

Résumé du rapport final

1	<u>Promoteur</u> CHRU de Brest 2 Avenue Foch 29 609 Brest Cedex																												
2	<u>Dénomination du (des) médicament(s) expérimental(aux) :</u> acétylsalicylate de Lysine																												
3	<u>Dénomination de la (des) substance(s) active(s) :</u> acétylsalicylate de Lysine																												
4	<u>Titre complet de la recherche :</u> Traitement de la péricardite aigüe bénigne : aspirine en cure courte versus traitement prolongé. Essai randomisé contrôlé multicentrique en double aveugle de non infériorité.																												
5	<u>Investigateurs</u>																												
5.1	- <u>Investigateur coordonnateur :</u> Dr Jean-Christophe Cornily																												
5.2	- <u>Investigateur(s) Principal(aux) par centre :</u> <table border="1"><tr><td>4</td><td>BREST</td><td>HIA CLERMONT TONNERRE</td><td>Dr Ulric VINSONNEAU</td></tr><tr><td>6</td><td>MORLAIX</td><td>CHG</td><td>Dr Olivier DESVIGNES</td></tr><tr><td>8</td><td>QUIMPER</td><td>CHIC</td><td>Dr Dominique BRUN</td></tr><tr><td>9</td><td>CARHAIX</td><td>CHG</td><td>Dr Alain PERENNES</td></tr><tr><td>10</td><td>DOUARNENEZ</td><td>CHG</td><td>Dr. Jean-Philippe ELKAÏM</td></tr><tr><td>11</td><td>SAINT- BRIEUC</td><td>CHG</td><td>Dr François PLURIEN</td></tr><tr><td>12</td><td>LANNION</td><td>CH</td><td>Dr Guillaume GOSSELIN</td></tr></table>	4	BREST	HIA CLERMONT TONNERRE	Dr Ulric VINSONNEAU	6	MORLAIX	CHG	Dr Olivier DESVIGNES	8	QUIMPER	CHIC	Dr Dominique BRUN	9	CARHAIX	CHG	Dr Alain PERENNES	10	DOUARNENEZ	CHG	Dr. Jean-Philippe ELKAÏM	11	SAINT- BRIEUC	CHG	Dr François PLURIEN	12	LANNION	CH	Dr Guillaume GOSSELIN
4	BREST	HIA CLERMONT TONNERRE	Dr Ulric VINSONNEAU																										
6	MORLAIX	CHG	Dr Olivier DESVIGNES																										
8	QUIMPER	CHIC	Dr Dominique BRUN																										
9	CARHAIX	CHG	Dr Alain PERENNES																										
10	DOUARNENEZ	CHG	Dr. Jean-Philippe ELKAÏM																										
11	SAINT- BRIEUC	CHG	Dr François PLURIEN																										
12	LANNION	CH	Dr Guillaume GOSSELIN																										

5.3 - Nombre total d'investigateurs :

14 investigateurs au total répartis comme suit.

1	BREST	CHU	Dr Jean-Christophe CORNILY
			Dr Jean-Jacques BLANC
			Dr Grégoire LE GAL
4	BREST	HIA CLERMONT TONNERRE	Dr Gilles QUINIOU
			Dr Ulric VINSONNEAU
6	MORLAIX	CHG	Dr Olivier DESVIGNES
8	QUIMPER	CHIC	Dr Dominique BRUN
			Dr LELETY
9	CARHAIX	CHG	Dr Alain PERENNES
			Dr Jean-Yvon ROUDAUT
10	DOUARNENEZ	CHG	Dr. Jean-Philippe ELKAÏM
12	LANNION	CH	Dr Guillaume GOSSELIN
			Dr Erwan ORHAN
			Dr COEURDEROY Arnaud

5.4 - Nombre de centres et de lieux : 7 centres déclarés sur 12 prévus

6 Lieux de recherche et centres : Etude multicentrique dont 7 centres déclarés.

●CHRU de BREST
Bd Tanguy Prigent
29609 Brest cedex

●Hôpital Clermont Tonnerre
rue Colonel Fontferrier
29200 Brest

●Centre Hospitalier Général
15 rue Kersaint Gilly - BP 97237
29672 Morlaix Cedex

●Centre Hospitalier Intercommunal de Cornouaille
14 bis avenue Yves Thépot / BP 1757
29107 Quimper Cedex

● Centre Hospitalier Général
Rue Docteur Menguy
29270 Carhaix

●Centre Hospitalier Général
85 rue Laënnec / BP 156
29171 Douarnenez Cedex

●Centre Hospitalier Pierre le Damany
Rue de Kergomar
22300 Lannion

7 Publications

Nom des auteurs, titre de la publication, nom de la revue, année, numéro du tome, pages concernées

