

RESUME

Titre complet	Etude multi-centrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles pour évaluer l'efficacité de la toxine botulinique A dans le phénomène de Raynaud secondaire à une sclérodémie systémique chez l'adulte
Acronyme / Référence	BRASS
Investigateur coordonnateur	<i>Dr Patricia SENET, département de Dermatologie, Hôpital Tenon</i>
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	<p>Dans les sclérodémies systémiques (SSc), le phénomène de Raynaud (PR) touche 95% des patients. Les crises sont sévères, douloureuses et affectent la qualité de vie des patients. Des symptômes ischémiques graves tels que la survenue d'ulcères digitaux sont fréquents. Traiter les patients avec un PR associé à une SSc représente un défi. Il a été démontré que les inhibiteurs calciques oraux, médicaments les plus prescrits, ont une faible efficacité sur la réduction de la sévérité et la fréquence des crises de PR. Par ailleurs, il y a très peu de preuves d'efficacité sur le PR des antagonistes des récepteurs alpha-1-adrenergique, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des inhibiteurs de la phosphodiesterase ou des antagonistes du récepteur de l'endotheline-1.</p> <p>L'iloprost, analogue des prostacyclines, administré par perfusions intraveineuses, est considéré comme une thérapie de seconde ligne après les inhibiteurs calciques oraux mais son administration impose une hospitalisation de 5 jours afin de pouvoir augmenter la posologie de façon progressive en surveillant la pression artérielle humérale. Les effets secondaires sont presque constants : maux de tête, bouffées de chaleur, malaises et hypotension. Entre 2004 et 2015, 145 patients au total ayant reçu des injections de toxine botulique-A (BTX-A) pour traiter le PR ont été publiés dans des cas cliniques, des études rétrospectives ou ouvertes. Depuis 2016 une seule étude randomisée et contrôlée incluant 40 patients a été publiée. Cette étude était peu puissante, n'avait pas été conçue pour évaluer des critères cliniques et n'a traité les patients que sur une seule main. Dans les cas publiés de patients traités par BTX-A, il a été observé dans les 3 à 6 mois suivant les injections, une diminution de la douleur dans 75 à 100% des cas, une diminution de la sévérité et de la fréquence des crises et une augmentation du taux de cicatrisation complète des ulcères digitaux avec des effets secondaires minimes. La complication la plus fréquente était une faiblesse musculaire temporaire de la main, liée à la dose injectée. Lorsque la dose par main était ≤ 50 U, la</p>

	<p>fréquence de cet effet secondaire était de 0 à 9%.</p> <p>L'étude BRASS est le premier essai clinique multicentrique randomisé à double insu conçu pour évaluer si l'injection de BTX-A dans les deux mains lors d'une unique séance améliore le PR secondaire à SSC mieux qu'un placebo à 1, 3 et 6 mois après le traitement.</p>
<p>Objectif et critère d'évaluation principal</p>	<p><u>Objectif principal:</u></p> <p>Déterminer si l'injection de toxine botulique A dans chaque main lors d'une seule séance en HDJ est plus efficace qu'un placebo pour diminuer la fréquence des crises de PR associé à la SSC</p> <p><u>Critère de jugement primaire :</u></p> <p>Comparer entre deux groupes la variation absolue du nombre de crises de PR par semaine entre la base et la quatrième semaine après le traitement. Une crise est définie comme un épisode paroxystique de pâleur ou de cyanose au froid (avec ou sans douleur, picotements ou engourdissements). Les patients noteront quotidiennement le nombre et la durée des crises de PR ainsi que la sévérité du PR, du jour J-14 au jour J0 (+/-4 jours) et du jour J14 au jour J28 (+/-4 jours)</p>
<p>Objectifs et critères d'évaluation secondaires</p>	<p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Déterminer la durée d'efficacité d'un schéma d'injections de toxine botulique A dans chaque main lors d'une unique séance sur la fréquence des crises de PR associé à la SSC. 2) Déterminer si un schéma d'injections de toxine botulique A dans chaque main lors d'une unique séance est plus efficace qu'un placebo pour <ul style="list-style-type: none"> - améliorer la guérison des ulcères digitaux - diminuer l'intensité de la douleur durant les crises - améliorer l'évaluation globale du PR par le patient - améliorer la qualité de vie du patient - améliorer la fonction de la main 3) Evaluer la tolérance du traitement <p><u>Critères de jugement secondaires :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Comparaison entre les 2 groupes de la variation

