

Résumé du rapport final

RRF
280806

1	Promoteur : AP-HP Département de la Recherche Clinique et du Développement (DIRC Ile de France) Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis, 1 av. Claude Vellefaux, 75010 PARIS	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Keppra et Rivotril	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Levetiracetam et Clonazepam	
4	Titre complet de la recherche : Efficacité du levetiracetam intra-veineux en association avec le clonazepam versus clonazepam seul dans la prise en charge pré-hospitalière de l'état de mal épileptique généralisé tonico-clonique	
5	Investigateur(s) ¹ : Pr CARLI (investigateur coordonnateur) et 47 investigateurs principaux	
6	Lieux de recherche et centres ² : 26 lieux de recherche et 47 centres	
7	Publications ³ : en cours	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : III
8.1	- date de la première inclusion : 20/07/2009	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 30/12/2012	
10	<p>Objectif principal: Comparer l'efficacité de l'association en première intention du levetiracetam intraveineux et de clonazepam à celle d'une monothérapie de clonazepam intraveineux, dans le traitement pré-hospitalier d'un état de mal épileptique généralisé tonico-clonique.</p> <p>Objectifs secondaires de la recherche :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparer le pourcentage de patients ayant nécessité une 2eme injection de clonazepam - Comparer les délais d'arrêt clinique de l'EMTC, - Comparer les pourcentages de patients qui présentent des signes de réveil dans les 35 minutes après la 1^{ère} injection, - Comparer le délai d'apparition des signes de réveil, - Comparer la fréquence du recours à une intubation, - Comparer l'état neurologique du patient à l'arrivée à l'hôpital, - Comparer l'état neurologique du patient à la fin de l'étude - Comparer la tolérance des 2 produits, - Effet de l'étiologie et de la durée de l'EMTC, sur le critère principal d'efficacité. 	
11	Méthodologie de la recherche ⁴ : Etude de phase III multicentrique, randomisée en 2 groupes parallèles, menée en double insu	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 520	
12.2	- nombre de personnes analysées : 136	
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée : Etat de mal épileptique généralisé tonico-clonique</p> <p>Principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Age ≥ 18 ans, 2. Patient pris en charge par une équipe du SMUR participant à l'étude 3. Diagnostic d'Etat de Mal généralisé Tonico-clonique (EMTC) confirmé(e) sur place par un médecin du SMUR. 	

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

³ 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.

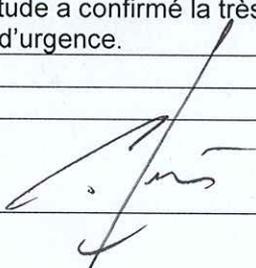
⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Parent ou la personne de confiance désignée par le patient présent ne donnant pas son accord pour l'inclusion, 2. Grossesse cliniquement décelable ou connue des proches au moment de l'état de mal, 3. Patient ayant déjà reçu un autre traitement pour le même épisode d'Etat de Mal, 4. Patient ayant déjà participé à l'étude lors d'un précédent épisode d'EMTC, 5. Patient étant en état de mal "larvé". Définition: patient dans le coma ayant des manifestations épileptiques (clonies, myoclonies) minimales ou nulles, contrastant avec des crises électriques généralisées, permanentes sur l'EEG. 6. Patient présentant un diagnostic certain de pseudo crise d'origine psychogène (PCP), 7. Patient dont l'état neurologique requiert une chirurgie immédiate (trauma), 8. Patient ayant une hypersensibilité connue au lévétiracétam ou aux autres dérivés de la pyrrolidone, ou à l'un des excipients., 9. Patient ayant une hypersensibilité connue au clonazépam, aux benzodiazépines, ou à l'un des autres constituants du produit, 11. Non affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit) 12. Etat de mal post-anoxique, dans les suites immédiates d'un arrêt cardiaque
14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) ⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Levetiracetam IV, 2500mg perfusé en 5 minutes, lots : CLI 5920, CLI 6310, CLI6491, CLI6828
15	Durée du traitement ⁶ : Levetiracetam IV en perfusion unique
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : Clonazepam IV, 1mg, injecté en IV lent, lots CLI 5628, CLI6284
17 17.1 17.2 17.3	<p>Critère(s) d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'efficacité : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de patients ayant arrêté de convulser dans les 15 minutes suivant la première injection - de sécurité : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fréquence des événements indésirables et leur sévérité, ▪ Fréquence de survenue de complications respiratoire hémodynamique et cardiaque, - autre(s) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Délai entre la 1^{ère} injection et l'arrêt clinique des convulsions, ▪ Délai entre la 1^{ère} injection et la présence de signes de réveil, ▪ Durée d'hospitalisation, ▪ Pourcentage de patients ayant reçu une 2^{nde} injection de clonazepam à T5, ▪ Pourcentage de patients ayant reçu une injection d'un second traitement antiépileptique à T15 ▪ Pourcentage de patients présentant des signes de réveil à T35. (Définition des signes de réveil: soit l'ouverture des yeux à l'appel, soit le serrement de la main à la demande. Si le patient répond à un de ces 2 critères, il sera considéré comme présentant des signes de réveil) ▪ Pourcentage de patients ayant été intubés pour la mise sous anesthésie générale, ▪ Score Glasgow Coma Scale pour les patients non réveillés à T35 et à l'arrivée à l'hôpital, ▪ Pourcentage de patients ayant eu une récurrence de crise épileptique au cours du suivi hospitalier. ▪ Pourcentage de patients présentant des convulsions ou des signes de réveils à l'arrivée à l'hôpital. ▪ Pourcentage de patients ayant un état neurologique inchangé, avec séquelles ou décédés à la fin de l'étude ▪ Analyse du critère principal d'efficacité par sous-groupes selon l'étiologie de l'EMTC et selon sa durée lors de la prise en charge initiale thérapeutique,

