

PROTOCOLES EQUIPE MAÏS

12/07/2023

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	4
<i>CRI-RA - Efficacité et tolérance de la combinaison baricitinib /adalimumab vs. Baricitinib seul dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : essai clinique randomisé versus placebo de phase III.....</i>	<i>4</i>
<i>BIO3 – Essai randomisé contrôlé multicentrique pragmatique comparant la triple association de traitements de fond conventionnels à l'association méthotrexate et biomédicament chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et ayant une réponse insuffisante au méthotrexate</i>	<i>7</i>
<i>MET or MET² - Essai clinique randomisé multicentrique en double insu comparant l'association de metformine et de méthotrexate au méthotrexate seul chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde naïfs de méthotrexate</i>	<i>8</i>
<i>SEQUENS-RA – Efficacité d'une stratégie thérapeutique séquentielle dans la polyarthrite rhumatoïde. Étude contrôlée randomisée avec une évaluation de l'efficacité par un évaluateur indépendant.....</i>	<i>10</i>
<i>DISRUPT_estRA - Contrôler les facteurs de risque environnementaux dans la PR établie.....</i>	<i>11</i>
PSEUDO-POLYARTHRITE RHIZOMELIQUE	12
<i>REPLENISH (CAIN457C22301)– Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du sécukinumab 300 mg administré par voie sous-cutanée, en association à une diminution progressive de la dose de corticostéroïdes, chez des patients atteints de PPR.</i>	<i>12</i>
ARTERITE A CELLULES GEANTES (HORTON)	14
<i>G-CAPTAIN (CAIN457R12301) – Sécukinumab 300 mg administré par voie sous-cutanée, en association à une diminution progressive de la dose de corticostéroïdes, chez des patients atteints d'artérite à cellules géantes (ACG)</i>	<i>14</i>
LUPUS	18
<i>ALLEGORY / CA42750 – Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique, destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'obinutuzumab chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique</i>	<i>18</i>
<i>3TR-SLE1 – Déterminer les biomarqueurs de poussée chez les patients présentant un LES cliniquement stable ou quiescent sur une période d'observation de 24 mois maximum en utilisant une approche multi-OMIC.</i>	<i>23</i>
<i>3TR-SLE2 – Déterminer les biomarqueurs de réponse et de non-réponse au traitement du LES actif dans le cadre d'une étude prospective où les patients seront affectés à un traitement conformément à la pratique clinique actuelle et aux directives de l'EULAR.</i>	<i>24</i>
<i>ISLE – Stratification du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique : Identification de métabolites et de médiateurs immunitaires.....</i>	<i>25</i>
<i>IM026-024 – Etude de phase 2, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'afimétoran versus placebo chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique actif</i>	<i>26</i>
SPONDYLOARTHRITE.....	33
<i>ROCSpA – Rotation Ou Changement de bio médicament après échec du traitement par anti-TNF chez les patients ayant une Spondylarthrite axiale</i>	<i>33</i>
SYNDROME DE SJÖGREN	34
<i>CVAY736A2103 (Monocentrique) – An open-label, non-randomized, biopsy-based mechanistic study on efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of ivalumab in patients with Sjögren's syndrome</i>	<i>34</i>

NEPTUNUS-2 – Étude multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du traitement par le branebrutinib chez des patients atteints du syndrome de Sjögren primaire.....	35
NECESSITY – Nouveaux critères de jugement cliniques chez les patients atteints du syndrome de Sjögren primitif : essai interventionnel basé sur la stratification des patients.....	39
TINISS – Etude prospective randomisée contrôlée contre placebo des immunoglobulines par voie intraveineuse pour le traitement d'une neuropathie sensitive douloureuse compliquant un syndrome de Gougerot Sjögren primaire.....	41
RHUMATISME PSORIASIQUE	43
APACHE – Cohorte Française sur le devenir des Rhumatismes Psoriasiques articulaires récents.....	43
REGISTRE CORTICOTHERAPIE	44
PRODIGIOUS – Elaboration d'un score prédictif de la toxicité des glucocorticoïdes à 1 an chez les patients débutant une corticothérapie au long cours à posologie modérée ou élevée dans une indication rhumatismale.....	44
PREVENTION- PHRIP	45
COCORTICO – Evaluation d'un programme de prévention des complications de la corticothérapie au long cours dirigé par l'Infirmière.....	45
VASCULARITES	46
RIGA – Evaluation des corticoïdes en association à un traitement par RITUXIMAB versus corticoïdes et placebo pour l'induction de la rémission au cours des vascularites à IgA sévères de l'adulte (purpura rhumatoïde), au diagnostic ou en rechute. Etude randomisée contre placebo en double aveugle.....	46
DERMATOMYOSITE	48
BIRD – Baricitinib au cours de la dermatomyosite chez des patients réfractaires ou naïfs.....	48
RAYNAUD	50
PSSIT – Essai clinique de phase II/III randomisé en double aveugle versus placebo évaluant l'efficacité d'un traitement Préventif par Clopidogrel sur le risque d'évolution vers une Sclérodémie Systémique chez des sujets présentant une association dysimmuniTé/phénomène de Raynaud.....	50

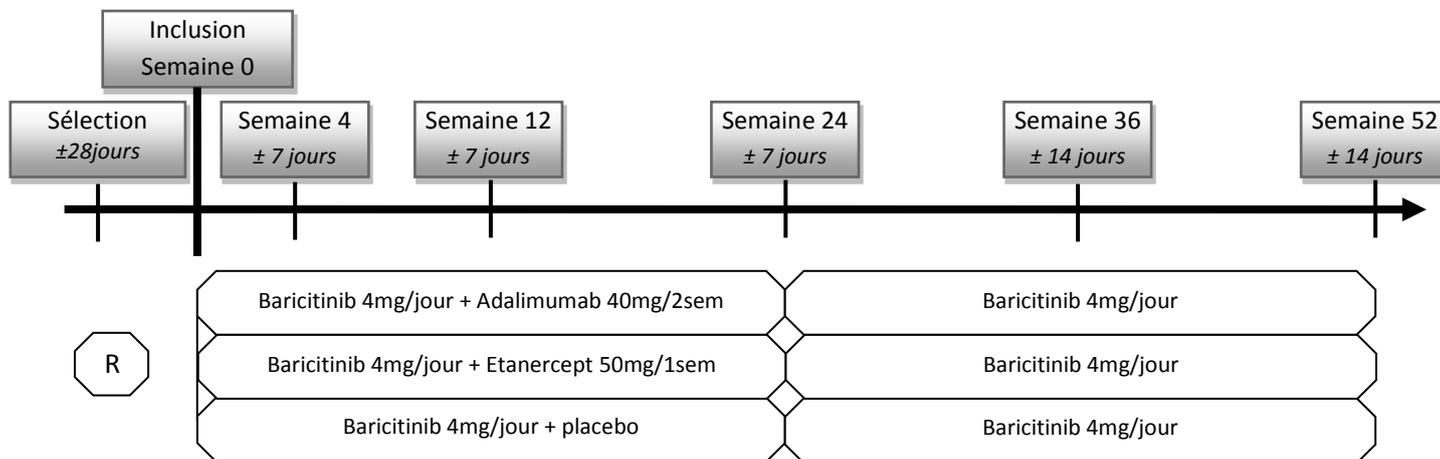
CRI-RA - Efficacité et tolérance de la combinaison baricitinib /adalimumab vs. Baricitinib seul dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : essai clinique randomisé versus placebo de phase III

CHU de Bordeaux

au 12/07/2023 : 1/12 patients attendus

Caroline (02.98.14.79.31)

PI : Pr SARAUX



Critères d'inclusion :

- Patient âgé entre 18 ans et 65 ans
- Patient présentant un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde défini selon les critères EULAR/ACR 2010
- Patient présentant une réponse inadéquate à au moins un bDMARD ou tsDMARD (maximum de 4 antécédents de traitements) depuis au moins 12 semaines avant l'inclusion dans l'étude, à une dose considérée comme acceptable pour évaluer la pertinence de la réponse clinique
- Patient atteint d'une PR active (DAS28-ESR > 3.2 ou sDAI > 11 ou cDAI > 10) éligible pour recevoir un bDMARD ou un tsDMARD selon les recommandations de la société française de rhumatologie
- Patient traité par une dose de prednisone ≤ 10mg par jour. La posologie des corticoïdes sera diminuée pour atteindre 7,5 mg/jour au démarrage de l'étude (W0)
- Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
- Signature du consentement éclairé, date

Critères de non-inclusion :

- Patient traité précédemment par baricitinib pour sa PR
- Patient précédemment traité par Adalimumab et Etanercept. Si le patient n'a reçu auparavant qu'un seul de ces deux traitements, il peut être inclus dans l'étude mais sera traité dans le groupe expérimental COMBI avec le traitement qu'il n'a pas encore reçu.
- Patient atteint d'un autre rhumatisme inflammatoire chronique, à l'exception d'un syndrome de Sjögren secondaire
- Patient présentant une contre-indication aux traitements à l'étude
- Patient ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'etanercept et/ou au baricitinib et/ou à l'adalimumab et/ou à l'un des excipients
- Patient fumeur actif ou ancien fumeur à long terme
- Patient qui reçoit actuellement des corticoïdes à des doses > 10 mg de prednisone par jour (ou équivalent) ou qui a reçu un schéma posologique instable de corticostéroïdes dans les 4 semaines précédant son entrée dans l'étude
- Patient recevant plus d'un traitement csDMARD concomitant (MTX, leflunomide, hydroxychloroquine ou sulfasalazine) à l'inclusion dans l'étude

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

- Patient recevant ou ayant reçu un csDMARDs (tels que sels d'or, cyclosporine, azathioprine, ou tout autre immunosuppresseur) autre que le MTX (dose maximale de 25 mg/semaine), le leflunomide (dose maximale de 20 mg/jour), l'hydroxychloroquine (dose maximale de 400 mg/jour), ou la sulfasalazine (dose maximale de 3000 mg/jour) dans les 4 semaines précédant son entrée dans l'étude.
Les doses d'hydroxychloroquine ou de sulfasalazine doivent être stables pendant au moins 4 semaines avant l'entrée dans l'étude ; si l'une ou l'autre a été récemment interrompue, le patient ne doit avoir pris aucune dose dans les 4 semaines précédant l'entrée dans l'étude.
Les traitements immunosuppresseurs liés à la transplantation d'organes ne sont pas autorisés
- Patient ayant reçu une administration parentérale de corticostéroïdes par injection intramusculaire ou intraveineuse dans les 4 semaines précédant son entrée dans l'étude, ou qui doit en recevoir une pendant l'étude
- Patient ayant reçu une injection de corticostéroïdes intra-articulaires ou d'acide hyaluronique dans 3 articulations ou plus dans les 4 semaines précédant l'entrée dans l'étude. Les articulations ayant reçu des injections de corticostéroïdes intra-articulaires ou d'acide hyaluronique dans les 2 semaines précédant l'entrée dans l'étude ou dans les 6 semaines précédant la randomisation prévue ne peuvent pas être comptées dans le nombre d'articulations douloureuses et gonflées pour l'entrée dans l'étude
- Patient présentant une hémoglobine inférieure à 80 g/L, une numération lymphocytaire absolue inférieure à $0,5 \times 10^9/L$, une numération absolue des neutrophiles inférieure à $1 \times 10^9/L$ ou une numération plaquettaire inférieure à $100 \times 10^9/L$; une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min ; une bilirubine totale supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) au moment du screening, des ASAT ou ALAT à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) au moment du screening
- Patient avec un traitement concomitant par inhibiteur de l'OAT3 (tel que le probenecid)
- Patient ayant des antécédents ou présentant des troubles cardiovasculaires, respiratoires, hépatiques, gastro-intestinaux, endocriniens, hématologiques, neurologiques ou neuropsychiatriques ou toute autre maladie grave et/ou instable qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait constituer un risque lors de la prise du produit de recherche ou pourrait interférer avec l'interprétation des données
- Patient ayant des antécédents de syndrome de Stevens-Johnson et/ou de vascularite cutanée
- Patient ayant des antécédents de troubles de démyélinisation du système nerveux central et de polyneuropathies périphériques démyélinisantes
- Patient ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV)
- Patient ayant un antécédent d'évènement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral)
- Patient ayant des antécédents de MTEV (TVP/EP) dans les 12 semaines précédant la randomisation ou ayant des antécédents de MTEV (TVP/EP) récurrente (>1). Une TVP antérieure avec EP où les évènements se sont chevauchés dans le temps (c'est-à-dire avec une EP considérée comme résultant d'une TVP) n'est pas considérée comme une TVP/EP récurrente pour les besoins de ce critère.
- Patient qui a été exposé à un vaccin vivant dans les 12 semaines précédant la randomisation prévue ou qui devrait avoir besoin de recevoir un vaccin vivant au cours de l'étude (à l'exception de la vaccination contre l'herpès zoster). Les investigateurs doivent examiner le statut vaccinal de leurs patients et suivre les directives locales pour la vaccination des adultes avec des vaccins non vivants destinés à prévenir les maladies infectieuses avant d'inclure les patients dans l'étude.
- Patient présentant un cancer actif
- Patient présentant un cancer ou des antécédents de cancer
- Patient atteint d'une infection virale, bactérienne, fongique ou parasitaire actuelle ou récente (<30 jours avant l'entrée dans l'étude) cliniquement grave
- Patient immunodéprimé qui, de l'avis de l'investigateur, présente un risque inacceptable de participer à l'étude
- Patient ayant des antécédents de septicémie ou un risque de septicémie
- Patient ayant des antécédents d'hépatite B active (VHB), d'hépatite C (VHC) ou du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

POLYARTHRITE RHUMATOIDE

- Patient ayant eu des contacts rapprochés avec une personne atteinte de tuberculose active, et n'ayant pas reçu de prophylaxie appropriée et documentée contre la tuberculose
- Patient présentant des signes de tuberculose active ou ayant déjà présenté des signes de tuberculose active, et n'ayant pas reçu de traitement approprié et documenté
- Patient présentant des signes de tuberculose latente (documentés par un test cutané tuberculinique, aucun symptôme clinique correspondant à une tuberculose active et une radiographie pulmonaire normale au moment du dépistage), sauf si le patient suit un traitement approprié pendant au moins trois semaines avant son entrée dans l'étude et accepte de suivre le reste du traitement pendant l'essai
- Patient ayant subi une intervention chirurgicale majeure dans les 8 semaines précédant son entrée dans l'étude ou qui devra subir une intervention chirurgicale majeure au cours de l'étude qui, de l'avis de l'investigateur, présenterait un risque inacceptable pour le patient
- Femme enceinte ou qui allaite, ou femme qui refuse d'utiliser une contraception efficace pendant la durée de l'étude et au moins une semaine après le traitement par baricitinib, cinq mois après le traitement par adalimumab et trois semaines après le traitement par etanercept
- Patient couvert par les articles L 1121-5 à L 1121-8 (personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, mineurs, personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou incapables d'exprimer leur consentement)

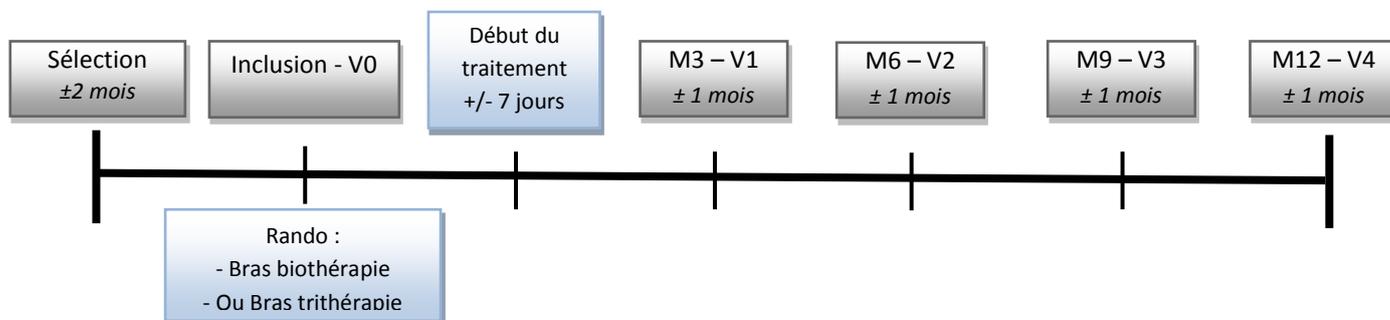
BIO3 — Essai randomisé contrôlé multicentrique pragmatique comparant la triple association de traitements de fond conventionnels à l'association méthotrexate et biomédicament chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et ayant une réponse insuffisante au méthotrexate

CHU de Strasbourg

au 05/06/2023 :16 inclus sur 15 attendus
(prolongation pour atteindre le quota national)

Rozenn J (02.98.14.50.04 ou 07.71.35.73.35)

PI : Pr SARAUX



CRITÈRES D'INCLUSION:

- Patient atteint d'une PR selon les critères EULAR/ACR 2010
- DAS28-CRP >3.2
- Patient insuffisamment répondeur au méthotrexate à une dose ≥15 mg par semaine après 3 mois de traitement au moins ou au leflunomide à une dose de 10 (en cas de mauvaise tolérance de 20 mg) à 20 mg par jour après 3 mois de traitement.
- Présence d'érosion radiographique et / ou facteurs rhumatoïdes et / ou anticorps anti-peptides citrullinés.
- Sujet majeur
- Sujet affilié à un régime de Sécurité Sociale
- Test β-HCG négatif (dosage sanguin) pour les patientes en âge de procréer
- Contraception efficace pendant l'étude. La contraception doit être maintenue après l'arrêt du médicament expérimental ou de l'étude, la durée dépendra du médicament utilisé (se référer au résumé des caractéristiques du médicament considéré).

CRITÈRES DE NON-INCLUSION:

- Antécédent de traitement ciblé (biomédicament ou inhibiteur de JAK/STAT) ou contre-indication à tout traitement ciblé
- Antécédent de traitement ou contre-indication à la triple thérapie.
- Dose de corticoïdes >15 mg/jour d'équivalent prednisone depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion.
- Autres rhumatismes inflammatoires excepté syndrome de Sjögren associé à la polyarthrite rhumatoïde.
- Absence de dépistage de la tuberculose
- Patient ne pouvant être suivi pendant une durée de 12 mois
- Femmes enceintes ou allaitantes ou désir de grossesse dans l'année qui suit.
- Addictions: drogue, alcool
- Période d'exclusion définie par une autre étude
- Femmes en âge de procréer si absence de contraception efficace
- Personnes mineures, majeures sous tutelle ou curatelle, ou privées de liberté

MET or MET² - Essai clinique randomisé multicentrique en double insu comparant

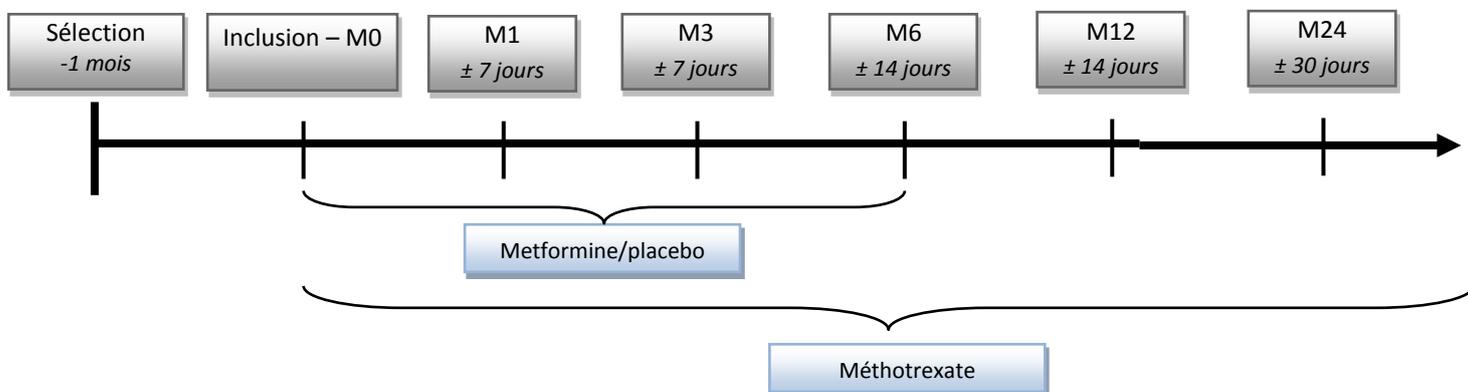
l'association de metformine et de méthotrexate au méthotrexate seul chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde naïfs de méthotrexate

CHU de Bordeaux

Au 05/06/2023 : 11 inclusions sur 13
Fin des inclusions décembre 2023

Rozenn J (02.98.14.50.04 ou 07.71.35.73.35)

PI : Pr SARAUX Alain



Critères d'inclusion :

- Patient âgé de plus de 18 ans.
 - Patient atteint d'une PR selon les critères EULAR/ACR 2010.
 - PR active avec un score d'activité DAS28 >3.2.
 - Patient naïf de MTX ou sans prise de MTX depuis plus de 6 mois.
 - Patient sans prise de metformine depuis plus de 6 mois.
 - Patient homme acceptant une contraception efficace utilisation du préservatif, pendant toute la durée de la prise du MTX et pendant les 6 mois après l'arrêt du traitement avec MTX. La partenaire du patient prenant du MTX doit être avertie des risques tératogènes du méthotrexate et doit être sous contraception efficace tout au long de l'étude.
- OU
- Patiente avec un test de grossesse (β -HCG) négatif à l'inclusion, et acceptant une méthode de contraception efficace pour les femmes en âge de procréer (contraceptifs oraux ou en patch, dispositif intra-utérin, anneau vaginal) pendant toute la durée de l'étude et 6 mois après l'arrêt du traitement avec MTX.
 - Sujet affilié ou bénéficiaire d'un régime de Sécurité Sociale.
 - Consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant et l'investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche).

