

Résumé du rapport final

RRF
280806

1	Promoteur : AP-HP Département de la Recherche Clinique et du Développement (DIRC Ile de France) Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis, 1 av. Claude Vellefaux, 75010 PARIS	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : sotalol	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : sotalol	
4	Titre complet de la recherche : Identification des sources génétiques de variabilité de l'adaptation de la repolarisation ventriculaire à un stimulus pharmacologique et physiologique dans une population apparemment normale	
5	Investigateur(s) ¹ : Dr Beny Charbit CIC Hôpital Pitié Salpêtrière Paris	
6	Lieux de recherche et centres ² : CIC de l'Hôpital St Antoine jusqu'au 23/02/2010 puis au CIC de la Pitié Salpêtrière depuis le 11/03/2010	
7	Publications ³ : GENomE Wide Analysis of Sotalol-induced IKr inhibition during ventricular REPOLarization, "GENEREPOl study": Lack of common variants with large effect sizes. Plos One («In press»). Salem JE, Germain M, Hulot JS, Voiriot P, Lebourgeois B, Waldura J, Tregouet D, Charbit B, Funck-Brentano C	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : I
8.1	- date de la première inclusion : 19/02/2008	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 19/02/2012	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : appliquer une approche de génotypage pangénomique dans la recherche de facteurs génétiques impliqués dans les modifications de l'intervalle QT de l'ECG en réponse à une stimulation pharmacologique (Sotalol) et physiologique (stimulation sympathique). L'objectif secondaire est de constituer une base de ressources biologique, d'une part, et phénotypique, d'autre part, qui permettront de définir des phénotypes de réponse aux tests dynamiques mis en œuvre et de rechercher des associations entre ces phénotypes de réponse électrocardiographiques et des mutations ou des polymorphismes d'intérêt	
11	<p>Méthodologie de la recherche⁴:</p> <p>Étude transversale de 1000 sujets apparemment sains qui recevront une dose unique de Sotalol et auront une épreuve d'effort sur bicyclette ergonomique, une stimulation auditive et un prélèvement d'ADN. Le génotypage sera réalisé par une approche pangénomique sur plateforme Illumina. L'analyse pangénomique sera réalisée sur un premier échantillon de 500 participants. Les polymorphismes d'intérêt ainsi identifiés seront validés sur les 500 autres participants.</p> <p>Le critère de jugement principal sera l'allongement de la durée de l'intervalle QT corrigé (QTcf) 3 h (pic présumé de l'effet du Sotalol après la prise orale unique d'une faible dose de 80 mg de Sotalol. Une analyse de sensibilité sera effectuée en utilisant la méthode de correction populationnelle proposée par Malik. Une période témoin placebo chez le même sujet n'est pas nécessaire compte tenu des données antérieures sur les effets du Sotalol.</p> <p>Les électrocardiogrammes seront effectués avec une machine de marque Cardionics système d'enregistrement digital du signal, relié à un micro-ordinateur. Les enregistrements seront effectués sur des sujets au repos, allongés, sur 12 dérivations.</p> <p>Un prélèvement pour extraction de l'ADN sera systématiquement effectué chez tous les patients pour constituer la banque d'ADN de l'étude. Cet ADN sera utilisé pour étude d'association pangénomique utilisant les puces de génotypage (>370K) utilisés sur la Plate-forme Illumina mise en place depuis Juin 2007 sur le site Pitié-Salpêtrière et à laquelle l'unité de pharmacogénétique et l'U525 ont accès.</p> <p>L'analyse génétique sera conduite en deux étapes: Nous identifierons donc dans un premier temps par le biais d'une approche pangénomique les variants génétiques associés aux modifications de QTcf 3h après la prise de 80 mg de sotalol dans le premier échantillon de 500 sujets. Dans un second temps, nous étudierons donc l'influence des variants génétiques identifiés dans le</p>	

