biomédicale et comme soutien financier le cas échéant. Les termes « Assistance Publique-Hôpitaux de Paris » doivent apparaître dans l'adresse des auteurs. L'Unité de Recherche Clinique Paris-Centre sera mentionnée dans les remerciements.

18. ANNEXES

Annexe I : Références bibliographiques

Annexe II : Grade de toxicité selon l'OMS

Annexe III : Score de Rodnan

Annexe IV : Questionnaire patient de qualité de vie SF36

Annexe V : Questionnaire patient d'autonomie HAQ

Annexe VI : Formulaire de déclaration des EIGs

Annexe VII : Carte patient

Annexe VIII : Page 107 du référentiel Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0

Annexe IX : Grille de classification des EIGs

ANNEXE I : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Tamby MC, Chansaoud Y, Guillevin L, Mouthon L. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2003 May;2(3):152-7.
- [2] Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Feb;37(4):223-35.
- [3] Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Sep;43(9):1129-37.
- [4] Masi AT RG, Medsger TA, Altman R, D'Angelo W, Fries J, Leroy EC, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthr Rheum*. 1980;23:581-90.
- [5] LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2001 Jul;28(7):1573-6.
- [6] Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA, Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum*. 2000 Feb;43(2):444-51.
- [7] Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Mar;81(2):139-53.
- [8] Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA, Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994 Sep;37(9):1283-9.
- [9] Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940-4.
- [10] Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis*. 2003 Nov;62(11):1088-93.
- [11] Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec;52(12):3792-800.
- [12] Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, Medsger TA, McDonald RH, Jr., Steen VD, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1983 Nov;62(6):335-52.
- [13] Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2003 May;29(2):315-33.
- [14] Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezne A, Agard C, Mehrenberger M, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan;67(1):110-6.
- [15] Steen VD, Medsger TA, Jr., Osial TA, Jr., Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *The American journal of medicine*. 1984 May;76(5):779-86.
- [16] Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA, Jr. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1989 Sep;32(9):1128-34.
- [17] Molina JF, Anaya JM, Cabrera GE, Hoffman E, Espinoza LR. Systemic sclerosis sine scleroderma: an unusual presentation in scleroderma renal crisis. *J Rheumatol*. 1995 Mar;22(3):557-60.
- [18] Gonzalez EA, Schmulbach E, Bastani B. Scleroderma renal crisis with minimal skin involvement and no serologic evidence of systemic sclerosis. *Am J Kidney Dis*. 1994 Feb;23(2):317-9.

- [19] Fisher ER, Rodnan GP. Pathologic observations concerning the kidney in progressive systemic sclerosis. *A M A*. 1958 Jan;65(1):29-39.
- [20] Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA, Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med*. 1990 Sep 1;113(5):352-7.
- [21] Zawada ET, Jr., Clements PJ, Furst DA, Bloomer HA, Paulus HE, Maxwell MH. Clinical course of patients with scleroderma renal crisis treated with captopril. *Nephron*. 1981;27(2):74-8.
- [22] Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *Qjm*. 2007 Aug;100(8):485-94.
- [23] DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, Furst DE, Wong WK, Hurwitz EL, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum*. 2002 Nov;46(11):2983-9.
- [24] Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezne A, Agard C, Mehrenberger M, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study in 50 patients. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jun 8.
- [25] Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000 Nov;43(11):2437-44.
- [26] Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007 Mar;117(3):557-67.
- [27] Kahaleh MB. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 Nov;16(6):718-22.
- [28] Sgonc R, Gruschwitz MS, Dietrich H, Recheis H, Gershwin ME, Wick G. Endothelial cell apoptosis is a primary pathogenetic event underlying skin lesions in avian and human scleroderma. *J Clin Invest*. 1996 Aug 1;98(3):785-92.
- [29] Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG, D'Angelo S, Cuomo G, Fenu L, et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2003 Apr;32(5):285-95.
- [30] Vancheeswaran R, Azam A, Black C, Dashwood MR. Localization of endothelin-1 and its binding sites in scleroderma skin. *J Rheumatol*. 1994 Jul;21(7):1268-76.
- [31] Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum*. 2003 May;48(5):1190-9.
- [32] Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum*. 1991 Aug;34(8):978-83.
- [33] Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med*. 1995 Aug 10;333(6):356-63.
- [34] Hoher B, Schwarz A, Fagan KA, Thone-Reineke C, El-Hag K, Kusserow H, et al. Pulmonary fibrosis and chronic lung inflammation in ET-1 transgenic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2000 Jul;23(1):19-26.
- [35] Xu S, Denton CP, Holmes A, Dashwood MR, Abraham DJ, Black CM. Endothelins: effect on matrix biosynthesis and proliferation in normal and scleroderma fibroblasts. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;31 Suppl 1:S360-3.
- [36] Cannon PJ, Hassar M, Case DB, Casarella WJ, Sommers SC, LeRoy EC. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine (Baltimore)*. 1974 Jan;53(1):1-46.
- [37] Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Maxwell M, Danovitch G, Paulus HE. Abnormalities of renal physiology in systemic sclerosis. A prospective study with 10-year followup. *Arthritis Rheum*. 1994 Jan;37(1):67-74.
- [38] Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstetrics and gynecology*. 1999 Jul;94(1):15-20.

