

1	Promoteur : ASSISTANCE PUBLIQUE – HOPITAUX DE PARIS																						
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Benzodiazépine																						
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Benzodiazépine																						
4	Titre complet de la recherche : Evaluation de l'impact cognitif du retrait des benzodiazépines après chirurgie curatrice dans le cadre des épilepsies focales pharmacorésistantes de l'enfant																						
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : Dr Adina ILEA																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Investigateur Principal</th> <th>Service</th> <th>Etablissement</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adina ILEA</td> <td>NEUROLOGIE</td> <td>AP-HP - Hôpital Robert Debré</td> </tr> <tr> <td>Alexis ARZIMANOGLOU</td> <td>Epileptologie Clinique, des Troubles du Sommeil</td> <td>HCL - Hôpital Femme Mère Enfant</td> </tr> <tr> <td>Francine CHASSOUX TRUFFINET</td> <td>Neurochirurgie</td> <td>GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences - Hôpital Sainte-Anne</td> </tr> <tr> <td>Mathieu MILH</td> <td>Neurologie pédiatrique</td> <td>AP-HM - Hôpital de la Timone enfants</td> </tr> <tr> <td>Christine BULTEAU PEYRIE</td> <td>Neurochirurgie pédiatrique</td> <td>Fondation Adolphe de Rothschild</td> </tr> <tr> <td>Philippe KAHANE</td> <td>Neurologie</td> <td>CHU Grenoble Alpes - Site Nord</td> </tr> </tbody> </table>		Investigateur Principal	Service	Etablissement	Adina ILEA	NEUROLOGIE	AP-HP - Hôpital Robert Debré	Alexis ARZIMANOGLOU	Epileptologie Clinique, des Troubles du Sommeil	HCL - Hôpital Femme Mère Enfant	Francine CHASSOUX TRUFFINET	Neurochirurgie	GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences - Hôpital Sainte-Anne	Mathieu MILH	Neurologie pédiatrique	AP-HM - Hôpital de la Timone enfants	Christine BULTEAU PEYRIE	Neurochirurgie pédiatrique	Fondation Adolphe de Rothschild	Philippe KAHANE	Neurologie	CHU Grenoble Alpes - Site Nord
Investigateur Principal	Service	Etablissement																					
Adina ILEA	NEUROLOGIE	AP-HP - Hôpital Robert Debré																					
Alexis ARZIMANOGLOU	Epileptologie Clinique, des Troubles du Sommeil	HCL - Hôpital Femme Mère Enfant																					
Francine CHASSOUX TRUFFINET	Neurochirurgie	GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences - Hôpital Sainte-Anne																					
Mathieu MILH	Neurologie pédiatrique	AP-HM - Hôpital de la Timone enfants																					
Christine BULTEAU PEYRIE	Neurochirurgie pédiatrique	Fondation Adolphe de Rothschild																					
Philippe KAHANE	Neurologie	CHU Grenoble Alpes - Site Nord																					
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> :6 centres																						
7	Publications <sup>3</sup> : aucune publication car un seul patient a été inclus																						
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : IV																					
8.1	- date de la première inclusion : 17/09/2019																						
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 30/09/2020.Cette date correspond à la décision d'arrêt prématuré d'étude. Le patient a été sortie d'étude pour conformité du consentement à la V2 (26/02/2020)																						
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>Objectif principal : Evaluer l'impact sur la mémoire de travail de l'arrêt des benzodiazépines chez des enfants après chirurgie de l'épilepsie</p> <p>Objectifs secondaires : Evaluer l'impact, chez ces mêmes enfants, de l'arrêt des benzodiazépines sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o La mémoire à court terme et la mémoire visuospatiale</li> <li>o L'attention sous ses différentes modalités</li> <li>o L'attention et la rapidité sur le plan visuel</li> <li>o L'attention et la rapidité sur le plan sensorimoteur</li> <li>o L'attention et la rapidité sur le plan exécutif</li> </ul> <p>Evaluer l'impact de la chirurgie de l'épilepsie sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o La mémoire à court terme et la mémoire visuospatiale</li> <li>o L'attention sous ses différentes modalités</li> <li>o L'attention et la rapidité sur le plan visuel</li> <li>o L'attention et la rapidité sur le plan sensorimoteur</li> <li>o L'attention et la rapidité sur le plan exécutif</li> </ul> <p>Evaluer la récurrence des crises épileptiques lors du sevrage défini par la présence de crises lors de l'arrêt des benzodiazépines alors que le patient était libre de crises entre la chirurgie et la deuxième visite</p>																						
11	Méthodologie de la recherche <sup>4</sup> : Etude de cohorte prospective																						
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :																						
12.1	- nombre de personnes prévues : 52																						

<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.

