

## **Un premier essai de Guanabenz dans la leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche**

Le Centre pour les troubles de la substance blanche chez l'enfant (CCWMD, <https://www.vumc.com/departments/center-for-children-with-white-matter-disorders.htm>), du Centre Medical Universitaire d'Amsterdam (Amsterdam UMC), situé au centre médical de l'Université VU (VUmc), aux Pays-Bas, prépare un essai clinique chez des enfants atteints de leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche (VWM). Le site Academic Medical Center (AMC) est un centre participant et l'essai peut aussi y être mené. Dans cet essai, nous voulons évaluer si un médicament appelé Guanabenz est efficace pour ralentir la progression, stabiliser ou même améliorer les anomalies de la substance blanche du cerveau dans la VWM.

Le guanabenz est un médicament ancien et bien connu utilisé depuis des décennies 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 l'avons estimé 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 forte 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 (pour plus d'informations, voir <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nan.12411>). Parce que nous avons montré précédemment que le mécanisme de la maladie 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 les adultes pour le traitement de l'hypertension artérielle et s'est avéré sans danger pour cette population de patients, et que la recherche soutient également l'utilisation sûre du guanabenz chez les adolescents, nous souhaitons traiter les enfants atteints de VWM avec le guanabenz.

### **Qui peut participer à l'étude ?**

Un patient est éligible pour participer à l'essai s'il répond aux critères suivants:

- VWM génétiquement prouvé
- anomalies de l'IRM cérébrale compatibles avec VWM
- une durée maximale de maladie de 8 ans, au moment de l'entrée dans l'étude
- la maladie VWM a commencé avant l'âge de 6 ans
- capable de se lever et de marcher au moins 10 pas, avec ou sans soutien
- ne pas souffrir d'une autre maladie importante (par exemple Maladie cardiaque, hépatique ou rénale)
- ne pas participer à une autre étude médico-scientifique
- être capable de passer un examen IRM (c.-à-d. Pas de présence d'implants contenant du métal, tels qu'un implant de cochlée, un neurostimulateur ou un stimulateur cardiaque)
- vivre à une distance raisonnable d'Amsterdam

Lorsque tous ces critères d'éligibilité sont remplis, nous pouvons commencer le processus d'évaluation de la possibilité pour l'enfant de participer à l'essai.

Les parents / tuteurs ou les médecins traitants peuvent nous contacter pour discuter de la possibilité pour l'enfant de participer à l'essai. Pour démarrer le processus, nous aurions d'abord besoin d'informations cliniques, des résultats du test génétique confirmant la VWM et des IRM de l'enfant. N'hésitez pas à nous contacter à [TreatVWM@amsterdamumc.nl](mailto:TreatVWM@amsterdamumc.nl).

### **Que signifie de participer à l'essai?**

L'objectif principal de l'essai est d'évaluer l'innocuité, la tolérance et la pharmacocinétique (ce que le corps fait avec un médicament) de Guanabenz lorsqu'il est administré à de jeunes enfants atteints de VWM. En outre, l'essai examinera si le traitement par Guanabenz a un effet bénéfique potentiel sur la VWM. Tous les enfants participant à l'essai recevront Guanabenz en plus de leurs soins médicaux standards. Parce qu'il n'y a pas de biomarqueurs dans les fluides corporels connus dans VWM qui

permettent de surveiller la maladie, nous utiliserons également l'étude pour rechercher des biomarqueurs appropriés.

La durée de l'essai sera d'au moins 1 an mais pourra être étendue à 3 ou 4 ans, en fonction de la rapidité avec laquelle le nombre prévu de 20 patients pourra être enrôlé dans l'étude. Guanabenz doit être pris une fois par jour, le soir, pendant toute la période d'essai. Tous les enfants participant à l'essai subiront également divers tests; ceux-ci sont brièvement décrits ci-dessous (voir Chronologie).

L'essai aura lieu à VUmc ou à AMC à Amsterdam. Cela signifie que les enfants qui participent à l'essai doivent venir à Amsterdam pour des visites de contrôle.

