



## ETUDE ACA4

### Pourquoi ACA4 ?

La mortalité par rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) augmente, alors que la mortalité associée à l'ensemble des manifestations de l'athérosclérose est passée de la première à la seconde place en France. Le dépistage des AAA est efficace pour prévenir les décès par rupture, mais son intérêt est limité par l'absence de traitement pharmacologique spécifique, et par l'absence de bénéfice du traitement instrumental (chirurgical, endovasculaire) pour les AAA inférieurs à 50 mm qui sont les plus nombreux.

Nous avons montré (CNRS EAC 7054, CHU Henri Mondor) que la ciclosporine A (CsA) prévient la formation des AAA dans trois modèles chez l'animal, et qu'une administration courte de CsA stabilise durablement le diamètre d'AAA expérimentaux déjà constitués. La CsA diminue la destruction de la paroi aortique et, de manière originale, induit un phénomène de réparation de l'anévrismale. La validation pré-clinique de cette régénération tissulaire pharmaco-induite permet d'envisager un traitement avec une toxicité limitée et un rapport bénéfice/risque adapté au dépistage des AAA de petit diamètre.

### Déroulement de l'étude

ACA4 est une étude de phase II multicentrique (13 centres hospitalo-universitaires en France), randomisée en double aveugle.

ACA4 compare l'effet de deux doses de ciclosporine (1,5 et 3 mg/kg/j) à un placebo, administrés pendant 3 mois, sur l'évolution du diamètre de l'AAA.

ACA4 inclura 360 patient(e)s porteurs d'un AAA asymptomatique de 30 à 49 mm (25-44 mm pour les femmes).

Les principaux critères médicaux d'exclusion seront une insuffisance rénale, une hypertension artérielle non contrôlée, un cancer actif. Le suivi sera de 24 mois après l'arrêt du traitement.

**Perspectives** En cas de succès d'ACA4, une étude européenne sera mise en place, avec pour critère principal la morbi-mortalité liée à l'anévrisme de l'aorte et la diminution du recours à un traitement instrumental chez des patients porteurs d'un petit AAA. La perspective est une efficacité augmentée du dépistage des AAA en diminuant la mortalité imputable.

## Objectifs d'ACA4

### Primaire :

Déterminer la capacité de 3 mois d'administration de 1,5 ou 3 mg/kg/jour de CsA, à diminuer de 25% la croissance à un an du diamètre d'AAA de 30 à 49 mm, par rapport à un placebo.

### Secondaires

1. Déterminer la capacité de 3 mois d'administration de 1,5 ou 3 mg/kg/jour de CsA, à diminuer de 25% la nécessité d'un traitement instrumental par rapport à un placebo.
2. Déterminer la toxicité associée à 3 mois d'administration de 1,5 ou 3 mg/kg/jour de CsA par rapport à un placebo.
3. Déterminer l'impact de 3 mois d'administration de 1,5 ou 3 mg/kg/jour de CsA sur la créatininémie à la fin de la phase de 3 mois de traitement et un an après l'arrêt du traitement par rapport à un placebo.
4. Déterminer la capacité de 3 mois d'administration de 1,5 ou 3 mg/kg/jour de CsA, à diminuer de 25% le volume de l'AAA par rapport à un placebo.
5. Déterminer l'impact de 3 mois d'administration de 1,5 ou 3 mg/kg/jour de CsA sur les événements coronariens et neurovasculaires ischémiques par rapport à un placebo.
6. Déterminer l'impact de 3 mois d'administration de 1,5 ou 3 mg/kg/jour de CsA sur les ruptures aortiques et la mortalité d'origine aortique par rapport à un placebo.
7. Déterminer l'impact de 3 mois d'administration de 1,5 ou 3 mg/kg/jour de CsA sur la mortalité de toute cause par rapport à un placebo.
8. Déterminer l'impact de 3 mois d'administration de 1,5 ou 3 mg/kg/jour de CsA, sur la qualité de vie des patients par rapport à un placebo.
9. Déterminer l'impact de 3 mois d'administration de 1,5 ou 3 mg/kg/jour de CsA, sur les taux plasmatiques de CsA.
10. Déterminer l'impact de 3 mois d'administration de 1,5 ou 3 mg/kg/jour de CsA, sur les marqueurs périphériques par rapport à un placebo.
11. Déterminer la proportion de patients éligibles sur les critères de l'AAA mais non inclus.

