

Mars 2017

## Lettre d'information Essais thérapeutiques sur le syndrome de Wolfram

### Nous aimerions partager notre recherche avec vous

- Nous voulons expliquer notre recherche de traitements contre le syndrome de Wolfram.
- Vous êtes libres de partager ces informations et d'en discuter avec des amis ou votre famille.
- Ceci n'est pas une lettre au sujet d'un essai clinique particulier, mais plutôt une vue d'ensemble des études que nous menons.
- Si quelque chose ne vous paraît pas clair ou si vous avez besoin de plus d'information, posez-nous vos questions.

### Points importants que vous devez savoir

- Nous voulons savoir si nous pouvons ralentir la progression du syndrome de Wolfram.
- Nous testons l'utilisation de différents médicaments.
- L'utilisation de ces médicaments est autorisée pour le traitement d'autres maladies, mais nous ne savons pas encore s'ils peuvent être administrés en toute sécurité chez les personnes atteintes du syndrome de Wolfram ou s'ils sont efficaces contre la maladie.
- Ces médicaments peuvent avoir des effets indésirables, et la sécurité des patients est prioritaire.
- Chaque étude nécessitera des visites supplémentaires à l'hôpital.

### Sommaire

1. Pourquoi faisons-nous ces études?
2. Qu'avons-nous trouvé jusqu'à présent?
3. Qu'est-ce qu'un essai clinique?
4. Quels sont les essais cliniques à venir?
5. Suis-je éligible pour participer à ces essais cliniques?
6. Bénéfices possibles d'une participation à un essai clinique
7. Risques possibles d'une participation à un essai clinique
8. Comment saurons-nous si un médicament est efficace dans le syndrome de Wolfram?
9. Puis-je prendre les médicaments sans être éligible pour les essais cliniques ?
10. Perspectives pour les essais

### Comment nous contacter

Si vous avez des questions concernant cette lettre d'information, merci de contacter le Professeur Timothy Barrett ([t.g.barrett@bham.ac.uk](mailto:t.g.barrett@bham.ac.uk), +44-121-333-9269) ou le Professeur Fumi Urano ([urano@wustl.edu](mailto:urano@wustl.edu), +1-314-362-8683)

## 1. Pourquoi faisons-nous ces études?

Il n'existe pas de médicament contre le syndrome de Wolfram. Nous pouvons dépister ses complications, traiter le diabète avec de l'insuline, proposer des aides visuelles, mais nous ne pouvons pas donner un traitement qui ralentit ou stoppe la maladie. Les présentes études ne permettront pas de trouver un traitement curatif, mais nous espérons qu'elles nous permettront de montrer qu'un médicament peut freiner le développement des symptômes.

Nous savons que beaucoup de personnes atteintes du syndrome de Wolfram développent un diabète sucré et perdent progressivement la vue. Ces symptômes, et d'autres encore, évoluent généralement sur plusieurs années. La cause en est la présence dans le corps d'une protéine défectueuse, la Wolframine, qui est nécessaire à la bonne santé des cellules. Quand cette protéine est déficiente ou absente, des cellules spécialisées dans le pancréas, le cerveau ou d'autres organes arrêtent de fonctionner. Ceci provoque l'apparition du diabète et les problèmes visuels.

## 2. Qu'avons-nous trouvé jusqu'à présent?

L'équipe du professeur Urano à Saint-Louis aux Etats-Unis a créé des modèles du syndrome de Wolfram et a montré que la maladie est provoquée par la perturbation de différents processus chimiques cellulaires. Ces processus peuvent être ciblés par des médicaments afin d'être restaurés. Les chercheurs ont ainsi identifié un médicament qui semble fonctionner sur l'un d'eux dans les cellules et les modèles animaux. Celui-ci est déjà utilisé pour d'autres maladies (on dit qu'il est « repositionné »). Il peut avoir des effets secondaires et son utilisation chez l'enfant n'est pas autorisée. Nous devons découvrir s'il est sûr et efficace pour les personnes atteintes du syndrome de Wolfram.

