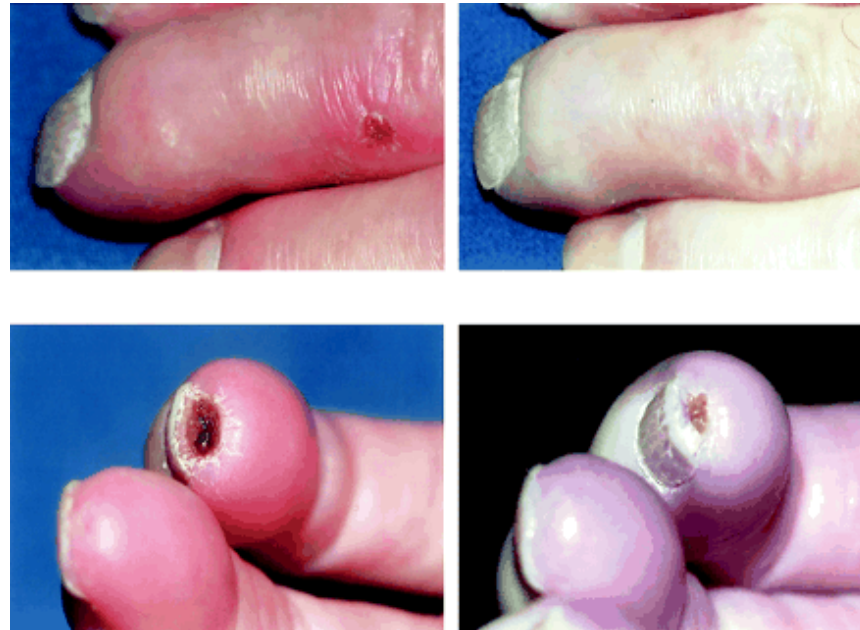


Evaluation de l'efficacité du Sildenafil sur la durée de guérison des ulcères digitaux ischémiques associés à la sclérodermie

Etude SEDUCE

(Sildenafil Effect on Digital Ulcers in scleroderma)