Critères de non inclusion :

- Patient présentant une contre-indication au MTX ou à la metformine.
- Patient présentant un diabète de type 1 ou de type 2
- Patient traité par une dose de cortisone supérieure à 15 mg/jour d'équivalent prednisone depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion.
- Antécédents d'allergie et intolérance aux biguanides.
- Présence d'une anémie (hémoglobine < 80g/l), d'une neutropénie (taux de neutrophiles < 1500/mm³), d'une lymphopénie (taux de lymphocytes < 750/mm³), d'une thrombopénie (taux de plaquettes < 100 000/mm³) ou d'une hypoplasie de la moelle osseuse.
- Insuffisance rénale avec clairance < 60 ml/mn.
- Insuffisance cardiaque décompensée.
- Insuffisance coronarienne.
- Insuffisance respiratoire sévère.

POLYARTHRITE RHUMATOIDE

- Insuffisance hépatique, ou un taux de bilirubine totale supérieur à 5mg/dl (85,5 µmol/l), ou d'ASAT/ALAT supérieur à 2 fois la limite supérieure dans les 3 mois qui précèdent l'inclusion.
- Infection aiguë ou chronique grave évolutive telle que la tuberculose ou le VIH.
- Ischémie critique des membres inférieurs.
- Accident vasculaire cérébral récent.
- Patient présentant un épanchement pleural, une ascite ou un troisième secteur.
- Patients présentant une stomatite, des ulcères de la cavité buccale ou une maladie ulcéreuse gastro-intestinale active avérée.
- Patient alcoolo-dépendant.
- Pré-existence d'une carence en vitamine B12.
- Patient respectant une période de jeûne durant la période de traitement par Metformine
- Femmes enceintes ou allaitantes.
- Patients visés aux articles L 1121-5 à L 1121-8 (personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, mineurs, personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement

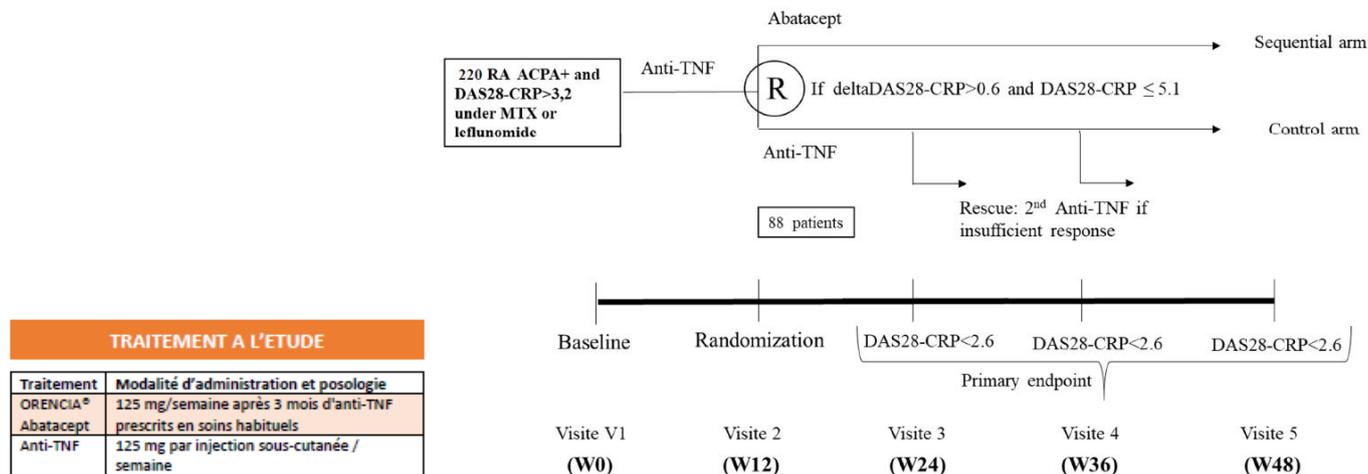
SEQUENS-RA — Efficacité d'une stratégie thérapeutique séquentielle dans la polyarthrite rhumatoïde. Étude contrôlée randomisée avec une évaluation de l'efficacité par un évaluateur indépendant

CHU de Montpellier

Au 05/06/2023 : 0 patient inclus sur 10

Christelle (02.98.14.50.04 ou 06.80.78.58.32)

PI : Pr SARAUX Alain

Principaux critères d'inclusion :

- Age de 18 à 85 ans
- Patients PR selon l'ACR-EULAR 2010
- ACPA positive
- Sous traitement methotrexate ou leflunomide pendant au moins 3 mois
- DAS28-CRP > 3.2 sous MTX ou leflunomide
- CRP > 5mg/L
- Naïf de traitement par DMARDs (par biothérapie originale ou synthétiques dirigés sur une cible particulière)
- Indication pour un anti-TNF.

Principaux critères de non inclusion :

- Démence
- Fibromyalgie
- Contre-indication à un DMARD synthétique (cancer actuel ou récent, infection active)
- Absence de dépistage de la tuberculose
- Patient avec tuberculose active non traitée
- Sujet présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA III ou IV)
- Antécédent de BPCO et de tabagisme important
- Allergie connue ou intolérance à une thérapie par anti-TNF
- Hypersensibilité à l'abatacept ou à l'un de ses excipients
- Positif à l'hépatite B (hépatite B active)
- Patient ayant été vacciné avec un vaccin vivant dans les 30 jours précédant le screening et jusqu'à 3 mois après la dernière injection

DISRUPT_estRA - Contrôler les facteurs de risque environnementaux dans la PR établie

CHU Montpellier

Au 05/06/2023 : 1 patient inclus sur 15 attendus

Rozenn LG (02.98.14.50.04 ou 06.83.97.20.87)

PI : Pr SARAUX Alain

Critères d'inclusion :

- Polyarthrite Rhumatoïde ACR/EULAR 2010
- 2.6 < DAS 28 < 5.1
- Traitement de fond stable depuis au moins 3 mois et corticoïdes ≤ 10 mg/j
- Pas d'intention de modifier le traitement de fond dans les 6 mois suivant l'inclusion
- Age ≥ 18 ans
- Présence d'au moins 3 facteurs de risque parmi les 5 suivants :
 - surpoids défini par un IMC ≥ 25 kg/m²
 - activité physique faible telle que définie par IPAQ (version courte)
 - tabagisme actif
 - parodontite diagnostiquée sur la perte osseuse visible sur le panoramique dentaire (évaluation par Image J)
 - Anxiété définie par Beck Anxiety Inventory (BAI) ≥ 16

Critères de non inclusion :

- Cancer actif
- Infection évolutive
- Antibiothérapie dans les 3 mois précédents
- Diabète de type 1 ou 2 traité
- Pathologies psychiatriques évolutives
- Femme enceinte ou allaitante
- Patient refusant ou incapable de signer le consentement : patient sous tutelle ou sous curatelle, déficient mental, démence, barrière de la langue
- Patient non affilié à un régime de SS
- Patient sous sauvegarde de justice

➔ Critères additionnels (pour la réalisation des consultations à distance):

- Patients ayant un smartphone, ainsi qu'un ordinateur muni d'un micro et d'une webcam
- Patients aptes à utiliser des applications numériques (montre connectée, consultations en visio, etc...)

Visite en présentiel	Bilan d'inclusion	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Date	J-30-M0	M0	M3 +/- 15 jours	M6 +/- 15 jours	M12 +/- 30 jours
Information et recueil du consentement	X*				
Examen clinique dont poids, taille, tour de taille, IMC, ex. articulaire	X		X	X	X
Prise de sang		X*	X*	X*	
Recueil de la variabilité du rythme cardiaque		X*	X*	X*	
Recueil de selles pour analyse microbiote		X*	X*	X*	
Examen parodontal avec recueil microbiote (salive et poche parodontal)		X*	Soins parodontaux si nécessaire entre M0 et M3	X*	
Détartrage		X			
Questionnaire : tabagisme, IPAQ version courte, Beck Anxiety Inventory (BAI)	X*	X* ¹	X*	X*	X*
Questionnaire : MMPI		X*			
Questionnaire : RAID, HAQ, FACIT Fatigue, EVA		X*	X*	X*	X*
Panoramique dentaire	X			X*	
Remise d'un podomètre, de documents d'information, de matériel d'hygiène dentaire +/- matériel pour cohérence cardiaque		X*			
Début de l'intervention		X*			

REPLENISH (CAIN457C22301) – Etude de phase III, multicentrique,

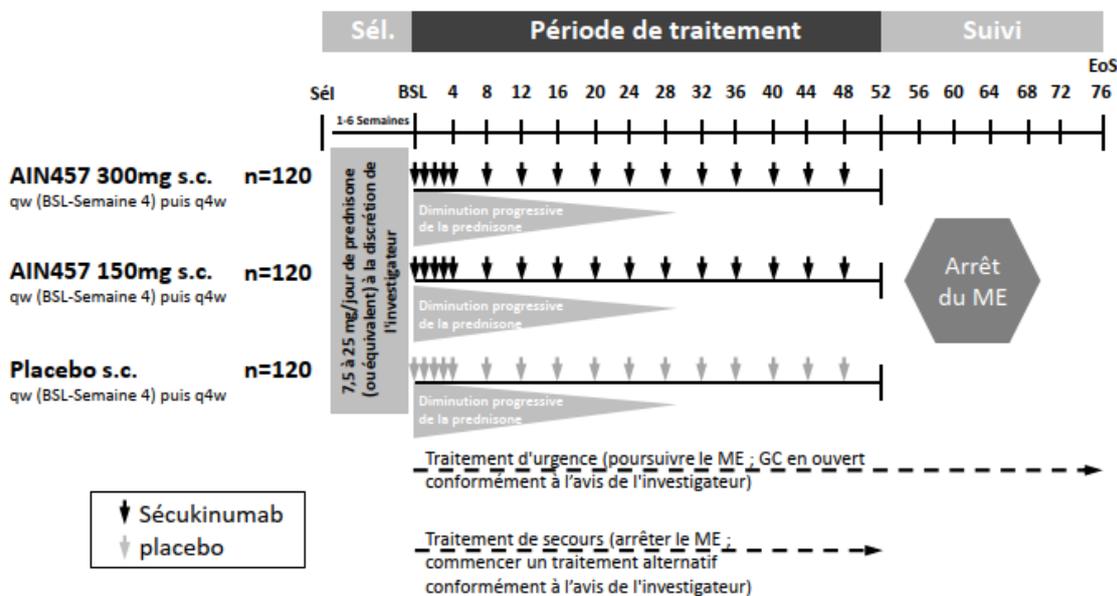
randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du sécukinumab 300 mg administré par voie sous-cutanée, en association à une diminution progressive de la dose de corticostéroïdes, chez des patients atteints de PPR.

NOVARTIS

ouverture prévue en septembre 23

Rozenn LG (02.98.14.50.04 ou 06.83.97.20.87)

PI : Pr SARAUX Alain



Sél. : sélection; BSL : baseline ; EoS : Fin d'étude ; ME : Médicament expérimental ; sc : par voie sous-cutanée ; qw : une fois par semaine ; q4w : une fois toutes les 4 semaines.

Principaux critères d'inclusion :

- Homme ou femme (hors grossesse et allaitement) âgé(e) d'au moins 50 ans
- Diagnostic de PPR selon les critères provisoires de classification de l'American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) : Patients ≥ 50 ans avec antécédents de douleurs scapulaires bilatérales avec une concentration élevée de protéine C-réactive (CRP) (≥ 10 mg/millilitre (mL)) et/ou d'une vitesse de sédimentation érythrocytaire élevée (VS) (≥ 30 mm/h) ayant atteint **au moins 4 points parmi les critères de classement facultatifs suivants** :
 - Raideur matinale > 45 minutes (min) (2 points)
 - Douleur à la hanche ou amplitude de mouvement restreinte (1 point)
 - Absence d'anticorps anti-facteur rhumatoïde et/ou anti-protéine citrullinée (2 points)
 - Absence d'autre implication articulaire (1 point)
- Le patient doit présenter des antécédents de traitement pendant au moins 8 semaines consécutives par prednisone (≥ 10 mg/jour ou équivalent) à tout moment avant la sélection.
- Le patient doit avoir présenté au moins un épisode de récurrence de PPR lors de la tentative de diminution de la prednisone à une dose ≥ 5 mg/jour (ou équivalent) au cours des 12 dernières semaines avant la baseline. Le diagnostic d'une récurrence de PPR se définit comme la réunion des deux conditions suivantes chez le patient :
 - Récurrence de douleurs bilatérales à la ceinture scapulaire et/ou à la ceinture pelvienne associées à une raideur inflammatoire avec ou sans symptômes supplémentaires évocateurs d'une récurrence de PPR (tels que des symptômes constitutionnels) dans les 12 semaines précédant la baseline qui, de l'avis de l'investigateur, ne sont pas dues à d'autres maladies susceptibles d'imiter la PPR, telle que l'omarthrose ou la coxarthrose, l'arthropathie à dépôts de cristaux de pyrophosphate de calcium, la maladie de la coiffe des rotateurs, la capsulite rétractile (épaule gelée) ou la fibromyalgie.

PSEUDO-POLYARTHRITE RHIZOMELIQUE

- VS élevée (≥ 30 mm/h) et/ou CRP élevée ($>$ limite supérieure de la normale (LSN)) imputable à la PPR au moment de la récurrence et/ou à la sélection.
- Les patients doivent avoir été traités conformément aux recommandations thérapeutiques locales après la dernière récurrence de PPR et doivent être sous au moins 7,5 mg/jour de prednisone (ou équivalent) sans dépasser 25 mg/jour à la sélection et pendant la période de sélection.
- Une dose de prednisone de 15 mg/jour ou 10 mg/jour à la baseline est médicalement appropriée conformément à l'avis de l'investigateur

Principaux critères d'exclusion :

- Signe d'artérite à cellules géantes tel qu'évoqué par des symptômes typiques (crâniens) (par ex. céphalées localisées persistantes ou récurrentes, sensibilité de l'artère temporale ou du cuir chevelu, claudication de la mâchoire, vision floue ou perte de vision, symptômes d'accident vasculaire cérébral), claudication des extrémités, résultat d'examen d'imagerie et/ou de biopsie de l'artère temporale.

Remarque : L'imagerie et/ou la biopsie de l'artère temporale ne font pas partie du traitement standard pour la prise en charge et le diagnostic de la PPR et ne sont donc pas obligatoires dans le cadre de la sélection.

- Polyarthrite rhumatoïde concomitante ou autre arthrite inflammatoire ou autres maladies du collagène, telles que, mais sans s'y limiter, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie systémique, la vascularite, la myosite, la maladie du collagène mixte et la spondylarthrite ankylosante.
- Diagnostic concomitant ou antécédents de maladies musculaires neuropathiques.
- Hypothyroïdie traitée de manière inadéquate (par ex. persistance des symptômes, absence de normalisation de la TSH sérique malgré une hormonothérapie substitutive régulière).
- Exposition antérieure au sécukinumab ou à tout autre médicament biologique ciblant directement l'IL-17 ou le récepteur de l'IL-17.
- Traitement par tocilizumab ou d'autres inhibiteurs des récepteurs IL-6/IL6 dans les 12 semaines ou dans les 5 demi-vies (selon la plus longue) avant la baseline ; le patient qui n'a pas répondu ou a présenté une récurrence pendant le traitement ne peut être inclus dans l'étude.
- Antécédents d'hypersensibilité ou de contre-indication à l'un des traitements à l'étude ou ses excipients, ou aux médicaments de classes chimiques similaires
- Événement ischémique majeur (par ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, etc.) ou accident ischémique transitoire (AIT) dans les 12 semaines suivant la sélection.

ARTERITE A CELLULES GEANTES (HORTON)

ARTERITE A CELLULES GEANTES (HORTON)

G-CAPTAIN (CAIN457R12301) – Sécukinumab 300 mg administré par voie sous-cutanée, en association à une diminution progressive de la dose de corticostéroïdes, chez des patients atteints d'artérite à cellules géantes (ACG)

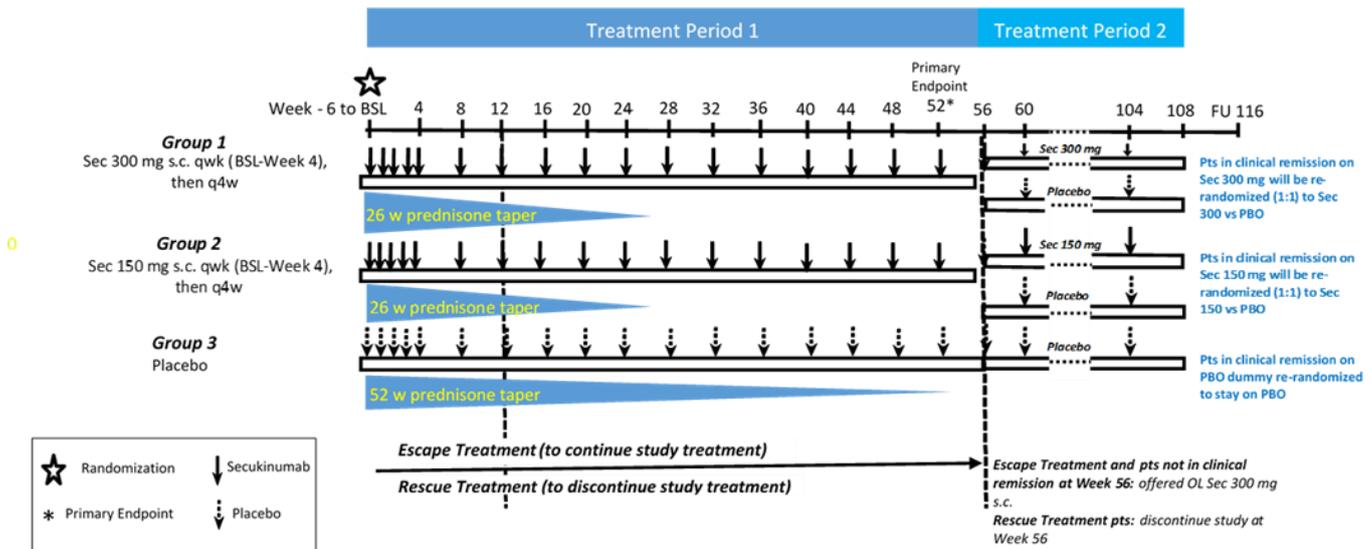
Novartis Pharma AG

Au 05/06/2023 : 1/3 patients attendus

Rozenn J (02.98.14.50.04 ou 07.71.35.73.35)

PI : Pr DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie

Suivi pendant 2,5 ans – 2ans de traitement



Critères d'inclusion :

Pour l'inclusion dans l'étude, les patients doivent être affiliés à un régime de sécurité sociale (y compris la Couverture Médicale Universelle – CMU) ou être bénéficiaires d'un tel régime, et doivent remplir tous les critères suivants :

- La signature du consentement éclairé doit être obtenue avant la participation à l'étude.
- Patient capable de communiquer avec le médecin-investigateur et de respecter les exigences des procédures de l'étude.
- Patients âgés d'au moins 50 ans, de sexe masculin ou de sexe féminin qui ne sont pas enceintes et qui n'allaitent pas.
- Diagnostic d'ACG fondé sur l'ensemble des critères suivants :
 - o Maladie déclarée à l'âge de ≥ 50 ans.
 - o Symptômes crâniens d'ACG sans équivoque (apparition de mal de tête localisé, sensibilité du cuir chevelu ou de l'artère temporelle, perte de la vision liée à une ischémie, ou douleur buccale ou à la mâchoire lors de la mastication sans autre explication) et/ou symptômes de polymyalgie rhumatismale (définie comme une douleur de l'épaule et/ou de la hanche associée à une raideur inflammatoire matinale) et/ou symptômes d'ischémie des membres (claudication).
 - o Biopsie de l'artère temporelle montrant des caractéristiques de l'ACG et/ou examen d'imagerie telle qu'une échographie (par ex. crânienne ou axillaire), ARM, angiographie par tomographie par émission de positons (angio-scanner) ou PET-scan avec signe de vascularite.
- Maladie active telle que définie par les deux critères suivants dans les 6 semaines précédant la baseline :
 - o Présence de signes ou symptômes d'ACG.
 - o Élévation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes ≥ 30 mm/h ou de la protéine C réactive (CRP) ≥ 10 mg/l attribuée à l'ACG active ou ACG active d'après la biopsie de l'artère temporelle ou l'imagerie.
- Patients remplissant les conditions d'ACG nouvellement diagnostiquée ou en rechute :

ARTERITE A CELLULES GEANTES (HORTON)

- Définition d'ACG nouvellement diagnostiquée : diagnostic d'ACG dans les 6 semaines précédant la visite de la baseline.
- Définition d'ACG en rechute : diagnostic d'ACG plus de 6 semaines avant la visite de la baseline et patient ayant présenté une récurrence de l'activité de la maladie après l'instauration d'un traitement.
- Les patients doivent être éligibles à la prise d'un traitement quotidien par prednisone (ou équivalent) à des doses de 20 mg–60 mg à partir de la baseline.
- Les patients sous méthotrexate (≤ 25 mg/semaine) sont autorisés à continuer leur traitement à condition qu'il ait été instauré depuis au moins 3 mois et à une dose stable depuis au moins 4 semaines, et que les patients reçoivent une dose stable d'acide folique avant la randomisation.