- [39] Steen VD, Medsger TA, Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 1998 Sep;41(9):1613-9.
- [40] Dussaule JC, Tharaux PL, Boffa JJ, Fakhouri F, Ardaillou R, Chatziantoniou C. Mechanisms mediating the renal profibrotic actions of vasoactive peptides in transgenic mice. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Nov;11 Suppl 16:S124-8.
- [41] Dussaule JC, Boffa JJ, Tharaux PL, Fakhouri F, Ardaillou R, Chatziantoniou C. Endothelin, renal diseases, and hypertension. *Advances in nephrology from the Necker Hospital.* 2000;30:281-303.
- [42] Kohan DE, Fiedorek FT, Jr. Endothelin synthesis by rat inner medullary collecting duct cells. *J Am Soc Nephrol.* 1991 Aug;2(2):150-5.
- [43] Kohan DE. Endothelin synthesis by rabbit renal tubule cells. *The American journal of physiology.* 1991 Aug;261(2 Pt 2):F221-6.
- [44] Kasinath BS, Fried TA, Davalath S, Marsden PA. Glomerular epithelial cells synthesize endothelin peptides. *The American journal of pathology.* 1992 Aug;141(2):279-83.
- [45] Ohuchi T, Yanagisawa M, Garipey CE. Renal tubular effects of endothelin-B receptor signaling: its role in cardiovascular homeostasis and extracellular volume regulation. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2000 Jul;9(4):435-9.
- [46] Karet FE, Kuc RE, Davenport AP. Novel ligands BQ123 and BQ3020 characterize endothelin receptor subtypes ETA and ETB in human kidney. *Kidney Int.* 1993 Jul;44(1):36-42.
- [47] Zeidel ML, Brady HR, Kone BC, Gullans SR, Brenner BM. Endothelin, a peptide inhibitor of Na(+)-K(+)-ATPase in intact renaltubular epithelial cells. *The American journal of physiology.* 1989 Dec;257(6 Pt 1):C1101-7.
- [48] Kurihara Y, Kurihara H, Suzuki H, Kodama T, Maemura K, Nagai R, et al. Elevated blood pressure and craniofacial abnormalities in mice deficient in endothelin-1. *Nature.* 1994 Apr 21;368(6473):703-10.
- [49] Floege J, Eng E, Young BA, Johnson RJ. Factors involved in the regulation of mesangial cell proliferation in vitro and in vivo. *Kidney international.* 1993 Jan;39:S47-54.
- [50] Badr KF, Murray JJ, Breyer MD, Takahashi K, Inagami T, Harris RC. Mesangial cell, glomerular and renal vascular responses to endothelin in the rat kidney. Elucidation of signal transduction pathways. *J Clin Invest.* 1989 Jan;83(1):336-42.
- [51] King AJ, Brenner BM, Anderson S. Endothelin: a potent renal and systemic vasoconstrictor peptide. *The American journal of physiology.* 1989 Jun;256(6 Pt 2):F1051-8.
- [52] Edwards RM, Trizna W, Ohlstein EH. Renal microvascular effects of endothelin. *The American journal of physiology.* 1990 Aug;259(2 Pt 2):F217-21.
- [53] Tomita K, Ujiie K, Nakanishi T, Tomura S, Matsuda O, Ando K, et al. Plasma endothelin levels in patients with acute renal failure. *N Engl J Med.* 1989 Oct 19;321(16):1127.
- [54] Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, Spokes K, Rosen S, Brezis M, et al. Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol.* 1992 Jul;3(1):58-65.
- [55] Bunchman TE, Brookshire CA. Cyclosporine-induced synthesis of endothelin by cultured human endothelial cells. *J Clin Invest.* 1991 Jul;88(1):310-4.
- [56] Hocher B, Thone-Reineke C, Bauer C, Raschack M, Neumayer HH. The paracrine endothelin system: pathophysiology and implications in clinical medicine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997 Mar;35(3):175-89.
- [57] Orisio S, Benigni A, Bruzzi I, Corna D, Perico N, Zoja C, et al. Renal endothelin gene expression is increased in remnant kidney and correlates with disease progression. *Kidney Int.* 1993 Feb;43(2):354-8.