Non applicable

8	<u>Durée de la Recherche</u>
8.1	- <u>Date de la première inclusion</u> : 4 juillet 2009
8.2	- <u>Date de la dernière visite du dernier patient</u> : 27 mai 2011
9	<u>Phase d'expérimentation clinique</u> : Essai randomisé contrôlé en double aveugle de non-infériorité, comparant deux stratégies thérapeutiques à base d'aspirine.
10	<u>Objectifs de la recherche (principal et secondaire (s))</u> : L' <u>objectif principal</u> est de montrer qu'un traitement initial court n'est pas moins efficace qu'un traitement conventionnel de trois semaines pour traiter l'épisode aigu. Les <u>objectifs secondaires</u> sont : 1) de montrer que le risque de récurrence n'est pas plus important à moyen terme 2) de réaliser une enquête épidémiologique sur la base des données recueillies pendant l'étude.
11	<u>Méthodologie de la recherche</u> Etude de non-infériorité en double aveugle.
12	<u>Patients</u>
12.1	- Nombre de personnes prévues : 440
12.2	- Nombre de personnes analysées : 34
13	<u>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion</u> : <u>Les critères d'inclusion sont les suivants</u> : 1) Diagnostic de « certitude » de péricardite aiguë. Le diagnostic sera posé sur la présence d'au moins deux des quatre critères suivants (critères de l'ESC) : a. Frottement péricardique systolo-diastolique b. Epanchement péricardique en mode 2D ou TM à l'échocardiographie c. Douleur thoracique fortement évocatrice de péricardite d. Modifications de l'électrocardiogramme évocatrices (critères de l'ESC). Les douleurs thoraciques aiguës que l'on qualifie parfois de péricardites faute d'avoir pu étiqueter une pathologie autre ne pourront pas être retenues. <u>Les critères de non inclusion sont les suivants</u> : 1-Les contre-indications à l'aspirine et au lactose : - Hypersensibilité à l'Acide Acétylsalicylique ou à un des excipients

- Hypersensibilité au lactose
- Antécédents d'asthme provoqué par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, notamment les AINS
- Dernier trimestre de grossesse
- Ulcère gastro-duodéal en évolution
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise
- Risque hémorragique
- Insuffisance hépatique sévère (présence d'au moins un signe clinique d'insuffisance hépato cellulaire)
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn)
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée
- Méthotrexate à des doses supérieures à 15 mg/semaine
- Anticoagulants

2-Contre indication aux IPP et au misoprostol

3-Antécédents personnels de douleurs thoraciques atypiques récidivantes ou de péricardite avérée.

4-Antécédent de pathologie pourvoyeuse de péricardites secondaires

5-Maladie de système (lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, sclérodermie, dermatomyosite, périartérite noueuse, syndrome de Reiter, fièvre méditerranéenne familiale)

6-Processus auto-immun (rhumatisme articulaire, syndrome post-cardiotomie, syndrome de Dressler, péricardite chronique auto-immune)

7-Péricardite des maladies d'organes proches (IDM aigu, anévrysme de l'aorte, infarctus pulmonaire, pneumopathie, pathologie de l'œsophage, insuffisance cardiaque chronique)

8-Péricardite traumatique (y compris les péricardites secondaires à un geste médical invasif)

9-Péricardite néoplasique

10-Indication aux antiagrégants plaquettaires ou aux AINS au long cours

11-Pathologie mettant en jeu le pronostic vital dans les 6 mois

12-Refus ou incapacité de consentir par écrit à participer à l'étude

13-Grossesse suspectée ou déclarée

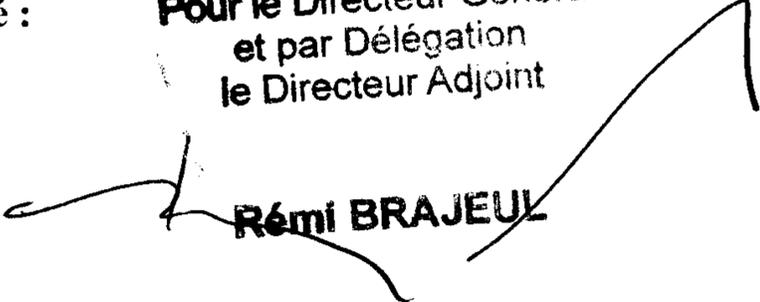
14-Persistance d'un doute diagnostique entre un syndrome coronarien aigu et une péricardite aiguë même si les critères positifs d'inclusion sont présents.