**SCREENING – ETUDE ACA4**

« Administration courte de Ciclosporine A pour induire la stabilisation du diamètre des Anévrismes de l'Aorte Abdominale de petit diamètre »

- Nom de l'investigateur : .....

Date de la visite : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|

- Nom et prénom du patient

*Etiquette patient*

N° Tél du patient : .....

**A- Vérification des critères de sélection****- CRITERES D'INCLUSION :**- Hommes ou femmes de  $\geq 45$  ans et  $<$  de 85 ans  Oui  Non- Porteurs d'un AAA :  
Diamètre de 30 à 49 mm pour les hommes et de 25 à 44 mm pour les femmes,  
mesuré par scanner  Oui  Non- Femme ménopausée  Oui  Non**-CRITERES DE NON INCLUSION :**- AAA symptomatique  Oui  Non- Anévrisme iliaque nécessitant un traitement instrumental immédiat ou prévisible dans les 2ans  
à venir : iliaque primitif d'un diamètre supérieur à 25 mm, ou iliaque interne supérieur à 20 mm.  Oui  Non- Anévrisme aortique sacciforme  Oui  Non-Anévrisme dit inflammatoire (aspect scannographique typique en cocarde).  Oui  Non-Anévrisme diagnostiqué dans un contexte évocateur d'un anévrisme mycotique, ou d'une  
greffe bactérienne secondaire dans un anévrisme athérosclérotique.  Oui  Non-Impossibilité de modifier les traitements hypolipémiants ou antihypertenseurs  
selon les recommandations du protocole  Oui  Non- Insuffisance cardiaque sévère (NYH III and IV)  Oui  Non- Insuffisance rénale définie par une clairance de la créatininémie inférieure  
à 50 ml/mn (méthode de Cockcroft Gault).  Oui  Non- Hypertension artérielle non contrôlée par le traitement médical de première  Oui  Non- Insuffisance hépatique  Oui  Non- VIH connu  Oui  Non- Hépatite C connue  Oui  Non- Hépatite B active (agHBs +) connue  Oui  Non- ATCD d'hémopathie maligne  Oui  Non- Cancer actif ou en rémission depuis moins de 5 ans  Oui  Non- Patient transplanté ou susceptible de l'être dans les 3 ans à venir  Oui  Non- Infection en cours  Oui  Non- Hypersensibilité connue à la ciclosporine A ou à un des excipients (huile de ricin  Oui  Non- Participation à un autre protocole de recherche thérapeutique envisagée  Oui  Non- Non-affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)  Oui  Non

**SCREENING – ETUDE ACA4**

« Administration courte de Ciclosporine A pour induire la stabilisation du diamètre des Anévrysmes de l’Aorte Abdominale de petit diamètre »

- Majeurs sous tutelle ou sous curatelle

Oui  Non

**B-Vérification des traitements (autorisés et non autorisés) :**

Avez-vous vérifié la liste des traitements

Oui  Non

**c- Derniers examens d’imagerie liés à la pathologie**

Echographie, date |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|

Scanner, date |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|

IRM, date |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|

Si > 15 jours, remettre une ordonnance pour les examens d’échographie et/ou scanner

**C- Participation du patient**

Le patient a-t-il été informé de l’étude (oral et/ou écrit)

Oui  Non

Le patient souhaite-t-il participer à l’étude et a donné un accord de principe

Oui  Non

Si non, motif : \_\_\_\_\_

**Merci de contacter la technicienne de recherche clinique Mme CHABANE Ibtissam au :**

Tél: 01 49 81 24 19

Et/ou:

**Faxer ce document complété au :**

01 49 81 49 27