- [58] Gellai M, Jugus M, Fletcher T, Nambi P, Ohlstein EH, Elliott JD, et al. Nonpeptide endothelin receptor antagonists. V: Prevention and reversal of acute renal failure in the rat by SB 209670. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995 Oct;275(1):200-6.
- [59] Fogo A, Hellings SE, Inagami T, Kon V. Endothelin receptor antagonism is protective in *in vivo* acute cyclosporine toxicity. *Kidney Int*. 1992 Sep;42(3):770-4.
- [60] Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlon V. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *Bosentan Hypertension Investigators*. *N Engl J Med*. 1998 Mar 19;338(12):784-90.
- [61] Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Apr;17(4):943-55.
- [62] Goddard J, Johnston NR, Hand MF, Cumming AD, Rabelink TJ, Rankin AJ, et al. Endothelin-A receptor antagonism reduces blood pressure and increases renal blood flow in hypertensive patients with chronic renal failure: a comparison of selective and combined endothelin receptor blockade. *Circulation*. 2004 Mar 9;109(9):1186-93.
- [63] Mehrenberger M TL, Fakhouri F, Patey-Mariaud de Serre N, Guillevin L, Mouthon L. Expression of endothelin-1 in scleroderma renal crisis. *Rev Med Interne*. 2007;28(Supplement 1):S41.
- [64] Kobayashi H, Nishimaki T, Kaise S, Suzuki T, Watanabe K, Kasukawa R. Immunohistological study endothelin-1 and endothelin-A and B receptors in two patients with scleroderma renal crisis. *Clin Rheumatol*. 1999;18(5):425-7.
- [65] Liefeldt L, van Giersbergen PL, Dingemans J, Rudolph B, Walde T, Budde K, et al. Treatment of secondary pulmonary hypertension with bosentan and its pharmacokinetic monitoring in ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2004 May;43(5):923-6.
- [66] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):896-903.
- [67] Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001 Oct 6;358(9288):1119-23.
- [68] Launay D, Humbert M, Hachulla E. [Pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis]. *Presse Med*. 2006 Dec;35(12 Pt 2):1929-37.
- [69] Williams MH, Das C, Handler CE, Akram MR, Davar J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart*. 2006 Jul;92(7):926-32.
- [70] Guillevin L GA, Peter HH, Pope J, Morganti A, Denton C. Long-term effects of bosentan on quality of life (QoL), survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease (PAH-CTD). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(Suppl II):392.
- [71] Denton CP, Gabrielli A, Peter HH, Morganti A, Pope J, Guillevin L. Long-term Effects of Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension Related to Connective Tissue Disease (PAH-CTD): The TRUST Study Results. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):S740:A1862.
- [72] Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1336-40.
- [73] Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec;50(12):3985-93.
- [74] Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoepfer MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007 May 15.

- [75] Mathew TH, Johnson DW, Jones GR. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: revised recommendations. *The Medical journal of Australia*. 2007 Oct 15;187(8):459-63.
- [76] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- [77] Perrier D, Gibaldi M. General derivation of the equation for time to reach a certain fraction of steady state. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1982 Apr;71(4):474-5.

