

## **Lettre d'invitation**

### **Traitement des enfants atteints de leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche (VWM)**

Cher Monsieur / Madame,

Nous aimerions vous demander si vous acceptez de recevoir des informations sur un essai clinique pour une maladie qui est officiellement appelée «leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche», en bref «VWM». Nous posons cette question parce que vous avez un enfant, ou êtes le représentant légal d'un enfant, atteint de VWM.

VWM est une maladie cérébrale grave qui affecte principalement les enfants, en particulier les jeunes enfants. Dans la plupart des cas, la maladie débute avant l'âge de 4 ans. Les enfants touchés deviennent de plus en plus handicapés, dépendants du fauteuil roulant et meurent après plusieurs années. Aucun traitement n'est disponible. Nous ne pouvons que suivre les patients et proposer un traitement symptomatique de leurs problèmes.

Nous recherchons de meilleures options de traitement. Le guanabenz est un médicament ancien et bien connu pour le traitement de l'hypertension artérielle. Il a été approuvé par la FDA, l'agence américaine des médicaments. Compte tenu du mécanisme d'action du guanabenz, nous estimons qu'il est susceptible d'être bénéfique dans la VWM. Nous avons des souris de laboratoire atteintes de VWM et les avons traitées avec du guanabenz. Les résultats indiquent que le traitement à long terme à haute dose de guanabenz améliore la VWM chez ces souris et conduit à la fois à une amélioration importante de la fonction motrice et à une amélioration de la pathologie cérébrale. Parce que nous avons montré précédemment que le mécanisme de la maladie de la VWM et le mode d'action du guanabenz sont les mêmes chez les souris et les patients, nous nous attendons à ce qu'un traitement à long terme avec des doses élevées de guanabenz puisse également être bénéfique chez les patients atteints de VWM. Cependant, les souris sont différentes des humains et l'effet du guanabenz chez les humains atteints de VWM doit encore être étudié.

Comme le guanabenz est utilisé depuis des années par des adultes pour le traitement de l'hypertension artérielle et s'est avéré sans danger pour cette population de patients, et que la recherche estime aussi comme sûre l'utilisation du guanabenz chez les adolescents souffrant d'hypertension artérielle, nous souhaitons traiter les enfants atteints de VWM avec du guanabenz.

L'essai s'adresse spécifiquement aux jeunes enfants, chez qui la maladie est la plus fréquente. Les jeunes enfants atteints de VWM ont une évolution plus rapide de la maladie que les enfants plus âgés et les adultes ; par conséquent, la recherche chez les jeunes enfants établira plus rapidement si le guanabenz aide ou non. La durée de l'essai clinique sera d'au moins 1 an mais pourra être étendue à 4 ans, en fonction de la rapidité avec laquelle le nombre prévu de 30 patients pourra être enrôlé dans l'étude. Nous traitons les patients au stade précoce de la maladie, avant que le cerveau ne soit gravement endommagé de manière irréversible. Comme il s'agit de la première étude utilisant du guanabenz chez les jeunes enfants, la sécurité du guanabenz sera étroitement surveillée tout au long de l'essai. Comme on ne sait toujours pas si les jeunes enfants toléreront des doses plus élevées de guanabenz, la titration de la dose aura lieu sous surveillance intensive. Comme il n'y a pas de biomarqueurs connus de VWM qui permettent le suivi de la maladie dans les fluides corporels, nous utiliserons également l'étude pour rechercher des biomarqueurs appropriés.

Pour être admissible à participer, la maladie doit apparaître avant l'âge de 6 ans, et la durée maximale actuelle de la maladie du patient doit être de 8 ans. Le patient doit pouvoir toujours

se lever et marcher sans ou avec un certain soutien. Le diagnostic de VWM doit être prouvé par un test ADN et une IRM. Le patient ne doit pas avoir une autre maladie importante, il ne doit pas participer à une autre étude médico-scientifique, et il devrait pouvoir subir un examen d'IRM (c'est-à-dire que le patient ne doit pas avoir d'implants contenant du métal, tels qu'un implant cochléaire, un neurostimulateur ou un stimulateur cardiaque).

Si vous acceptez de recevoir plus d'informations sur l'étude, veuillez nous en informer et nous vous enverrons plus de détails. Vous pouvez nous joindre au mieux par e-mail : [TreatVWM@amsterdamumc.nl](mailto:TreatVWM@amsterdamumc.nl).

Prof. Dr. M.S. van der Knaap, neuropédiatre Amsterdam UMC, investigateur principal

Dr. N.I. Wolf, neuropédiatre Amsterdam UMC, investigateur

Dr. R.J. Verbeek, neuropédiatre Amsterdam UMC, investigateur