

1	Promoteur : AP-HP Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis, 1 av. Claude Vellefaux, 75010 PARIS	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) :  Les patients inclus dans le bras expérimental recevront : - Deux nébulisations de 3 ml de solution d'adrénaline à 1 ml = 1 mg (solution à 1 : 1000) - Un traitement par bétaméthasone solution buvable à 0.05% soit 1 ml = 40 gouttes = 0.5 mg de bétaméthasone  Les patients inclus dans le bras contrôle recevront : - Deux nébulisations de sérum salin - Un placebo de la bétaméthasone par voie orale	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adrénaline</li> <li>• Bétaméthasone</li> </ul>	
4	Titre complet de la recherche : Efficacité de l'association nébulisation d'adrénaline/betamethasone orale dans la prise en charge des bronchiolites aiguës du nourrisson aux urgences pédiatriques : Essai multicentrique en double insu (EPIDEX)	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : Investigateur coordonnateur : Dr Christelle Joffre (Hôpital Antoine Bécère – AP-HP) Investigateurs principaux de chaque centre : C. JOFFRE (A. Bécère - Clamart), F. DUBOS (J. de Flandre - Lille), G. CHERON (Necker - Enfants Malades - Paris), J. BROUARD (CHU de Caen), X. BELLETTRE (R. Debré - Paris), C. GRAS - LE GUEN (Hôpital mère-enfant - Nantes), V. DEGAS-BUSSIÈRE (C H. Louise Michel - Evry), L. de PONTUAL (J. Verdier - Bondy), G. GUYON (CHU Lapeyronie – Montpellier), M. DUVAL-ARNOULD (Hôpital Bicêtre - Kremlin Bicêtre), P. MICHEAU (CHU Toulouse), O. CHARARA (A. Mignot - Le Chesnay), P. MINODIER, Hôpital Nord – Marseille, V. SOUSSAN BANINI (A. Paré - Boulogne), H. HAAS (CHU Lenval – Nice), C. SCHWEITZER (CHU Nancy), Y. GILLET (Hôpital Femme-Mère-Enfant -Lyon), R. EPAUD (CHI Créteil), M.A. GUITTENY (Hôpital Sud - Rennes), P. CROS (CHRU Morvan - Brest) Y. MARROT (CHRU Clocheville - Tours), S.CABASSON (CH PAU)	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> : Recherche multicentrique nationale réalisée dans 22 centres d'urgences pédiatriques (dont 20 ont inclus des patients).	
7	Publications <sup>3</sup> : aucune publication à ce jour	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : Phase III
8.1	- date de la première inclusion : 16/10/2015	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 26/01/2017	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :  Objectif principal : Montrer que la réalisation de deux nébulisations consécutives d'adrénaline (3 ml de solution à 1: 1000) associée a la prise orale de bétaméthasone (1,0 mg/kg) suivie d'une prise quotidienne de bétaméthasone (0,6 mg/kg) pendant 5 jours permet de diminuer de 10% le pourcentage d'hospitalisation dans les 7 jours suivant l'inclusion des nourrissons qui consultent aux urgences pour bronchiolite aigue du nourrisson  Objectifs secondaires <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estimer et comparer dans chaque groupe le pourcentage de nourrissons ayant nécessite une prise en charge en réanimation.</li> <li>▪ Evaluer si l'association d'un traitement par glucocorticoïdes et nébulisation d'adrénaline permet de diminuer la durée d'hospitalisation des nourrissons inclus dans l'étude et qui ont été</li> </ul>	

<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.