Le groupe du professeur Barrett à Birmingham en Grande-Bretagne a également étudié des modèles cellulaires du syndrome de Wolfram et a découvert un autre médicament qui protège les cellules et leur permet de continuer à fonctionner. Il agit sur d'autres processus cellulaires que ceux mis en évidence aux Etats-Unis. C'est aussi un médicament repositionné. Des collaborateurs estoniens l'ont administré à des souris Wolfram, et ont montré qu'il soulage leurs symptômes. Cependant, il a lui aussi des effets secondaires, et nous devons vérifier s'il est sûr et efficace chez les patients atteints du syndrome de Wolfram.

## 3. Qu'est-ce qu'un essai Clinique?

Un essai clinique est un type particulier d'étude clinique, dans lequel un médicament est administré à des personnes volontaires, afin d'en savoir plus sur ses propriétés. Les essais cliniques peuvent, mais pas toujours, comparer un nouveau médicament à un placebo, un médicament factice qui ne contient pas d'ingrédients actifs.

Quand un nouveau médicament est testé, on ne sait pas s'il sera bénéfique ou toxique. Les investigateurs doivent donc l'évaluer pour savoir s'il est sûr et efficace. Ils font cela en mesurant différents paramètres, comme l'apparition d'effets secondaires ou l'amélioration des symptômes des patients.

Les essais cliniques sont organisés par phase : Un essai de **Phase I** consiste à donner un nouveau médicament à un petit nombre de patients pour vérifier son innocuité. Une telle étude ne permet pas de dire si un médicament est efficace contre la maladie.

Un essai de **Phase II** permet de déterminer la dose optimale du médicament en termes d'efficacité. Ces essais sont effectués sur un petit groupe homogène de malades. Dans l'essai européen sur le syndrome de Wolfram, les patients recevront au hasard soit le médicament étudié, soit un placebo. Ni le médecin ni le patient ne sauront lequel est administré. Les personnes traitées seront ensuite suivies attentivement grâce à divers examens. A la fin de l'étude, nous vérifierons si la maladie progresse moins vite chez les personnes prenant le médicament testé que chez les personnes prenant le placebo.

Un essai de **Phase III** est une étude comparative, permettant de comparer deux traitements. Elle permet de collecter plus d'information sur la sécurité et l'efficacité d'un médicament en étudiant de plus grandes populations de malades, en testant des doses différentes et différentes combinaisons thérapeutiques.

Seul un médicament qui aura montré qu'il est sûr et efficace dans nos essais cliniques sera utilisé pour traiter les patients ayant un syndrome de Wolfram.

## 4. Quels sont les essais cliniques à venir?

Cette section décrit deux essais cliniques sur le syndrome de Wolfram : un essai de Phase I qui a déjà commencé aux Etats-Unis et un essai de Phase II qui débutera en Europe en 2017.

# Un essai clinique américain de Phase I pour tester la sécurité d'un médicament repositionné chez des enfants et des adultes atteints du syndrome de Wolfram

Le médicament n'est normalement autorisé que chez l'adulte. Il est pris sous forme de comprimés 1 ou 2 fois par jour. Le traitement dure 6 mois.

L'étude se déroule à Saint-Louis aux Etats-Unis. Vingt-quatre personnes ou plus participeront. Tous les patients recevront le traitement.

## Etape 1

1ère consultation médicale, jusqu'à 28 jours avant le début de l'étude

- Recueil du consentement
- Histoire de la maladie, examens, tests sanguins, ophtalmologiques, neurologiques et autres
- Vérification de l'éligibilité du patient

## Etape 2

2ème consultation, début du traitement

- Démarrage du traitement

## Etape 3

Consultations de sécurité chaque semaine pendant 4 semaines

- Tests de sécurité pour vérifier que le patient va bien
- Tests sanguins

## Etape 4

Consultations de sécurité à 2, 4 et 6 mois

- Tests de sécurité, tests sanguins à 2 et 4 mois.
- Examens : ophtalmologie, diabète, neurologie et autres tests spécialisés à 6 mois.

