



## Bone marrow Autograft in Limb Ischemia

**BALI est une étude de recherche biomédicale ayant pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la thérapie cellulaire dans l'ischémie critique d'un membre inférieur**

**Le promoteur en est le Centre Hospitalier Universitaire de REIMS**

**Le comité de coordination est composé par**

- Docteur Bernard PIGNON (REIMS) : coordinateur principal
- Professeur Claude CLEMENT (REIMS)
- Professeur Joseph EMMERICH (PARIS)
- Professeur Patricia LEMARCHAND (NANTES)
- Professeur Gilles PERNOD (GRENOBLE)
- Docteur Marie-Antoinette SEVESTRE (AMIENS)
- Professeur Eric VAN BELLE (LILLE)

**L'organisation et la logistique sont assurées par le Centre de Recherche d'Investigation Clinique et d'Aide Méthodologique du CHU de REIMS (Docteur Fabien VITRY, Madame Béatrice Domissy-Baury)**

**Cette étude a été autorisée**

- Par l'AFSSAPS en date du 20 août 2008
- Et par le Comité de Protection des Personnes EST III en date du 5 septembre 2008

**Financée dans le cadre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique National 2007**

### CONTACTS

➤ **Investigateur Coordonnateur**

Dr Bernard PIGNON  
Hôpital Maison Blanche  
45 rue Cognacq Jay  
51092 Reims Cedex  
Tel : 03.26.78.73.41  
Fax : 03.26.78.91.59  
e-mail : bpignon@chu-reims.fr

➤ **Attachée de Recherche Clinique**

Béatrice DOMISSY-BAURY  
CRICAM - Hôpital Maison Blanche  
45, rue Cognacq-Jay  
51092 Reims Cedex  
Tel: 03.26.83.23.61  
Fax : 03.26.78.88.39  
e-mail : bdomissy-baury@chu-reims.fr

# APPORT DE LA THERAPIE CELLULAIRE DANS L'ISCHEMIE CRITIQUE DES MEMBRES INFERIEURS. ESSAI MULTICENTRIQUE RANDOMISE EN DOUBLE AVEUGLE

## RESUME

### JUSTIFICATIFS

Plusieurs essais cliniques font état de la possibilité d'induire une angiogenèse chez les patients présentant une ischémie critique d'un membre inférieur par implantation de cellules mononucléées autologues. Les cellules mononucléées médullaires (BM-MNC) sont potentiellement riches en cellules souches endothéliales et ont été les plus utilisées. En France trois essais de phase I/II actuellement en cours ont inclus plus de 40 patients. Les premiers résultats confirment la faisabilité et l'innocuité de l'implantation de BM-MNC et suggèrent une efficacité chez certains patients. Cependant les études rapportées ont été réalisées chez un petit nombre de patients et, sauf une, sans randomisation *versus* un groupe contrôle. L'interprétation des résultats est donc difficile sachant, d'une part l'hétérogénéité évolutive de ces patients, d'autre part la possibilité d'un « effet placebo ». Ainsi, l'efficacité de la thérapie cellulaire associée à un traitement médical optimal (TMO) reste à être analysée dans un essai randomisé en double aveugle.

### OBJECTIFS

Principal : Evaluation de l'efficacité clinique de l'implantation de BM-MNC autologues associées à un TMO par rapport au TMO seul.

Secondaires :

- Evaluation de la tolérance de l'implantation,
- Evaluation de l'influence de l'implantation sur les signes cliniques (douleur, troubles trophiques, délai d'amputation mineure), et les paramètres biologiques et hémodynamiques.

### CRITERES D'INCLUSION

Patient présentant une ischémie critique d'un membre inférieur sans possibilité de revascularisation ou lorsque cette dernière a une faible chance de succès, d'âge supérieur à 18 ans, ayant donné son consentement éclairé et écrit de participation.

### SCHEMA GENERAL

Essai clinique de phase 3, randomisé, multicentrique, en double-aveugle.

- A l'inclusion :
  - 1- Mise en route d'un TMO (statine, inhibiteur de l'enzyme de conversion et anti-agrégant plaquettaire);
  - 2- Prélèvement de moelle (500 ml sous anesthésie générale);
  - 3- Préparation sur séparateur cellulaire d'un concentré de BM-MNC de 40 ml ;
  - 4- Le jour du prélèvement de moelle, implantation (30 injections de 1 ml dans le mollet, aiguilles 25G) dont la nature dépend de la randomisation : soit d'un placebo (Bras A, le concentré de BM-MNC est congelé) soit du concentré de BM-MNC (Bras B).
- Pour les patients inclus dans le bras A, le concentré de BM-MNC précédemment congelé pourra être décongelé et implanté après un délai de 6 mois suivant l'inclusion, ceci à la demande de l'investigateur, en fonction des données cliniques.
- Les tests suivants sont réalisés sur les concentrés cellulaires : bactériologie, numération et formule, quantification des cellules CD34+.
- Les patients font l'objet d'un suivi clinique et hémodynamique (TcPO<sub>2</sub>, index de pression systolique) à J1, J2, J3, J15, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M12.

- En cas d'amputation une analyse histologique du membre amputé sera réalisée selon un protocole standardisé entre les différents centres.

## METHODOLOGIE

Essai randomisé en double aveugle sur deux groupes parallèles. Seule l'unité de thérapie cellulaire connaît la nature du produit dispensé. L'aveugle ne sera levé qu'au moment de l'analyse. Les critères de jugement principaux sont le taux d'amputation majeure du membre (au dessus de la cheville) à 6 mois (courbe de survie selon Kaplan Meier établie avec date de point à six mois après l'inclusion) et le taux d'amputation ou de décès à 6 mois. Il est prévu d'inclure 110 patients en deux ans avec programmation d'une analyse intermédiaire 6 mois après inclusion du 50<sup>ème</sup> patient.

## SCHEMA DE L'ETUDE