Critères de non inclusion :

Les patients remplissant l'un des critères suivants ne sont pas éligibles à l'inclusion dans cette étude. Aucune autre exclusion ne peut être appliquée par l'investigateur, afin de garantir que la population de l'étude est représentative de tous les patients éligibles.

- Femmes enceintes ou qui allaitent. La grossesse est définie comme l'état d'une femme après la conception jusqu'à la fin de la gestation et doit être confirmée par un test de laboratoire positif pour la gonadotrophine chorionique humaine (hCG).
- Les femmes en âge de procréer, c'est-à-dire toutes les femmes physiologiquement aptes à être enceintes, sauf si elles utilisent une méthode de contraception très efficace pendant toute la durée du traitement à l'étude et pendant au moins 20 semaines après la dernière dose de sécukinumab. Les méthodes de contraception très efficaces incluent :
 - Abstinence totale (lorsque cela est en accord avec les préférences et le style de vie de la patiente). L'abstinence périodique (par ex. en appliquant les méthodes de calendrier, d'ovulation, de température, ou de post-ovulation) et le retrait ne sont pas considérés comme des méthodes de contraception acceptables.
 - Stérilisation féminine : femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale avec ou sans hystérectomie, une hystérectomie totale ou une ligature des trompes au moins 6 semaines avant le début du traitement à l'étude. Dans le cas d'une ovariectomie seule, le statut reproductif de la femme doit être confirmé par un suivi des concentrations hormonales.
 - Stérilisation masculine (au moins 6 mois avant la sélection). Le partenaire vasectomisé doit être leur seul partenaire.
 - Méthodes barrières : préservatif, diaphragme ou cape cervicale.
 - Utilisation d'une méthode de contraception hormonale orale (pilule oestroprogestative), injectée ou implantée, ou toute autre forme de contraception hormonale ayant une efficacité comparable (taux d'échec < 1 %). Les femmes utilisant une méthode de contraception orale doivent utiliser la même pilule depuis au moins 3 mois avant le début du traitement à l'étude.
 - Les femmes sont considérées comme ménopausées et non aptes à avoir des enfants si elles ont eu au moins 12 mois d'aménorrhée naturelle (spontanée) avec un profil clinique approprié (par exemple âge approprié, antécédents de symptômes vasomoteurs) ou si elles ont eu une ovariectomie bilatérale (avec ou sans hystérectomie), une hystérectomie totale, ou une ligature bilatérale des trompes au moins 6 semaines auparavant. Dans le cas d'une ovariectomie seule, le statut reproductif de la femme doit être confirmé par un suivi des concentrations hormonales.

Si les réglementations locales diffèrent des méthodes de contraception citées ci-dessus, les réglementations locales s'appliquent et seront décrites dans le Formulaire de consentement.

- Traitement antérieur par sécukinumab ou à par d'autres biothérapies ciblant l'IL-17 ou le récepteur de l'IL-17.
- Patients recevant tout traitement induisant une déplétion cellulaire.
- Participation antérieure à une étude sur l'ACG.
- Patients ayant été traités par des inhibiteurs ciblant directement l'IL-1, le récepteur de l'IL-1, l'IL-12 et l'IL-23 ou l'abatacept dans les 4 semaines précédant la baseline ou dans un délai correspondant à 5 demi-vies du médicament avant la baseline (selon la durée la plus longue).

ARTERITE A CELLULES GEANTES (HORTON)

- Patients ayant reçu un traitement par tocilizumab, un autre inhibiteur de l'IL-6/récepteur de l'IL-6 (IL-6R) ou un inhibiteur de JAK dans les 12 semaines précédant la baseline ou dans un délai correspondant à 5 demi-vies du médicament avant la baseline (selon la durée la plus longue), ou patients qui n'ont pas répondu à ce traitement ou qui ont présenté une rechute au cours de ce traitement à tout moment avant la baseline.
- Patients ayant reçu un traitement contre l'ACG autre que des corticostéroïdes auquel ils n'ont pas répondu ou ont présenté une rechute au cours de ce traitement à tout moment avant la baseline.
- Patients traités par immunoglobulines intraveineuses ou plasmaphérèse dans les 8 semaines précédant la baseline.
- Patients traités par cyclophosphamide, tacrolimus, évérolimus, hydroxychloroquine, ciclosporine A, azathioprine, sulfasalazine, mycophénolate mofétil dans les 6 semaines précédant la baseline.
- Patients traités par léflunomide dans les 8 semaines précédant la baseline, sauf si une période d'élimination par la cholestyramine a été réalisée. Dans ce cas, le patient doit avoir été traité dans les 4 semaines précédant la baseline.
- Patients traités par un agent alkylant dans les 5 ans précédant la baseline, sauf mention contraire dans les autres critères de non-inclusion.
- Patients nécessitant un traitement systémique chronique par des corticostéroïdes pour toute autre raison que l'ACG.
- Patients ayant reçu quotidiennement des bolus intraveineux de méthylprednisolone > 100 mg dans les 6 semaines précédant la baseline.
- Patients nécessitant un traitement analgésique chronique (c.-à-d. pas à la demande) par des opioïdes puissants pour la gestion de la douleur.
- Patients ayant reçu un traitement expérimental dans les 4 semaines précédant la baseline ou dans un délai correspondant à 5 demi-vies du médicament avant la baseline (selon la durée la plus longue).
- Contre-indication ou hypersensibilité au sécukinumab.
- Maladie inflammatoire en cours autre que l'ACG qui pourrait gêner l'évaluation des bénéfices du traitement par sécukinumab, incluant les maladies inflammatoires de l'intestin ou l'uvéïte.
- Événement ischémique majeur (par ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ou accident ischémique transitoire (excepté une perte de la vision liée à une ischémie), lié ou non à l'ACG dans les 12 semaines précédant la sélection.
- Diagnostic confirmé de toute forme primitive de vascularite systémique autre que l'ACG.
- Patients ayant reçu un autre traitement biologique dans les 4 semaines précédant la baseline ou dans un délai correspondant à 5 demi-vies du médicament avant la baseline (selon la durée la plus longue).
- Toute maladie sous-jacente qui pourrait, selon le médecin-investigateur, fragiliser le système immunitaire du patient et/ou, par sa présence, représenter un risque inacceptable pour le patient en cas de traitement immunomodulateur.
- Tout trouble ou maladie cliniquement significatifs, tels que : hypertension non contrôlée ($\geq 160/95$ mmHg), insuffisance cardiaque congestive de grade 3 ou 4 selon la classification fonctionnelle de la « New York Heart Association » [NYHA]) et diabète de type 2 non contrôlé.
- Antécédents de maladie hépatique ou insuffisance hépatique cliniquement significative indiquée par une perturbation de la fonction hépatique : par ex. niveaux anormaux d'aspartate aminotransférase (ASAT), d'alanine aminotransférase (ALAT) ou de bilirubine sérique. Le médecin-investigateur doit être guidé par les critères suivants :
 - ASAT et ALAT $\leq 3 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN). Une augmentation d'un seul paramètre $\geq 3 \times$ LSN doit être re-vérifiée une nouvelle fois dès que possible et, dans tous les cas, au moins avant la randomisation afin d'écarter une erreur dans les analyses.
 - Phosphatase alcaline $\leq 2 \times$ LSN. Une augmentation d'un seul paramètre $\geq 2 \times$ LSN doit être re-vérifiée une nouvelle fois dès que possible et, dans tous les cas, au moins avant la randomisation afin d'écarter une erreur dans les analyses.
 - Bilirubine totale $\leq 2 \times$ LSN. Si la concentration en bilirubine totale augmente $> 2 \times$ LSN, la bilirubine totale doit être différenciée en bilirubine directe et indirecte.

ARTERITE A CELLULES GEANTES (HORTON)

- Insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ d'après la formule CKD-EPI [pour Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration]).
- Nombre de globules blancs totaux $< 3\ 000/\mu\text{l}$, de plaquettes $< 100\ 000/\mu\text{l}$ ou de neutrophiles $< 1\ 500/\mu\text{l}$, ou hémoglobine $< 8,3 \text{ g/dl}$ (83 g/l) à la sélection.
- Infections systémiques actives au cours des 2 semaines précédant la randomisation, à l'exception des simples rhumes.
- Maladie infectieuse en cours, chronique ou récurrente ou infection par la tuberculose documentée (test QuantiFERON® TB-Gold Plus). Les patients pour lesquels le résultat est positif peuvent participer à l'étude si des évaluations plus poussées (selon les recommandations en vigueur et les pratiques locales) concluent que le patient n'a plus d'infection active par la tuberculose. Si la présence de tuberculose latente est établie, un traitement selon les recommandations nationales en vigueur doit être instauré avant la randomisation.
- Infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou les virus de l'hépatite B ou C à la sélection ou à la randomisation.
- Antécédents de maladie lymphoproliférative ou diagnostic de toute tumeur maligne au cours des 5 dernières années (à l'exception de carcinome des cellules basales ou de kératose actinique qui ont été traités sans signe de récurrence au cours des 3 derniers mois, carcinome in situ du col de l'utérus ou de polypes malins non invasifs du côlon qui ont été retirés).
- Patients ayant reçu un vaccin vivant au cours des 6 semaines précédant la baseline ou pour lesquels une vaccination est prévue au cours de l'étude jusqu'à 12 semaines après la dernière dose de traitement à l'étude.
- Maladie concomitante grave, progressive ou non contrôlée qui, selon l'avis du médecin-investigateur, empêche le patient de participer à l'étude.
- Toute affection médicale ou psychiatrique qui, selon le médecin-investigateur, ne permettrait pas au patient de se conformer aux exigences du protocole.
- Don ou perte de $\geq 400 \text{ ml}$ de sang au cours des 8 semaines précédant la randomisation.
- Patients ayant des antécédents ou présentant une toxicomanie ou un alcoolisme au cours des 6 mois précédant la randomisation.
- Critère spécifique pour la sous-étude d'imagerie par ARM : contre-indications absolues à l'ARM (par ex. implants métalliques, corps étrangers métalliques, pacemaker, défibrillateur) et à l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium (par ex. insuffisance hépatique sévère, antécédents de réaction allergique/anaphylactique sévère à un produit de contraste à base de gadolinium) ; patients avec insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ d'après la formule CKD-EPI) ou détérioration aiguë de la fonction rénale qui serait à risque de fibrose systémique néphrogénique.

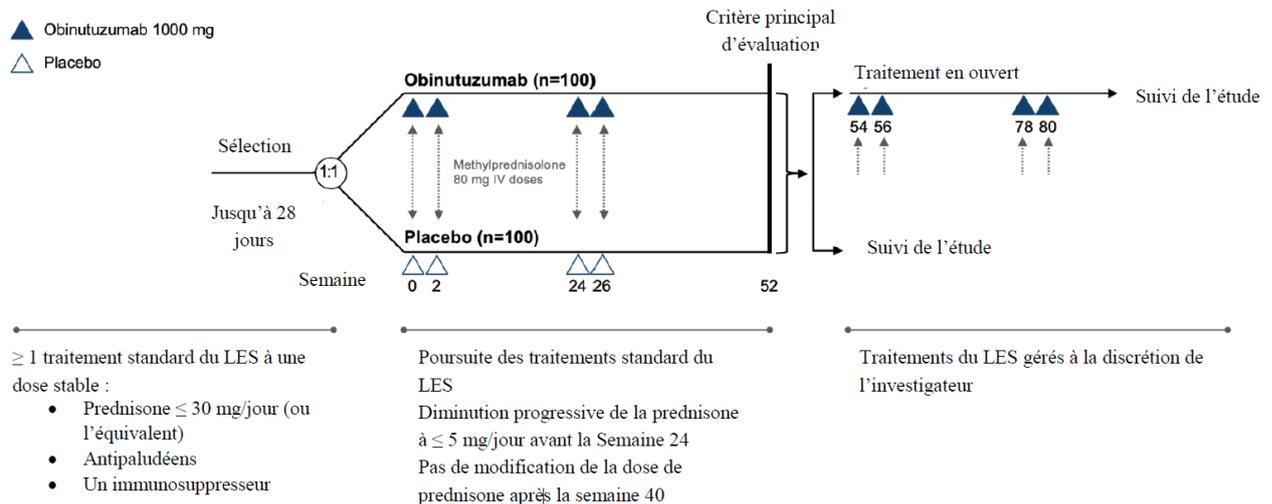
ALLEGORY / CA42750 – Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique, destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'obinutuzumab chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique

F. HOFFMANN – LA ROCHE LTD

Ouvert aux inclusions = 0 sur 2 patients attendus

Patricia (02.98.14.50.15 ou 06.29.77.49.48)

PI : Dr JOUSSE-JOULIN Sandrine



LES = lupus érythémateux systémique.

Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion sont destinés à évaluer les paramètres qui garantiront l'intégrité scientifique sans exclure de participants inutilement. Pour certains critères d'inclusion, un intervalle de référence ajusté en fonction de l'origine ethnique et/ou des caractéristiques démographiques peut être fourni.

Les participants sont éligibles à l'inclusion dans l'étude uniquement si l'ensemble des critères suivants s'appliquent :

- Participants capables de fournir leur consentement éclairé signé comme décrit dans l'Erreur ! Source du renvoi introuvable. du protocole, ce qui inclut la conformité aux exigences et aux restrictions énumérées dans le formulaire de consentement éclairé et dans ce protocole
- Participants âgés de 18 à 75 ans au moment de la signature du formulaire de consentement éclairé
- Aptitude à respecter le protocole de l'étude, selon le jugement de l'investigateur
- Diagnostic de LES selon les critères de classification EULAR/ACR 2019 ≥12 semaines avant la sélection (voir Erreur ! Source du renvoi introuvable. du protocole)
- Anticorps anti-nucléaire ≥ 1:80, ou anticorps anti-ADNdb et/ou anti-Smith au-dessus de la limite supérieure de la normale (LSN), tel que déterminé par le laboratoire central lors de la sélection
- Faibles taux de C3, C4 et/ou CH50, tel que déterminé par le laboratoire central lors de la sélection
 - Un faible taux de C3 est requis en présence d'un déficit génétique connu en C4.
- Activité élevée de la maladie lors de la sélection, telle qu'elle est définie par l'ensemble des critères suivants :
 - BILAG-2004 : maladie de Niveau A dans ≥1 système d'organes et/ou maladie de Niveau B dans ≥2 systèmes d'organes
 - Seules les manifestations cliniques et les anomalies de laboratoire (telles qu'elles sont évaluées par le laboratoire central) présentes au moment de la sélection seront prises en compte.
 - SLEDAI-2K : score SLEDAI-2K ≥8 avec les exigences supplémentaires indiquées ci-dessous

- Seules les manifestations cliniques et les anomalies de laboratoire (telles qu'elles sont évaluées par le laboratoire central) présentes au moment de la sélection seront prises en compte.
- Pour la détermination de l'éligibilité uniquement, les exigences supplémentaires suivantes s'appliquent :
 - Les points SLEDAI-2K concernant l'alopecie, les céphalées et la fièvre ne sont pas comptabilisés.
 - L'activité SLEDAI-2K pour l'arthrite nécessite ≥ 3 articulations douloureuses et gonflées, dont ≥ 1 doit concerner les mains ou les poignets.
 - L'activité SLEDAI-2K pour l'éruption cutanée nécessite une morphologie et une distribution caractéristiques du lupus cutané actif avec un score d'activité CLASI total ≥ 2 sans comptabiliser les points concernant l'alopecie et les ulcères muqueux.
 - L'activité SLEDAI-2K pour les ulcères muqueux nécessite une ulcération muqueuse sévère BILAG A, définie par : incapacité (interférant significativement avec la prise orale), ulcération étendue et profonde, qui doit avoir été observée par un investigateur.
 - L'activité SLEDAI-2K pour l'hématurie et/ou la pyurie nécessite la présence d'une protéinurie selon SLEDAI-2K.
- Évaluation globale par l'investigateur : score $\geq 1,0$ à l'échelle visuelle analogique allant de 0 à 3
- Activité élevée de la maladie au Jour 1, telle qu'elle est définie par l'ensemble des critères suivants :
 - SLEDAI-2K : score SLEDAI-2K ≥ 8 avec les exigences supplémentaires indiquées ci-dessous
 - Pour déterminer le score du Jour 1 à des fins d'éligibilité, les manifestations cliniques SLEDAI-2K présentes au Jour 1 et les manifestations biologiques présentes lors de la sélection (telles qu'elles sont évaluées par le laboratoire central) seront comptabilisées.
 - Pour la détermination de l'éligibilité uniquement, les exigences supplémentaires suivantes s'appliquent :
 - Les points SLEDAI-2K concernant l'alopecie, les céphalées et la fièvre ne sont pas comptabilisés.
 - L'activité SLEDAI-2K pour l'arthrite nécessite ≥ 3 articulations douloureuses et gonflées, dont ≥ 1 doit concerner les mains ou les poignets.
 - L'activité SLEDAI-2K pour l'éruption cutanée nécessite une morphologie et une distribution caractéristiques du lupus cutané actif avec un score d'activité CLASI total ≥ 2 sans comptabiliser les points concernant l'alopecie et les ulcères muqueux.
 - L'activité SLEDAI-2K pour les ulcères muqueux nécessite une ulcération muqueuse sévère BILAG A, définie par : incapacité (interférant significativement avec la prise orale), ulcération étendue et profonde, qui doit avoir été observée par un investigateur.
 - L'activité SLEDAI-2K pour l'hématurie et/ou la pyurie nécessite la présence d'une protéinurie selon SLEDAI-2K.
 - Évaluation globale par l'investigateur : score $\geq 1,0$ à l'échelle visuelle analogique allant de 0 à 3
- Administration actuelle de ≥ 1 des classes suivantes de traitements standard pour le LES à des doses stables : corticoïdes oraux antipaludéens, immunosuppresseurs conventionnels
 - Si le participant reçoit des corticoïdes oraux tel que la prednisone :
 - La dose maximale de corticoïdes oraux est de 30 mg/jour de prednisone (ou l'équivalent) au moment de la sélection et pendant celle-ci.
 - La dose de corticoïdes oraux doit être stable depuis ≥ 7 jours avant la sélection et pendant ≥ 7 jours avant le Jour 1. La dose de corticoïdes oraux ne doit pas être ajustée de plus de 5 mg/jour de prednisone (ou l'équivalent) pendant la sélection.

- Si les corticoïdes oraux est les seuls traitements standards du LES, ils doivent être instaurés ≥ 6 semaines avant la sélection et la dose doit être ≥ 10 mg/jour de prednisone (ou l'équivalent) pendant la sélection et au Jour 1.
- Si le participant reçoit un antipaludéen et/ou un immunosuppresseur conventionnel :
 - Le ou les médicaments doivent avoir été initiés ≥ 12 semaines avant la sélection.
 - Le ou les médicaments doivent être administrés à une dose stable pendant ≥ 8 semaines avant la sélection et pendant celle-ci.
 - Remarque : Le traitement antipaludéen est obligatoire, sauf en cas d'antécédents documentés d'intolérance ou de toxicité. Les traitements antipaludéens autorisés sont la chloroquine, l'hydroxychloroquine et la quinacrine.
 - Au maximum, un seul immunosuppresseur conventionnel de la liste suivante est autorisé: azathioprine, MMF, acide mycophénolique et méthotrexate. Le méthotrexate peut être administré par voie orale, sous-cutanée ou intramusculaire (IM).
- Pour les femmes en âge de procréer : participantes acceptant de pratiquer l'abstinence (ne pas avoir de rapports hétérosexuels) ou de recourir à la contraception, comme défini ci-dessous :
 - Les femmes doivent rester abstinentes ou utiliser deux méthodes de contraception, incluant au moins une méthode associée à un taux d'échec $< 1\%$ par an pendant la période de traitement et pendant 18 mois après la dose finale d'obinutuzumab ou de placebo.
 - Une femme est considérée comme en âge de procréer si elle est menstruée, n'est pas ménopausée (≥ 12 mois continus d'aménorrhée sans cause identifiée autre que la ménopause) et n'a pas d'infertilité définitive due à une intervention chirurgicale (c'est-à-dire ablation des ovaires, des trompes de Fallope et/ou de l'utérus) ou une autre cause déterminée par l'investigateur (par exemple, agénésie müllérienne). La définition d'une femme en âge de procréer peut-être adaptée selon les directives ou réglementations locales.
 - Exemples de méthodes contraceptives associées à un taux d'échec $\leq 1\%$ par an : ligature bilatérale des trompes, stérilisation masculine, contraceptifs hormonaux qui inhibent l'ovulation, dispositifs intra-utérins libérant une hormone et dispositifs intra-utérins au cuivre.
 - La fiabilité de l'abstinence sexuelle doit être évaluée en fonction de l'étude clinique et du mode de vie préféré et habituel de la participante. L'abstinence périodique (par exemple, méthodes du calendrier, de l'ovulation, symptothermique ou post-ovulation) et le retrait ne sont pas des méthodes de contraception adéquates. Si les directives ou la réglementation locale(s) l'exigent, des méthodes de contraception acceptables et reconnues localement, ainsi que des informations sur la fiabilité de l'abstinence seront décrites dans le formulaire de consentement éclairé.
- Etre affilié(e) à un régime de sécurité sociale.

Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion sont destinés à évaluer les paramètres qui garantiront l'intégrité scientifique sans exclure de participants inutilement. Pour certains critères de non-inclusion, un intervalle de référence ajusté en fonction de l'origine ethnique et/ou des caractéristiques démographiques peut être fourni.

Les participants ne pourront pas être inclus dans l'étude s'ils répondent à l'un des critères suivants :

- Participantes enceintes ou qui allaitent, ou envisageant de débiter une grossesse pendant l'étude ou dans les 18 mois suivant la dose finale d'obinutuzumab ou de placebo
 - Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test urinaire de grossesse négatif lors de la sélection. Un test positif sera confirmé par un test sérique de grossesse.
- Présence d'une maladie et/ou d'une insuffisance rénale significative associée au lupus, définie par l'un des critères suivants :
 - RPCU $> 3,5$ lors de la sélection
 - Biopsie rénale réalisée dans les 6 mois précédant la sélection ou pendant celle-ci montrant un lupus néphrétique de Classe III, IV et/ou V

- Débit de filtration glomérulaire \geq 30 mL/min/1,73 m² (estimé en utilisant l'équation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ou besoin d'une dialyse ou d'une transplantation rénale
- Selon l'avis de l'investigateur, le participant atteint d'un lupus néphrétique sévère qui nécessite probablement l'administration d'un traitement interdit par le protocole.
- Maladie neuropsychiatrique active sévère ou instable associée au lupus ou, de l'avis de l'investigateur, nécessitant probablement l'administration d'un traitement interdit par le protocole
 - Les exemples de manifestations neuropsychiatriques du LES incluent notamment : méningite, rétinite, vascularite cérébrale, myélopathie, syndromes de démyélinisation, état confusionnel aigu, psychose, AVC en phase aiguë ou syndrome d'AVC, neuropathie crânienne, état de mal épileptique ou convulsions, ataxie cérébelleuse et mononévrite multiplexe.
- Syndrome de chevauchement actif avec connectivite mixte ou sclérose systémique dans les 12 mois précédant la sélection ou pendant celle-ci
- Syndrome catastrophique des antiphospholipides ou syndrome des antiphospholipides sévère dans les 12 mois précédant la sélection ou pendant celle-ci
 - Un syndrome des antiphospholipides non catastrophique ou sévère et qui serait correctement contrôlé par un traitement anticoagulant pendant au moins 2 mois avant la sélection est acceptable.
- Antécédents de maladie cutanée ou articulaire inflammatoire non liée au LES au cours de l'année précédant le Jour 1 et qui, selon l'avis de l'investigateur, pourrait interférer avec les évaluations des manifestations cutanées ou articulaires du LES
- Antécédents de maladie autre que le LES traitée par corticoïdes oraux, IV ou IM pendant plus de 14 jours au total pendant la période d'un an précédant le Jour 1
- Administration de l'un des traitements interdits suivants :
 - Tout traitement entraînant une déplétion des lymphocytes B (par exemple, anti-CD20, anti-CD19) ou anti-plasmocytes tel que, notamment, obinutuzumab, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, ou bortezomib, moins de 9 mois avant la sélection ou pendant celle-ci
 - Si un traitement anti-CD20 ou anti-CD19 a été reçu entre 9 et 12 mois avant la sélection, le nombre de lymphocytes B CD19+ périphériques doit être \geq 25 cellules/ μ l
 - Cyclophosphamide, tacrolimus, ciclosporine ou voclosporine au cours des 2 mois précédant la sélection ou pendant celle-ci
 - Tout traitement biologique (autre qu'un anticorps anti-CD20, anti-CD19 ou anti-plasmocytes) tel que, notamment, belimumab, ustekinumab, anifrolumab, secukinumab ou atacicept, au cours des 2 mois précédant la sélection ou pendant celle-ci
 - Inhibiteurs de la Janus kinase (JAK), de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) ou de la tyrosine kinase 2 (TYK2), incluant le baricitinib, le tofacitinib, l'upadacitinib, le filgotinib, l'ibrutinib ou le fenebrutinib ou tout traitement expérimental au cours des 2 mois précédant la sélection ou pendant celle-ci
 - Tout vaccin vivant au cours des 28 jours précédant la sélection ou pendant celle-ci
- Risque élevé de saignement cliniquement significatif ou de toute affection nécessitant une plasmaphérèse, l'administration d'une immunoglobuline intraveineuse ou des transfusions aiguës de produits sanguins
- Affection médicale significative ou non contrôlée qui, selon l'avis de l'investigateur, rendrait impossible la participation du patient à l'étude
- Infection par le VIH
 - Pour les participants dont le statut du test VIH est inconnu, un test de dépistage du VIH sera effectué lors de la sélection, si les réglementations locales l'exigent.
- Infection tuberculeuse
 - La recherche d'une infection tuberculeuse latente sera effectuée lors de la sélection si les réglementations locales l'exigent ou selon la pratique clinique locale.

LUPUS

- La présence d'une infection tuberculeuse latente après la fin d'un traitement approprié n'est pas un critère de non-inclusion.
- Infection active de tout type, à l'exception d'une infection fongique du lit unguéal
- Tout épisode majeur d'infection qui satisfait également à l'un des critères suivants :
 - Nécessite une hospitalisation au cours des 8 semaines précédant la sélection ou pendant la sélection
 - Nécessite un traitement par antibiotiques (ou anti-infectieux) IV au cours des 8 semaines précédant la sélection ou pendant la sélection
 - Nécessite un traitement par antibiotiques (ou anti-infectieux) oraux au cours des 2 semaines précédant la sélection ou pendant la sélection
 - L'administration d'antibiotiques ou d'anti-infectieux en l'absence d'épisode majeur d'infection n'est pas un critère de non-inclusion.
- Antécédents d'infection grave récidivante ou chronique
- Antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Antécédents de cancer, incluant tumeurs solides, cancers hématologiques et carcinomes in situ, au cours des 5 dernières années
 - Les participants présentant des carcinomes cutanés (à l'exclusion du mélanome) qui ont été traités ou excisés et guéris sont éligibles.
- Intervention chirurgicale majeure nécessitant une hospitalisation au cours des 4 semaines précédant la sélection ou pendant celle-ci
- Consommation abusive d'alcool ou de drogues actuelle ou au cours des 12 mois précédant la sélection ou pendant celle-ci
- Intolérance ou contre-indication aux traitements à l'étude, incluant l'un des événements suivants :
 - Antécédents de réactions allergiques ou anaphylactiques sévères aux anticorps monoclonaux ou hypersensibilité connue à n'importe quel constituant de la perfusion d'obinutuzumab
 - Intolérance ou contre-indication aux corticoïdes oraux ou IV
 - Absence d'accès veineux périphérique
- L'un des paramètres biologiques suivants :
 - ASAT ou ALAT $>2,5 \times \text{LSN}$
 - Neutrophiles $<1,5 \times 10^3 / \mu\text{L}$
 - Positivité à l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs)
 - Les participants qui sont négatifs pour l'Ag HBs et positifs pour l'anticorps dirigé contre la capsid du virus de l'hépatite B (Ac anti-HBc) et chez qui l'ADN du virus de l'hépatite B (VHB) n'est pas détectable sont éligibles, mais ils devront faire l'objet d'une surveillance mensuelle de l'ADN du VHB jusqu'à 12 mois après la dernière dose d'obinutuzumab ou de placebo.
 - Sérologie positive pour l'hépatite C
 - Les participants qui ont un résultat positif à la recherche des anticorps anti-virus de l'hépatite C et chez qui l'ARN du virus de l'hépatite C (VHC) n'est pas détectable pendant au moins 6 mois après la fin d'un traitement antiviral sont éligibles mais ils devront faire l'objet d'une surveillance mensuelle de l'ARN du VHC jusqu'à 12 mois après la dernière dose d'obinutuzumab ou de placebo.
 - Taux d'hémoglobine $< 7 \text{ g/dL}$, sauf s'il est dû au LES actif
 - Nombre de plaquettes $< 50\,000 / \mu\text{L}$, sauf s'il est dû au LES actif

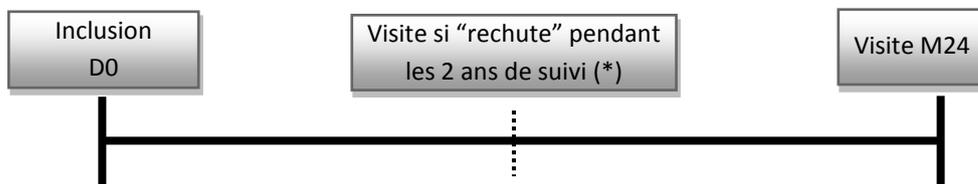
3TR-SLE1 — Déterminer les biomarqueurs de poussée chez les patients présentant un LES cliniquement stable ou quiescent sur une période d'observation de 24 mois maximum en utilisant une approche multi-OMIC.

CHRU BREST

Au 05/06/2023 : 12 patients inclus sur 20 attendus

Rozenn J (02.98.14.50.04 ou 07.71.35.73.35)

PI : Dr JOUSSE-JOULIN Sandrine



(*) si le patient est en « rechute » de sa maladie pendant le suivi 3TR-SLE1 : possibilité de lui proposer participation à l'étude 3TR-SLE2

Critères d'inclusion :

- Âge au moment de l'inclusion \geq 18 ans ;
- Capable de consentir et d'accepter de participer à l'étude.
- Diagnostic de LES selon les critères EULAR/ACR ;
- BILAG C, D ou E uniquement ;
- Aucune restriction concernant les traitements actuels ou antérieurs, à l'exception du traitement par hydroxychloroquine (HCQ) ou chloroquine qui doit être administré sauf contre-indication ou intolérance documentée dans le passé.

Critères de non inclusion :

- Grossesse et/ou allaitement ;
- Initiation ou intensification d'un traitement immunosuppresseur ou d'une dose équivalente de prednisone $>$ 10 mg/jour dans les 30 jours précédant l'inclusion ;
- Incapacité ou ignorance de participer à l'étude.

3TR-SLE2 — Déterminer les biomarqueurs de réponse et de non-réponse au traitement du LES actif dans le cadre d'une étude prospective où les patients seront affectés à un traitement conformément à la pratique clinique actuelle et aux directives de l'EULAR.

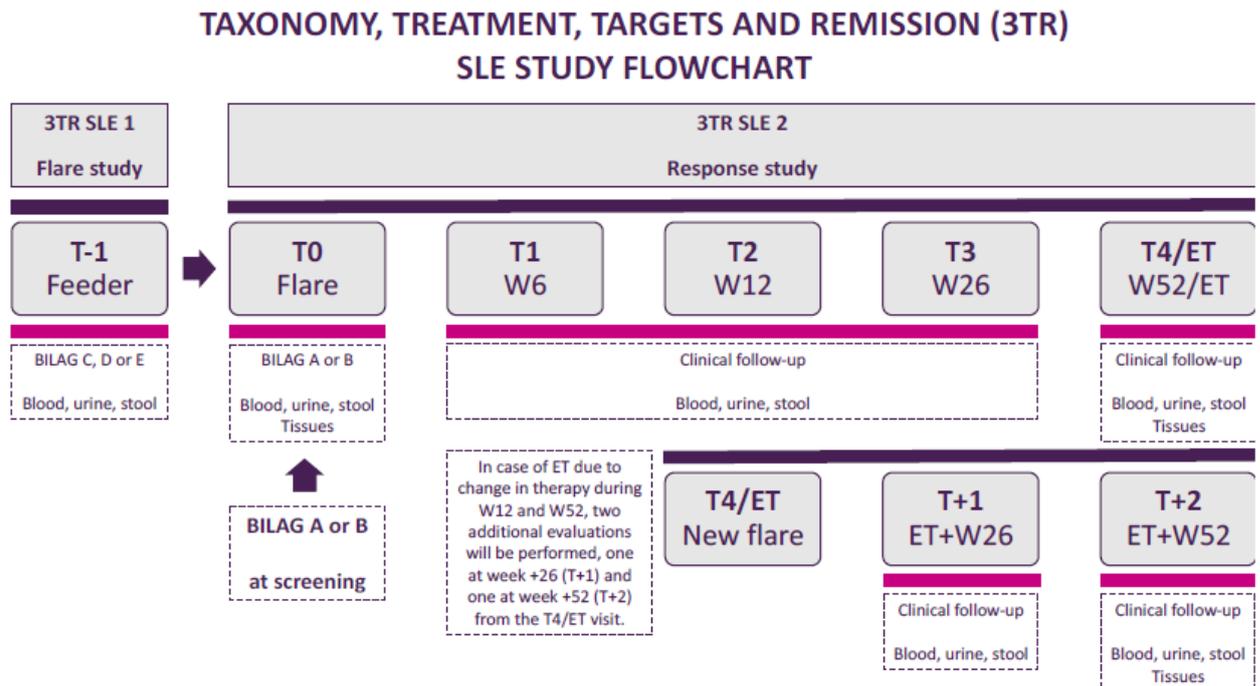
CHRU BREST

Au 05/06/2023 : 1 patient inclus sur 5 attendus

Rozenn J (02.98.14.50.04 ou 07.71.35.73.35)

PI : Dr JOUSSE-JOULIN Sandrine

Flow chart des études 3TR SLE1 + 3TR SLE2



Critères d'inclusion :

1. Âge au moment de l'inclusion ≥ 18 ans.
2. Capable de consentir et d'accepter de participer à l'étude.
3. Diagnostic de LES selon les critères EULAR/ACR.
4. Les patients doivent présenter au moins un des éléments suivants :
 - i. arthrite active, attribuée au LES (BILAG A ou B dans le domaine musculo-squelettique).
 - ii. Une maladie de la peau active, attribuée au LES (BILAG A ou B dans le domaine muco-cutané).
 - iii. néphrite lupique active prouvée par biopsie (LN ; ISN/RPS classe III, IV ou V), avec ou sans atteinte des organes extrarénaux.
 - iv. atteinte active du SNC comme manifestation principale (avec ou sans atteinte d'autres organes) avec initiation d'un nouveau traitement pour une atteinte du SNC (BILAG A ou B dans le domaine neuropsychiatrique).
5. Traitement standard stable depuis au moins 30 jours, y compris un traitement par hydroxychloroquine (HCQ) ou chloroquine, sauf contre-indication ou intolérance documentée.

Critères de non inclusion :

1. Activité sérologique uniquement sans signes de maladie cliniquement active.
2. Grossesse et/ou allaitement.
3. Incapacité/inconscience de participer à l'étude.

ISLE – Stratification du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique : Identification de métabolites et de médiateurs immunitaires

CHRU Bordeaux

Au 05/06/2023 : 9 patients inclus sur 20 attendus

Rozenn J (02.98.14.50.04 ou 07.71.35.73.35)

PI : Dr JOUSSE-JOULIN Sandrine

	Inclusion J0	Suivi 18 mois ± 3 mois
Vérification des critères d'inclusion (R)	✓	
Information patient (R)	✓	
Recueil du consentement (R)	✓	
Examen clinique (S)	✓	✓
Bilan biologique (S)	✓	✓
Collection d'échantillons biologiques (R)	✓	✓
Echographie des artères carotidiennes (R)	✓	✓
Questionnaires patient (R)	✓	✓

(S) Examen du soin

(R) Examen spécifique à la recherche

Critères d'inclusion :

- Patient âgé de plus de 18 ans,
- Patient atteint de Lupus Érythémateux Systémique selon les critères diagnostiques de l'EULAR (EUropean League Against Rheumatism) et de l'ACR (the American College of Rheumatology) version 2019,
- Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale,
- Consentement libre, éclairé et écrit, signé par le participant et l'investigateur (au plus tard le jour d'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche).

Critères de non inclusion :

- Femme enceinte ou allaitante,
- Personne concerné par les articles de L 1121-5 au L 1121-8 (personnes sous curatelle, tutelle ou autre régime de protection juridique, personnes privées de liberté, les mineurs).

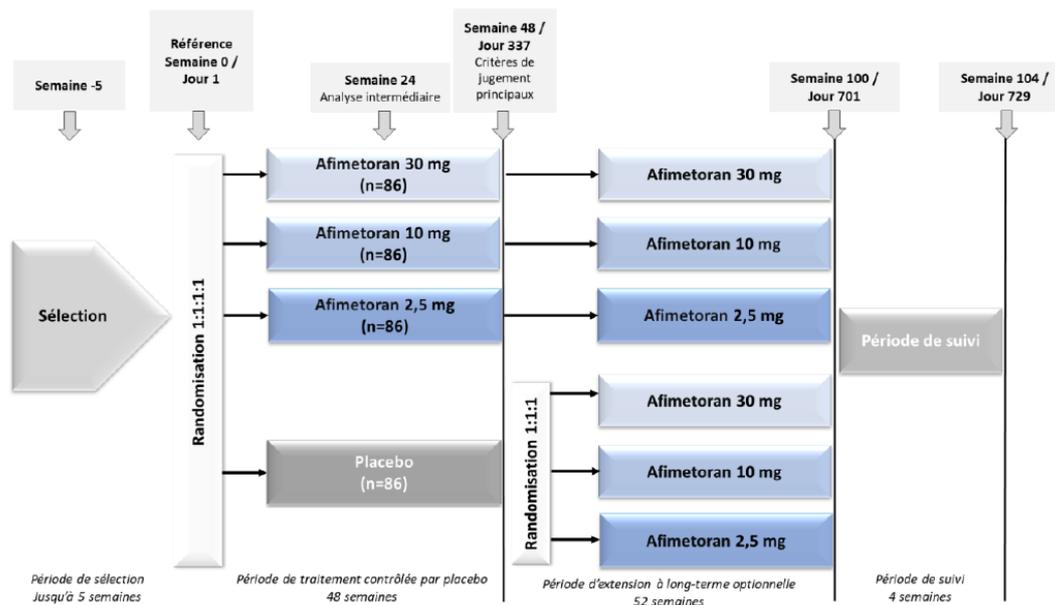
IM026-024 – Etude de phase 2, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'afimétoran versus placebo chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique actif

BMS

Au 05/06/2023 : 0 patients inclus sur 2 attendus

Caroline (02.98.14.79.31)

PI : Dr JOUSSE-JOULIN Sandrine



1. Critères d'inclusion

1) Signature du consentement

a) Patients doivent avoir daté et signé le formulaire de consentement approuvé par un Comité de Protection des Personnes. Le consentement doit être obtenu avant l'exécution de toute procédure liée au protocole qui ne fait pas partie des soins courants du patient.

b) Patients devant être désireux et en mesure d'accomplir toutes les procédures et de venir à toutes les visites spécifiques à l'étude.

2) Caractéristiques de la maladie du LES

a) Patients diagnostiqués au moins 12 semaines avant la visite de sélection et devant avoir un LES selon les critères de classification SLICC lors de la visite de sélection (voir annexe 5 du protocole).

b) Patients ayant un résultat positif, déterminé par le laboratoire centralisé, pour au moins un des auto-anticorps suivants liés au lupus au moment de la sélection : anticorps antinucléaires (AAN) $\geq 1:80$, anticorps anti-ADNdb ou anticorps anti-Smith (Sm).

c) Patients ayant un score total SLEDAI hybride ≥ 6 points et un score clinique SLEDAI hybride ≥ 4 points avec atteinte articulaire et/ou éruption cutanée. Le score doit être confirmé par le LERP (Lupus Expert Review Panel) avant la randomisation.

i. L'alopécie et les ulcères des muqueuses ne comptent pas dans le calcul des points requis pour l'éligibilité lors de la sélection. Un LES neuropsychiatrique actif est exclu pour participer à l'étude. Ainsi, les points pour les convulsions, les psychoses, le syndrome cérébral organique, les troubles visuels, la neuropathie crânienne, les céphalées lupiques et les accidents vasculaires cérébraux, tels que définis par le SLEDAI hybride, ne contribueront pas non plus à la cotation.

ii. Le SLEDAI hybride clinique exclut les anomalies de laboratoire telles qu'hématurie, pyurie, plâtres urinaires, protéinurie, anticorps anti-ADNdb positif, diminution du complément, thrombocytopenie et leucopénie.