#### Chronologie

- Contact avec le CCWMD à Amsterdam.
- Dépistage d'éligibilité à VUmc ou à AMC à Amsterdam, y compris un examen physique et neurologique.
- S'il est confirmé que le patient a un candidat correspondant aux critères et que les parents / soignants consentent à la participation, le patient subira une IRM cérébrale (sous anesthésie légère) et l'investigateur remplira plusieurs questionnaires standard pour évaluer la qualité de vie et le handicap. Les fonctions motrices et cognitives seront également évaluées. Avant, pendant et après la procédure d'IRM, des échantillons de sang seront prélevés à intervalles réguliers. Les échantillons de sang seront prélevés dans une veine et par piqûres au doigt. Le prélèvement sanguin d'une veine se fera via la ligne de perfusion de l'anesthésique IRM; il n'y aura pas d'aiguilles supplémentaires pour cela. Pendant l'anesthésie, une ponction lombaire sera également effectuée pour les recherches de biomarqueurs.
- Le traitement par Guanabenz sera débuté à faible dose dans un cadre de soins de jour au service de pédiatrie de VUmc ou d'AMC. La dose sera augmentée tous les 3 jours (ou plus lentement, en fonction des effets secondaires) et la température corporelle, la pression artérielle, la fréquence cardiaque et les effets secondaires seront étroitement surveillés. Dès que la dose à l'étude est atteinte et que le guanabenz est bien toléré, le patient peut rentrer chez lui.
- Tous les 3 mois, une visite de contrôle aura lieu à VUmc ou à AMC pour vérifier les effets secondaires possibles et l'utilisation d'autres médicaments, et pour effectuer des examens physiques et neurologiques, des mesures de la température corporelle, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, et des prélèvements sanguins (certaines fois à partir d'une veine et par piqûres au doigt à d'autres occasions - le tout sans anesthésie).
- Si voyager à Amsterdam est trop risqué ou impossible en raison de la pandémie COVID-19, les visites peuvent être remplacées par des consultations vidéo, qui permettent d'évaluer l'état physique et neurologique général du patient. Nous demanderons aux parents / tuteurs d'avoir leur médecin généraliste ou pédiatre local pour mesurer la température corporelle, la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Nous demanderons également aux parents / tuteurs d'obtenir une tache de sang par piqûre au doigt ou de la faire faire par le médecin généraliste ou le pédiatre local. Les parents / tuteurs seront alors invités à nous envoyer la tache de sang dans une enveloppe de retour. Seule la première visite de contrôle trimestrielle ne peut être remplacée par une consultation vidéo, en raison du prélèvement sanguin d'une veine lors de cette visite. Les visites annuelles avec des tests approfondis doivent également avoir lieu à Amsterdam.
- De plus, les parents / tuteurs devront tenir un journal pour documenter les informations sur la capacité du patient à marcher, la survenue d'effets secondaires et l'utilisation d'autres médicaments pendant l'étude. Le journal sera fourni par l'enquêteur.
- Après 1 an de traitement de l'étude, l'IRM cérébrale (sous anesthésie légère et incluant des prises de sang et une ponction lombaire), les questionnaires standards pour évaluer la qualité de vie et le handicap, et l'évaluation des fonctions motrices et cognitives seront répétés. Si le patient reste dans l'étude pendant plus d'un an, les IRM (sous anesthésie légère et incluant des prises de sang et une ponction lombaire), la collecte du questionnaire et l'évaluation des fonctions motrices et cognitives seront répétées chaque année.

Les visites liées à l'étude remplaceront en partie les visites de suivi régulières du patient, et en partie sont supplémentaires.

À notre connaissance, ce sera le premier essai dans lequel le guanabenz est utilisé chez de jeunes enfants. La sécurité du Guanabenz sera donc étroitement surveillée tout au long de l'étude. 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.

### **Effets secondaires possibles du Guanabenz**

Dans le traitement de l'hypertension artérielle, les principaux effets secondaires de Guanabenz sont la somnolence, la bouche sèche et les maux de tête. Pour éviter autant que possible la somnolence diurne, Guanabenz sera pris une fois par jour avant de dormir dans l'étude en cours. La pression artérielle peut être abaissée; ce n'est pas dangereux, mais peut entraîner des symptômes tels que des étourdissements, une sensation de faiblesse et une sensation de fatigue. Chez les adultes, les étourdissements sont fréquents, mais cela n'a pas été rapporté chez les enfants. Parce que dans l'étude actuelle, la dose de guanabenz utilisée est plus élevée que pour l'hypertension artérielle, nous nous attendons à ce que tous les effets secondaires soient plus fréquents. Si des effets secondaires sont présents, ils disparaissent généralement lorsque la dose du médicament est réduite ou que la prise de médicament est interrompue. Les patients s'habituent généralement au médicament et les effets secondaires disparaissent.

### **Information additionnelle**

Plus d'informations sur l'essai peuvent être trouvées dans les documents disponibles sur cette page.

Pour plus d'informations sur VUmc et AMC, consultez le site [www.vumc.com](http://www.vumc.com) et [www.amc.nl](http://www.amc.nl)

### **Comment nous contacter?**

Vous pouvez nous contacter, de préférence par e-mail : [TreatVWM@amsterdamumc.nl](mailto:TreatVWM@amsterdamumc.nl)