ANNEXE II : CLASSIFICATION DE L'OMS, GRADE DE TOXICITE

BLOOD / BONE MARROW

Toxicity	0	1	2	3	4
BL WBCWBC	> 4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	< 1,0
BL BLY BLY	WNL	75,0 - normal	50,0 - 74,9	25,0 - 49,9	< 25,0
BL HGB Hgb	WNL	10,0 - normal	8,0 - 10,0	8,5 - 7,9	< 6,5
BL GRA Granulocyte (i.e. neut. + bands)	> 2,0	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
BL LYM Lymphocytes	> 2,0	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
BL HEM Hemorrhage (clinical)	none	mild, non transfusion	gross, 1 - 2 units transfusion per episode	gross, 3 - 4 units transfusion per episode	massive, > 4 units transfusion per episode

CARDIAC

Toxicity	0	1	2	3	4
CDFUN Function	none	asymptomatic, decline of resting ejection fraction by less than 20 % of baseline value	asymptomatic, decline of resting ejection fraction by more than 20 % of baseline value	mild CHF, responsive	severe or refractory CHF

GASTROINTESTINAL

Toxicity	0	1	2	3	4
GI DRY Mouth dryness	none	mild	moderate	severe	life threatening
GI NAU Nausea	none	mild	moderate	severe	life threatening
GI STO Stomatitis / oral	none	painless ulcers, erythema, or mild soreness	painfull erythema edema, or ulcers but can eat	painfull erythema edema, or ulcers and cannot eat	mucosa necrosis and/or requires arenteral or enteral support
GI VOM Vomiting	none	1 episode in 24 hrs	2 - 5 episodes in 24 hrs	6 - 10 episodes in 24 hrs	> 10 episodes in 24 hrs or requiring parenteral support

GENITO-URINARY

Toxicity	0	1	2	3	4
GU BLA Bladder changes	none	light epithelial atrophy or minor telangiectasia	generalized telangiectasia	severe generalized telangiectasia (often reduction in bladder with petechiae or reduction in bladder capacity (< 15 ml))	necrosis or contracted bladder (capacity < 100 ml) or fibrosis / fistulae
GU CRE Creatinine	WNL	< 1,5 N	1,5 - 3,0 N	2,9 - 6,0 N	> 6,0 N
GU DSU Dysuria	none	dysuria non requiring treatment	dysuria requiring treatment	---	---
GUFRE Frequency	none	frequency of urination or nocturia twice pretreatment habit	frequency of urination or nocturia < hourly	frequency an urgency and nocturia ² hourly	---
GU HEM Hematuria	neg.	micro only	gross, no clots	gross + clots	requiring transfusion
GU PRO Proteinuria	no change	1 + or < 0,3 g% or < 3 g/l	2 - 3 + or 0,3 - 1,0 g% or 3 - 10 g/l	4 + or > 1 g% or > 10 g/l	nephrotic syndrome

HEPATIC

Toxicity	0	1	2	3	4
HP ALK Alk Phos or 5'nucleotidase	WNL	*2,5 N	2,6 - 5,0 N	5,1 - 20,0 N	> 20,0 N
HP ALT Transaminase SGPT (ALT)	WNL	*2,5 N	2,6 - 5,0 N	5,1 - 20,0 N	> 20,0 N
HP AST Transaminase SGOT (ALI)	WNL	*2,5 N	2,6 - 5,0 N	5,1 - 20,0 N	> 20,0 N
HP BIL Bilirubin	WNL	---	< 1,5 N	1,5 - 3,0 N	> 3,0 N
HP CLI Liver (clinical)	no change	---	---	precoma	hepatic coma
HP LDH LDH	WNL	*2,5 N	2,6 - 5,0 N	5,1 - 20,0 N	> 20,0 N