LUPUS

d) Patients ayant au moins 1 des manifestations suivantes du LES, spécifiques du protocole et basées sur le BILAG-2004 (devant être confirmée(s) par le LERP) :

i. Grade A ou B au BILAG-2004 dans le système corporel cutané-muqueux. Si un grade B au BILAG-2004 pour le système cutané-muqueux est dû à une éruption cutanée légère (BILAG-2004 #6), le score total des composantes érythème et échelle de l'activité de la maladie CLASI doivent être ≥ 3 (à l'exclusion des ulcérations des muqueuses et de l'alopecie non cicatricielle).

ii. Score A ou B au BILAG-2004 modifié dans le système musculo-squelettique en raison d'une polyarthrite active définie comme suit :

- BILAG-2004 A : arthrite sévère (BILAG-2004 #41), se manifestant par une synovite active observée dans ≥ 6 articulations.
 - Les hanches, les épaules, le cou, le bas du dos et l'articulation temporo-mandibulaire ne peuvent pas être pris en compte dans le nombre total d'articulations présentant une synovite active.
 - Il doit y avoir une perte marquée de l'amplitude fonctionnelle des mouvements et une dégradation significative des activités de base de la vie quotidienne (AVQ). Ceci est défini comme suit :
 - Avoir besoin de l'aide d'une autre personne ou d'un appareil d'assistance pour se déplacer et pour effectuer sa toilette et ses soins (y compris le bain, l'habillage et l'alimentation). Au moins un élément doit être présent et documenté dans le dossier source.
 - Ne pas répondre à un traitement tel que des CS ≥ 10 mg/jour (prednisone ou équivalent [annexe 17 du protocole]) ; les cas de patients qui ne tolèrent pas ou ne peuvent pas prendre de CS doivent être discutés avec le LERP.
 - La dégradation due à l'arthrite doit être présente depuis plusieurs jours (c'est-à-dire > 4 jours) cumulés au cours des 4 dernières semaines et être présente au moment de la visite de sélection.
- BILAG-2004 B : arthrite modérée ou tendinite ou téno-synovite (BILAG-2004 #42), définie comme une tendinite/téno-synovite ou une synovite active dans ≥ 3 articulations (observée ou dans les antécédents médicaux)
 - Les hanches, les épaules, le cou, le bas du dos et l'articulation temporo-mandibulaire ne peuvent pas être pris en compte dans le nombre total d'articulations présentant une synovite active.
 - Il doit y avoir une perte de l'amplitude fonctionnelle des mouvements (due à l'arthrite), se manifestant par une difficulté d'accomplir l'une des AVQ instrumentales (par ex. cuisiner, conduire, utiliser un téléphone ou un ordinateur, faire les courses, nettoyer, etc.) présente plusieurs jours (c'est-à-dire > 4 jours) au cours des 4 dernières semaines et présente au moment de la visite de sélection.

iii. Si seulement 1 grade B et aucun grade A est présent dans le système corporel cutané-muqueux ou dans le système corporel musculo-squelettique en raison de l'arthrite, alors au moins 1 grade B doit être présent dans un des autres systèmes corporels, pour un total de 2 grades B parmi les systèmes corporels du BILAG-2004.

e) Avoir un score PGA d'activité de la maladie sur une échelle visuelle analogique (EVA) ancrée de 0 à 3 ≥ 1 .

3) Médicaments concomitants pour le LES

a) Patients utilisant au moins un traitement de fond du LES avant la sélection, à une dose stable. Les traitements de fond admissibles sont les suivants : CS systémiques oraux, azathioprine, 6-mercaptopurine, méthotrexate, leflunomide, MMF, tacrolimus et agents antipaludéens (par exemple, chloroquine, hydroxychloroquine ou quinacrine). Voir le tableau 7.7.2-1 du protocole pour les détails et les restrictions.

i. L'utilisation d'un traitement de fond contre le LES est autorisée selon les limites spécifiques du protocole, y compris la dose maximale et la durée minimale à dose stable avant la randomisation (voir l'annexe 18 du protocole pour les temps d'éviction requis pour des médicaments spécifiques).

ii. La dose quotidienne de CS ne doit pas dépasser 20 mg par jour de prednisone ou équivalent (voir l'annexe 17 du protocole pour les équivalents CS couramment utilisés) lors de la visite de sélection.

iii. Pour les patients dont le seul traitement de fond du LES est par CS, la dose doit être ≥ 10 mg par jour de prednisone ou équivalent.

iv. Si des CS sont utilisés (avec ou sans autre traitement de fond du LES), ils doivent être utilisés depuis au moins 4 semaines et à une dose stable depuis au moins 2 semaines avant la visite de sélection.

v. Les traitements de fond du LES autres que les CS doivent être utilisés depuis au moins 8 semaines et à une dose stable depuis au moins 4 semaines avant la visite de sélection.

4) Âge et contraception

a) Hommes et femmes âgés de 18 ans à 70 ans, inclus, au moment de la signature du formulaire de consentement.

b) Pour tous les critères concernant la grossesse, l'allaitement, la contraception des femmes susceptibles d'avoir des enfants ou pour les hommes sexuellement actifs dont la partenaire est susceptible d'avoir des enfants, se référer au protocole [critères d'inclusion 5)a et 5)b].

1.1. Critères d'inclusion spécifiques à la période d'extension à long-terme optionnelle

1) Signature du consentement

a) Patients doivent avoir daté et signé par écrit le formulaire de consentement approuvé par un Comité de Protection des Personnes. Le consentement doit être obtenu avant l'exécution de toute procédure liée au protocole qui ne fait pas partie des soins courants du patient.

b) Patients devant être désireux et en mesure d'accomplir toutes les procédures et de venir à toutes les visites spécifiques à l'étude.

2) Caractéristiques des patients et de la maladie cible

a) Patients ayant terminé la période de traitement jusqu'à la semaine 48.

b) Selon l'avis de l'investigateur, il pourrait être bénéfique pour le patient de continuer dans la période d'ELT optionnelle.

Note : Pour les patients ayant reçu des traitements interdits pendant la période de traitement contrôlée par placebo et ayant tout de même continué leur participation à l'étude, leur participation à la période d'ELT devra être discutée avec le médecin de l'étude BMS.

3) Contraception

a) Pour tous les critères concernant la grossesse, l'allaitement, la contraception des femmes susceptibles d'avoir des enfants ou pour les hommes sexuellement actifs dont la partenaire est susceptible d'avoir des enfants, se référer au protocole [critères d'inclusion 3)a) i à vi) de la section 6.1.1].

2. Critères d'exclusion

1) Exclusion en lien avec la maladie cible

a) Lupus Néphrétique (LN) sévère actif évalué par l'investigateur.

b) Manifestations neuropsychiatriques actives ou instables du lupus définies par le SLEDAI hybride : convulsions, psychose, syndrome cérébral organique, troubles visuels, troubles des nerfs crâniens, céphalées lupiques ou accident vasculaire cérébral. En outre, les patients présentant des manifestations neuropsychiatriques actives ou instables du lupus, incluant mais sans s'y limiter, toute condition définie par les critères BILAG-2004 A, sont exclus, à l'exception des patients présentant une mononeuropathie multiple ou une polyneuropathie, qui sont autorisés.

c) Diagnostic d'une maladie mixte du tissu conjonctif pour laquelle le diagnostic prédominant n'est pas le LES. Par exemple, les patients dont les signes et symptômes dominants sont compatibles avec une dermatomyosite ou une sclérose systémique doivent être exclus. Par ailleurs, les patients remplissant les critères de classification du LES et étant traités principalement comme des patients atteints de LES, mais qui présentent également une arthrite érosive (Rhupus), une thyroïdite, un syndrome des antiphospholipides ou une polymyosite, ne doivent pas être systématiquement exclus. L'investigateur doit envisager de consulter le médecin de l'étude BMS pour s'assurer que ces patients peuvent être inclus dans l'étude.

d) Syndrome des antiphospholipides (SAPL) :

- i. Les éléments suivants constituent des causes d'exclusion :
 - a. (1) Diagnostic confirmé de SAPL tel que défini par les critères révisés de Sapporo (voir annexe 19 du protocole) s'il y a eu un événement thrombotique ou une morbidité pendant la grossesse dans les 12 mois précédant la visite de sélection.
 - b. (2) Antécédents de SAPL catastrophique probable ou certain (voir annexe 20 du protocole).
- ii. Les éléments suivants ne sont pas des causes d'exclusion :
 - a. (1) Un résultat positif aux anticorps antiphospholipides à la sélection n'est pas une cause d'exclusion à condition qu'il n'y ait pas d'antécédents de thrombose ou de mortalité gravidique.
 - b. (2) Un événement thrombotique survenu plus de 12 mois avant la visite de sélection n'est pas une cause d'exclusion, à condition que le patient soit maintenu sous traitement anticoagulant approprié (warfarine, héparine de bas poids moléculaire ou anticoagulants plus récents).
 - c. (3) Des antécédents de SAPL avec des antécédents de morbidité gravidique plus de 12 mois avant la visite de sélection ne sont pas un facteur d'exclusion, à condition que la patiente soit maintenue sous aspirine à faible dose ou équivalent.

2) Autres antécédents et conditions médicales

a) Les femmes qui allaitent.

b) Toute maladie/état pathologique important ou preuve d'un état clinique instable (par exemple : rénal, hépatique, hématologique, gastro-intestinal, endocrinien, pulmonaire, immunologique, psychiatrique) ou une infection/maladie infectieuse active qui, selon l'avis de l'investigateur, augmentera substantiellement le risque pour le patient s'il participe à l'étude.

c) Toute intervention chirurgicale importante dans les 30 derniers jours avant la visite de sélection, ou toute intervention chirurgicale prévue au cours de l'étude.

d) Fibromyalgie concomitante, si les symptômes ou le traitement, selon l'investigateur, ont un impact significatif sur l'évaluation ou l'interprétation des manifestations et de l'activité de la maladie du LES.

e) Insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV telle que définie par la New York Heart Association (NYHA) ou toute apparition récente d'une insuffisance cardiaque entraînant des symptômes de classe III/IV selon la NYHA.

f) Syndrome coronarien aigu (par exemple : infarctus du myocarde, angor instable) et/ou tout antécédent significatif de maladie cérébro-vasculaire dans les 24 semaines précédant la visite de sélection.

g) Patients ayant un cancer ou des antécédents de cancer ou de maladie lymphoproliférative, dont le prélymphome et la gammopathie monoclonale inexpliquée. Le carcinome cutané basocellulaire ou squameux traité de manière adéquate et toute forme de carcinome *in situ* (par exemple : carcinome squameux du col de l'utérus, carcinome canalaire du sein) sans preuve de récurrence au cours des 5 dernières années ne constituent pas un facteur d'exclusion.

h) Maladie gastro-intestinale actuelle ou récente (dans les 12 semaines précédant la randomisation), dont la chirurgie gastro-intestinale, qui pourrait avoir un impact sur l'absorption du traitement à l'étude. Le reflux gastro-oesophagien et la gastrite ne sont pas automatiquement exclus mais sont soumis à l'avis de l'investigateur.

i) Patients souffrant d'une maladie concomitante non liée au LES qui, selon l'investigateur, est susceptible de nécessiter un traitement systémique supplémentaire par CS au cours de l'étude (par exemple, l'asthme).

j) Perte de sang importante (> 500 ml) ou transfusion sanguine dans les 4 semaines précédant la randomisation.

k) Incapacité de prendre des médicaments par voie orale.

l) Incapacité d'avoir une prise de sang et/ou de tolérer un accès veineux.

m) Des antécédents connus de toxicomanie dans les 6 mois précédant la visite de sélection qui, selon l'avis de l'investigateur, pourraient interférer avec la sécurité du patient ou à sa capacité de se conformer aux procédures de l'étude. La consommation de marijuana (sur prescription médicale ou non) n'est pas autorisée dans les 6 semaines précédant la visite de sélection et pendant l'étude.

LUPUS

n) Toute autre raison évidente médicale, psychiatrique et/ou sociale valable, déterminée par l'investigateur, qui interférerait avec la capacité du patient à participer pleinement à l'étude ou qui pourrait perturber les évaluations réalisées dans le cadre de l'étude.

3) Traitements antérieurs / concomitants

a) Incapacité à respecter les restrictions et les traitements interdits, tels qu'énumérés dans la section 7.7 du protocole.

b) CS oraux (prednisone ou équivalent) > 20 mg par jour. Les équivalents de la prednisone sont détaillés dans l'annexe 17 du protocole. Les autres spécifications sont les suivantes :

- i. L'utilisation intramusculaire, intra-articulaire, dans les bourses et intraveineuse (IV) de CS est interdite dans les 8 semaines précédant la visite de sélection.
- ii. Les CS inhalés et intranasaux pour des indications hors lupus sont autorisés et ne seront pas pris en compte dans la détermination de la dose maximale de CS autorisée.
- iii. Les formulations de CS à libération modifiée sont interdites.

c) Modification de la dose de CS par voie orale entre les 2 semaines précédant la visite de sélection jusqu'à la première dose du traitement à l'étude.

d) Prise actuelle ou récente d'un produit biologique ou d'un autre traitement immunosuppresseur interdit défini à la section 7.7.1 du protocole.

e) Prise actuelle de plus d'un immunosuppresseur, à l'exception des CS et des médicaments antipaludéens.

f) Exposition antérieure à l'afimétoran ou à un autre inhibiteur combiné TLR7/8.

g) Utilisation actuelle de médicaments/traitements topiques qui pourraient affecter l'apparence des lésions cutanées (y compris, mais sans s'y limiter, les CS de forte puissance [Classes I à V de l'OMS], acide salicylique > 3%, urée, acides alpha- ou bêta-hydroxy, anthraline, calcipotriène, dérivés topiques de la vitamine D, rétinoïdes, tazarotène, méthoxsalène, triméthylpsoralène et pimecrolimus) dans les 2 semaines précédant la visite de sélection et jusqu'à la randomisation. Remarque : les stéroïdes topiques de faible puissance (classes VI et VII de l'OMS) sont autorisés mais ne doivent pas être utilisés dans les 24 heures précédant une visite de l'étude. Les émoullients neutres (définis comme des émoullients sans urée ou sans acides alpha- ou bêta-hydroxy ou autres ingrédients pharmaceutiquement actifs) sont autorisés sur toutes les parties du corps mais ne doivent pas être utilisés dans les 24 heures précédant une visite de l'étude.

h) Utilisation actuelle d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (annexe 21 du protocole). Si un patient prend actuellement un médicament qui inhibe le CYP3A4 et si l'investigateur n'est pas sûr qu'il soit qualifié d'inhibiteur puissant, cela devrait être discuté avec le médecin de l'étude BMS.

i) Exposition récente à d'autres produits expérimentaux ; les produits expérimentaux doivent être interrompus au moins 4 semaines ou 5 demi-vies avant la visite de sélection, selon la plus longue des deux périodes.

j) Utilisation de tout acte de médecine traditionnelle chinoise destiné à être utilisée dans le cadre du LES dans les 4 semaines précédant la randomisation.

4) Examen clinique et analyses biologiques

a) Antécédents de maladie hépatique chronique ou congénitale, dont le syndrome de Gilbert, avec des taux d'enzymes hépatiques ou de bilirubine significativement élevés au début de l'étude.

b) Anomalies cliniquement significatives sur la radiographie du thorax ou l'ECG.

c) Pour tous les critères concernant les anomalies détectées par des analyses de laboratoires, en particulier, les dysfonctionnements hépatiques et rénaux, se référer au protocole [critères d'exclusion 4)c à 4)e].

5) Observations liées à une éventuelle infection

a) Preuve de tuberculose active ou latente (TB), comme suit :

- i. Antécédents de tuberculose active, indépendamment de la fin du traitement adéquat.
- ii. Signes ou symptômes actuels de tuberculose active pendant la période de sélection, selon l'investigateur.

iii. Documentation d'une radiographie thoracique obtenue pendant la période de sélection (ou résultats d'une radiographie ou d'une tomodensitométrie [TDM] du thorax dans les 6 mois précédant la visite de sélection) montrant une tuberculose pulmonaire active en cours ou ancienne.

iv. Infection tuberculeuse latente (ITL), diagnostiquée avec un interféron gamma (IGRA) positif par le test QuantiFERON®-TB Gold, QuantiFERON®-TB Gold Plus ou T-Spot® à la sélection, ou un autre test de diagnostic, en l'absence de toute manifestation clinique.

Remarque : Le patient peut être éligible si (1) il n'y a actuellement aucun signe ou symptôme de tuberculose active et (2) le patient a reçu un traitement adéquat documenté pour la tuberculose dans les 5 ans précédant la visite de sélection.

v. Un résultat indéterminé au test IGRA à la sélection sans signe ou symptôme de tuberculose active.

Remarque : Un patient ayant obtenu un résultat indéterminé au test IGRA lors de la sélection doit être re-testé pour confirmation. Si le médecin de l'étude BMS l'approuve, le nouveau test peut être effectué localement et peut être un type différent de test IGRA. Si le second résultat est à nouveau indéterminé, le patient sera considéré comme en échec de sélection.

b) Infection par le virus de l'hépatite C, de l'hépatite B ou de l'immunodéficience humaine (VIH), confirmée par un dépistage sanguin positif des anticorps de l'hépatite C, de l'antigène de surface de l'hépatite B, des anticorps de la nucléocapside de l'hépatite B ou des anticorps du VIH-1 et -2. Les patients qui ont été vaccinés contre l'hépatite B (anticorps de surface de l'hépatite B [anti-HBs-] positif) ne sont pas exclus. Note : L'anticorps anti- HBs n'est pas demandé (annexe 22 du protocole). Note : Les patients dont la séropositivité vient d'être découverte doivent être orientés vers un parcours de soins approprié.

c) Patients actuellement sous traitement quotidien pour une infection chronique (par exemple : pneumocystose, cytomégalovirus, herpès simplex, herpès zoster, infections bactériennes ou fongiques invasives ou mycobactéries atypiques).

d) Antécédents d'immunodéficience congénitale ou acquise.

e) Infection active connue ou tout épisode important d'infection nécessitant une hospitalisation ou un traitement parentéral (intramusculaire ou IV) par agents antimicrobiens (par exemple : antibiotiques, antiviraux, antifongiques ou antiparasitaires) dans les 30 jours précédant la randomisation, ou achèvement d'un traitement par agents antimicrobiens oraux dans les 2 semaines précédant la randomisation.

f) Antécédents de zona (herpès zoster) ou d'herpès simplex dans les 12 semaines précédant la randomisation ou antécédents d'infection par zona disséminée/compliquée (atteinte de plusieurs dermatomes, zona ophtalmique, atteinte du système nerveux central ou névralgie post-herpétique). Les patients ayant connu plus d'un épisode de zona doivent être exclus.

g) Vaccination par un vaccin vivant ou vivant atténué dans le mois précédant la visite de randomisation ou projet de recevoir un vaccin vivant ou vivant atténué pendant l'étude ou dans les 2 mois suivant l'administration de la dernière dose du traitement à l'étude.

h) Si un patient a reçu un vaccin expérimental contre le COVID-19 avant la sélection, la randomisation doit être retardée jusqu'à ce que l'impact biologique du vaccin soit stabilisé, comme déterminé lors d'une discussion entre l'investigateur et le médecin de l'étude BMS. Les vaccins COVID-19 déjà approuvés par les organismes de réglementation nationaux et/ou locaux ne sont ni obligatoires ni exclusifs. Il est recommandé, s'il est disponible et conforme à la recommandation du médecin traitant du patient, de procéder à la vaccination contre le COVID-19 au moins 30 jours avant la randomisation dans l'étude si possible (voir la section 9.4.3.1 du protocole).

i) Infection active par le SARS-CoV-2, documentée par un test de diagnostic positif. Le test de diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2 consiste en une réaction en chaîne par polymérase (PCR) ou un test antigénique effectué selon les normes de soins locales. Le test PCR est préférable. La recherche d'anticorps n'est pas acceptable comme test de diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2. La prévalence locale du COVID-19, la nature des tests disponibles, la durée de l'isolement à domicile et les directives institutionnelles peuvent être utilisées pour déterminer le moment approprié pour effectuer le test pendant la période de sélection.

i. Si un patient présente des symptômes et que le test initial est négatif, un nouveau test doit être effectué au moins 5 jours après l'apparition des symptômes.

Selon les recommandations de l'ANSM relatives au diagnostic et prise en charge des infections à SARS-CoV-2 dans les essais cliniques, merci de vous assurer que le test diagnostique réalisé à la sélection en local dans le cadre de cette étude soit inscrit sur la liste publiée sur le site internet du Ministère des solidarités et de la santé (<https://covid-19.sante.gouv.fr/tests>).

LUPUS

6) Allergies et effets indésirables des médicaments

a) Antécédents d'allergie importante aux médicaments (comme l'anaphylaxie ou l'hépatotoxicité).

7) Autres critères d'exclusion

a) Prisonniers ou patients incarcérés involontairement.

b) Incapacité à respecter le protocole de l'étude.

c) Participation à un autre essai clinique en parallèle à cette étude.

2.1. Critères d'exclusion spécifiques à la période d'extension à long-terme optionnelle

1) Antécédents médicaux et maladies concomitantes

a) Toute maladie/tout état de santé ou signe d'un état clinique instable (par ex. rénal, hépatique, hématologique, gastrointestinal, endocrine, pulmonaire, immunologique, psychiatrique) ou toute infection active/maladie infectieuse qui, selon l'avis de l'investigateur, pourrait augmenter de manière significative le risque pour un patient s'il ou elle participe à la période d'ELT.

i) Pour les patients présentant un résultat positif ou indéterminé au test IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) à la semaine 48, la participation à la période d'ELT devra être discutée avec le médecin de l'étude BMS.