<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.

12.2	- nombre de personnes analysées : pas d'analyse. Un seul patient inclus
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Enfants âgés de 6 à 14 et 8 mois</li> <li>o Ayant une épilepsie focale pharmacorésistante avec une prise en charge chirurgicale curative programmée</li> <li>o Sujet avec une efficacité intellectuelle supérieure à 70 (Evaluation du QI en préchirurgical dans le cadre des soins)</li> <li>o Traitement antiépileptique de fond comprenant une benzodiazépine donnée quotidiennement</li> <li>o Sujet bénéficiaire (ou ayant droit) d'un régime de sécurité sociale</li> <li>o Le(les) titulaire(s) de l'autorité parentale (et l'enfant s'il est en âge de le faire) ont signé le consentement à la participation à l'étude après information loyale et complète</li> </ul> <p>critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient ne pouvant ou ne voulant pas réaliser les tests cognitifs</li> <li>- Modification des médicaments prévue avant la période post-chirurgicale</li> <li>- Refus de l'enfant de participer à la recherche</li> </ul>
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)<sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Benzodiazépine- spécialité ayant une AMM pour la population cible (enfant)</p> <p>Posologie et choix de la DCI et forme pharmaceutique laissés à l'appréciation de l'investigateur et non définie par l'étude</p>
15	Durée du traitement <sup>6</sup> : 9 à 12 mois après la chirurgie.
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence <sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NA
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- d'efficacité :
17.2	Modification de la mémoire de travail évaluée par le test de l'empan de Chiffres à l'envers
17.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- de sécurité : NA</li> <li>- autre(s) :</li> <li>- Evaluation des autres sous-types de mémoire avec les tests Empan des chiffres à l'endroit, et Empans visuospatiaux endroit et envers</li> <li>- Evaluation des différents sous-types d'attention avec la TEA-Ch</li> <li>- Evaluation de l'attention et de rapidité sur le plan visuel par la NEPSY.</li> <li>- Evaluation de l'attention et de rapidité sur le plan sensorimoteur par le test Planche Purdue Pegboard</li> <li>- Evaluation de l'attention et de rapidité sur le plan exécutif par le test Trail making test (TMT)</li> <li>- Evaluation de la récurrence des crises épileptiques lors du sevrage en utilisant un calendrier des crises qui sera identique à celui utilisé en soins courants.</li> </ul>
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p><u>Analyse univariée</u></p> <p>Pour les comparaisons portant sur des différences entre 2 visites, l'ensemble des tests utilisés seront des tests appariés. Selon les variables et les critères testés, un test de Macnemar ou un test de Student apparié pourront être faits. Pour des raisons de validité un test Fishérien ou un test de Wilcoxon pourront remplacer ces deux tests.</p> <p>Si l'une des variables ne permet pas de faire ces tests, dans le cas où le critère analysé est en deux classes, ou en continu, un modèle logistique univarié conditionnel ou un modèle mixte linéaire univarié seront faits.</p> <p>Les résultats seront présentés avec des OR et leur IC95% ou les pentes (différences de moyennes) et leur IC95%.</p> <p>Les tests seront tous effectués avec un seuil de 5% bilatéral.</p> <p><u>Analyse multivariée</u></p> <p>Les variables avec un <math>p &lt; 20\%</math> en univarié, seront incluses dans un modèle multivarié, avec une sélection pas-à-pas ascendant avec un test au seuil 5% en bilatéral.</p> <p>Du fait de l'effectif de l'étude, un nombre restreint de variables sera considéré (5 variables explicatives au plus). Si plus de variables sont associées à la variable à expliquer avec un <math>p &lt; 20\%</math> en univarié, le choix des variables à inclure dans le modèle privilégiera la pertinence clinique et sera fait avec le comité scientifique.</p> <p>Dans le cas où le critère analysé est en deux classes, ou en continu, un modèle logistique conditionnel ou un modèle mixte linéaire seront faits.</p>

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

<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.

	Les résultats seront présentés avec des OR ajustés et leur IC95% ou les pentes ajustées (différences de moyennes) et leur IC95%.
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :NA – pas d'analyse effectuée. Un seul enfant a été inclus dans l'étude
19.2	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : NA – pas d'analyse effectuée. Un seul enfant a été inclus dans l'étude
19.3	- Conclusion : NA – pas d'analyse effectuée. Un seul enfant a été inclus dans l'étude
20	Date du rapport : 20/06/2024
21	Numéro EudraCT : 2017-003685-27
22	Date de transmission du rapport : 28/06/2024  Signature : Nom / qualité : Milan LAZAREVIC, Directeur de la DRCI de l'AP-HP P/O Yannick VACHER – Responsable Adjoint du Pôle Promotion de la DRCI