14 Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) le cas échéant :

Le seul médicament expérimental de l'étude est l'aspirine (Acide acétyl salicylique ou acétylsalicylate de Lysine).

- Les sachets d'Aspegic® 1000 mg sont obtenus auprès des laboratoires Sanofi-Aventis. Leur utilisation est similaire à la pratique médicale usuelle.
 - o 12 sachets, correspondant à trois sachets par jour pendant quatre jours, sont délivrés, dans leur conditionnement d'origine.
- Les gélules d'acide acétylsalicylique sont fabriquées à la Pharmacie du CHRU de Brest à partir d'acide acétylsalicylique et de lactose achetés à la Coopération Pharmaceutique Française (Cooper).

	<p>- Les gélules de Placebo sont fabriquées à la Pharmacie du CHRU de Brest à partir d'un excipient pharmacologiquement neutre (lactose) également fourni par la Coopération Pharmaceutique Française (Cooper).</p>
15	Durée du traitement : 21 jours
16	<p><u>Médicament(s) expérimental(aux) de référence (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) le cas échéant :</u></p> <p>Le seul médicament expérimental de l'étude est l'aspirine (Acide acétyl salicylique ou acétylsalicylate de Lysine).</p>
17	<p><u>Critère(s) d'évaluation :</u></p> <p>Le critère de jugement principal est le pourcentage de guérison clinique à 30 jours.</p>
18	<p><u>Analyses statistiques :</u></p> <p>L'échantillon avait une taille initiale fixée à 440 patients afin d'assurer une puissance de 80%, au risque α de 5%, une non-infériorité du traitement court par rapport au traitement long, en prenant l'hypothèse d'un taux de guérison (disparition complète à un mois des signes ayant permis de poser le diagnostic) de 80% sous traitement long et en acceptant comme seuil de non-infériorité un delta de 10% (soit un taux de guérison de 70% sous traitement court).</p> <p>Malheureusement l'étude ayant dû être interrompue prématurément, l'analyse statistique n'a pu être faite. Une simple analyse descriptive est possible.</p>
19	<u>Résumé – conclusions de la recherche :</u>
19.1	<p><u>- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant</u></p> <p>34 patients ont été inclus dans cette étude sur 440 patients attendus soit 7% de la population, ce qui ne permet pas l'évaluation de l'efficacité.</p>
19.2	<p><u>- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant</u></p> <p>16 évènements indésirables non graves et 3 évènements indésirables graves ont été relevés au cours de cette étude pour les 34 patients inclus.</p> <p>A noter que sur les 3 évènements indésirables graves, l'un est inattendu non lié et les 2 autres sont attendus non liés.</p> <p>L'évaluation de la sécurité est peu contributive.</p>
19.3	<p><u>- Conclusion</u></p> <p>L'objectif principal de l'étude PERICARDITE était de montrer qu'un traitement initial court n'est pas moins efficace qu'un traitement conventionnel de trois semaines pour</p>

	<p>traiter l'épisode aigu.</p> <p>Cet objectif devait être atteint par l'inclusion de 440 patients dans 12 centres. Or, seuls 7 centres sur 12 ont été ouverts avec la défection des autres, faute de temps ou de personnel.</p> <p>Par ailleurs, le potentiel d'inclusion était très probablement surestimé initialement. En effet, le nombre de patients incluables par an et par centre était basé sur les données du Département Informatique et Médical. Après 18 mois de recul, il a semblé évident que de nombreux patients pour lesquels un diagnostic de péricardite aiguë étaient posés en pratique clinique de routine ne remplissaient en fait pas les critères diagnostiques formels nécessaires à l'inclusion dans l'étude.</p> <p>Bien entendu, ces patients souffrant de douleurs thoraciques atypiques sans critère diagnostique franc n'étaient pas incluables. Ils auraient favorisé le bras « traitement court » de l'essai.</p> <p>La mise en évidence de ces diagnostics par excès pose toutefois le problème de la réelle épidémiologie de la péricardite aiguë dite bénigne.</p> <p>L'essai s'est donc arrêté prématurément et ne peut donc pas répondre à l'objectif primaire ni aux objectifs secondaires.</p>
20	<p>Date du rapport</p> <p>25 Mai 2012</p>
21	<p>N° EudraCT : 2008-003564-19</p>
22	<p>Date de transmission du rapport : 25 Mai 2012</p> <p>Signature : Monsieur Bernard DUPONT</p> <p>Nom/Qualité :</p> <p>Pour le Directeur Général et par Délégation le Directeur Adjoint</p> <p> Rémi BRAJEUL</p>