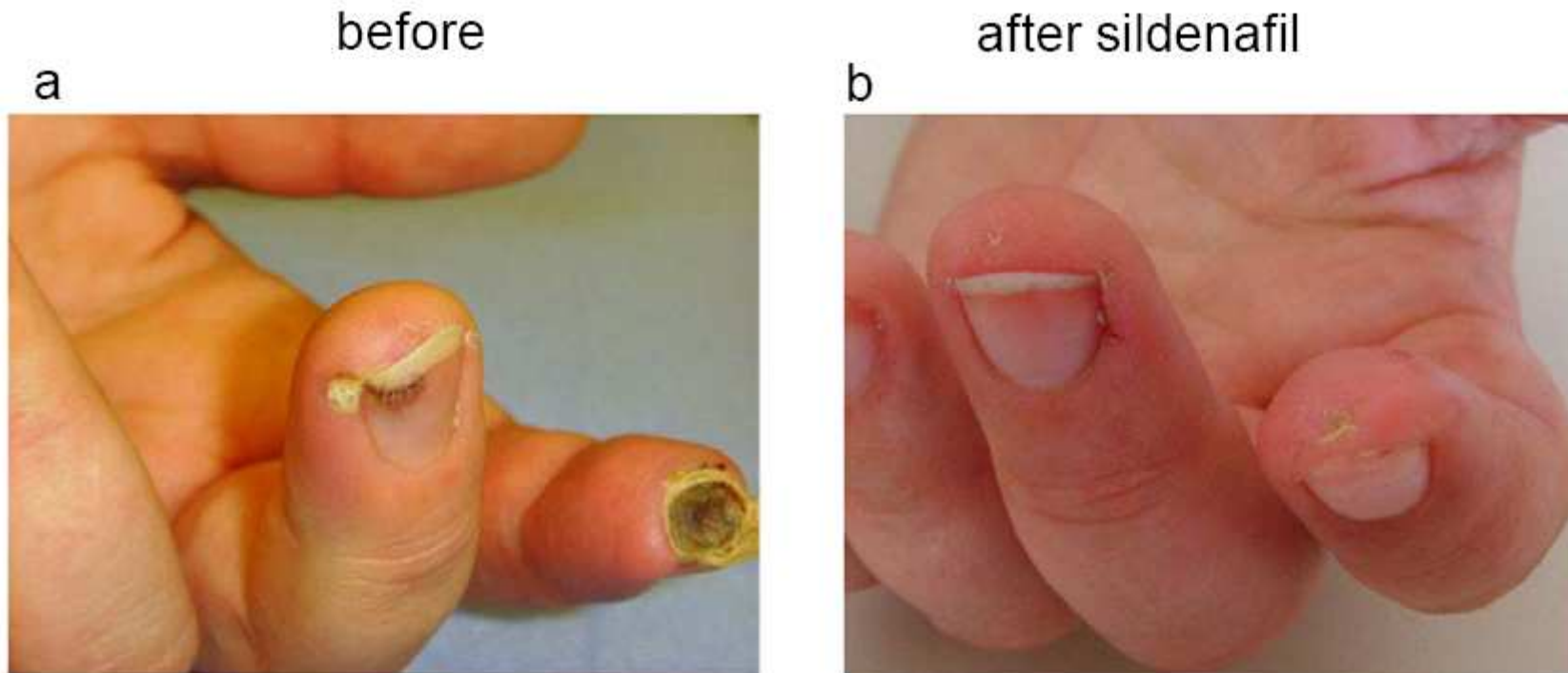
Traitement par voie générale



→ Cicatrisation des ulcères digitaux chez 2 des 6 patients avec CTD à la fin de la phase sildénafil, 0 dans le groupe placebo