	<p>hospitalises</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Comparer les scores cliniques de détresse respiratoire avant/après traitement</li> <li>▪ Evaluer la tolérance du traitement expérimental</li> </ul>
11	<p>Méthodologie de la recherche<sup>4</sup>: Essai comparatif randomisé, en double aveugle (parents, soignants, investigateurs) avec comparaison, en parallèle d'un groupe expérimental (nébulisation d'adrénaline à J0 et administration de betaméthasone par voie orale pendant six jours) à un groupe contrôle (à double placebo).</p>
12	<p>Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :</p>
12.1	<p>- nombre de personnes prévues : 680</p>
12.2	<p>- nombre de personnes analysées : 193</p>
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :          Cette recherche porte sur les nourrissons âgés de 6 semaines à 12 mois consultant aux urgences pédiatriques pour un premier épisode de bronchiolite aiguë accompagnée d'une détresse respiratoire.</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nourrisson âgé de 6 semaines à 12 mois consultant aux urgences pédiatriques</li> <li>▪ Premier épisode de bronchiolite aiguë définie comme « une dyspnée expiratoire avec freinage et/ou sibilants et/ou crépitant et précédée (ou accompagnée) d'une rhinopharyngite plus ou moins fébrile ».</li> <li>▪ Existence, après réalisation d'une désobstruction rhinopharyngée (DRP), d'une détresse respiratoire attestée par un score RDAI de 4 à 15 - Accord d'au moins un des parents (voir la justification dans le paragraphe éthique)</li> <li>▪ Affiliation à un régime de protection sociale (bénéficiaire ou ayant droit), hors AME</li> </ul> <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antécédent de prématurité (&lt;37 semaines d'aménorrhées)</li> <li>▪ Antécédent de ventilation invasive en période néonatale</li> <li>▪ Antécédent de pathologie pulmonaire ou cardiaque chronique dont troubles du rythme, myocardiopathie obstructive sévère et insuffisance coronarienne.</li> <li>▪ Déficit immunitaire</li> <li>▪ Infection virale évolutive (hépatite, zona, herpes, varicelle, VIH)</li> <li>▪ Tuberculose avérée ou suspectée</li> <li>▪ Exposition à la varicelle dans les 15 jours précédant l'inclusion</li> <li>▪ Détresse respiratoire sévère (définie comme l'un des signes suivants : fréquence cardiaque &gt; 200 battements/ min, fréquence respiratoire &gt; 80 / min, le score RDAI &gt; 15, troubles neurologiques)</li> <li>▪ Prise de corticostéroïdes par voie orale ou par inhalation aux cours des deux semaines précédentes</li> <li>▪ Episode précédent de respiration sifflante ou diagnostic d'asthme</li> <li>▪ Hypersensibilité à l'un des constituants de la bétaméthasone orale</li> <li>▪ Vaccination par un vaccin vivant dans les 15 jours précédant l'inclusion</li> </ul>
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)<sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p><b>Bétaméthasone</b></p> <p>- Solution buvable de Bétaméthasone 0.05% : flacon de 30ml commercialisé par le laboratoire Arrow, solution buvable en gouttes.</p> <p>Le schéma d'administration de la bétaméthasone est le suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement d'attaque : première dose de 1 mg/kg de bétaméthasone (dose maximale 10 mg) par voie orale administrée aux urgences</li> <li>- Suivi d'un traitement par bétaméthasone en une prise orale quotidienne unique de 0.6 mg/kg (dose maximale 10 mg) pendant 5 jours</li> </ul> <p>- ADRENALINE 1mg/ml sans sulfite, en ampoule de 5 ml, du laboratoire AGUETTANT, solution injectable</p> <p>Il est prévu deux nébulisations consécutives de 3ml d'adrénaline générique à 1 :1000 espacées de 20 minutes à l'aide du nébuliseur Cirrus 2 (Intersurgical) avec un débit d'oxygène de 8 litres par minute. La durée de nébulisation correspondra à la durée nécessaire à nébuliser le produit présent dans le nébuliseur. Cette durée pourra varier d'un enfant à l'autre.</p>

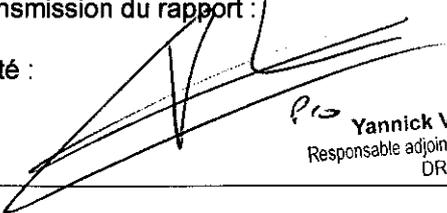
<sup>4</sup> Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