INFECTION

Toxicity	0	1	2	3	4
	none	mild	moderate	severe	life threatening

ANNEXE III : SCORE DE RODNAN

0	Uninvolved
1	Mild thickening
2	Moderate thickening
3	Severe thickening

<input type="checkbox"/>		Face	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Upper arm	Upper arm	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Abdomen	Anterior chest	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Forearm	Forearm	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Hand	Hand	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Fingers	Fingers	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Thigh	Thigh	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Leg	Leg	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Foot	Foot	<input type="checkbox"/>

ANNEXE IV : QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE SF-36

Questionnaire de santé SF36

Date |__|_| |__|_| |__|_|

Comment répondre :

Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

Etude ScS REINBO

Page 1/2

Visite : ____

Date de la visite : ____ / ____ / ____

Code d'identification du patient : ____ / ____ / ____

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est : (entourez la réponse de votre choix)

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ? (entourez la réponse de votre choix)

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
À peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)) (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	1	2
b. avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	1	2
c. avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude	1	2

6. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances (entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ? (entourez la réponse de votre choix)

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

8. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ? (entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

10. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ? (entourez la réponse de votre choix)

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5

Visite : ___

Date de la visite : ___ / ___ / ___

Code d'identification du patient : ___ / ___ / ___

3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours.

Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.

(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter les courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par l'escalier	1	2	3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

9. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces

4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :

(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	En permanence Jamais	Très souvent	Souvent	Quelque fois	Rarement
a. vous vous êtes senti(e) dynamique?	1 6	2	3	4	5
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se)?	1 6	2	3	4	5
c. vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral?	1 6	2	3	4	5
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e)?	1 6	2	3	4	5
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	1 6	2	3	4	5

ANNEXE V : QUESTIONNAIRE D'AUTONOMIE HAQ

HAQ VERSION JUILLET
2009

Questionnaire à remplir

Etude ScS REINBO

Visite : ____

Page 1/2

Date de la visite : ____ / ____ / ____

Code d'identification du patient : ____ / ____ / ____

Aujourd'hui, êtes vous capable :

(entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Sans aucune difficulté	Avec une légère difficulté	Avec une grande difficulté	Incapable
• de vous habiller tout(e) seul(e) y compris de lacer vos chaussures et d'attacher vos boutons ?	0	1	2	3
• de vous laver la tête tout(e) seule	0	1	2	3
• de vous lever d'une chaise de 40 cm ?	0	1	2	3
• de vous coucher et de vous lever tout(e) seul(e) de votre lit ?	0	1	2	3
• de couper vous-même votre viande ?	0	1	2	3
• de porter à vos lèvres une tasse ou un verre rempli à ras bord	0	1	2	3
• d'ouvrir une «brique» de lait en carton ?	0	1	2	3
• de marcher dehors en terrain plat ?	0	1	2	3
• de monter cinq marches ?	0	1	2	3
• de vous laver et de vous essuyer de la tête aux pieds	0	1	2	3
• de prendre un bain dans une baignoire	0	1	2	3
• de vous asseoir et de vous relever du siège des WC	0	1	2	3
• d'attraper juste au dessus de votre tête un poids de 2.5 kg et de le mettre plus bas ?	0	1	2	3
• de vous pencher pour attraper vos affaires sur le sol	0	1	2	3
• d'ouvrir les portes de votre voiture	0	1	2	3
• d'ouvrir des pots qui ont déjà été ouverts	0	1	2	3
• d'ouvrir ou de fermer des robinets	0	1	2	3
• de vous promener et de faire des courses	0	1	2	3
• de rentrer et de sortir d'une voiture	0	1	2	3
• de passer l'aspirateur ou de jardiner ?	0	1	2	3

Cotation: les capacités sont cotées comme suit :

Sans aucune difficulté 0

Avec une légère difficulté 1

Avec une grande difficulté 2

Incapable: 3

En l'absence de réponse à un item, cet item n'est pas comptabilisé.