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	second groupe de 500 sujets. Nous pourrions ainsi juger de la réplication de l'effet des variants génétiques sur les modifications de repolarisation ventriculaire après stimulation pharmacologique. L'étude de l'influence de ces variants sur les autres critères de caractérisation phénotypiques sera enfin réalisée.
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :
12.1	- nombre de personnes prévues : 1000
12.2	- nombre de personnes analysées : 995
13	Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : Critères d'inclusion - 50% d'hommes, 50% de femmes - Âgés de 18 à 60 ans - Origine européenne ou nord-africaine - Indice de masse corporelle entre 19 et 29 kg/m ² - Obtention du consentement éclairé et écrit Critères de non inclusion - Asthme - Fréquence cardiaque < 50 bpm - Hypotension artérielle avec pression artérielle systolique < 100 mm Hg. - Bloc auriculo-ventriculaire (intervalle PR > 200 ms) - Pathologie évolutive connue (HTA, insuffisance rénale, cardiaque, atteinte artérielle, maladie hépatique...) - Phénomène de Raynaud - Prise de médicament connus pour allonger la durée de QT - Tous les traitements chroniques seront interdits sauf : contraception orale, antalgiques, vitamines et médicaments de confort n'allongeant pas le QT. - Antécédent familial ou personnel connu de syndrome du QT long congénital ou de syncope inexpliquée - QT/QTc Fridericia (QTcf) > 450 ms. Le choix de la formule de correction de Fridericia repose sur le fait qu'elle minimise les erreurs liées à l'utilisation de la formule de Bazett. - Intervalle QT non mesurable sur l'ECG de repos ou bloc de branche (y-compris les blocs incomplets droits), QRS > 100 ms - Période d'exclusion d'une autre recherche biomédicale (vérification du fichier national) - Non affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit) - Test urinaire de grossesse positif - Absence de consentement signé préalablement
14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) ⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Une dose unique de Sotalol comprimé dosé à 80 mg sera administrée aux volontaires
15	Durée du traitement ⁶ : Une dose unique de Sotalol 80mg (Sotalol) sera administrée avec un verre d'eau aux volontaires par un(e) infirmier(e) ou par un médecin du CIC.
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NA
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- d'efficacité : est l'allongement de QTc 3 heures après une prise orale de 80 mg de Sotalol (pic attendu de l'effet).
17.2	- de sécurité : surveillance de l'allongement du QTc
17.3	- autre(s) : l'adaptation de QTc à l'épreuve d'effort et à une stimulation auditive.
18	Analyses statistiques : L'analyse primaire portera sur un trait quantitatif : le \square QTcf 3 h après la prise de 80 mg de Sotalol (critère principal). La normalité de distribution de ce paramètre sera vérifiée. L'analyse pangénomique sera conduite sur le premier échantillon de 500 sujets. Les fréquences génotypiques des 370.000 marqueurs (SNPs) de la puce Illumina seront estimées pour chacun des individus. L'influence des polymorphismes identifiés au cours de la première étape sur le deltaQT sera testée dans l'échantillon de réplication de 500 individus par analyse de variance. Le seuil de significativité de l'analyse sera ajusté afin de prendre en compte le FDR. Un seuil alpha bilatéral ajusté de 5% sera maintenu pour l'analyse globale incluant les 2 étapes. Les analyses statistiques seront conduites en association entre le biostatisticien dédié de la plate-forme post-génomique de la Pitié-Salpêtrière (P3S), un membre de l'unité de pharmacogénétique et un membre de l'équipe de l'U525 expert dans l'analyse de GWAS.

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant : NA
19.2	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : il n'y a eu aucun EIG dans le cadre de la recherche
19.3	- Conclusion : Il n'a pas été retrouvé de SNPs associés à la variabilité interindividuelle d'un allongement de QT sous sotalol
20	Date du rapport :
21	Numéro EudraCT : 2007-005780-99
22	Date de transmission du rapport : Signature : Nom / qualité :

07 AOUT 2017

Sergé BUREAU
POLE PROMOTION
DRCD - APHP