

**Etude de l'efficacité du propranolol dans la prise en charge des épistaxis des patients porteurs d'une maladie de Rendu-Osler
-EPERO-**

Dr Anne CONTIS

Centre de compétence de la maladie de Rendu-Osler du CHU de Bordeaux

Contexte

- Epistaxis fréquentes (> 80% des patients)
- Invalidantes (fréquence, durée, retentissement médical et social)
- Pas de traitement (local ou systémique) avec efficacité pérenne et consensuel

Rationnel de l'étude

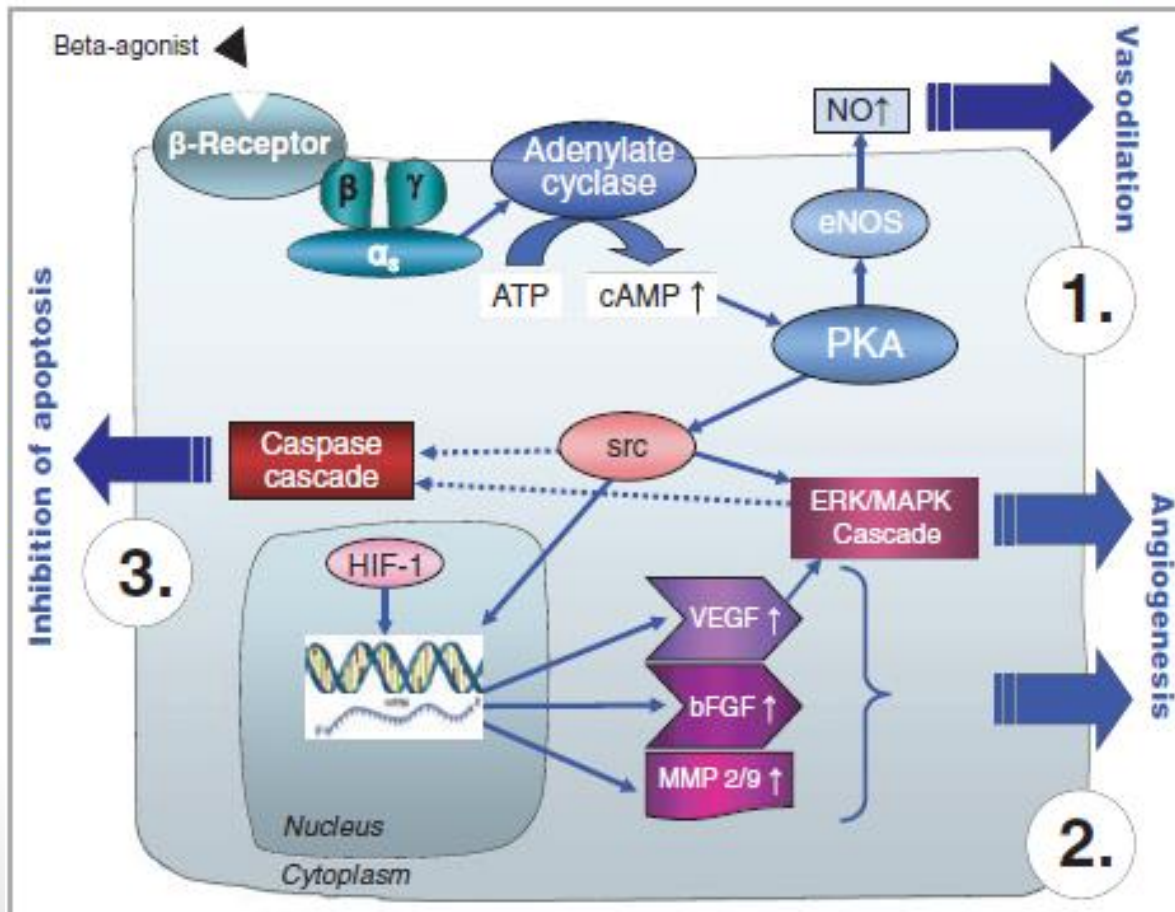
- Patient pilote
- Données scientifiques
- Etude préliminaire