L'index de validité est la somme des scores obtenus pour chaque item, divisée par le nombre d'items auxquels a répondu le patient

Cochez chacun des appareils dont vous vous servez régulièrement :



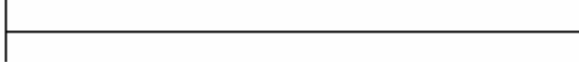



- Canne (domaine 4)
- Déambulateur (domaine 4)
- Siège pour s'asseoir dans le bain (domaine 5)
- Barre de soutien pour rentrer dans la baignoire (domaine 5)
- Ouvre-bouteille (domaine 7)
- Béquilles (domaine 4)
- Fauteuil roulant (domaine 4)
- Aide à l'habillage (passe-boutons, chausse-pieds,...) (domaine 1)
- Ustensiles spéciaux (domaine 3,5,6,7)
- Prolongateur pour attraper les objets (domaine 6)
- Prolongateur pour la salle de bain (domaine 5)
- Surélévateur de WC (domaine 5)
- Chaise sur mesure (domaine 2)
- Autre (préciser)

Cochez chacun des items pour lesquels vous avez habituellement besoin de l'aide d'une autre personne :

- Hygiène (domaine 5)
- Pour attraper (domaine 6)
- Pour prendre et ouvrir les choses (domaine 7)
- Pour vous promener et faire vos courses (domaine 8)

Quelle a été l'intensité de la gêne causée par votre maladie pour les activités de vie quotidienne au cours de la semaine passée?

(Faites un trait sur la ligne pour indiquer, sur une échelle de 0 à 100, l'intensité de la douleur.)

1. Au cours de la semaine dernière, combien votre syndrome de Raynaud a-t-il gêné vos activités? 
2. Au cours de la semaine dernière, dans quelle mesure les ulcérations de vos doigts ont-elles gêné vos activités? 
3. Au cours de la semaine dernière, dans quelle mesure vos troubles gastro-intestinaux ont-ils gêné votre activité? 
4. Au cours de la semaine dernière, combien vos problèmes pulmonaires ont-ils interféré avec votre activité? 
5. Au cours de la semaine dernière, jusqu'à quel point tous les problèmes en rapport avec votre sclérodémie ont-ils interféré avec l'ensemble de vos activités? 
6. Au cours de la semaine dernière, sur une échelle de 0 à 100, quelle a été l'intensité de votre douleur? 

ANNEXE VI : FORMULAIRE DE DECLARATION DES EIGs

**FORMULAIRE DE DECLARATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE
GRAVE (EIG) SURVENANT AU COURS D'UNE RECHERCHE
BIOMEDICALE PORTANT SUR UN MEDICAMENT OU PRODUIT
ASSIMILE**

ASSISTANCE  HÔPITAUX
PUBLIQUE DE PARIS



PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR : NE PAS REMPLIR

____ - ____ - DRCD - ____ - ____

**Cette fiche doit être retournée dûment complétée (2 pages) au DRCD par fax : +33 (0)1 44 84 17 99
A l'attention de Myriem CARRIER ou Julie TEQUI-LÉBRAS**

Date de notification :

____ | ____ | ____ |
jj mm aaaa

Code de la Recherche : P081217

N°EudraCT : 2010-021452-26
suivi |__|

Déclaration initiale Suivi d'EIG déclaré N° du

Titre de la Recherche Biomédicale : « Crise rénale sclérodermique : amélioration du pronostic par adjonction de Bosentan au traitement de référence de la maladie (ScS REINBO) »

1) Nom et adresse du centre : _____

Centre n°: |__| |__| Investigateur (Qualité - Nom - Prénom) : _____

2) Identification du patient :

Nom : |__| |__| Prénom : |__| |__|
Patient n°: |__| |__| |__| |__|
Sexe : Masculin Féminin
Date de naissance : |__| |__| |__| |__| |__| |__|
Age : |__| |__| ans
Poids : |__| |__| |__| |__| kg
Taille : |__| |__| |__| |__| cm
Date d'inclusion : |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__|

3) Événement indésirable grave :

Décès
Mise en jeu du pronostic vital
Nécessite ou prolonge l'hospitalisation :
Du |__| |__| |__| |__| |__| |__| au |__| |__| |__| |__| |__| |__| en cours
Incapacité ou invalidité
Anomalie congénitale
Autre(s) critère(s) médicalement significatif(s) (préciser) :

Antécédents (allergie, insuffisance rénale ...) : _____

4) Description complète de l'événement indésirable (diagnostic retenu, localisation anatomique, critères permettant de considérer l'événement comme grave) :