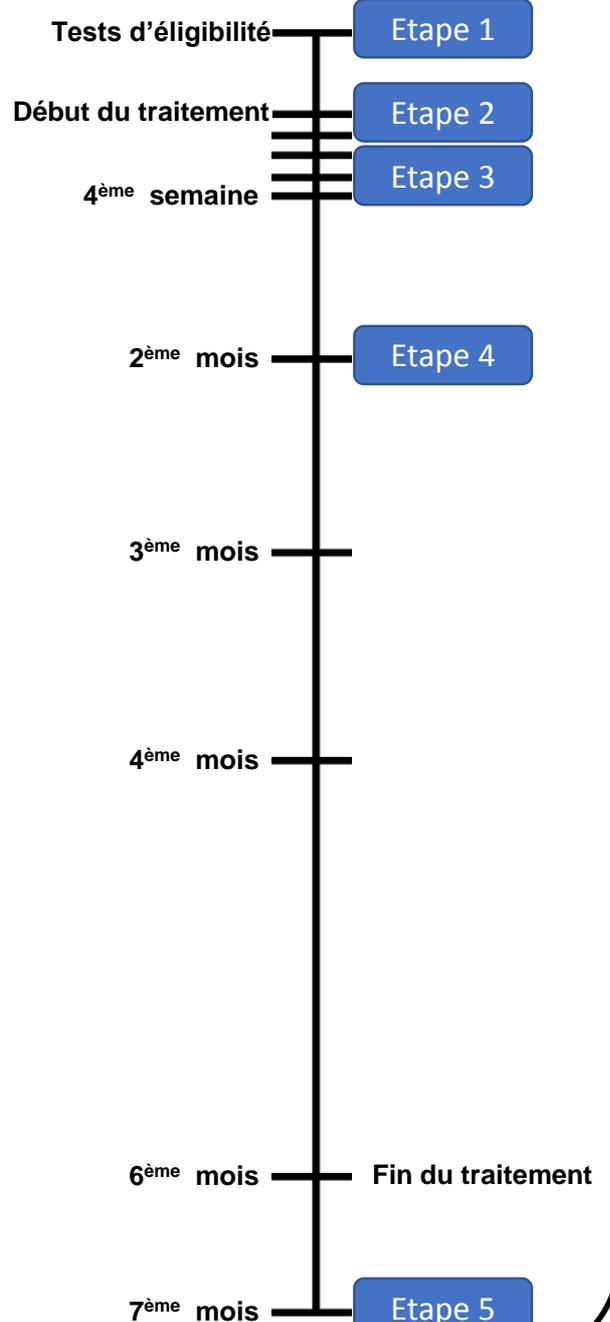
## Etape 5

Dernière consultation après la fin du traitement

- Examens de sécurité finaux.

Cet essai nous indiquera si le médicament est **SÛR** dans le cadre du syndrome de Wolfram. Il ne nous dira **PAS** si le médicament est efficace contre la maladie. Cependant, nous effectueront quelques mesures d'efficacité en nous basant sur des données procurées par le professeur Tamara Hershey. Ceci nous permettra de préparer un essai de phase II destiné à évaluer l'efficacité du médicament.

## Echéancier du traitement



# Un essai clinique européen de Phase II pour évaluer la capacité d'un médicament repositionné à ralentir la progression de la maladie chez des patients enfants et adultes atteints du syndrome de Wolfram

Les deux traitements possibles sont:

## A- Un médicament déjà utilisé chez l'enfant et l'adulte

Le médicament est sous forme de comprimés. Le traitement se fera sur 3 ans, jusqu'aux derniers examens.

## B- Un placebo

Le placebo a le même aspect et le même goût que le vrai médicament mais n'en comprend pas le principe actif. Le traitement se fera également sur trois ans.

Ni le patient ni le médecin ne sauront quel traitement est administré.

L'essai se déroulera en Europe (Grande-Bretagne, Espagne, France et Pologne).

70 personnes malades participeront.

2 personnes sur 3 prendront le vrai médicament et 1 personne sur 3 prendra le placebo. La décision se fera de manière aléatoire.

### Etape 1

1<sup>ère</sup> consultation, jusqu'à 28 jours avant le début de l'étude

- Recueil du consentement
- Tests témoins et IRM du cerveau
- Vérification de l'éligibilité du patient

### Etape 2

2<sup>ème</sup> consultation, répartition aléatoire du médicament et du placebo

- Début du traitement

### Etape 3

Consultation de suivi à 6 semaines

- Tests de sécurité

### Etape 4

Consultations à 6, 12, 18, 24 et 36 mois

- Tests de sécurité, sanguins, ophtalmologiques
- IRM du cerveau à 12, 24 et 36 mois.