Patient pilote

- Homme de 48 ans
- Epistaxis invalidantes, carence martiale
- Echech traitements locaux et oraux
- Traitement de fond de migraines par propranolol 80mg/j
- Quasi disparition des épistaxis sous propranolol (1 fois par mois versus 2 fois par jour)
- Arrêt du fer
- Récidive des épistaxis à l'arrêt du propranolol

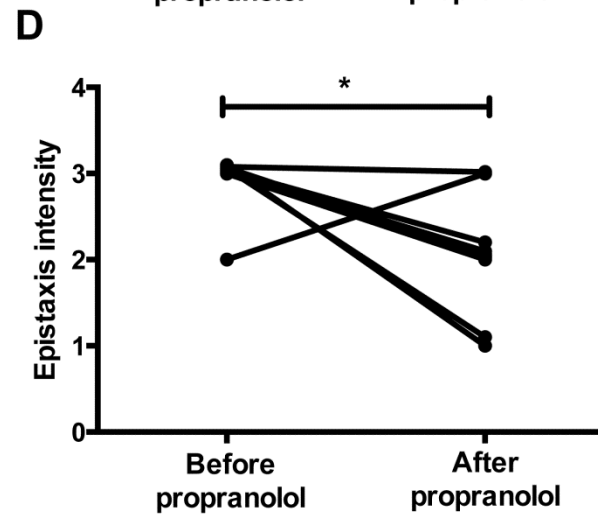
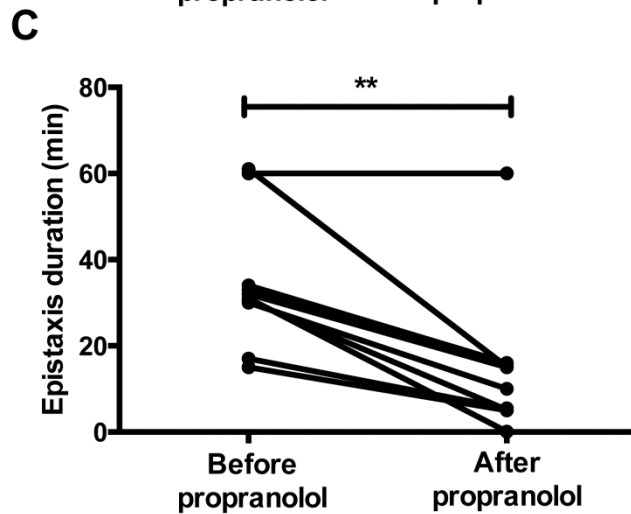
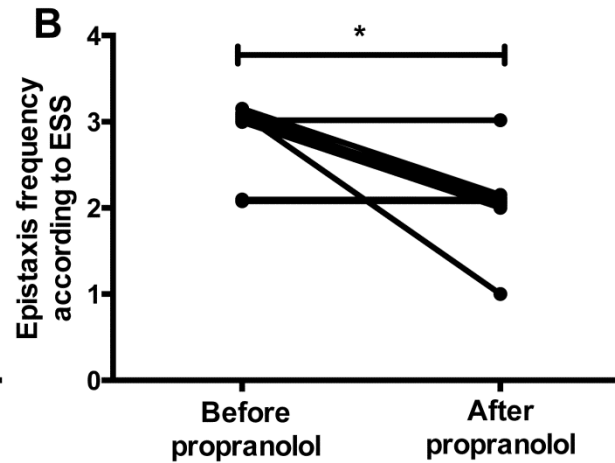
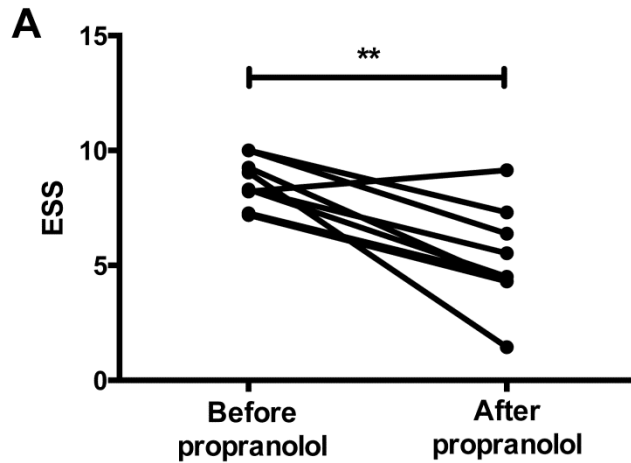
Données scientifiques

- Efficacité du propranolol dans l'hémangiome infantile
- Propriétés anti-angiogéniques démontrées in vitro (hémangiome et modèle de cancer du sein)



Storch CH, et al. *Br J Dermatol.* 2010

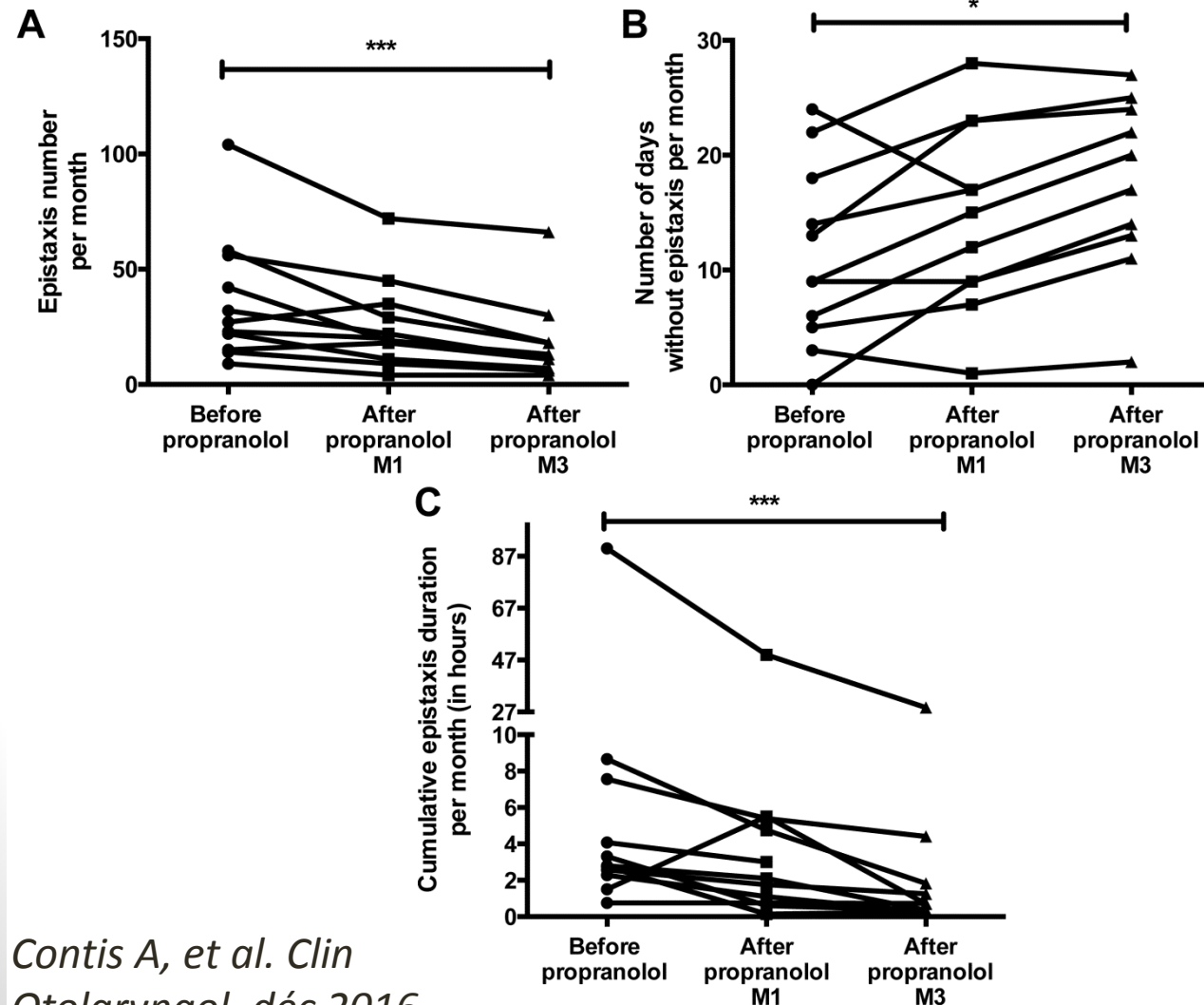
Etude préliminaire: rétrospective



10 patients RO
recevant du
propranolol
pour des
raisons
cardiologiques,
neurologiques

Etude préliminaire: prospective

11 patients RO
mis sous
propranolol
pour leurs
épistaxis avec
recueil du
calendrier
d'épistaxis
pendant 3 mois



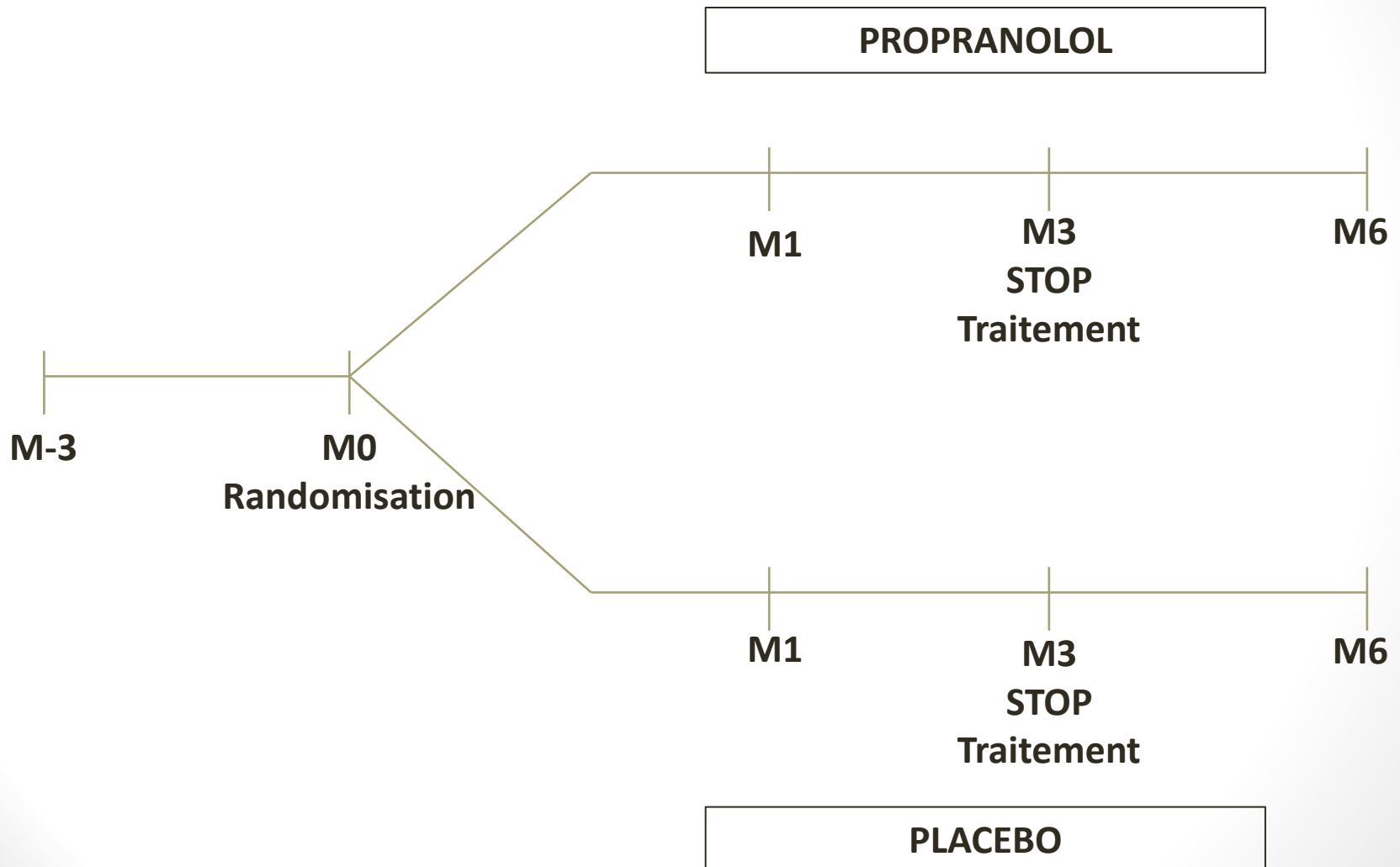
Objectifs de l'étude

- Principal: **Etudier l'efficacité du propranolol versus placebo à 3 mois de l'introduction sur la durée cumulée mensuelle des épistaxis des patients atteints d'une maladie de Rendu-Osler**
- Secondaires: **tolérance** du propranolol, **l'efficacité** du traitement sur les **paramètres cliniques** : épistaxis (fréquence et durée), nombre de télangiectasies sur la peau, **qualité de vie**, nombre de transfusions de globules rouges ; et sur les **paramètres biologiques** sanguins : anémie (hémoglobine et ferritine).

Schéma de l'étude

- 1 centre d'étude: CHU de Bordeaux
- 38 patients à inclure, randomisés en 2 bras (propranolol et placebo)
- Durée période inclusion: 18 mois
- Durée de suivi des patients après inclusion: 6 mois

Schéma de l'étude



Calendrier des visites

	Pré inclusion M-3	Inclusion M 0	Visite M1	Visite M3	Visite M6
Consentement éclairé	✓				
Examen clinique ¹	✓	✓	✓	✓	✓
Photographie des télangiectasies	!	✓	!	✓	✓
Bilan biologique ²	✓	✓	✓	✓	✓
Dosage des β HCG	✓	✓			
Recueil des EI		✓	✓	✓	✓
Recueil du nombre de transfusions		✓		✓	✓
Relevé des grilles d'épistaxis		✓	✓	✓	✓
Score SF36		✓		✓	✓

Critères de jugement

- **Principal:** durée cumulée des épistaxis (en minutes), mesurée au troisième mois après l'introduction du traitement
- **Secondaires:**
 - À 3 mois et 6 mois: fréquence des épistaxis, nb de télangiectasies, nb de transfusions, échelle qualité de vie SF36, Hb et ferritine
 - Tout au long de l'étude: tolérance du ttt (EI, TA, pouls)

Calendrier des épistaxis

FICHE DE SURVEILLANCE DES EPISTAXIS DANS LA MALADIE DE RENDU-OSLER

Nom : Prénom : Date de naissance :
 Année : 20 Mois :

Inscrire dans la colonne correspondant au jour du mois, la durée en minutes de chaque épistaxis.

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Episode 1																															
Episode 2																															
Episode 3																															
Episode 4																															
Episode 5																															
Episode 6																															
Episode 7																															
Episode 8																															
Total																															

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Transfusion																															
Nb CGR																															
Fer IV (mg)																															
Hemoglobine																															

Noter la liste des évènements que vous jugez importants survenus pendant cette période, la date de début et de fin, la prise d'autres traitements :

Date :	Commentaire :

Critères Inclusion

- Age \geq 18 ans
- Diagnostic d'une maladie de RO confirmée
- Epistaxis récurrentes (plus de 10 épisodes par mois en moyenne) et/ou d'une durée mensuelle moyenne supérieure à 20 minutes justifiées par des grilles de suivi complétées depuis 3 mois au moment de l'inclusion.
- Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
- Consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant et l'investigateur

Critères de non inclusion

- Femme enceinte ou allaitant
- Femme en âge de procréer sans moyen de contraception efficace (critères HAS)
- Patients ayant rempli les grilles de recueil d'épistaxis de façon incomplète lors des 3 mois précédant le traitement.
- Traitement en cours par bêta-bloquant
- Patients avec un diabète traité par insuline

Critères de non inclusion

- Patients avec insuffisance cardiaque
- Patients avec insuffisance hépato-cellulaire
- Patients porteurs de malformations artério-veineuses hépatiques responsables d'une insuffisance cardiaque à haut débit ou d'une hépatopathie sévère
- Patients avec un psoriasis sévère (score PASI > 10)
- Contre-indication à un traitement par bêta-bloquant
- Participation à un autre essai thérapeutique dans les 3 mois qui précèdent l'inclusion.
- Patients majeurs protégés selon les termes de la loi

Début de l'étude

- Financement AOI du CHU de Bordeaux accordé en janvier 2016
- Avis favorable du CPP en juillet 2016 -> prorogation juillet 2017
- Premier dépôt ANSM septembre 2016 -> nécessité prestataire industriel fabrication placebo: financement complémentaire par l'AMRO printemps 2017 et appel offre industriel en cours
- Nouveau dépôt dossier ANSM rentrée 2017
- Début du protocole: fin 2017