Intensité : Légère Modérée Sévère

Date de survenue : |__| |__| |__| |__| |__| |__| et heure de survenue : |__| |__| |__| |__|
jj mm aaaa hh min

au(x) médicament(s) concomitant(s) : le(s)quel(s) : _____ à la progression de la maladie
 aux procédures de la recherche biomédicale autre : _____
 Date : |_|_| |_|_| |_|_| Tampon du service : _____ Nom de l'Investigateur: _____
 Signature : _____

Nom et fonction du Notificateur: _____ Téléphone _____ Signature :

PARTIE RESERVEE AU PROMOTEUR : NE PAS REMPLIR

Numéro d'identification de l'événement : EV I I I I

Date de réception par le promoteur : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Date de ce rapport : |_|_| |_|_| |_|_|_|_| initial suivi n° |_|_|

Selon le promoteur, l'événement indésirable semble plutôt lié :

- au(x) médicament(s) de la recherche : le(s)quel(s) : _____ à une maladie intercurrente
 au(x) médicament(s) concomitant(s) : le(s)quel(s) : _____ à la progression de la maladie
 aux procédures de la recherche biomédicale
 autre : _____

Si selon le promoteur, l'événement semble plutôt lié au médicament :

- L'événement indésirable grave est attendu L'événement indésirable grave est inattendu

Commentaires du promoteur :

Nom et qualité du représentant du promoteur :

Signature :

ANNEXE VII : CARTE PATIENT

RECTO :

Merci de garder cette carte en permanence avec vous.

Cette carte est à présenter à tout médecin en dehors de visites prévues au protocole

Nom : Prénom :

Je participe à l'étude clinique : ScS REINBO

« Crise rénale sclérodermique : Amélioration du pronostic par adjonction de Bostentan au traitement de référence de la maladie »

Dont le promoteur est l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris

Je reçois du Tracleer® débuté à la date du __/__/____ jusqu'au __/__/____

Sous le code d'identification patient : __ __ __

Donner cette carte patient à la première visite en la complétant


VERSO :

CARTE PATIENT

Merci de garder cette carte en permanence avec vous

Je suis suivi(e) par le Dr.....

A l'Hôpital



Annexe VIII : Page 107 du référentiel Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0

Investigations					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Activated partial thromboplastin time prolonged Definition: An abnormal laboratory test result in which the partial thromboplastin time is found to be greater than the control value. As a possible indicator of coagulopathy, a prolonged partial thromboplastin time (PTT) may occur in a variety of diseases and disorders, both primary and related to treatment.	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 2.5 x ULN	>2.5 x ULN; hemorrhage	-	-
Alanine aminotransferase increased Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the level of alanine aminotransferase (ALT or SGPT) in the blood specimen.	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	-
Alkaline phosphatase increased Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the level of alkaline phosphatase in a blood specimen.	>ULN - 2.5 x ULN	>2.5 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	-
Aspartate aminotransferase increased Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the level of aspartate aminotransferase (AST or SGOT) in a blood specimen.	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	-
Blood antidiuretic hormone abnormal Definition: A finding based on laboratory test results that indicate abnormal levels of antidiuretic hormone in the blood specimen.	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Hospitalization indicated	-	-
Blood bilirubin increased Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an abnormally high level of bilirubin in the blood. Excess bilirubin is associated with jaundice.	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 - 10.0 x ULN	>10.0 x ULN	-
Blood corticotrophin decreased	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Hospitalization indicated	-	-