	<p>absolue du nombre de crises de PR par semaine entre la base et les semaines 12 et 24. Les patients noteront quotidiennement le nombre et la durée des crises de PR ainsi que la sévérité du PR, sur une période de 14 jours \pm4jours avant chaque visite de suivi aux semaines 12 et 24.</p> <p>2. Comparaison entre les 2 groupes aux semaines 4, 12 et 24 de suivi après le traitement:</p> <ul style="list-style-type: none"> - du taux de cicatrisation complète des ulcères digitaux - du nombre de nouveaux ulcères digitaux - de la modification du score de douleur du PR. La douleur associée à chaque crise est auto-évaluée quotidiennement sur une échelle de 10 points et la moyenne calculée sur les 14 jours \pm4jours avant chaque visite de suivi. - de la modification du score de Raynaud (RCS). Ce score est une auto-évaluation quotidienne de l'activité du PR via une échelle de 1 à 10 et la moyenne calculée sur les 14 jours \pm4jours avant chaque visite de suivi. Le RCS inclue la fréquence quotidienne cumulée, la durée, la sévérité et l'impact des crises de PR. - de la modification de la qualité de vie entre la base et les semaines 4, 12 et 24. La qualité de vie est évaluée grâce à l'auto- questionnaire HAQ. - de la modification de la fonction de la main entre la base et les semaines 4, 12 et 24. La fonction de la main est mesurée par le score Quick-Dash (handicap du bras, de l'épaule et de la main) et l'échelle de fonction de la main de Cochin. <p>3. la fréquence et la gravité des effets indésirables liés au traitement</p>
Schéma expérimental	Etude Multicentrique, en Double Aveugle, Randomisée, Contrôlée (traitement versus Placebo), en Groupes Parallèles, de phase III
Population concernée	Patients adultes présentant un phénomène de Raynaud associé à une sclérodémie systémique et présentant plus de 5 crises par semaine
Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1) Age \geq 18 ans 2) Diagnostic de sclérodémie systémique selon les critères de l'EULAR/ACR 2013 ou de Leroy et

	<p>Metsger</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) Phénomène de Raynaud touchant les 2 mains, défini par l'apparition d'une pâleur et/ou cyanose paroxystique lors de l'exposition au froid 4) Fréquence des crises de Raynaud \geq 5 par semaine lors des périodes froides 5) Doses stables d'inhibiteurs de phosphodiesterase (sildenafil, tadalafil or vardenafil), de bosentan, ou d'inhibiteurs calciques, définies par l'absence de modification de posologie depuis 1 mois 6) Capacité à se rendre aux visites prévues pour l'étude 7) Capacité à remplir l'agenda quotidien pour l'étude 8) Capacité à donner un consentement libre et éclairé 9) Affiliation à un régime de Sécurité Sociale
Critères de non inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1) Antécédent de myasthénie ou de syndrome d'Eaton-Lambert 2) Antécédents de myosite inflammatoire depuis moins de 2 ans ou maladie pré existante de neurone moteur ou bien neuropathie des membres supérieurs. 3) Allergie connue à la toxine botulinique ou à la lidocaïne en crème, à l'albumine ou bien au gaz inhalé oxyde nitreux/oxygène. 4) Infection évolutive d'une des mains 5) Femme enceinte ou allaitante 6) Patientes en âge de procréer sans méthode contraceptive efficace 7) Antécédents de chirurgie vasculaire du membre supérieur ou de sympathectomie chirurgicale du membre supérieur ou tout antécédent de traitement par toxine botulique au niveau des mains ou bien planification de recevoir un traitement par la toxine botulique dans les 6 mois. 8) Troubles cognitifs 9) Iloprost prévu dans le mois suivant l'administration du traitement de l'étude ou réalisé dans les 3 mois précédant l'inclusion
Traitement(s) à l'essai	<p>BOTOX® 100 U, AMM 22/08/2000</p> <p>En une seule séance, injections de toxine botulique A dans chaque main, diluée dans 2mL de sérum physiologique pour un dosage final de 50U (1mL) par main.</p> <p>Les injections seront effectuées en 4 points d'injection au niveau du pli palmaire distal, au niveau des faisceaux neuro-vasculaires, 2h après d'anesthésie topique par lidocaïne crème sous occlusion, associée ou non à du protoxyde d'azote inhalé au moment des injections.</p>