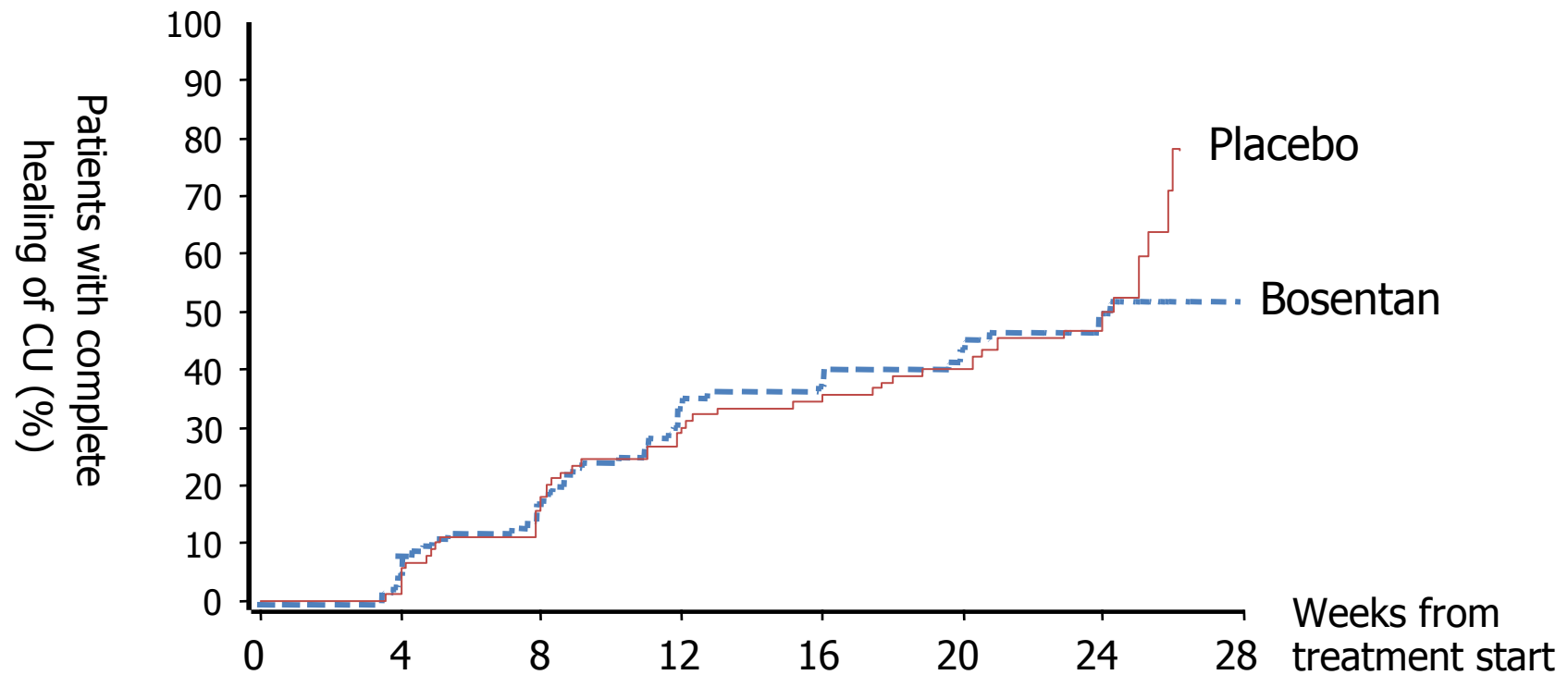
Traitement par voie générale

➤ à l'inclusion dans l'étude 49 ulcères digitaux évolutifs et seulement 17 en fin de protocole ($p < 0,001$) (nombre moyen d'ulcères digitaux par patient en début d'étude = 3,1 versus 1,1/patient en fin d'étude); 9 patients ont développé 12 nouveaux ulcères au cours de l'étude



➤ réponse habituellement rapide observée dès les 3 premiers mois de traitement sans différence en terme de bénéfice selon le type diffus ou limité de la ScS

Traitement par voie générale



Equipe SEDUCE

Promoteur, Affaires réglementaires, Tolérance - Direction de la Recherche Clinique (DRC), CHRU de Lille

- Pr Christian Libersa
- Pr Eric Hachulla: Coordinateur de l'étude

CRO: Clinical & Data Management, Analyse statistique - Orgamétrie, Roubaix

- Pierre Clerson (MD): Manager
- Nancy Hoffer: Responsable de projet
- Olivier D'hondt: Assureur Qualité

Traitement à l'étude - étiquetage et livraison - LC²

Objectif principal

- Délai de cicatrisation complète* de **chaque** ulcère digital (UD) ischémique chez les patients sclérodermiques traités par sildenafil 20 mg 3 fois par jour pendant 12 semaines versus placebo.

* *Cicatrisation complète = ré-épidermisation.*

Objectifs secondaires

- Evaluation du délai de cicatrisation des UD_s ischémiques (≥2 mm à l'entrée dans l'étude et évoluant depuis plus d'un mois et moins de trois mois) chez les patients atteints de sclérodermie et traités par sildénafil 20 mg 3 fois par jour versus placebo pendant 12 semaines.
- Evaluation de la modification du nombre d'UD_s ischémiques entre la baseline et la semaine 12.
- Evaluation de la proportion de patients avec une cicatrisation complète de tous les UD_s qui étaient présents à la baseline après 12 semaines de traitement.
- Evaluation de la proportion de patients avec cicatrisation complète de tous les UD_s (ulcères présents à la baseline et nouveaux ulcères apparus en cours d'étude) après 12 semaines de traitement.

Objectifs secondaires

- Evaluation de la proportion de patients ne développant aucun nouvel UD après 28 jours de traitement avec le traitement jusqu'à la semaine 12.
- Evaluation de l'évolution de la douleur et de la fonction de la main entre la baseline et la semaine 12.
- Evaluation de la proportion de patients avec un UD qui se complique au cours des 12 semaines de traitement.
- Evaluation de l'évolution de la sévérité du syndrome de Raynaud entre la baseline et la semaine 12.

Méthodologie

- Etude multicentrique (France), prospective, longitudinale, randomisée, comparative, double aveugle, 2 bras parallèles, versus placebo.
- 120 patients seront randomisés (60 par bras) afin d'assurer l'inclusion de 108 sujets présentant au moins 160 ulcères digitaux évaluables.
- Les patient sortis d'essai après la randomisation ne seront pas remplacés.

Biologie

- A chaque visite:
 - test de grossesse urinaire réalisé sur site (pour les femmes en âge de procréer).
 - prélèvements biologiques réalisés dans un laboratoire local au choix du patient:
 - *Hématologie,*
 - *Fonction hépatique,*
 - *Fonction rénale,*
 - *Ionogramme.*

Traitement

- Groupe 1: citrate de sildenafil (Revatio™)

OU

- Groupe 2: placebo

- 20 mg 3/jour, voie orale, pendant 12 semaines

- 1 comprimé à chaque repas

Critères d'inclusion

1. Male or female patient ≥ 18 years of age.
2. Patient with systemic sclerosis (ScS) according to the classification criteria of American College of Rheumatology or of LeRoy and Medsger.
3. ScS patient with at least one ongoing ischaemic hand digital ulcer at baseline (see below the eligibility conditions of a digital ulcer).
4. Woman of childbearing potential must have a negative pretreatment pregnancy test and use a reliable method of contraception during study treatment and for at least 3 months after study treatment termination.
5. Patient must have provided written informed consent prior to enrolment.
6. Patient agrees to come to the follow up visits inside the protocol specified range.
7. Patient must master the French language.
8. Patient must be able to understand their requirements of participating in the protocol.
9. Patient must be insured.