SPONDYLOARTHRITE

SPONDYLOARTHRITE

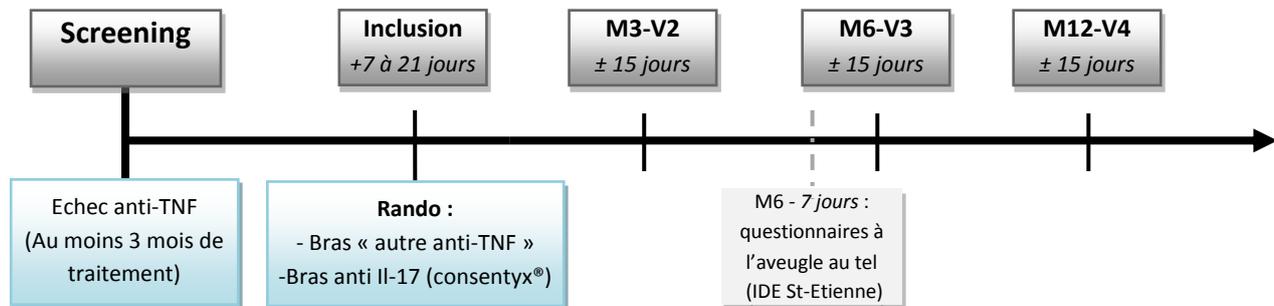
ROCSpA — Rotation Ou Changement de bio médicament après échec du traitement par anti-TNF chez les patients ayant une Spondylarthrite axiale

CHU Saint Etienne

Au 05/06/2023 : 4 inclusions sur 10 attendues –
Fin des inclusions en juin 2024

Rozenn J (02.98.14.50.04 ou 07.71.35.73.35)

PI : Pr DEVAUCHELLE PENSEC Valérie



Critères d'inclusion :

- SpA active avec BASDAI > 4 OU ASDAS > 3.5, et nécessitant un changement de leur traitement par anti- TNF
- Agé de plus de 18 ans
- Réponse inadéquate après au moins 3 mois de traitement avec un premier anti-TNF
- En cas de traitement de fond par DMARD : dose stable au moins un mois avant l'inclusion
- En cas de traitement par corticostéroïdes oraux : dose stable au moins un mois avant l'inclusion
- En cas de traitement par NSAIDs : dose stable au moins un mois avant l'inclusion
- Capable de compléter les questionnaires de l'étude
- Patient affilié ou ayant droit d'un régime de sécurité sociale
- Consentement écrit éclairé donné

Critères de non inclusion :

- Contre-indication au anti-TNF et / ou au sécukinumab et/ ou à l'ixekizumab
- Maladies inflammatoires de l'intestin
- Grossesse, allaitement en cours ou grossesse prévue au cours des 15 prochains mois.
- Tuberculose active ou autres infections graves telles que septicémie ou infections opportunistes.
- Infections actives, y compris les infections chroniques ou localisées.
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (classes III / IV de la NYHA)
- Impossibilité de donner un consentement éclairé
- Impossibilité d'être suivi pendant 12 mois

SYNDROME DE SJÖGREN

SYNDROME DE SJÖGREN

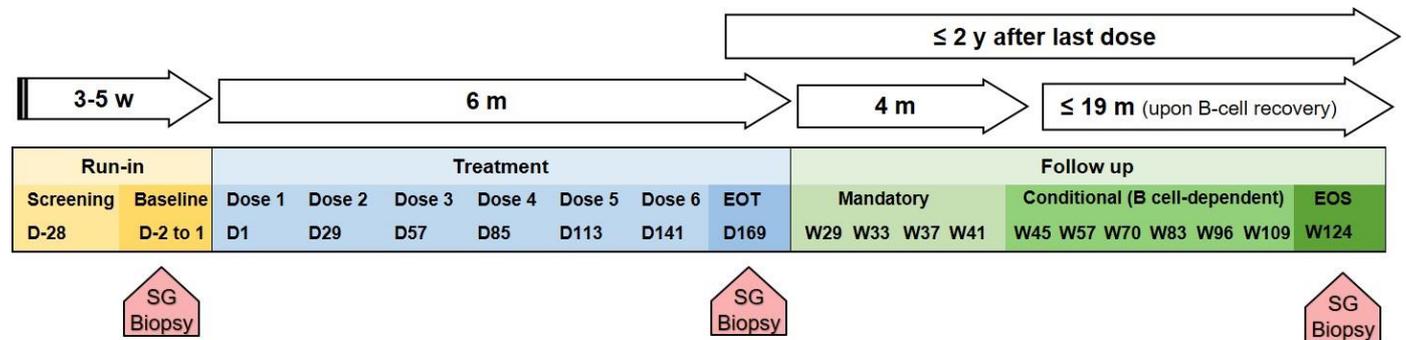
CVAY736A2103 (Monocentrique) — *An open-label, non-randomized, biopsy-based mechanistic study on efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of ivalumab in patients with Sjögren's syndrome*

Novartis

au 05/06/2023 : 20 inclus mais 8 patients traités sur 20 attendus

Patricia (02.98.14.50.15 ou 06.29.77.49.48)

PI : Pr CORNEC Divi



Key Inclusion criteria:

Classification of Sjögren's syndrome according to the 2016 ACR/EULAR criteria at screening.

Historical labial minor salivary gland biopsy showing a focus score ≥ 1

Seropositive at screening for anti-Ro/SSA antibodies

Screening EULAR Sjögren's syndrome patient reported index (ESSPRI) score ≥ 5

Key Exclusion criteria :

- Presence of another autoimmune rheumatic disease that is active and constitutes the principle illness, specifically:
- Moderate-to-severe active systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-dsDNA positivity and renal involvement, or other organ involvement that impedes on ability to score ESSPRI or ESSDAI
- Active rheumatoid arthritis (RA) that impedes on the ability to score ESSPRI or ESSDAI
- Systemic sclerosis
- Any other concurrent connective tissue disease (e.g., large vessel vasculitis (LVV), Sharp syndrome (mixed connective tissue disease) that is active and requires immunosuppressive treatment outside the scope of this trial and would impede on Sjögren's syndrome assessment ESSPRI or ESSDAI..
- Prior use of ivalumab
- Prior use of any B cell depleting therapy (e.g., rituximab or other anti-CD20 mAb, anti-CD22 mAb or anti-CD52 mAb) within 1 year prior to randomization
- B cell count < 50 cells/ μ L
- Current use of prednisone > 10 mg/day [or equivalent other corticosteroid] or dose change within 2 weeks prior to randomization
- Prior treatment with any of the following within 6 months of baseline: CTLA4-Fc Ig (abatacept), Anti-TNF- α mAb, intravenous Ig, plasmapheresis, i.v. or oral cyclophosphamide, i.v. or oral cyclosporine A.
- Patients taking either hydroxychloroquine (up to 400 mg/day) or methotrexate (up to 25 mg weekly) or leflunomide at consistent dose for ≥ 3 months prior to randomization are eligible if dose is maintained throughout the study
- Active viral, bacterial or other infections that may require systemic treatment at the time of screening or enrollment, or history of recurrent clinically significant infection or of bacterial infections with encapsulated organisms
- Required regular use of medications known to cause dry mouth/eyes as a regular and major side effect
- For patients undergoing contrast ultrasound: known contraindication to SonoVue (sulphur hexafluoride microbubbles) ultrasound contrast agent
- History of head and neck radiation therapy or of having received radioactive iodine

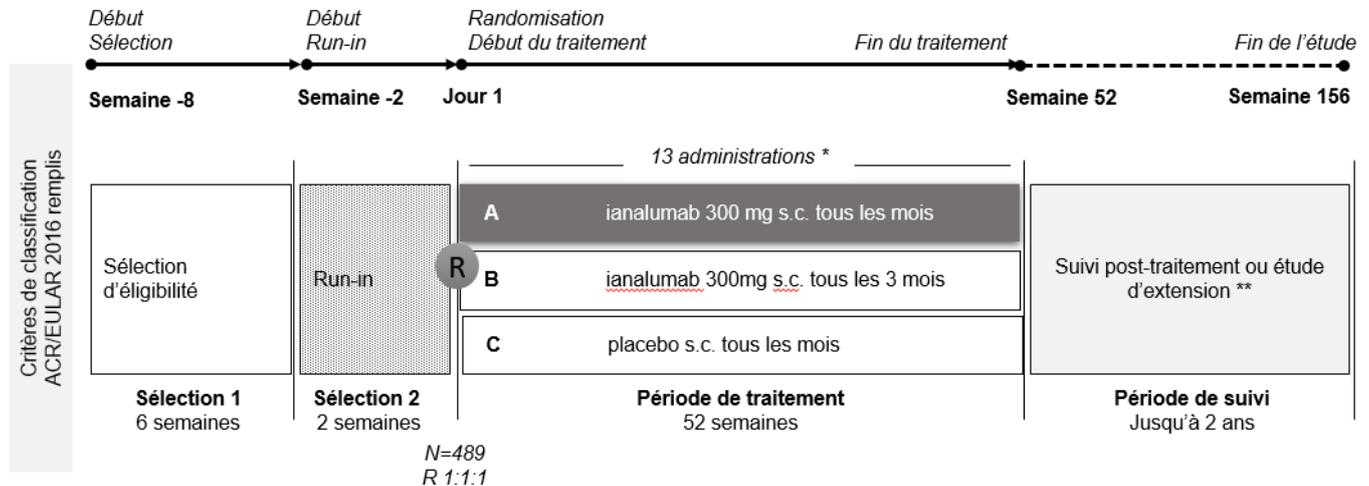
NEPTUNUS-2 — Étude multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du traitement par le branebrutinib chez des patients atteints du syndrome de Sjögren primaire

NOVARTIS

Au 05/06/2023 : 2 patients inclus sur 3 prévus

Caroline (02.98.14.79.31)

PI : Pr DEVAUCHELLE PENSEC Valérie



- * Tous les patients recevront le traitement de l'essai en aveugle tous les mois, c'est-à-dire par période de 28 jours (4 semaines). Les patients dans le bras de traitement B recevront des injections mensuelles de placebo entre les injections trimestrielles de ianalumab.
- ** L'étude d'extension sera décrite dans un autre protocole
- A, B, C : Bras de traitement ; R - randomisation

Critères d'inclusion :

- Recueil du formulaire de consentement éclairé signé avant la participation à l'étude.
- Femmes et hommes âgés de 18 ans et plus
- Classification du syndrome de Sjögren conformément aux critères ACR/EULAR de 2016
- Ancienneté du diagnostic de syndrome de Sjögren $\leq 7,5$ ans au moment de la sélection
- Séropositivité pour les anticorps anti-Ro/SSA à la sélection
 - Les patients négatifs à la recherche d'anticorps anti-Ro/SSA sont éligibles, s'ils ont une biopsie positive des glandes salivaires confirmée à la relecture centralisée.
 - L'inclusion de patients négatifs à la recherche d'anticorps anti-Ro/SSA sera limitée à ≤ 10 % de la population de l'étude.
- Score ESSDAI à la sélection ≥ 5 dans les 8 domaines suivants : Signes généraux, Lymphadénopathie, Glandulaire, Articulaire, Cutané, Rénal, Hématologique et Biologique
- Débit salivaire total stimulé (sSF) $\geq 0,05$ ml/min à la sélection
- Être en mesure de bien communiquer avec l'investigateur, de comprendre et d'accepter de respecter les exigences de l'étude
- Les patients sous hydroxychloroquine (≤ 400 mg/jour), méthotrexate (≤ 25 mg/semaine) ou azathioprine (≤ 150 mg/jour) seul ou en association sont autorisés à poursuivre leur traitement et doivent avoir été sous dose stable pendant au moins 30 jours avant la randomisation
Une dose stable dans les limites posologiques prédéfinies doit être maintenue tout au long des 52 semaines de la période de traitement en aveugle de l'étude.
- Les patients sous corticoïdes systémiques doivent être sous dose stable de predniso(lo)ne ≤ 10 mg/jour ou d'un médicament équivalent pendant au moins 30 jours avant la randomisation
Une dose stable doit être maintenue tout au long des 52 semaines de la période de traitement en aveugle de l'étude, toutefois des augmentations limitées de la dose de corticoïdes pendant une durée limitée et une diminution progressive des stéroïdes en traitement de fond sont autorisées pendant le déroulement de l'étude, comme décrit dans la section 6.2.1.
- Les patients sous
 - traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) autres que ceux spécifiquement autorisés dans le critère d'inclusion n°9, ou
 - prenant les traitements traditionnels chinois suivants: glucosides totaux de pivoine (TGP) ou tripterium (TG)

SYNDROME DE SJÖGREN

doivent arrêter ces médicaments au moins 30 jours avant la visite de randomisation à l'exception du léflunomide, qui doit être arrêté 8 semaines avant la randomisation sauf si le sevrage s'accompagne d'une prise de cholestyramine.

Critères d'exclusion :

1. Présence d'une autre maladie rhumatismale auto-immune active et constituant la maladie primitive, notamment :
 - a. Lupus érythémateux systémique actif (SLE) modéré à sévère, avec positivité des anti-ADNdb et atteinte rénale, ou autre atteinte d'un organe qui entrave l'évaluation des scores des domaines de l'ESSDAI
 - b. Polyarthrite rhumatoïde active (PR) qui entrave l'évaluation du score du domaine articulaire de l'ESSDAI
 - c. Sclérodémie systémique
 - d. Toute autre maladie concomitante du collagène (par ex. glomérulonéphrite lupique [GNL]), vascularite des gros vaisseaux (VGV), syndrome de Sharp (maladie du collagène mixte), active et nécessitant un traitement immunosuppresseur n'entrant pas dans le cadre de cet essai et susceptible d'entraver les évaluations des domaines organiques du syndrome de Sjögren.
2. Administration d'autres médicaments à l'essai dans les 30 jours ou les 5 demi-vies précédant l'inclusion ou jusqu'à ce que l'effet pharmacodynamique attendu soit revenu à la baseline, la durée la plus longue prévalant ou un délai plus long si la réglementation locale l'exige.
3. Traitement antérieur par ianalumab
4. Utilisation antérieure d'un traitement de déplétion des lymphocytes B autre que le ianalumab (par ex. rituximab, autre Acm anti-CD 20, Acm anti-CD22 ou Acm anti-CD52) dans les 36 semaines précédant la randomisation ou tant que le nombre de lymphocytes B est < 50 cellules/ μ L
5. Traitement antérieur par l'un des médicaments suivants dans les 6 mois précédant la randomisation :
 - iscalimab (anti CD-40), belimumab (anti-BAFF mAb), abatacept (CTLA4-Fc Ig), agents biologiques anti-facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), immunoglobulines (iv/sc) par plasmaphérèse ; cyclophosphamide et mycophénolate mofétil (MMF) par voie iv ou orale, cyclosporine A par voie iv ou orale ;
 - tout autre immunosuppresseur (par ex, inhibiteurs de JAK ou autres inhibiteurs de kinase) sauf autorisation explicite dans le critère d'inclusion n° 9
6. Utilisation de stéroïdes (predniso(lo)ne ou corticoïde équivalent) à une dose > 10 mg/jour
7. Présence de l'une des valeurs biologiques suivantes à la sélection :
 - Taux d'hémoglobine inférieur à 8,0 g/dL
 - Numération leucocytaire (GB) < 2,0 x 10³/ μ L
 - Numération plaquettaire < 80 x 10³/ μ L
 - Numération absolue des polynucléaires neutrophiles (ANC) < 0,8 x 10³/ μ L (une seconde numération est autorisée pendant la période de sélection)
8. Infections actives virales, bactériennes ou autres nécessitant un traitement systémique au moment de la sélection ou de la randomisation, ou antécédents d'infection récurrente cliniquement significative ou d'infections bactériennes avec des organismes encapsulés
9. Antécédents d'hypersensibilité à l'un des médicaments à l'étude ou à ses excipients ou à des médicaments de classes chimiques similaires (par ex. anticorps monoclonaux de classe IgG1) ou à l'un des excipients de la formulation du médicament à l'étude (saccharose, chlorhydrate de L-histidine, L-histidine, polysorbate 20)
10. Antécédents de transplantation d'organe vital, de greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de moelle osseuse

SYNDROME DE SJÖGREN

11. Utilisation régulière nécessaire de médicaments connus pour provoquer une sécheresse buccale/oculaire comme effet indésirable régulier et majeur et qui n'ont pas été administrés à dose stable pendant au moins 30 jours avant la sélection, ou toute modification prévue du schéma thérapeutique au cours de l'étude
12. Utilisation de médicaments topiques oculaires sur prescription (à l'exclusion des larmes artificielles, gels, lubrifiants) qui n'ont pas été administrés à dose stable pendant au moins 90 jours avant la randomisation, ou toute modification prévue du schéma thérapeutique au cours de l'étude
13. Vaccin vivant/atténué au cours d'une période de 4 semaines précédant la randomisation
14. Antécédents de pathologies immunodéficientes primaires ou secondaires, y compris un résultat positif au dépistage du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (ELISA et Western blot).
15. Antécédents de tumeur maligne de tout système d'organes (autre que le carcinome basocellulaire cutané localisé, le cancer du col utérin in-situ ou le lymphome lié au syndrome de Sjögren) traitée ou non au cours des 5 dernières années, que ce soit avec ou sans signe de récurrence locale ou de métastases
16. Antécédents de sarcoïdose
17. Pathologies chirurgicales, médicales (par ex. hypertension non contrôlée, insuffisance cardiaque ou diabète sucré), psychiatriques ou physiques supplémentaires qui, de l'avis de l'investigateur, pourraient compromettre la sécurité du patient en cas de participation à cette étude
18. Infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC). Une sérologie positive pour l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) entraîne l'exclusion du patient.
 - ☒ Les patients présentant une sérologie négative pour l'AgHBs et positive pour l'anticorps anti-protéine core de la capsid du virus de l'hépatite B (anti-HBc) sont également exclus sauf si les deux critères suivants sont remplis :
 - a) Le test de l'ADN du VHB est négatif, et
 - b) une surveillance de l'hépatite B est mise en place. Chez ces patients, des tests mensuels de l'AgHBs et de l'ADN du VHB doivent être réalisés pendant la durée de l'administration du traitement à l'étude et au moins toutes les 12 semaines après la fin du traitement pendant toute la durée du suivi de sécurité d'emploi. De plus, la prophylaxie antivirale doit être mise en place avant la première administration du traitement à l'étude et poursuivie jusqu'à 12 mois après la fin du traitement à l'étude.
 - ☒ Chez les patients dont le test de dépistage des anticorps anti-VHC est positif, le taux d'acide ribonucléique (ARN) du VHC doit être mesuré. Les patients pour lesquels l'ARN du VHC est positif (détectable) doivent être exclus.
19. Signes d'infection tuberculeuse (TB) active (après le traitement anti-TB, les patients présentant des antécédents de tuberculose ou une TB latente peuvent devenir éligibles conformément aux directives nationales)
20. Grossesse ou allaitement, la grossesse étant définie comme l'état de la femme après la conception et jusqu'au terme de la gestation, confirmée par un dosage biologique positif de gonadotrophine chorionique humaine (hCG).
21. Femmes en âge de procréer, à savoir toute femme physiologiquement apte à être enceinte, sauf si elles utilisent des méthodes de contraception très efficaces pendant la durée de l'administration du traitement à l'étude et pendant 6 mois après l'arrêt du médicament à l'essai. Les méthodes de contraception très efficaces sont notamment les suivantes :
 - ☒ Abstinence totale (lorsque ceci est conforme au mode de vie habituel et préféré du patient/de la patiente). L'abstinence périodique (par ex. en appliquant les méthodes de calendrier, d'ovulation, de température ou de post-ovulation) et le retrait ne sont pas considérés comme des méthodes de contraception acceptables.
 - ☒ Stérilisation féminine (ovariectomie bilatérale chirurgicale avec ou sans hystérectomie), hystérectomie totale ou ligature bilatérale des trompes au moins six semaines avant la prise du médicament

SYNDROME DE SJÖGREN

à l'essai. En cas d'ovariectomie seule, uniquement lorsque le statut reproducteur de la femme a été confirmé par un suivi du taux hormonal.

☒ Stérilisation masculine (au moins 6 mois avant la sélection). Pour les patientes de l'étude, le partenaire masculin vasectomisé doit être l'unique partenaire de cette patiente.

☒ Utilisation de méthodes de contraception hormonale par voie orale (oestrogènes et progestérone), injection ou implant ou pose d'un dispositif intra-utérin (DIU) ou d'un système intra-utérin (SIU) ou d'autres formes de contraception hormonale qui ont une efficacité comparable (taux d'échec < 1 %), par exemple un anneau vaginal hormonal ou une contraception hormonale transdermique.

En cas de contraception par voie orale, les femmes doivent avoir utilisé la même pilule à une dose stable depuis au moins 3 mois avant de prendre le médicament à l'essai.

Les femmes sont considérées comme ménopausées et n'étant plus en âge de procréer si elles présentent une aménorrhée naturelle (spontanée) depuis 12 mois avec un profil clinique cohérent (par ex. antécédents de symptômes vasomoteurs cohérents avec l'âge). Les femmes sont considérées comme non susceptibles de procréer si elles sont ménopausées ou si elles ont subi une ovariectomie bilatérale chirurgicale (avec ou sans hystérectomie), une hystérectomie totale ou une ligature des trompes bilatérale depuis au moins six semaines. En cas d'ovariectomie seule, un suivi du taux hormonal doit être effectué pour confirmer que la femme n'est plus à même de procréer.