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

	<p>Dispositifs de nébulisation : nébulisations réalisées à l'aide d'un nébuliseur Intersurgical cirrus 2 (Diamètre massique médian (MMD) : 3,3 µm, Fraction respirable (pourcentage de la masse d'aérosol composé de particules d'un diamètre inférieur à 5µm) : 74%, Débit respirable (masse de produit composé de particules d'un diamètre inférieur à 5 µm par minutes) : 200 mg/min).  Identification du fabricant : Intersurgical SARL, 2018, 33, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny – Le Pérípole, 94127 Fontenay sous Bois Cedex</p>
15	Durée du traitement <sup>6</sup> : 6 jours au maximum
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence<sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placebo de Solution buvable de Bétaméthasone 0.05% du laboratoire Arrow, dont la composition est identique à celle de l'actif de Bétaméthasone sans Bétaméthasone. Les volumes de traitements seront strictement comparables à ceux du bras expérimental.</li> <li>- PLACEBO d'Adrénaline : chlorure de sodium 0,9% en ampoule de 5ml du laboratoire LAVOISIER. Il est prévu deux nébulisations consécutives de 3ml de sérum physiologique espacées de 20 minutes à l'aide du nébuliseur Cirrus 2 (Intersurgical) avec un débit d'oxygène de 8 litres par minute. La durée de nébulisation correspondra à la durée nécessaire à nébuliser le produit présent dans le nébuliseur. Cette durée pourra varier d'un enfant à l'autre.</li> </ul> <p>Dispositifs de nébulisation : nébulisations réalisées à l'aide d'un nébuliseur Intersurgical cirrus 2 (Diamètre massique médian (MMD) : 3,3 µm, Fraction respirable (pourcentage de la masse d'aérosol composé de particules d'un diamètre inférieur à 5µm) : 74%, Débit respirable (masse de produit composé de particules d'un diamètre inférieur à 5 µm par minutes) : 200 mg/min).  Identification du fabricant : Intersurgical SARL, 2018, 33, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny – Le Pérípole, 94127 Fontenay sous Bois Cedex</p>
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- d'efficacité :
17.2	- Critère principal d'évaluation de l'efficacité : Hospitalisation dans les 7 jours qui suivent l'inclusion (critère d'évaluation principal)
17.3	- Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité : <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nécessité d'admission en réanimation</li> <li>✓ Survenue d'effets indésirables graves ou non</li> <li>✓ Variation du score de sévérité respiratoire avant/après nébulisation</li> </ul>
	- de sécurité : survenue d'effets indésirables sollicités ou non.
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>Le recueil de données s'est fait de manière prospective, à l'aide d'un cahier de recueil individuel anonymisé, rempli par le médecin responsable du nourrisson, lors de la consultation aux urgences. Le suivi a été réalisé par téléphone (deux rendez-vous, à J2-J3 et J7-J10, entre les parents, et une infirmière de recherche clinique qui a complété le recueil de données. Un carnet de suivi a été remis aux parents qui leur indiquait les questions qui leur seraient posées lors de l'entretien téléphonique.</p> <p>L'analyse statistique a été effectuée en intention de traiter, tous les patients randomisés ont été analysés.  Les caractéristiques démographiques de l'échantillon ont été décrites, de manière globale, pour chaque centre et en fonction du bras de randomisation.</p> <p>L'analyse principale a été menée avec un modèle logistique multivarié, permettant d'estimer l'effet centre sur le nombre d'hospitalisations. La force de l'association entre l'intervention et le taux d'hospitalisation au 7<sup>ème</sup> jour a été évaluée par le calcul de l'odds ratio et de son intervalle de confiance à 95%.</p> <p>Le taux d'hospitalisation en réanimation a été comparée entre les deux bras de l'étude en régression logistique univariée. Le calcul du score RACS (Respiratory Assessment Change Score) a permis de comparer la variation des scores respiratoires avant et après les nébulisations entre les deux bras de traitement, en utilisant le test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Les événements indésirables ont été recueillis dans chaque bras, et leur fréquence a été comparée entre les groupes en utilisant le test de Fischer.</p>

<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.

	L'étude a dû être arrêtée au cours du deuxième hiver en raison du retrait de l'adrénaline nébulisée utilisée pour l'étude par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments pour suspicion d'instabilité du produit. Les lots ont été retiré et les inclusions bloquées le 21 décembre 2016. L'essai a été arrêté le 16 janvier 2017. Le produit a été retiré par principe de précaution. Nous avons donc réalisé une analyse des données disponibles au terme de cet arrêt prématuré de l'étude.
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :
19.2	193 nourrissons atteint d'une bronchiolite aiguë modérée ont été randomisés entre les mois d'octobre 2015 et décembre 2016.
19.3	Critère de jugement principal : pas de différence significative dans le nombre d'hospitalisation à J7, OR 0,96 IC 95% [0,54 ; 1,73], p=0,895.  Critères de jugement secondaires : - Pas de différence statistiquement significative pour le taux d'admission en réanimation entre les deux groupes : OR 1,63 IC95% [0,27 ; 10], p=0,60 - Amélioration des scores respiratoires significativement plus importante dans le groupe interventionnel (score RACS après nébulisation diminuant de -6,4 IC95% [-7,4 ; -5,5] versus -3,7 IC95% [-4,7 ; -2,6] dans le groupe contrôle, p=0,01.  - Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : - Survenue d'évènements indésirables non graves : 12 (14,3%) dans le groupe traitement versus 1 (1,1%) dans le groupe contrôle (p=0,01). - Survenue d'effets indésirables graves : deux (un malaise avec hypotonie sans perte de connaissance, un épisode de désaturation) dans le groupe traitement versus aucun dans le groupe contrôle (p=0,23). Evènements compatibles avec l'évolution naturelle de la maladie dans les deux cas. Evolution favorable (guérison sans séquelle) dans les deux cas.  - Conclusion : Notre étude, bien que n'ayant pas inclus le nombre de patients nécessaires pour lui conférer une puissance suffisante, ne montre pas de diminution du taux d'hospitalisation dans les 7 jours suivant la consultation aux urgences pédiatriques. Ces résultats vont dans le sens de ce qui est retrouvé dans la littérature. Le traitement par traitement par aérosols d'adrénaline associée à une corticothérapie orale de 5 jours ne peut pas être recommandé sur la base de cet essai pour les nourrissons consultant aux urgences pédiatriques pour une première bronchiolite aiguë.
20	Date du rapport : 24/01/2024
21	Numéro EudraCT : 2015-002477-38
22	Date de transmission du rapport : Signature : Nom / qualité :   Yannick VACHER Responsable adjoint - Pôle Promotion DRCI