Critères de sélection des ulcères digitaux

Les Ulcères Digitaux (UD) doivent

- se situer en aval de l'articulation interphalangienne proximale,
- être à la surface du doigt (ulcères péri-unguéaux inclus),
- être d'origine ischémique selon le jugement du clinicien,
- ne pas survenir en regard d'une calcification ou d'un relief osseux.

Critères d'exclusion

1. Patient with PAH requiring PDE5 inhibitors or prostacyclin.
2. Patient with a history of stroke, myocardial infarction or life threatening arrhythmia within the last 6 months.
3. Patient who had severe cardiac failure (NYHA IV) or unstable angina within the last 6 months.
4. Patient with known hereditary degenerative retinal disorders (such as retinitis pigmentosa) or history on non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) or untreated proliferative diabetic retinopathy.
5. Patient with known uncontrolled diabetes mellitus.
6. ~~Patient with known severe interstitial lung disease or severe lung obstructive disease (TLC<70% or FEV1<70% on last available pulmonary function tests).~~
1. Patient with known severe hepatic impairment (Child-Pugh class C).
8. Patient with known impairment of renal function (serum creatinine > 2.5 ULN).

Critères d'exclusion

9. Patient with severe malabsorption or any severe organ failure (e.g., lung, kidney) or any life-threatening condition.
10. Patient who has had surgical sympathectomy performed in the previous 12 months.
11. Patient with a history of upper extremity deep vein thrombosis or lymphedema within the previous 3 months.
12. Patient participating in a clinical trial or having participated in a clinical trial within the previous 3 months.
13. Patient having received a treatment with sildenafil for digital ulcers or pulmonary arterial hypertension within 3 months prior to inclusion.
14. Patient having received a treatment with parenteral prostanoids (prostaglandin E, epoprostenol, treprostinil sodium or other prostacyclin analogs) within 3 months prior to inclusion.

Critères d'exclusion

15. Patient having received a treatment with inhaled or oral prostanoids one month prior to inclusion.
16. Patient with previous intolerance or allergy to PDE5 inhibitors or a history of multiple clinically significant allergies.
17. Pregnant or lactating female.
18. Patient with uncontrolled tachy- or bradyarrhythmias, or placement of pacemaker or implantable defibrillator within 60 days prior to randomization.
19. Patient with hemodynamic instability or systolic arterial pressure less than 90 mmHg and/or symptomatic orthostatic hypotension.
20. Patient receiving all forms of prostacyclin or nitrates or nitric oxide donors in any form including Nicorandil.

Critères d'exclusion

21. Patient receiving potent inhibitors of CYP3A4 such as ketoconazole, itraconazole, ritonavir.
22. Patient with any condition that prevents compliance with the protocol or adhering to therapy.
23. Patient who has donated blood during the previous month or intends to donate blood or blood products during the study or for one month following completion of the study.
24. Patient under guardianship, curatorship or private freedoms.
25. Patient presenting with an anatomic malformation of penis (such as an angulation, sclerosis of erectile tissue or Lapeyronie's disease).
26. Patient presenting with a disease which predisposes to priapism (such as sickle-cell disease, myeloma or leukemia).
27. Patient presenting with at least one digital ulcer meeting the exclusion criteria:
 - *Digital ulcer due to conditions other than scleroderma*
 - *Non ischaemic digital ulcer*
 - *Infected digital ulcer requiring systemic antibiotherapy*
 - *Digital ulcer requiring urgent surgery*

Traitements concomitants

AUTORISES

- Vasodilatateurs d'action rapide (prostacycline, NO inhalé) lors des tests de vasodilatation au cours d'un cathétérisme cardiaque droit.
- Warfarine, digoxine, inhibiteurs calciques et diurétiques.
- **Bosentan en cours à l'inclusion sous conditions:**
 - Le traitement doit être administré en prévention des UD_s ou dans la prise en charge d'une HTAP
 - La posologie à l'inclusion doit être stable depuis au moins 1 mois et doit rester stable au cours des 12 semaines de l'étude.