CTCAE 4.03 - June 14, 2010 : Investigations

107

Annexe IX : Grille de classification des EIGs

Grille de Classification des Evénements Indésirables pour une Recherche Biomédicale portant sur un médicament ou un produit assimilé				
Risque de la Recherche : <u> L_C_U </u>		Comité de Surveillance Indépendant : Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		
Grille d'EIG pour la Recherche Biomédicale (Art. R. 1123-54 du Code de la Santé publique)				
* CRISE RENALE SCLERODERMIQUE : AMELIORATION DU PRONOSTIC PAR ADJONCTION DE BOSENTAN AU TRAITEMENT DE REFERENCE DE LA MALADIE *				
P081217- SoS REINBO				
NE PAS NOTIFIER PAR FAX au promoteur (pas de remplissage du formulaire de déclaration d'EIG) mais à reporter sur les pages événements indésirables du CRF		A NOTIFIER SANS DELAI par l'investigateur au promoteur (envoi du formulaire de déclaration d'EIG par fax au 01 44 84 17 99) et à reporter sur les pages événements indésirables du CRF		
Evénements autres	Effets Indésirables Non Graves attendus <small>Connus pour être liés : au(x) médicament(s) expérimental (aux) ou aux procédures de la recherche.</small>	Effets Indésirables Graves attendus <small>Connus pour être liés : au(x) médicament(s) expérimental (aux) ou aux procédures de la recherche.</small>	Effets Indésirables Graves inattendus	
<p>1. EVENEMENTS POUVANT ETRE GRAVES mais non liés aux médicaments(s) expérimental(aux) ou aux procédures de la recherche :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hospitalisations programmées pour le suivi de la maladie -Tout ce qui est en rapport avec l'évolution naturelle et habituelle de la pathologie -Hospitalisation pour une pathologie connue avant l'inclusion et non aggravée depuis l'inclusion dans l'étude <p>2. EFFETS INDESIRABLES EVENTUELLEMENT GRAVES MAIS BIEN CONNUS, TRÈS FRÉQUENTS ET BIEN MAÎTRISÉS DONT LA DÉCLARATION N'APPORTERAIT RIEN À LA SÉCURITÉ DES PATIENTS (exemple: aplasie médullaire lors des chimiothérapies...): à ne pas notifier sauf si aggravation (exemple: infection concomitante l'aplasie médullaire...)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Effets indésirables classés « très fréquents » dans le RCP des traitements utilisés dans le cadre du traitement de la sclérodémie -Effets indésirables classés « très fréquents » dans le RCP des traitements utilisés dans le traitement d'une pathologie chronique pré-existante à l'inclusion 	<p>Description : (cf. RCP du bosentan)</p> <p>Troubles gastro-intestinaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nausées - vomissements - douleurs abdominales - diarrhées <p>Troubles hépatobiliaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - élévations des transaminases (grade 1 et 2). <p>Troubles cutanés et des tissus sous-cutané :</p> <ul style="list-style-type: none"> - réactions d'hypersensibilité incluant dermatite, prurit et rash <p>Troubles du système immunitaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - anaphylaxie et/ou angio-œdème <p>Troubles sanguins et du système lymphatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - anémies ou diminution de l'hémoglobine - thrombocytopénie. 	<p>Description : (cf. RCP du bosentan)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation pour une poussée ou une rechute de la maladie <p>Troubles hépatobiliaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - élévations des transaminases (grade 3 et 4 selon le CTCAE v4.0) avec hépatite et/ou ictère - cirrhose hépatique, insuffisance hépatique. <p>Troubles du système immunitaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - anaphylaxie et/ou angio-œdème. <p>Troubles sanguins et du système lymphatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - anémies ou diminution de l'hémoglobine, nécessitant une transfusion sanguine 	<p>Cette colonne se remplira au fur et à mesure des notifications par les investigateurs.</p>	
<p>*Critères de gravité: 1- Décès, 2- Mise en jeu du pronostic vital, 3- Nécessité ou prolonge l'hospitalisation, 4- Séquelles durables, 5- Anomalie ou malformation congénitale, 6- Événement jugé grave par l'investigateur (raison à préciser). ATTENTION : toute découverte d'une GROSSESSE au cours d'une recherche biomédicale doit être immédiatement déclarée au promoteur et fera l'objet d'un suivi jusqu'à l'accouchement.</p>				
Nom, prénom et signature de l'investigateur coordonnateur : Dr Alice BEREZNE	Nom, prénom et signature du responsable de l'URC : Pr Jean-Marie TRELUYER	Nom, prénom et signature du référent projet : Myriem CARRIER	Nom, prénom et signature du responsable pharmacovigilance:	Nom, prénom et signature du coordonnateur médical:

V1.0 du 23/08/2010