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R (http://cran.r-project.org) et du logiciel PEST V4.4. L'analyse du critère principal de jugement et des critères secondaires a été réalisée en intention de traiter. Les analyses intermédiaires du critère principal de jugement ont été effectuées à l'aide de la méthode du test triangulaire (analyse tous les 20 ou 25 patients).</p> <p>Une fois l'étude arrêtée, l'analyse finale a été réalisée chez tous les sujets inclus au moment de la décision de l'arrêt.</p> <p>Pour l'analyse descriptive des caractéristiques cliniques et biologiques, les données quantitatives sont exprimées sous forme de moyenne \pm écart type ou de médiane avec son étendue, et les données qualitatives sous forme d'effectifs et de pourcentages.</p> <p>L'analyse des critères de jugement secondaire a été réalisée par la mise en œuvre de tests statistiques adaptés aux variables étudiées. Les comparaisons de deux moyennes ont été effectuées par un test t de Student ou si besoin par un test de Wilcoxon. Les comparaisons de pourcentages ont été réalisées par le test du Chi-2 de Pearson ou si besoin par la méthode exacte de Fisher.</p>
19	<p>Résumé – conclusions de la recherche</p> <p>19.1 - Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant : Aucune différence significative n'a été retrouvée pour le critère principal d'efficacité : à 15 minutes de la prise en charge initiale, les patients ne présentaient plus de crise dans 83,8% des cas dans le groupe contrôle et dans 73,5 % des cas dans le groupe traité (p=0,14). Il n'a pas été retrouvé de différence significative pour les critères secondaires d'efficacité, excepté pour un critère: l'état neurologique à la fin de l'étude dans le groupe traité (état inchangé 94%, séquelles neurologiques 1%, décès 5 %) est significativement meilleur, en comparaison au groupe contrôle (état inchangé 82%, séquelles neurologiques 12%, décès 6 %) (p=0,04). Cette différence semble être liée à des différences d'étiologies sous jacentes à l'état de mal.</p> <p>19.2 - Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :</p> <p>19.3 Aucune différence significative n'a été retrouvée pour les critères de tolérance entre le groupe traité et le groupe contrôle. De même, le taux d'événements indésirables graves et de décès n'était pas différent entre les deux groupes.</p> <p>- Conclusion : Il s'agit de la première étude randomisée, en double aveugle, pré-hospitalière ayant testé l'adjonction du levetiracetam au clonazepam dans la prise en charge des états de mal épileptiques généralisés. Le clonazepam seul s'est avéré beaucoup plus efficace que prévu (efficacité observée de 83,8 % versus 50 % prévu). Ceci peut expliquer, en partie, pourquoi il n'a pas été possible de montrer le bénéfice de rajouter du lévétiracetam en première ligne. De plus, cette étude a confirmé la très bonne tolérance du levetiracetam administré en intraveineux dans une situation d'urgence.</p>
20	Date du rapport : 14/03/2013
21	Numéro EudraCT : 2007-005782-35
22	<p>Date de transmission du rapport : 27 MARS 2014</p> <p>Signature :  Directeur du DRCD</p> <p>Nom / qualité :</p>