

1	Promoteur : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Bromure d'Ipratropium, Salbutamol, Placebo de Bromure d'Ipratropium, Placebo de Salbutamol	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Bromure d'Ipratropium, Salbutamol, Placebo de Bromure d'Ipratropium, Placebo de Salbutamol	
4	Titre complet de la recherche : Bronchodilator's Effects on Exertional Dyspnoea in Pulmonary Arterial Hypertension (BD-HTAP)	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : Bronchodilator's Effects on Exertional Dyspnoea in Pulmonary Arterial Hypertension (BD-HTAP)	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> : Hôpital Pitié Salpêtrière, Service de Pneumologie et service d'Exploration fonctionnelle	
7	Publications <sup>3</sup> : NA	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : III
8.1	- date de la première inclusion : aucune inclusion réalisée	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : NA	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : Principal : To test the hypothesis that administration of inhaled BDs (?2-agonist and or anticholinergic), as add-ons to vasodilators, would be beneficial to PAH patients by reducing and or delaying the rate of onset of DH-induced critical ventilatory constraints, thus ameliorating the exertional symptoms in patients with stable PAH undergoing high-intensity constant work-rate (CWR) cycle endurance test. Secondaires : Difference (BD versus placebo) in CWR endurance time (60 seconds difference) will be also evaluated as potential index of improved exercise tolerance (secondary evaluation criterion).	
11	Méthodologie de la recherche <sup>4</sup> : double insu, croisé	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 24	
12.2	- nombre de personnes analysées : NA (pas de patient recrutés)	
13	Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : patient souffrant HTAP Critères d'inclusions : Idiopathic or heritable PAH patients, clinically stable during the 3 preceding months, non never smokers, with normal FEV1 VC ratio but FEF75% ? 60% predicted. Critères de non inclusions : 1. Pregnant women 2. Past or current tobacco-smoking history, 3. A spirometric evidence of an obstructive ventilatory defect as defined by a reduced FEV1 VC ratio below the 5th percentile of the predicted value [43], 4. A FEF75% >60% of predicted normal values at spirometry, 5. A TLC below the 5th percentile of the predicted value [43], 6. A body mass index >30 kg.m-2, 7. Use of supplemental oxygen, 8. PAH induced by drugs and toxins, 9. PAH associated with other conditions, including connective tissue diseases, congenital heart diseases, portal hypertension, and HIV infection [42], 10. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension [42], 11. Other respiratory, cardiac and other diseases that could contribute to dyspnoea or exercise limitation, 12. Contraindications to clinical exercise testing, such as NYHA functional class IV, syncope and others, as detailed page 28 elsewhere [26, 44]. 1. NYHA functional class IV 2. Syncope 3. Acute myocardial infarction (3-5 days) 4. Unstable angina 5. Uncontrolled arrhythmias causing symptoms or	

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

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

	hemodynamic compromise 6. Uncontrolled heart failure 7. Active endocarditis 8. Acute myocarditis or pericarditis 9. Symptomatic severe aortic stenosis 10. Suspected dissecting aneurysm 11. Acute pulmonary embolus or pulmonary infarction 12. Thrombosis of lower extremities 13. Uncontrolled asthma 14. Pulmonary edema 15. Room air desaturation at rest <85% 16. Respiratory failure 17. Acute non-cardiopulmonary disorder that may affect exercise performance or be aggravated by exercise (i.e. infection, renal failure, thyrotoxicosis) 18. Mental impairment leading to inability to cooperate Relative Contraindications to clinical exercise testing: Specific precision for exclusion criteria n°12: Absolute Contraindications to clinical exercise testing: 1. Left main coronary stenosis or its equivalent 2. Moderate stenotic valvular heart disease 3. Severe untreated arterial hypertension at rest (>200 mm Hg systolic, >120 mm Hg diastolic) 4. Tachyarrhythmias or bradyarrhythmias 5. High-degree atrioventricular block 6. Hypertrophic cardiomyopathy 7. Electrolyte abnormalities 8. Orthopedic impairment that compromises exercise performance 13. Specific contraindications (precautions and drug interactions) to the administration of IB or IB+SALB (please refer to section 7).
14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) <sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Placebo (P; sterile 0.9% sodium chloride solution) or nebulized ipratropium bromide (IB; 0.5mg/2mL) alone or in combination with salbutamol (IB+SALB; 0.5mg/2mL + 2.5mg/2.5mL) administered by inhalation from a Nebulizer Unit at a flow of 8 L/min over a period of approximately 15 min in a double-blind fashion. Nébulisation. Pas de N° de lots car pas de patient recruté donc pas de patients traités.
15	Durée du traitement <sup>6</sup> : 3 jour
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence <sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NA
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- d'efficacité : To test the hypothesis that administration of inhaled BDs (β2-agonist and/or
17.2	anticholinergic), as add-ons to vasodilators, would be beneficial to PAH patients by reducing and/or
17.3	delaying the rate of onset of DH-induced critical ventilatory constraints, thus ameliorating the exertional symptoms in patients with stable PAH undergoing high-intensity constant work-rate (CWR) cycle endurance test. Difference (BD versus placebo) in CWR endurance time will be also evaluated as potential index of improved exercise tolerance.
	- de sécurité : NA
	- autre(s) :
18	Analyses statistiques : NA
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 : NA
19.3	- Conclusion : NA
20	Date du rapport : NA
21	Numéro EudraCT : 2014-002590-10
22	Date de transmission du rapport : 12/11/2021 Signature : Nom / qualité : Bouton Didier / Chef de projet

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

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

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.