Si les réglementations locales diffèrent des méthodes de contraception figurant ci-dessus pour la prévention de la grossesse, les réglementations locales s'appliquent et seront décrites dans le formulaire de consentement éclairé (ICF).

22. Antécédents connus de non-observance thérapeutique, ou incapacité ou refus de remplir les questionnaires patients, ou d'utiliser le dispositif destiné au recueil des questionnaires.

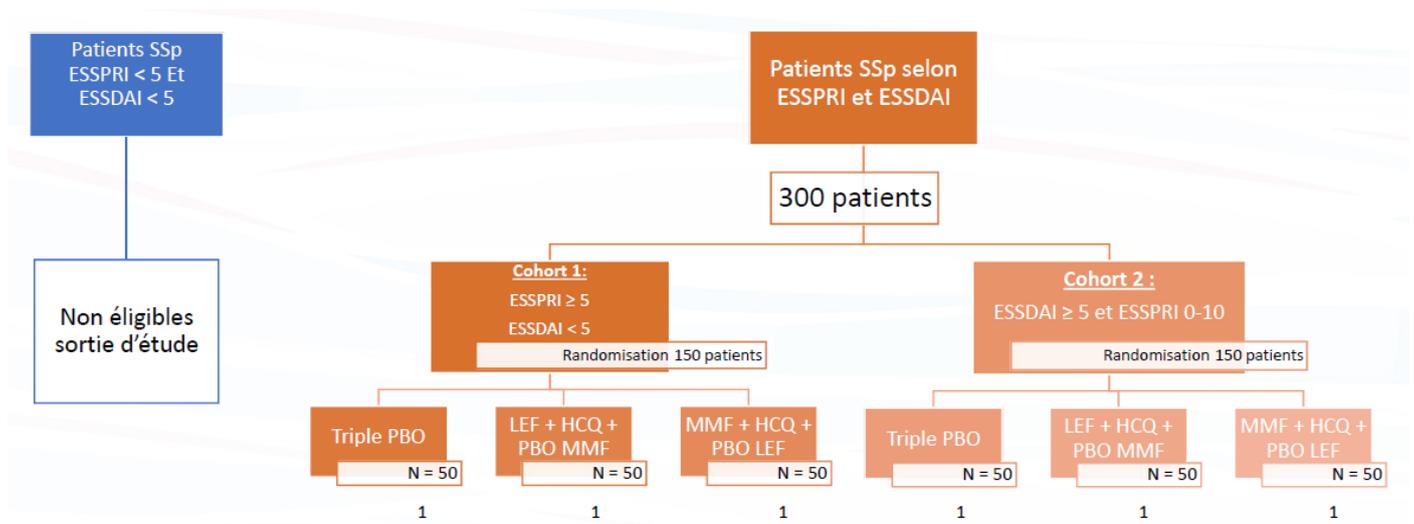
NECESSITY — Nouveaux critères de jugement cliniques chez les patients atteints du syndrome de Sjögren primitif : essai interventionnel basé sur la stratification des patients.

CHU de Strasbourg

Au 05/06/2023 : 9 patients inclus (7 ttt) – 10 patients attendus

Christelle (02.98.14.50.04 ou 06.80.78.58.32)

PI : Pr DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie



Population concernée

- Cohorte 1 : patients souffrant de SSp avec un niveau élevé de symptômes (ESSPRI ≥ 5) et une activité systémique basse (ESSDAI < 5).
- Cohorte 2 : patients souffrant de SSp avec une activité systémique modérée ou élevée (ESSDAI ≥ 5), peu importe le niveau de symptômes (ESSPRI 0-10).

Critères d'inclusion

Cohorte 1 :

- Formulaire de consentement éclairé signé obtenu avant participation à l'étude
- Patients atteints de SSp selon les critères ACR/EULAR 2016 ou AECG 2002 (voir annexe 4)
- Niveau élevé de symptômes (ESSPRI ≥ 5) et niveau bas d'activité systémique (ESSDAI < 5)
- Test de grossesse négatif (sérum)
- Utilisation d'une méthode de contraception très efficace (voir section 6.3) pendant la durée de l'étude et pendant 2 ans après la fin des traitements

Cohorte 2 :

- Formulaire de consentement éclairé signé obtenu avant participation à l'étude
- Patients atteints de SSp selon les critères ACR/EULAR 2016 ou AECG 2002 (voir annexe 4)
- Niveau modéré/élevé d'activité systémique (ESSDAI ≥ 5)
- Test de grossesse négatif (sérum)
- Utilisation d'une méthode de contraception très efficace (voir section 6.3) pendant la durée de l'étude et pendant 2 ans après la fin des traitements

Critères de non inclusion

Cohortes 1 et 2 :

- Patients de moins de 18 ans
- Grossesse ou allaitement ou femme désirant avoir un enfant soit pendant l'étude ou pendant 2 ans après la fin des traitements
- Femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception très efficace (voir section 6.3)
- Participation à un autre essai clinique interventionnel
- Contre-indication à la HCQ : antécédent de rétinopathie, antécédent d'hypersensibilité à l'HCQ ou à l'un des constituants du médicament de l'étude

SYNDROME DE SJÖGREN

- Contre-indication au MMF : antécédent d'hypersensibilité au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique, au sodium de mycophénolate, ou à l'un des constituants du médicament de l'étude
- Contre-indication au LEF : antécédent d'hypersensibilité à la substance active, au métabolite actif (teriflunomide) ou à l'un des constituants du médicament de l'étude
- Utilisation concomitante de corticostéroïdes (prednisone, prednisolone) à une dose supérieure à **10 mg/jour** à la visite de sélection ou à la randomisation
- Utilisation concomitante d'autres immunomodulateurs incluant le méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine et tacrolimus
- Traitement antérieur par HCQ, LEF, MMF dans les trois mois précédant.
- Traitement antérieur par le rituximab, par d'autres agents biologiques de déplétion des lymphocytes B, ou par la cyclophosphamide dans les six mois précédant la randomisation
- Traitement antérieur par des anti-TNF, l'abatacept, le tocilizumab, le belimumab ou autres agents biologiques dans les trois mois précédant la randomisation
- Condition médicale sévère nécessitant l'administration de cyclophosphamide ou de corticostéroïdes à dose élevée ou autre traitement listé comme critère d'exclusion
- Autre déficit immunitaire sévère
- Patients avec cancer actif ou antécédents de tumeurs malignes dans les 5 ans précédant la randomisation, à l'exception des tumeurs cutanées de type non mélanome
- Ulcération gastro-intestinale, hémorragie ou perforation intestinale active
- Antécédents de cardiomyopathie
- Diagnostic de déficience héréditaire en HGPRT tels que les syndromes de Lesch-Nyhan et Kelley-Seegmiller
- Infection sévère dans le mois précédant
- Signes d'infection tuberculeuse active
- Infection active par le virus de l'hépatite C (VHC) (PCR positive)
- Infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) (antigène HBS positif, ou anticorps anti-HBC positif en l'absence d'antigène HBS)
- Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (sérologie positive)
- PCR SARS-Cov2 positive (si vacciné pour le COVID-19, aucune PCR n'est requise ; si antécédent d'infection au COVID-19, une sérologie positive est suffisante)
- Cytopénie définie par : neutrophile < 1.0 G/L, lymphocytes < 0.5 G/L, Hb < 10 g/dl ou plaquettes < 100 G/L
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (GFR < 30 ml/min)
- Hypogammaglobulinémie sévère (gamma globulines ou IgG < 5 g/l)
- Fonction hépatique diminuée : AST ou ALT > 2x ULN (une 2^e mesure est autorisée 2 semaines plus tard, voir section 5.10)
- Allongement de l'intervalle QTc à l'ECG (> 500 ms)
- Antécédents de maculopathie
- Les patients non-informés des risques liés à la consommation d'alcool et non-conseillés à éviter la consommation d'alcool pendant la durée de l'étude
- Ne pas être affilié à un régime de sécurité sociale

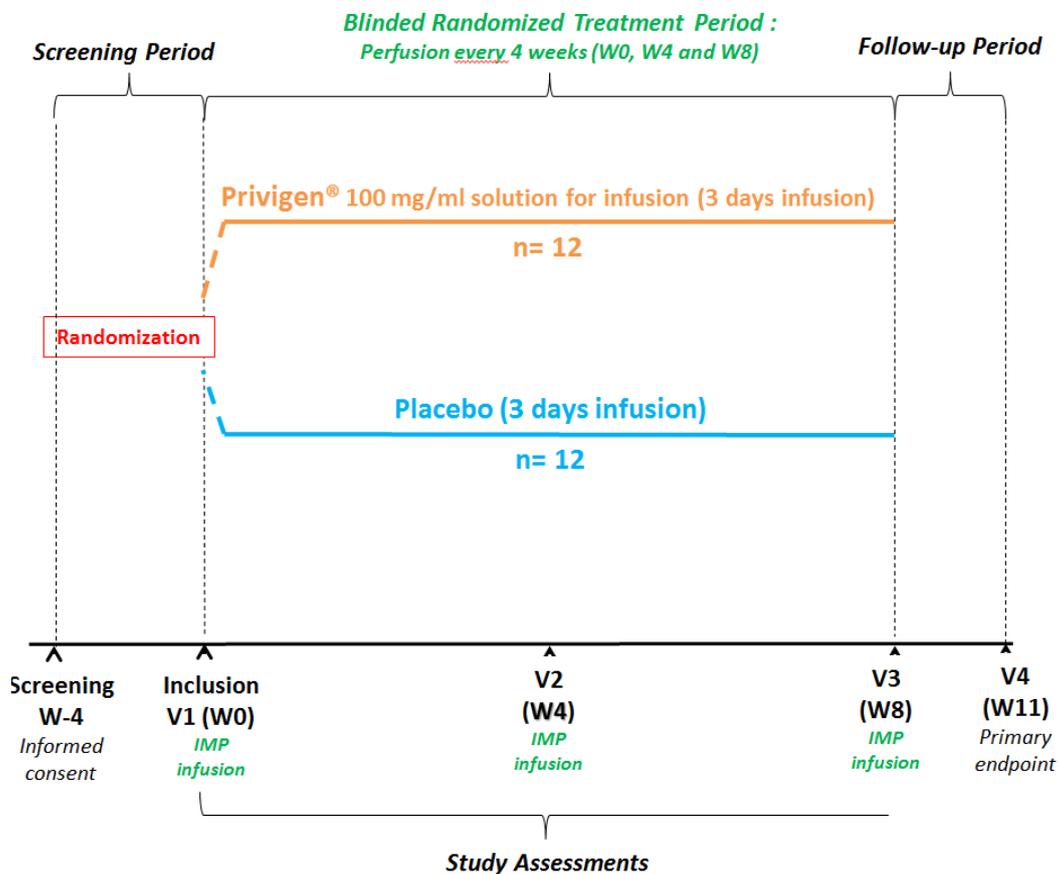
TINISS — Etude prospective randomisée contrôlée contre placebo des immunoglobulines par voie intraveineuse pour le traitement d'une neuropathie sensitive douloureuse compliquant un syndrome de Gougerot Sjögren primaire

CHU de Strasbourg

ouvert aux inclusions – 1 patient attendu

Christelle (02.98.14.50.04 ou 06.80.78.58.32)

PI : Pr DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie



Critères d'inclusion :

- Age ≥ 18 et < 80 ans
- Syndrome de Sjögren primaire défini selon les critères européens et américains (5)
- Neuropathie périphérique cliniquement définie par :
 - o Neuropathie sensorielle ou sensitivomotrice avec score INCAT d'au moins 2
 - o Confirmé par l'EMG
- Fonction rénale et évaluation virale VIH et sérologie hépatite normales :
 - o Clairance > 50 ml/min/1,73m² (MDRD)
 En cas de biologie anormale, un second dosage peut être effectué dans les 2 semaines
- Contraception efficace durant la période d'étude
- Sujet apte à comprendre les informations relatives à l'étude et à donner son consentement
- Sujet affilié à un régime de protection sociale d'assurance maladie
- Sujet ayant signé un consentement éclairé
- Sujet ayant été informé des résultats de la visite médicale préalable

Critères de non-inclusion :

- Déficit neurologique périphérique dû à une mono neuropathie multiple relié à une vascularite
- Neuropathie par atteinte des petites fibres
- Infection virale chronique VHC, VHB, VIH...
- Traitements concomitants :
 - Traitement par Immunoglobuline polyvalente IV dans les 6 mois précédant l'inclusion
 - Traitement conventionnel immunosuppresseur par azathioprine, cyclophosphamide ou mycophénolate mofetil dans le mois précédant l'inclusion

SYNDROME DE SJÖGREN

- Traitement par Rituximab ou une autre biothérapie (belimumab, tocilizumab), dans les 6 mois précédant l'inclusion
- Traitement par corticostéroïdes administré à une dose > 20 mg/jour ou administré à une dose non stable <20 mg/jour dans le mois précédant l'inclusion (Les traitements administrés à une dose stable < 20 mg/jour dans le mois précédant l'inclusion sont autorisés)
- Traitement immunomodulateur par méthotrexate administré à une dose non stable dans les 2 mois précédant l'inclusion (Les traitements par méthotrexate administrés à dose stable depuis plus de 2 mois avant l'inclusion sont autorisés)
- Traitement par Hydroxychloroquine administré à une dose non stable dans les 3 mois précédant l'inclusion (Les traitement par Hydroxychloriquine administrés à dose stable depuis plus de 3 mois avant l'inclusion sont autorisés)
- Traitement par chlorhydrate de pilocarpine secretagogue administré à une dose non stable dans le mois précédant l'inclusion (Les traitements par chlrorhydrate de pilocarpine secretagogue administrés à dose stable depuis plus d'un mois avant l'inclusion sont autorisés)
- Traitement par Amitriptyline, clomipramine, carbamazépine, clonazépam, prégabaline, duloxétine ou gabapentine administré à une dose non stable dans le mois précédant l'inclusion (Les traitements autorisés à une dose stable depuis au moins 1 mois avant l'inclusion sont autorisés) (possibilité de diminuer la dose si argumenté)
- Toute contre-indication des immunoglobulines IV ; hypersensibilité à la substance active ou à un quelconque excipient ; hypersensibilité aux immunoglobulines humaines, particulièrement chez les patients avec Ac anti IgA ; patients avec une hyperprolinémie
- Contre-indication à l'utilisation de NaCl
- Vaccination par un vaccin atténué vivant dans les 2 semaines précédant l'inclusion
- Patient à haut risque thromboembolique ou avec antécédents thromboemboliques sans traitement anticoagulant
- Participation à un essai thérapeutique avec prise d'un produit impliquant une durée d'exclusion
- Femmes en âge de procréer ou ayant un désir de grossesse, à moins qu'elles n'aient une méthode efficace de contraception et des β HCG plasmatiques négatifs
- Femme enceinte ou allaitant
- Patient sous tutelle ou curatelle
- Sujet sous sauvegarde de justice

APACHE — Cohorte Française sur le devenir des Rhumatismes Psoriasiques articulaires récents

APHP

Au 05/06/2023 : 8 inclusions sur 17 / fin des inclusions : Décembre 2024

Solen (02.98.14.50.15 ou 06.30.51.08.60)

PI : Pr SARAUX Alain

Critères d'inclusion :

- Homme ou femme ayant entre 18 et 60 ans (inclus)
- **Ayant, ou ayant eu dans les 12 derniers mois, un premier épisode d'arthrite périphérique reconnue par le rhumatologue**
- Ayant, ou ayant eu, un psoriasis diagnostiqué par un médecin OU ayant une histoire familiale de psoriasis (présence de psoriasis chez les parents du premier degré (mère, père, frère, sœur, enfants) ou du deuxième degré (grands-parents, tantes, oncles, nièces, neveux)
- Reconnu comme très probable rhumatisme psoriasique par le rhumatologue (EVN de confiance diagnostique > 7 sur 10)
- Consentement éclairé daté et signé
- Affiliation à un régime de sécurité sociale

Critères de non inclusion :

- Patient avec diagnostic formel d'un autre rhumatisme inflammatoire, hors spondyloarthrite périphérique
- Traitement ou antécédent de traitement par un biomédicament.
- Traitement depuis un an ou plus par un csDMARD (méthotrexate, sulfasalazine, ou léflunomide) ou par aprémilast
- Traitement avant l'année écoulée par un csDMARD (méthotrexate, sulfasalazine, ou léflunomide) ou par aprémilast
- Traitement par corticothérapie par voie orale dans les 4 dernières semaines, à une posologie supérieure à 10 mg/j de prednisone ou à posologie modifiée
- Traitement par corticothérapie par voie intra-articulaire ou intraveineuse (bolus) dans les 4 dernières semaines
- Contre-indication à l'IRM (clips chirurgicaux ferromagnétiques, implants oculaires, corps étranger métallique intraoculaire ou dans le système nerveux, implants ou objets métalliques susceptibles de concentrer le champ de radiofréquence, Implants cochléaires, stimulateur cérébral ou cardiaque, claustrophobie sévère)
- Trouble cognitif, mental ou psychique empêchant la réalisation du protocole ou la possibilité de se rendre de façon autonome aux consultations de suivi ou aux visites en ligne, d'après l'avis de l'investigateur ;
- Toute difficulté dans la compréhension ou la lecture du français qui pourrait éventuellement invalider le consentement éclairé ou la pertinence d'application d'auto-questionnaires
- Patient sous tutelle ou curatelle
- Grossesse en cours connu

PRODIGIOUS

— *Elaboration d'un score prédictif de la toxicité des glucocorticoïdes à 1 an chez les patients débutant une corticothérapie au long cours à posologie modérée ou élevée dans une indication rhumatismale*

CHRU de Brest

Au 06/06/2023 :175 inclusions sur 300 -Fin des inclusions Mars 2025

Solen (02.98.14.50.15 ou 06.30.51.08.60)

PI : Dr GUELLEC Dewi

Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 18 à 85 ans.
- Ayant une espérance de vie estimée à plus d'un an.
- **Devant débuter ou ayant débuté depuis moins d'une semaine une corticothérapie prolongée à une posologie initiale supérieure ou égale à 15 mg dans une indication rhumatismale***.
- Dont la corticothérapie est prescrite dans le cadre du traitement initial ou d'une rechute.
- **Dont la durée prévisionnelle de la corticothérapie est supérieure à 3 mois**

** indication rhumatismale : pseudo-polyarthrite rhizomélique, artérite à cellules géantes, myopathies inflammatoires idiopathiques, vascularites à ANCA, maladies auto-immunes rares non-spécifiques d'organe justifiant d'une corticothérapie prolongée.*

Critères d'exclusion :

- Patients en incapacité à consentir.
- Patients refusant de participer à la recherche.
- **Patients ayant été traités par glucocorticoïdes à une posologie quotidienne supérieure à 5 mg dans les 3 mois précédant la séquence thérapeutique faisant l'objet de l'étude.**

COCORTICO – Evaluation d'un programme de prévention des complications de la corticothérapie au long cours dirigé par l'Infirmière

CHRU de Brest

Au 06/06/2023 : 24 inclusions sur 191 patients attendus / ouvert aux inclusions / Fin des inclusions Mars 2024

Solen (02.98.14.50.15 ou 06.30.51.08.60)

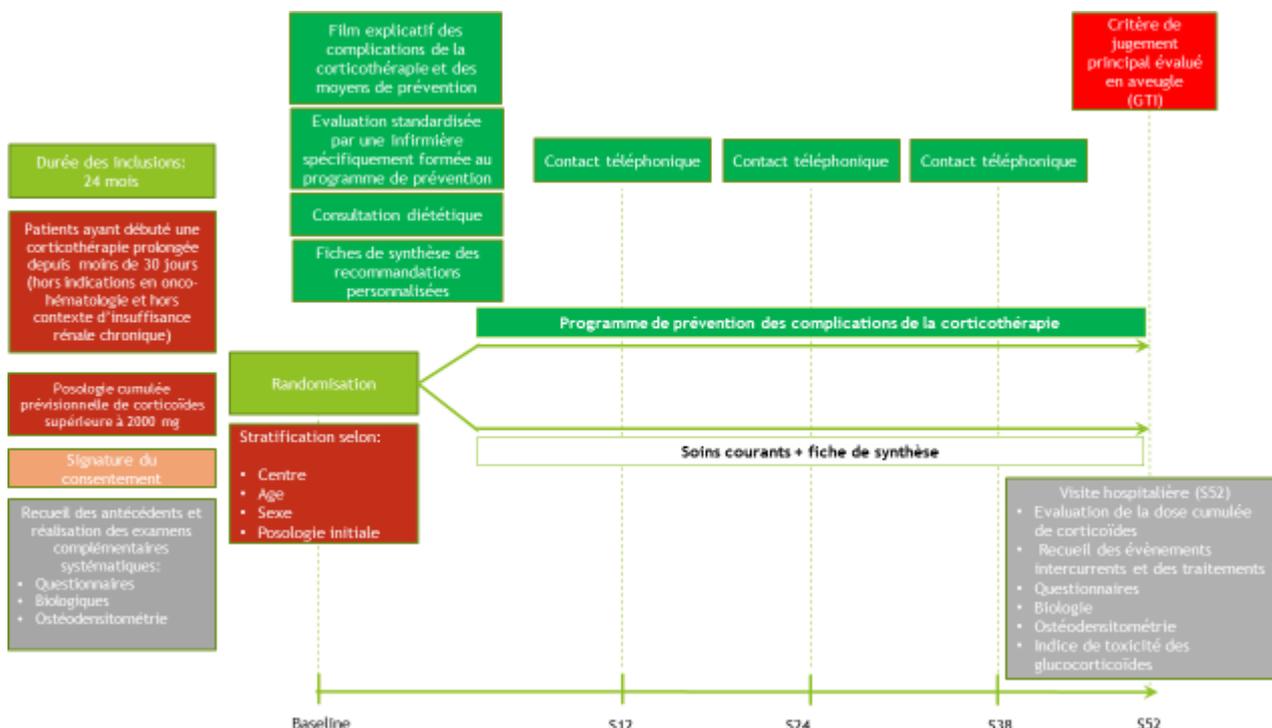
PI : Solen NICOL

Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 18 ou plus
- **Patients ayant débuté une corticothérapie prolongée dans les 30 jours précédant l'inclusion**
- **Posologie cumulée prévisionnelle de corticoïdes à 52 semaines supérieure à 2000 mg d'équivalent Prednisone**
- Patients affiliés à un régime de sécurité sociale

