

RESUME

TITRE	Étude prospective et observationnelle de l'Histoire Naturelle de l'hémiplégie alternante (AHC) et de son Traitement – OBSERV-AHC
PROMOTEUR	Hospices Civils de Lyon Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) 3, quai des Célestins BP 2251 69229 Lyon Cedex 02 Tel : 04 72 40 68 52 Fax : 04 72 11 51 90
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Dr Eleni PANAGIOTAKAKI Praticien Hospitalier Service d'Epileptologie Clinique, des Troubles du sommeil et de Neurologie fonctionnelle de l'enfant Hôpital Femme Mère Enfant Groupement Hospitalier Est 59, boulevard Pinel 69677, Bron Cedex Tél : 04.27.85.60.60 Fax : 04.27.86.92.29 Email : eleni.panagiotakaki@chu-lyon.fr
VERSION DU PROTOCOLE	<i>2 du 28/05/2019</i>
JUSTIFICATION / CONTEXTE	L'hémiplégie alternante du nourrisson (Alternating Hemiplegia of Childhood AHC) est une maladie génétique orpheline, le plus souvent sévère, pour laquelle il n'existe pas à ce jour de traitement vraiment efficace, ou curatif. Les patients présentent différents épisodes paroxystiques : des crises d'hémiplégie à bascule, des crises de dystonie souvent très douloureuses, des crises d'épilepsie sévères, pouvant parfois engager le pronostic vital. Ils ont presque tous une déficience intellectuelle, et souvent des comorbidités psychiatriques (Mikati et al, 2010). Il existe un besoin urgent de recherche clinique concernant l'AHC, qui serait essentielle pour mieux comprendre la maladie, évaluer les options de traitement et planifier des futurs essais cliniques contrôlés. Nous proposons cette étude pour répondre à ces besoins.
OBJECTIFS	• Objectif principal : ○ Comparaison des scores de l'indice d'incapacité non paroxystique au début et à la fin du suivi (sur une année), de malades atteints d'AHC. • Objectifs secondaires : ○ Corrélation de l'évolution de ce score de l'indice d'incapacité non paroxystique au début et à la fin du suivi avec les paramètres du suivi ○ Evaluer les variables du patient qui peuvent prédire le pronostic à long terme. ○ Evaluer l'efficacité apparente de divers nouveaux traitements utilisés déjà de manière empirique. ○ Déterminer l'histoire naturelle de la maladie pendant un an. ○ Recueillir des données détaillées anonymisées afin de les analyser de manière efficace et établir ainsi un format de questionnaire, qui pourrait être utilisé pour des études futures. ○ Egalement valider la pertinence d'une procédure spécifique

	d'identification correcte des différents types de manifestations paroxystiques chez les patients AHC.
METHODOLOGIE / SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude clinique prospective et observationnelle, en association exclusive avec l'AFHA (Association Française de patients avec Hémiplégie Alternante) monocentrique (en ce qui concerne la France), afin de participer au projet international OBSERV-AHC, qui cumule plusieurs centres participants (« pôles »).
CRITERES DE JUGEMENT	• Critère principal : ○ La modification de l'indice final par rapport à l'indice initial d'incapacité non paroxystique, dans le but de le corrélér avec des paramètres du suivi. • Critères secondaires : ○ L'indice d'incapacité paroxystique à la fin de l'étude, l'indice d'incapacité non paroxystique à la fin de l'étude, la survenue ou non d'un événement grave ou potentiellement mortel jusqu'à la fin de l'étude (état de mal épileptique, apnée nécessitant une intervention ou décès). Ces variables vont être calculées sur la base de l'examen clinique et l'anamnèse du malade, évalués en fin d'étude.
POPULATION CIBLE	Cette étude portera sur des patients enfants et adultes de tout âge atteints d'hémiplégie alternante du nourrisson.
CRITERES D'INCLUSION	Des patients de tous âges, (incluant des patients sous tutelle ou curatelle), qui présentent un diagnostic clinique d'hémiplégie alternante du nourrisson selon les critères d'Aicardi, et qui souhaitent participer et venir pour être contrôlés après un an d'évolution. Critères d'Aicardi : 1. Début des événements paroxystiques les 18 premiers mois de vie. 2. Episodes d'hémiplégie transitoire, qui survient en alternance, affectant chacun des deux hémicorps du patient. 3. Episodes d'hémiplégie double débutant, soit comme une généralisation d'un épisode hémiplégique, soit comme hémiplégie bilatérale d'emblée. 4. Autres manifestations paroxystiques : crises (dys)toniques, mouvements oculaires anormaux (nystagmus monoculaire), accès de dysfonctionnement du système autonome, crises d'épilepsie. 5. Disparition des symptômes paroxystiques avec le sommeil, avec probable récurrence 10-20 min après le réveil. 6. Les patients présentent entre les paroxysmes un examen neurologique anormal avec des signes d'ataxie, des mouvements anormaux (chorée, dystonie) et la majorité présente une déficience intellectuelle. 7. Les symptômes cités auparavant ne doivent pas être attribués à une autre maladie. Les patients ayant certains des critères d'Aicardi, mais pas tous <u>et portant une mutation</u> prouvée pathogène <u>du gène ATP1A3</u> peuvent être inclus.
CRITERES DE NON INCLUSION	Les patients négatifs pour une mutation du gène ATP1A3 et n'ayant que certains des critères ci-dessus ne pourront pas être inclus. Patients et/ou leurs parents/tuteur légal ayant fourni leur opposition à l'étude. Incapacité de patient/parent ou autre adulte référent de participer à la

	phase prospective d'observation de différents paroxysmes de la maladie et à la passation de l'échelle Vineland II. Diagnostic d'une autre maladie, qui pourrait expliquer la présence de symptômes mentionnés aux critères d'Aicardi.
CRITERES DE SORTIE D'ETUDE	Refus de continuer à participer à l'étude
NOMBRE DE SUJETS	Nous planifions d'inclure 20 patients (80 patients sont attendus sur le plan international de 4 pays participants).
DUREE DE L'ETUDE	Durée de la période d'inclusion : 12 mois Durée de la participation pour chaque sujet : 12 mois Durée totale de l'étude : 24 mois
LIEU DE LA RECHERCHE	Service d'Epileptologie Clinique, des Troubles du sommeil et de Neurologie fonctionnelle de l'enfant Hôpital Femme Mère Enfant Groupement Hospitalier Est 59, boulevard Pinel 69677, Bron Cedex
RETOMBES ATTENDUES	• Etablir le profil clinique et les perspectives d'évolution au cours d'une période de suivi d'un an. • Valider l'intérêt du traitement par la flunarizine chez les patients atteints d'AHC tout âge confondu en termes de développement psychomoteur à long terme (amélioration du pronostic neurologique). • Proposer des alternatives thérapeutiques à la flunarizine (par exemple, le régime cétogène, le cannabidiol, l'ATP, le VNS, etc.). Cela pourrait guider la planification d'essais cliniques futurs si notre étude révèle des données prometteuses concernant un ou plusieurs de ces agents. • Amélioration de la qualité de vie de malades atteints d'AHC par l'amélioration du suivi clinique via un outil validé et standardisé, cotant les évènements paroxystiques.