Traitement de référence / comparateur	En une seule séance, injections de 2mL (1mL par main) de sérum physiologique, dans chaque main. Les injections seront effectuées en 4 points d'injection au niveau du pli palmaire distal, au niveau des faisceaux neuro-vasculaires, 2h après d'anesthésie topique par lidocaïne crème sous occlusion, associée ou non à du protoxyde d'azote inhalé au moment des injections.
Autres actes ou procédures ajoutés par la recherche	Les injections aussi bien du traitement (BOTOX®) que du placebo (sérum physiologique) seront réalisées 2h après analgésie topique par lidocaïne crème appliquée au niveau du pli palmaire distal sous occlusion, associée ou non à du protoxyde d'azote inhalé au moment des injections.
Bénéfices attendus pour les participants et pour la société	La participation à cette étude est non rémunérée et se fait sur la base d'un volontariat Si son efficacité était avérée, cela pourrait donner lieu à un traitement alternatif simple peu invasif et peu douloureux, reposant sur des injections sous cutanées réalisées en une seule séance d'1/2 heure. Le BOTOX® induit un faible taux de complications et d'effets indésirables et a un cout 10 fois plus faible que l'iloprost.
Risques et contraintes ajoutés par la recherche	C
Déroulement pratique	La recherche se déroulera sur 4 visites après la visite d'inclusion Visite de sélection / inclusion La première visite de sélection, ou visite d'inclusion sera faite par un des investigateurs du centre, qui sera aussi impliqué dans les visites de suivi du patient. Les étapes de cette visite sont les suivantes: 1/ confirmation de l'éligibilité du patient 2/ information du patient sur l'étude et recueil du consentement écrit Lors de la visite de traitement : Réalisée en une journée d'hospitalisation (entre le 1er octobre et le 31 janvier) Un examen clinique sera réalisé Dans votre chambre, une infirmière ou le médecin appliquera de la crème EMLA® 2 à 3 heures avant les injections

	<p>L'investigateur recueillera les questionnaires des deux dernières semaines et remplira avec le patient le HAQ et le « hand function scale » (échelle de la main) et le quick-DASH</p> <p>Les injections sont faites sur 4 sites de la main</p> <p>En fin de visite, une carte patient sera remise ainsi que de nouveaux questionnaires au patient</p> <p>Les visites de suivi</p> <p>Elles auront lieu à 4, 12 et 24 semaines dans le cabinet du médecin et se dérouleront comme suit :</p> <p>Un examen clinique sera réalisé</p> <p>L'investigateur recueillera les questionnaires des deux dernières semaines et en remplira deux nouveaux avec le patient</p>
Nombre de sujets sélectionnés	90
Nombre de centres	18 centres dont 16 inclueurs
Calendrier de la recherche	<p>Période d'inclusion : Durant 2 années consécutives (A; A+1; A+2) 2 périodes d'inclusion qui s'étendront du 1^{er} octobre de l'année A (puis A+1) au 31 janvier de A+1 (puis A+2), impliquant que le traitement et la plupart du suivi se feront pendant les mois les plus froids en France.</p> <p>Il y aura donc 2 périodes d'inclusion de 4 mois chacune, pendant 2 saisons automne/hiver consécutives.</p> <p>Durée de participation (traitement + suivi) : 28 semaines +/- 5 semaines</p> <p>Durée totale : 30 mois</p>
Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois	0.7
Analyse statistique	<p>L'analyse primaire en intention de traiter sur le critère principal sera réalisée par un test non paramétrique de Mann-Whitney. Cette méthode a été choisie car la variable est non Gaussienne.</p> <p>Les critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le changement absolu du nombre de crises de PR par semaines entre la base et les semaines 12 et 24 - Le changement du score de douleur de Raynaud - Le changement de qualité de vie de la base aux semaines 4, 12 et 24 - Le changement de la fonction de la main de la base aux semaines 4, 12 et 24. La fonction de la main est mesurée par Quick-Dash

	<p>(incapacité du bras, de l'épaule et de la main) et l'échelle de fonction de la main de Cochin.</p> <p>seront analysés en utilisant un test-t ou Mann-Whitney selon leur distribution statistique gaussienne ou non.</p> <p>Le nombre de nouveaux ulcères digitaux sera comparé soit par le test Mann-Whitney, soit par le test de permutation exacte selon la distribution de la variable.</p> <p>Le pourcentage d'ulcères digitaux avec guérison complète sera analysé par des méthodes d'équations d'estimation généralisées (GEE) pour tenir compte de la non-indépendance des ulcères chez le même patient.</p>
Source de financement	<i>Ministère de la Santé, PHRC NAT 2017</i>
Comité de Surveillance Indépendant prévu	<i>Non</i>