Critères de non-inclusion

- Patients incapables de comprendre le protocole ou en incapacité de consentir
- Patients sous tutelle ou sous curatelle
- **Exposition prolongée antérieure aux corticoïdes**
- Corticothérapie prescrite dans le cadre de la prise en charge d'une affection tumorale maligne (oncologique ou hématologique)
- Patients présentant une insuffisance rénale chronique avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min
- Antécédent de transplantation d'organe
- Femmes enceintes ou allaitantes



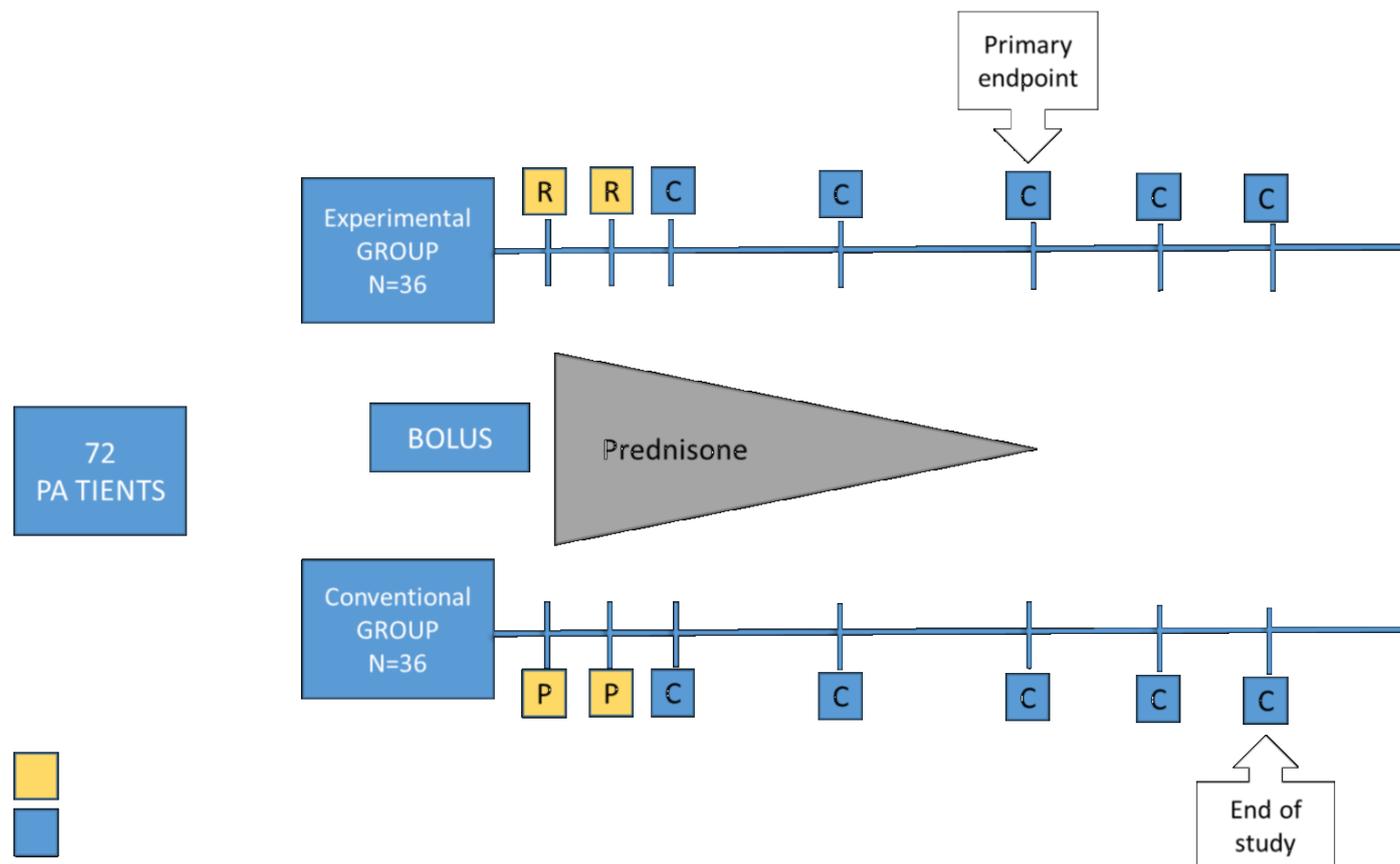
RIGA – Evaluation des corticoïdes en association à un traitement par RITUXIMAB versus corticoïdes et placebo pour l'induction de la rémission au cours des vascularites à IgA sévères de l'adulte (purpura rhumatoïde), au diagnostic ou en rechute. Etude randomisée contre placebo en double aveugle.

Hopital FOCH

ouvert aux inclusions 2 patients attendus

Christelle (02.98.14.50.04 ou 06.80.78.58.32)

PI : Bénédicte ROUVIERE



Objectif principal :

✓ Déterminer l'efficacité du Rituximab pour l'induction d'une rémission des patients adultes atteints d'IgAV nouvellement diagnostiqué ou en rechute.

Critères d'inclusion :

- o Biopsie prouvant le diagnostic des IgAV selon les définitions de la Conférence de Consensus de Chapel Hill,
- o Patients âgés de 18 ans et plus,
- o Patients présentant une maladie nouvellement diagnostiquée et ou en rechute au moment du dépistage, avec une maladie active définie par des manifestations actives attribuables aux IgAV,
- o Patients présentant une atteinte grave d'au moins un organe :
- o Patients atteints de néphrites liées aux IgA prouvé par biopsie de classe 3 ou 4 (c'est-à-dire MEST-C score E1C0, E1C1 ou C2) ;
- o Patients atteints d'insuffisance rénale aiguë avec eGFR <60 ml/min/1,73m² ou rapport protéines/créatinine urinaire > 1g/g ;
- o Atteinte gastro-intestinale définie comme une hémorragie intestinale, une ischémie, une perforation et/ou des douleurs abdominales qui ne répondent pas aux analgésiques courants et qui durent >24heures ;
- o Hémorragie pulmonaire ;
- o Atteinte oculaire avec sclérite ;
- o Atteinte cardiaque ;
- o Atteinte du système nerveux périphérique et/ou central ;
- o Atteinte cutanée nécrosante étendue ;

VASCULARITES

- o Patients pour qui dans les 21 premiers jours suivant l'initiation / l'augmentation des glucocorticoïdes ont une dose $\leq 1\text{mg/kg/jour}$ (les impulsions de méthylprednisone avant le traitement par glucocorticoïdes oraux sont autorisés).
- o Ayant signé un formulaire de consentement éclairé avant toute procédure spécifique à l'étude,
- o Etant affilié à un régime d'Assurance Maladie Nationale.

Critères de non inclusion :

- o Patients atteints de vascularites associés à l'ANCA ou à une autre vascularite définie par les critères ACR et/ou la Conférence de Consensus de Chapel Hill,
- o Patients atteints d'IgAV en rémission de la maladie,
- o Patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère définie comme étant de classe IV dans la New York Heart Association,
- o Patients atteints d'une pathologie cardiaque sévère et incontrôlée,
- o Patients atteints d'infections aiguës ou d'infections actives chroniques (y compris le VIH, le VHB ou le VHC),
- o Patients atteints d'un cancer actif ou d'une tumeur maligne récente (<5ans), à l'exception d'un carcinome basocellulaire et d'un cancer de la prostate de faible activité contrôlée par un traitement hormonal,
- ☒ Femmes enceintes et allaitantes. Les patientes susceptibles de procréer doivent disposer d'une méthode de contraception fiable tout au long de l'étude et au moins pendant 12 mois après la dernière administration du médicament à l'essai,
- o Patients atteints d'IgAV qui ont déjà reçu du Rituximab au cours des 12 derniers mois,
- o Patients traités par thérapie immunosuppressive au cours des 3 derniers mois,
- o Patients présentant une hypersensibilité aux anticorps monoclonaux humains ou chimériques,
- o Patients présentant une contre-indication à l'utilisation du Rituximab,
- o Patients traités avec tout médicament concomitant contre-indiqué pour utilisation avec le Rituximab selon le SmPC,
- o Patients contre-indiqués aux traitements de l'étude (glucocorticoïdes, enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), dexchlorphéniramine),
- o Patients dans un état gravement immunodéprimé,
- o Patients atteints d'autres maladies non contrôlées, y compris l'abus de drogues ou d'alcool, de troubles psychiatriques sévères, qui pourraient interférer avec sa conformité aux exigences du protocole,
- o Patients participant actuellement à une autre étude clinique ou dans les 3 mois précédents la randomisation,
- o Patients soupçonnés de ne pas suivre les traitements proposés,
- o Patients incapables de donner un consentement éclairé écrit avant de participer à l'étude
- o Patients étant privés de liberté ou sous tutelle.

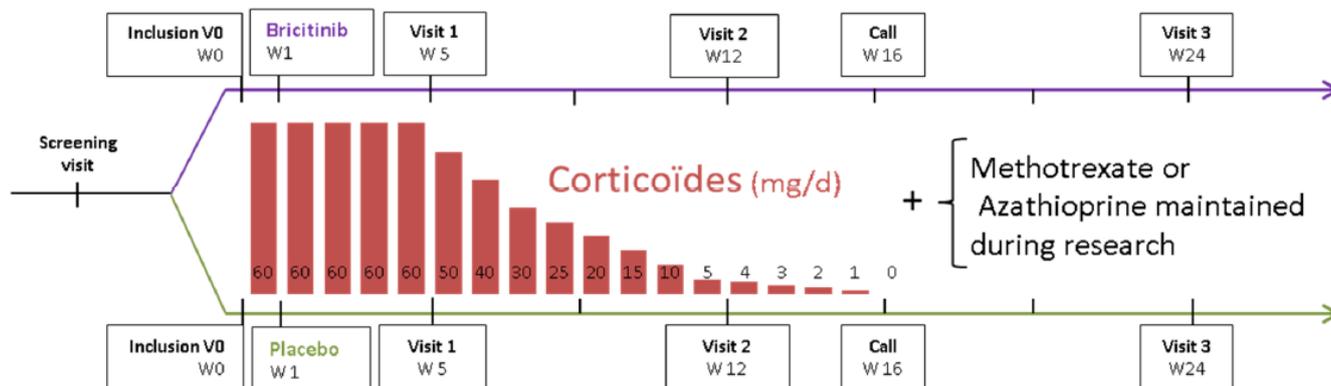
BIRD – Baricitinib au cours de la dermatomyosite chez des patients réfractaires ou naïfs

AP-HP

Ouvert aux inclusions : 2 inclus sur 1 patient attendu

Rozenn LG (02.98.14.50.04 ou 06.83.97.20.87)

PI : Dr Dewi GUELLEC



Critères d'inclusion

- Sujets adultes (≥ 18 ans < 75 ans)
- DM définie (239th ENMC critères ACR/EULAR) qu'elle soit naïve ou non naïve
- Maladie active (critères ACR/EULAR) définie par :
 - Test Musculaire Manuel (MMT-8) < 145/150 OU CDASI cutané > 20
 - ET au moins deux autres mesures anormales parmi :
 - > 3/10 sur l'échelle visuelle analogique (EVA) de l'activité globale du patient
 - > 3/10 sur l'EVA de l'activité globale du médecin
 - > 3/10 sur l'EVA de l'activité extra-musculaire de la maladie
 - > 0.25 sur l'indice d'incapacité du questionnaire d'évaluation de la santé (HAQ)
 - Taux élevé d'enzymes musculaires (CPK).
- Pour les patients atteints de DM en rechute/non naïf :
 - En cas d'exposition aux corticostéroïdes, le patient doit recevoir une dose stable < 30 mg/j prednisone avec ou sans traitement immunosuppresseur supplémentaire pendant au moins 4 semaines avant la visite de référence.
 - Une dose stable de thérapie immunosuppressive pendant au moins 3 mois avant l'inclusion
- Affiliation à un régime de sécurité sociale

Critères de non-inclusion

- Des complications qui mettent la vie du patient en danger :
 - Troubles graves de la déglutition définis comme : aliments avalés de travers et/ou temps de consommation d'un verre de 200 ml d'eau supérieur à 30 secondes
 - Maladie pulmonaire interstitielle liée à la DM avec l'une des complications suivantes (les complications doivent être liées à la DM) : dyspnée NYHA III, hypoxémie avec $\text{PaO}_2 \leq 65$ mmHg, et/ou DLCOc/Volume alvéolaire $\leq 70\%$ (test de la fonction pulmonaire)
 - Myocardite symptomatique
 - Perte de la capacité de marcher
- Thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire dans les antécédents médicaux en l'absence d'anticoagulant
- Femme enceinte ou allaitante, ou femmes qui envisagent de devenir enceintes ou de commencer à allaiter
- Absence de contraception efficace pendant l'étude et une semaine après pour les femmes en âge de procréer
- Insuffisance rénale définie par une clairance < 60 ml
- Insuffisance hépatique sévère (FV (Facteur de coagulation) < 30%)
- Inhibiteurs puissants du transporteur d'anions organiques 3 (OAT3)

DERMATOMYOSITE

- Nouveau cancer ou tumeur maligne, à l'exception du carcinome basocellulaire et malpighien de la peau ou du carcinome in situ du col de l'utérus traité et considéré comme guéri par l'investigateur
- Infection sévère active, y compris tuberculose active et hépatite active
- Preuve de tuberculose latente (documentée par un test QuantiFERON-TB Gold plus positif)
- Valeur absolue de neutrophiles $<1 \times 10^9$ cellules / L
- Hémoglobine (Hb) <8 g / dL
- Insuffisance hépatique (temps de prothrombine $<60\%$)
- Traitement antérieur avec les éléments suivants :
 - Traitement au rituximab dans les 6 mois précédents l'inclusion
 - Perfusion d'IVIg ou de cyclophosphamide dans le mois précédent l'inclusion
 - Exposition au méthotrexate (0,3 mg/kg/s) et à l'azathioprine pendant au moins trois mois chacun et aux doses de 0,3 mg/kg/s et 2-3 mg/kg/j respectivement (mais l'exposition à l'un de ces 2 traitements seul, ne constitue pas un critère d'exclusion)
 - Pour les patients naïfs uniquement, traitement avec des corticostéroïdes de plus de deux semaines à la dose de 1 mg/kg/j avant l'inclusion.
- Hypersensibilité à la substance active (baricitinib) ou à l'un des excipients
- Contre-indication au méthotrexate et/ou à l'azathioprine incluant une hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients
- Conditions affectant les résultats (excepté une mauvaise compliance)
- Dommages graves dus à la maladie : par exemple, faiblesse musculaire principalement liée à des dommages musculaires tels que le remplacement de la graisse du muscle) définis comme des changements persistants dans l'anatomie, la physiologie, la pathologie ou la fonction qui résultent d'une maladie antérieurement active et de complications de la thérapie ou d'autres événements (par exemple, atrophie musculaire, remplacement de la graisse ; skars de la peau, poikilodermie). On considère que la maladie est grave lorsque l'état du patient ne s'améliore pas ou peu grâce au traitement.
- Troubles cardiovasculaires, cérébrovasculaires, respiratoires, hépatiques, rénaux, gastro-intestinaux, endocriniens, hématologiques ou neuropsychiatriques importants non contrôlés, ou des valeurs de laboratoire anormales qui se sont développées au cours d'une étude de qualification et qui, de l'avis de l'investigateur, présente un risque inacceptable pour la participation du patient
- Imagerie thoracique (CT scan ou radiographie) montrant des anomalies non liées au DM au cours des 12 dernières semaines jugées cliniquement significatives par l'investigateur.
- Diagnostic d'infection à la COVID-19 (PCR positive)
- Patient participant à d'autres recherches interventionnelles impliquant la personne humaine
- Patient sous tutelle ou curatelle, et incapable de donner un consentement éclairé.

PSSIT – Essai clinique de phase II/III randomisé en double aveugle versus placebo évaluant l'efficacité d'un traitement Préventif par Clopidogrel sur le risque d'évolution vers une Sclérodémie Systémique chez des sujets présentant une association dysimmuniTé/phénomène de Raynaud.

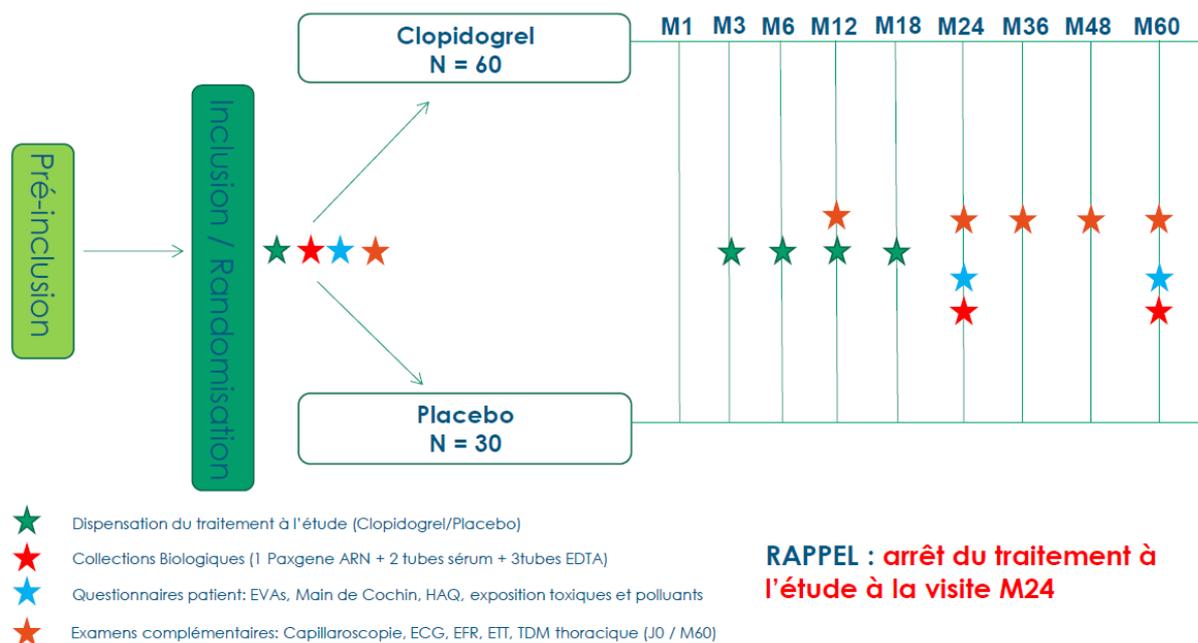
CHU Bordeaux

ouvert aux inclusions

Au 05/06/2023 : 1 patient inclus sur 10 attendus

Solen (02.98.14.50.15 ou 06.30.51.08.60)

PI : Pr Alain SARAUX



RAPPEL : arrêt de traitement à l'étude à la visite M24

CRITERES D'INCLUSION

- Patient âgé de plus de 18 ans et de moins de 85 ans ;
- Patient présentant un taux d'ACAN positifs ($\geq 1/160$) de spécificité anti-Scl70, anti-centromères ou anti-ARNPolIII ;
- Patient présentant un phénomène de Raynaud rapporté par le sujet et confirmé par l'interrogatoire d'un médecin spécialiste ;
- Sujet affilié ou bénéficiaire d'un régime de Sécurité Sociale ;
- Consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant et l'investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche).

CRITERES DE NON INCLUSION

- Patient présentant un diagnostic de ScS selon les critères ACR/EULAR 2013 ;
- Patient présentant une fibrose cutanée à la visite de sélection ;
- Patient traité par antiagrégant plaquettaire en cours à la visite de sélection ;
- Patient présentant une contre-indication au clopidogrel :
 - o Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
 - o Insuffisance hépatique sévère
 - o Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodéal ou une hémorragie intracrânienne
- Patient traité par un traitement immunosuppresseur à la visite de sélection ;
- Femme enceinte ou allaitante ;
- Femme en capacité de procréer, et refusant d'utiliser une méthode de contraception efficace (critères HAS) pendant toute la durée de l'étude ;
- Patient visé aux articles L 1121-5 à L 1121-8 (personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, mineurs, personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement).