

HISTOIRE D'UN PARTENARIAT :

ARREP - LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE

Rapporteurs : Hélène COLANGELI-HAGEGE et Max Claude CAPPELLETTI

L'ARREP (Association Réseau Rééducation Périnéale) est une association professionnelle (loi 1901) destinée à faire connaître et reconnaître la rééducation périnéale. Cette rééducation s'adresse à tous les troubles de la fonction périnéale : vésico-sphinctériens, ano-rectaux, troubles de la statique pelvienne, douleurs pelviennes, troubles sexuels.

Les missions de l'ARREP sont la formation et l'information des professionnels aux recommandations de bonnes pratiques et l'information des prescripteurs et du grand public. Les objectifs de l'ARREP sont l'amélioration des pratiques et de l'offre de soins pour que les patients accèdent aux solutions de rééducation dans de bonnes conditions.

La rééducation ano-rectale reste méconnue des prescripteurs et du grand public et l'offre de soins est insuffisante. L'ARREP participe à élargir cette offre de soins sur le territoire français et à en améliorer la qualité par des actions de formation et de sensibilisation.

La prise en charge en rééducation ano-rectale, comme pour toute rééducation, intègre l'éducation thérapeutique du patient. Le kinésithérapeute informe et conseille le patient quant au traitement médical prescrit, s'assure de sa bonne observance et peut également prescrire certains dispositifs médicaux relevant de sa compétence (voir décrets encadrant la compétence des masseurs-kinésithérapeutes*).

Certains dispositifs d'aide à l'exonération, libres à la vente en pharmacie, sont régulièrement conseillés au patient par le kinésithérapeute lors de la prise en charge en rééducation ano-rectale. Le kinésithérapeute vérifie l'efficacité de sa prise en charge lors des examens chiffrés successifs (initial, final et intermédiaires).

Les kinésithérapeutes de l'ARREP ont été sollicités pour participer à un essai clinique faisant intervenir un dispositif médical d'aide à l'exonération. Il est à souligner que la participation de paramédicaux dans ce type d'essai est exceptionnelle.

Chronologie

2005

Les premiers échanges entre le Président de l'ARREP et les laboratoires TECHNI-PHARMA fabriquant Eductyl® ** ont lieu à l'occasion de journées de formation concernant la prise en charge des troubles de l'exonération : les formateurs de l'ARREP en rééducation ano-rectale recommandent aux thérapeutes et patients l'usage d'Eductyl® en aide à la rééducation.

A la suite de ces échanges, Madame Note, Présidente des laboratoires TECHNI-PHARMA a fait part de son intérêt pour l'association ARREP.

Monsieur Savarieau, Gastro-Entérologue, Directeur de NUKLEUS (société de communication médicale), mandaté par les laboratoires TECHNI-PHARMA, a pris contact avec les responsables de l'ARREP pour les rencontrer.

2006 Octobre

Lors du premier entretien, les responsables de l'ARREP présentent leur Association, ses réalisations et projets. Le Conseil d'Administration de l'ARREP est informé de ces échanges.

Madame Note reçoit en réunion Monsieur Savarieau et Max Claude Cappelletti pour une revue générale des activités et projets respectifs.

2006 Décembre

Le Docteur Savarieau et le Docteur Marty rhumatologue et méthodologiste de NUKLEUS reçoivent Madame Colangeli-Hagege Secrétaire Générale de l'ARREP et Monsieur Cappelletti dans les locaux de NUKLEUS le 21 Décembre.

TECHNI-PHARMA souhaite entreprendre une étude clinique avec différents acteurs dont l'ARREP. Sont abordées les modalités pratiques et juridiques de l'étude, les compétences des kinésithérapeutes, la constitution d'un Comité Scientifique. L'ARREP propose ses experts : Docteur Odile Cotelle Conseiller médical de l'ARREP, Madame Colangeli-Hagege et Monsieur Cappelletti.

Dans ses courriers, l'ARREP propose une démarche (cf courriers du 06.12 et 19.12) :

- prévoir deux cents patients,
- recruter de 15 à 20 investigateurs kinésithérapeutes,
- chaque centre d'examen devra accepter une ou deux expertises de contrôle,
- cinq critères retenus pour objectiver les résultats,
- une échelle visuelle analogique évaluant la gêne ressentie cochée par le patient (EVA).

L'étude retenue est : ***"Etude prospective randomisée en double aveugle"*** : tous les patients reçoivent un suppositoire quotidiennement en parallèle à la rééducation, la randomisation attribue le principe actif ou un placebo. Le thérapeute et le patient ignorent si le traitement est actif ou non (étude en double aveugle).

2007 Février

Réunion du comité scientifique de l'étude : Mesdames Cotelle, Colangeli-Hagege, Messieurs Bueno, Ducrotte, Veyrac, Cappelletti,

Madame Cotelle est nommée investigatrice principale. Colangeli-Hagege et Cappelletti sont responsables de la coordination des investigateurs kinésithérapeutes et de leur formation spécifique à cette étude.

L'étude prend le titre : ***ÉTUDE COMPARATIVE, RANDOMISEE, DOUBLE-INSU, EN GROUPES PARALLELES EVALUANT L'EFFICACITE DE L' EDUCTYL® VERSUS PLACEBO***

Calendrier de l'étude

Dépôt du dossier CPP et AFSSAPS 3^e trimestre 2007

Avis CPP et AFSSAPS : 3^e trimestre 2007

Mise en place : 3^e trimestre 2008

Début des inclusions : 4^e trimestre 2008

Le comité scientifique détermine quels sont les critères à définir :

- **Critères d'évaluation**

Critère d'efficacité principal : Évolution de l'intensité des symptômes tenant compte des difficultés d'exonération des selles, des sensations de rectum plein, d'absence de sensation de besoin d'aller à la selle, évaluée par EVA.

Critères d'efficacité secondaires :

- Critères cliniques évalués par le patient :
 - Salissures des sous-vêtements ou des protections,
 - Difficulté d'essuyage après la selle,
 - Nécessité du port de protection,
 - Nécessité pour évacuation des selles de manœuvres digitales,
- ⊖ Critères évalués par l'investigateur collaborateur : **ils apportent une évaluation chiffrée des résultats obtenus**
 - Résidu rectal : (oui /non),
 - Sensibilité rectale consciente (ml),
 - Volume maximal tolérable (ml),
 - Contraction anale maximale volontaire : (μ V) ;

- Critères de tolérance
- Critères d'arrêt de traitement
- Critères de surveillance des patients

Une lettre signée conjointement par NUKLEUS et ARREP est alors envoyée à tous les kinésithérapeutes spécialisés susceptibles de participer à l'étude.

Formation préalable à l'étude

Date	Intervenants	Kinés participants
Samedi 28 février de 9h30 à 12h30	Véronique Berger Naïma Dahmouni Hélène Colangeli Max-Claude Cappelletti	Ghislaine Philippe Elisabeth Pfeiffer Gwen Le Balleur Audrey Schneider Christine Bataillon Jean-Pierre Dentz
Samedi 28 février de 14h30 à 17h30	Marc Marty Naïma Dahmouni Hélène Colangeli Max-Claude Cappelletti	Sylvie Billecocq Martine Bernard Sylvie Chauveau (à confirmer) Geneviève Marquat Perrony (à confirmer)
Samedi 7 mars de 9h à 12h	Bernard Savarieau Naïma Dahmouni Hélène Colangeli Max-Claude Cappelletti	Frédéric Garreau Jean Michel Jacquemet Alain Muller
Vendredi 13 mars de 18h à 21h	Véronique Berger Naïma Dahmouni Hélène Colangeli Max-Claude Cappelletti	Aurélié Blaugy Nicole Bounaix Anne Charlotte Leroux Laurenæ Montella Magali Menassol

La formation préalable permet de disposer de 20 centres investigateurs qui ont reçu :

- une formation aux bonnes pratiques de recherche clinique de la part des collaborateurs de NUKLEUS : Véronique Berger, Bernard Savarieau, Marc Marty et Naima Dahmouni,
- une formation technique au matériel retenu et mesures nécessaires pour l'étude par Madame Colangeli-Hagege et Monsieur Cappelletti.

Chaque investigateur s'engage à respecter la charte de bonnes pratiques, est dédommagé pour sa présence à la formation et recevra un honoraire pour chaque patient inclus.

Résultats

Fin de l'étude et statistique 2013

122 patients ont été randomisés (62 Eductyl® et 60 placebo). Les 2 groupes (85,0 % de femmes, âge moyen 55,1 ans) ne différaient pas pour les critères démographiques et cliniques à l'inclusion. Sur la population FAS-LOCF (n = 100), la diminution de l'intensité des symptômes entre J0 et J21 était significativement plus importante dans le groupe Eductyl® (-41,3 mm ; ESM 3,1) que dans le groupe placebo (-22,3 mm ; ESM 3,3) (analyse de co-variance $p < 0,0001$). Les analyses de sensibilité du critère principal sur les populations ITT (n= 122) (BOCF) et PP (n = 87) confirmaient l'analyse principale. Plusieurs critères secondaires montraient une efficacité supérieure d'Eductyl® par rapport au placebo : pourcentage de patients ayant une diminution de plus de 50 % de l'intensité de l'inconfort lié à la dyschésie à J21 ($p < 0,0014$), pourcentage de patients ayant besoin de pratiquer des manœuvres digitales pour faciliter l'exonération à J21 ($p = 0,0028$), pourcentage de patients ayant des salissures sur les vêtements à J21 ($p = 0,018$), diminution du score de symptômes de la dyschésie à J 21 (0,0206), diminution de la sensibilité rectale consciente à J21 ($p = 0,0058$). Le profil de tolérance était excellent avec très peu de patients ayant un événement indésirable lié au traitement : 6,8 % (n = 4) des patients du groupe Eductyl® et 8,9 % (n = 5) du groupe placebo.

Conclusion .

Cette étude montre l'efficacité d'Eductyl® *versus* placebo chez des patients souffrant d'une dyschésie traitée par rééducation ano-rectale sur l'intensité des symptômes liés à la dyschésie, mais aussi sur des critères secondaires comme le besoin de pratiquer des manœuvres digitales, les salissures sur les vêtements, le score de symptômes de la dyschésie et la sensibilité rectale consciente. L'effet synergique d'Eductyl® et de la rééducation ano-rectale a été démontrée dans cette étude. La tolérance d'Eductyl® est excellente.