NON AUTORISES

- Tout type de prostacyclines.
- Tout type de nitrates ou de donneurs de NO.
- Les inhibiteurs puissants du cytochrome P3A4 tels que le ritonavir, le cétoconazole, l'itraconazole.
- Les α -bloquants.
- Le nitroprussiate de sodium (chez les patients présentant des désordres hémorragiques ou un ulcère gastro-duodéal actif).

Visites de l'étude

- Visite 1 / J0
 - Screening
 - Sélection
 - Randomisation
- Visite 2 / J28 (± 7)
- Visite 3 / J56 (± 7)
- Visite 4 / J84 (± 7)
 - Fin d'étude

Please fill in the "Ischaemic Digital Ulcer Form" and describe each ongoing digital ulcer (for DU beyond the proximal interphalangeal joint, on finger surface, of ischaemic origin and not over subcutaneous calcifications or bone relief). **Fill-in a line per ulcer.**

DU appeared after V1 will be considered as new ulcers. Please note the characteristics of these new ulcers in the column relative to the visit you notice them.

Do not fill any line for non ischaemic digital ulcers (UD regarding calcinosis or on bone relief) or for digital ulcers this side of proximal interphalangeal joint.

		LOCALISATION				CHARACTERISTICS							
		Hand	Finger	Phalanx	Face	V1	V2		V3		V4		
						Largest diameter (mm)	Largest diameter (mm)	Complications	Largest diameter (mm)	Complications	Largest diameter (mm)	Complications	
DU # 1	Date of onset ... / ... / ...	<input type="checkbox"/> Right <input type="checkbox"/> Left	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> P2 <input type="checkbox"/> P3	<input type="checkbox"/> Palmar <input type="checkbox"/> Lateral <input type="checkbox"/> Dorsal	_ _	_ _ Note 0 if healed	<input type="checkbox"/> Osteitis <input type="checkbox"/> Cutaneous infection <input type="checkbox"/> Gangrene	_ _ Note 0 if healed	<input type="checkbox"/> Osteitis <input type="checkbox"/> Cutaneous infection <input type="checkbox"/> Gangrene	_ _ Note 0 if healed	<input type="checkbox"/> Osteitis <input type="checkbox"/> Cutaneous infection <input type="checkbox"/> Gangrene	
DU # 2	Date of onset ... / ... / ...	<input type="checkbox"/> Right <input type="checkbox"/> Left	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> P2 <input type="checkbox"/> P3	<input type="checkbox"/> Palmar <input type="checkbox"/> Lateral <input type="checkbox"/> Dorsal	_ _	_ _ Note 0 if healed	<input type="checkbox"/> Osteitis <input type="checkbox"/> Cutaneous infection <input type="checkbox"/> Gangrene	_ _ Note 0 if healed	<input type="checkbox"/> Osteitis <input type="checkbox"/> Cutaneous infection <input type="checkbox"/> Gangrene	_ _ Note 0 if healed	<input type="checkbox"/> Osteitis <input type="checkbox"/> Cutaneous infection <input type="checkbox"/> Gangrene	
DU # 3	Date of onset ... / ... / ...	<input type="checkbox"/> Right <input type="checkbox"/> Left	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> P2 <input type="checkbox"/> P3	<input type="checkbox"/> Palmar <input type="checkbox"/> Lateral <input type="checkbox"/> Dorsal	_ _	_ _ Note 0 if healed	<input type="checkbox"/> Osteitis <input type="checkbox"/> Cutaneous infection <input type="checkbox"/> Gangrene	_ _ Note 0 if healed	<input type="checkbox"/> Osteitis <input type="checkbox"/> Cutaneous infection <input type="checkbox"/> Gangrene	_ _ Note 0 if healed	<input type="checkbox"/> Osteitis <input type="checkbox"/> Cutaneous infection <input type="checkbox"/> Gangrene	
DU # 4	Date of onset ... / ... / ...	<input type="checkbox"/> Right <input type="checkbox"/> Left	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> P2 <input type="checkbox"/> P3	<input type="checkbox"/> Palmar <input type="checkbox"/> Lateral <input type="checkbox"/> Dorsal	_ _	_ _ Note 0 if healed	<input type="checkbox"/> Osteitis <input type="checkbox"/> Cutaneous infection <input type="checkbox"/> Gangrene	_ _ Note 0 if healed	<input type="checkbox"/> Osteitis <input type="checkbox"/> Cutaneous infection <input type="checkbox"/> Gangrene	_ _ Note 0 if healed	<input type="checkbox"/> Osteitis <input type="checkbox"/> Cutaneous infection <input type="checkbox"/> Gangrene	

