

**PASTA : étude interventionnelle multicentrique randomisée étudiant l'efficacité des corticoïdes chez les enfants avec infarctus cérébral et artériopathie cérébrale focale unilatérale.**

Nous présentons ici la partie française de cette étude qui est intégrée dans un consortium international plus large : Suisse et États-Unis notamment.

- **Promoteur** : CHU Saint-Étienne

- **Investigateur principal** : Stéphane Chabrier

- **Financement** : ministère de la santé et des solidarités (PHRCN-16-0667)

- **Calendrier** : début/fin des inclusions : janvier 2020/décembre 2022 ; durée de l'intervention thérapeutique pour un enfant : 4 semaines ; durée de suivi : 3 ans ; fin de l'étude : décembre 2025 ;

- **Nombre d'inclusions attendues** : 150 enfants dont 40 en France.

## **Rationnel**

1 à 2/100 000 enfants ont un infarctus cérébral artériel chaque année ; soit 100-200 en France. Certains garderont des séquelles : déficience neurologique, trouble du développement/comportement, épilepsie... avec en conséquence des difficultés adaptatives et scolaires et au final par un accroissement du stress, de l'anxiété et des troubles de l'humeur altérant la vie quotidienne de toute la famille.

Une sténose des artères cervico-encéphaliques est la cause de l'accident chez 60 à 80% des enfants en bonne santé jusqu'alors ; parmi ceux-ci la moitié ont une lésion focalisée de la trifurcation carotidienne. L'évolution de cette artériopathie cérébrale focale (FCA ; entité très spécifique à l'enfant) est le déterminant principal de l'évolution, notamment du risque de récurrence. Ces récurrences se produisant pour la grande majorité au cours des 6 premiers mois, un

traitement par aspirine est recommandé dès la phase aiguë pour une durée de 18 mois à 2 ans au moins.

La FCA est une pathologie probablement secondaire à une atteinte inflammatoire post-infectieuse de la paroi vasculaire, notamment post-varicelle. Il y a ainsi une logique à l'utilisation des immunomodulateurs au stade aigu de la FCA. Une récente métaanalyse ainsi qu'une enquête auprès des cliniciens ont montré que ces thérapeutiques, notamment par bolus de corticoïdes, sont déjà utilisées par les neuropédiatres chez les enfants avec AVC. Cependant, la littérature ne permet actuellement ni de soutenir ni de déconseiller cette pratique dans la FCA du fait du faible niveau de preuves des quelques études disponibles.

Par ailleurs, le devenir à long terme des enfants avec FCA est sujet à controverses, car abordé à ce jour surtout par des séries rétrospectives. Par exemple, le risque de récurrence varie de quelques pourcents à près d'un quart suivant les études. On sait aussi qu'après un AVC dans l'enfance, les points de vue familiaux et médicaux ne correspondent pas toujours. Des études longitudinales sont nécessaires pour évaluer l'évolution de la FCA, notamment à partir de l'approche familiale.

## **Objectifs**

### *- Principal*

Déterminer un traitement à forte dose, court et précoce, par Methylprednisolone/Prednisolone pendant 4 semaines + soins standard chez les enfants avec un infarctus cérébral sur FCA entraîne une récupération plus rapide vs. soins standard seuls.

### *- Secondaires*

Déterminer si un traitement à forte dose, court et précoce par Methylprednisolone/Prednisolone pendant 4 sem + soins standard chez les enfants avec un infarctus cérébral sur FCA vs. soins standard seuls :

1/ Améliore l'évolution fonctionnelle.

2/ Réduit le risque de sténose résiduelle/conduit à moins d'évolution vers une artériopathie progressive.

3/ Diminue le taux de récurrence, d'épilepsie et les séquelles développementales à long terme ainsi que leurs conséquences dans la vie quotidienne, notamment scolaire.

4/ A un effet différent suivant l'âge.

5/ Modifie l'impact familial.

6/ Entraîne plus d'effets indésirables graves.

### **Déroulement de l'étude**

Tout enfant se présentant dans l'un des centres inclueurs et satisfaisant aux critères d'inclusion/non inclusion se verra proposer l'étude. Les parents recevront rapidement l'information adaptée et disposeront d'un délai de réflexion.

Après formalisation de l'accord et signature des documents adaptés, les participants seront randomisés :

- Groupe 1 : corticoïdes + soins standard (groupe expérimental).

- Groupe 2 : soins standard seul (groupe témoin).

Les familles seront suivies par un entretien téléphonique mensuel et par une consultation clinique à 1, 3, 6, 12, 24 et 36 mois. L'IRM sera réalisée à 3, 6 et 24 mois. Le critère d'évaluation principal est le délai de rétablissement, mesuré par un score RRQ  $\leq 0,5$  évalué lors des entretiens téléphoniques mensuels.

## **Originalité et retombées cliniques**

Comme pour beaucoup d'autres maladies rares, les études longitudinales et à long terme sur la FCA sont rares. PASTA est ainsi l'occasion de mieux connaître les conséquences multimodales à long terme de la FCA sur l'enfant et sa famille. Elle servira également de modèle pour mieux comprendre et appréhender la manière dont les familles font face à un problème de santé grave comme un AVC.

PASTA sera par ailleurs le premier essai pharmacologique randomisé chez les enfants ayant un AVC (hors drépanocytose) permettant de baser le traitement sur des études à haut niveau de preuve. Ce projet ayant été identifié comme l'étude clinique à réaliser en priorité par les experts internationaux de l'AVC de l'enfant, il est conçu comme un essai randomisé pragmatique.

Phase de l'étude	Sélection	Inclusion dans les 48h suivant le diagnostic de FCA	Sortie de l'hôpital ou 1 semaine après l'AVC	Mois 1 après l'AVC	Mois 2 après l'AVC	Mois 3 après l'AVC	Mois 4 après l'AVC	Mois 5 après l'AVC	Mois 6 après l'AVC	Mois 9 après l'AVC	Mois 12 après l'AVC	Mois 24 après l'AVC	Mois 36 après l'AVC
Visite	V0	V1	V2	T2	T2	V3	T4	T5	V4	T6	V5	V6	V7
Vérification de critères d'éligibilité	X	X											
Information sur l'étude	X	X											
Signature du consentement		X											
Randomisation		X											
Données démographiques, scolarité	X	X				X			X		X	X	X
Données biologiques	X	X											
Antécédents médicaux	X	X				X			X		X	X	X
pedNIHSS		X											
Corticothérapie (groupe expérimental)		X	X	X									
Médicaments concomitants	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EI et EIG		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anamnèse clinique et examen	X	X	X			X			X		X	X	X
RRQ				X	X	X	X	X	X	X	X		
PSOM-mRS			X			X			X		X	X	X
VABS									X		X	X	X
APSPOM											X		X
Entretien qualitatif											X		X
IRM	X					X			X			X	

En vert : actes/évaluations (en plus de la pratique habituelle) réalisées spécifiquement pour l'étude PASTA