Centre	Investigateurs Principaux
LILLE	Eric HACHULLA, Pierre-Yves HATRON Service de médecine interne, hôpital Claude Huriez, rue Michel Polonovski, CHRU de Lille
GRENOBLE	Patrick CARPENTIER Adresse professionnelle : Clinique de médecine vasculaire, CHU de Grenoble, 38 043 Grenoble Cedex
AMIENS	Catherine LOK Service de dermatologie, CHU d'Amiens, 80 000 Amiens Cedex
ROUEN	Isabelle MARIE, Hervé LEVESQUE Service de médecine interne, CHRU de Rouen, 76031 Rouen Cedex
ST LOUIS	Dominique FARGE BANCEL Service de Médecine interne et pathologie vasculaire, Avenue Claude Vellefaux, hôpital Saint Louis, 75 010 Paris
ST ANTOINE	Jean CABANE Adresse professionnelle : Service de médecine interne, 184 rue du fbg St Antoine, hôpital St Antoine, 75 571 Paris Cedex 12
COCHIN	Loïc GUILLEVIN Service de médecine interne, 27 rue du fbg St Jacques, hôpital Cochin, 75 014 Paris
COCHIN	Yannick ALLANORE Service de rhumatologie A, 27 rue du fbg St Jacques, hôpital Cochin, 75 014 Paris
TENON	Camille FRANCES Service de Dermatologie - Allergologie, 4 rue de la chine, hôpital Tenon, 75 020 Paris
LA PITIÉ - SALPETRIERE	Zahir AMOURA Adresse professionnelle : Service de médecine interne, hôpital La Pitié-Salpêtrière, 75 000 Paris
STRASBOURG	Jean SIBILIA Service de rhumatologie, Avenue Molière, hôpital de Hautepierre, CHU Strasbourg, 67 098 Strasbourg Cedex
FORT DE FRANCE	Serge ARFI Service de Médecine interne & rhumatologie, CHU Fort de France, 97261 - Martinique
NANTES	Christian AGARD Service de Médecine interne, hôpital Hôtel-Dieu, Place Alexis-Ricordeau, 44 000 Nantes
NICE	Jean-Gabriel FUZIBET, Viviane QUEYREL Service de médecine interne, hôpital de l'Archet, 151 route de St Antoine de Ginestière, BP 3079 06 202 Nice Cedex 3
TOURS	Elisabeth DIOT Service de médecine interne, Bd Tonnellé, Hôpital Bretonneau, CHU de Tours, 37 044 Tours Cedex 9
DIJON	Sabine BERTHIER Service de médecine interne, Bvd de Lattre de Tassigny, 21 000 DIJON
BONDY	Arsene MEKINIAN Service de médecine interne, hôpital Jean Verdier, APHP, Av 14 juillet, 93 130 Bondy
CAEN	Boris BIENVENU CHU de Caen service de Médecine Interne Hôpital Cote de Nacres 14 033 Caen cedex 9
St JOSEPH	Ulrique Michon-Pasturel Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph 185 Rue Raymond Losserand 75674 Paris:
LIMOGES	Agnes SPARSA, service de Dermatologie et Vénérologie CHU Dupuytren – 2 av Martin Luther King 87042 Limoges
	Anne Laure FAUCHAIS Service de Médecine Interne, CHU Dupuytren – 2 av Martin Luther King 87042 Limoges
RENNES	Patrick JEGO service de Médecine Interne CHU de Rennes 35203 Rennes Cedex 2
REIMS	Roland JAUSSAUD Service de Médecine Interne CHU de Reims, 51092 Reims cedex
MARSEILLE	Brigitte GRANEL Service de Médecine Interne du Pr. Y. Frances Hôpital Nord – Chemin de Bourrely 13915 Marseille