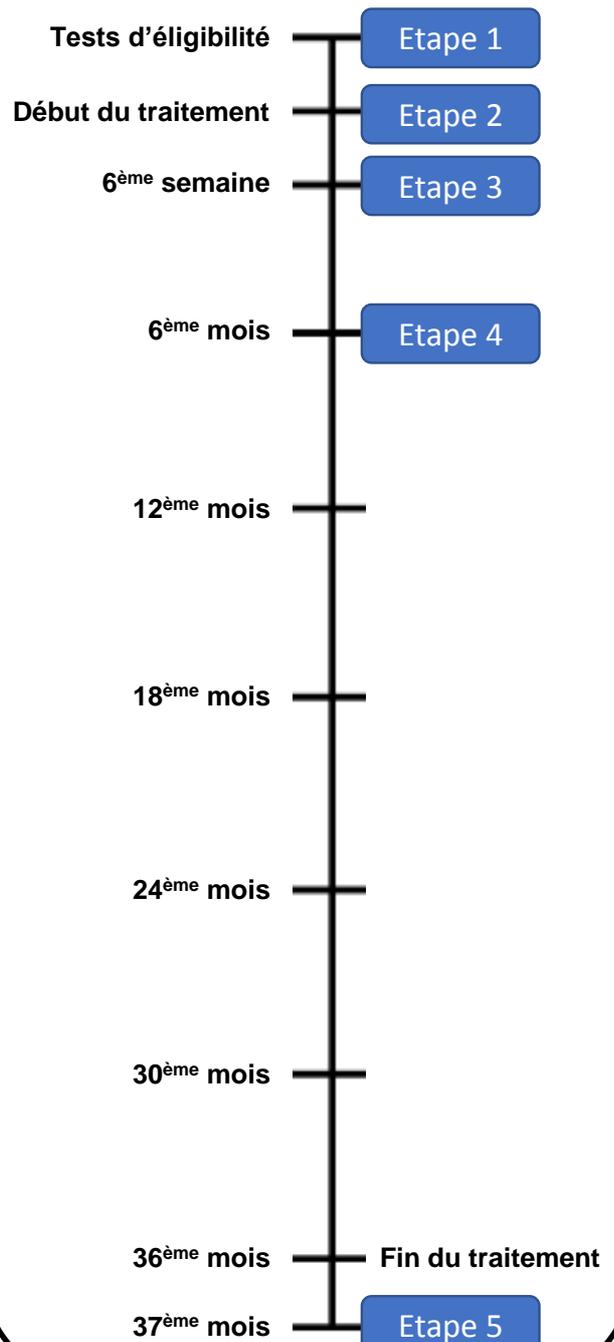
### Etape 5

Dernière consultation après la fin du traitement

- Derniers tests de sécurité

Cet essai nous dira si le médicament est **SÛR** et **EFFICACE** contre le syndrome de Wolfram. Si c'est le cas, les médecins pourront le prescrire à presque toute personne atteintes du syndrome de Wolfram dans le monde.

## Echéancier du traitement



## 5. Suis-je éligible pour participer à ces essais cliniques?

Pour l'essai américain, le recrutement des patients est en cours aux Etats-Unis.

Pour l'essai européen, le recrutement débutera en Grande-Bretagne à l'automne 2017 et au printemps 2018 dans le reste de l'Europe (France, Espagne, Pologne).

Les volontaires subiront des examens pour s'assurer qu'ils ont bien le syndrome de Wolfram et qu'ils ont encore suffisamment d'acuité visuelle pour évaluer les effets du traitement. Des évaluations de sécurité seront également réalisées.

## 6. Bénéfices possibles d'une participation à l'un des essais

Prendre part à l'un des essais cliniques peut être bénéfique si le médicament testé est efficace pour ralentir la progression de la maladie. Cependant, il n'y a aucune garantie que ceci est bien le cas. Il peut aussi y avoir un bénéfice à être suivi de manière régulière par l'équipe d'investigateurs, car ils vont surveiller la maladie très attentivement et soigner les éventuelles complications qui se présenteraient.

## 7. Risques possibles d'une participation à l'un des essais

Un médicament peut ne pas être efficace, et ne pas ralentir la maladie. De plus, tout médicament a des effets secondaires. Parfois ces effets secondaires peuvent être sérieux voire dangereux. Avant de décider de participer ou non, lisez toujours très attentivement les feuilles d'information qui vous sont données et demandez quels sont les effets secondaires possibles.

## 8. Comment saurons-nous si un médicament est efficace dans le syndrome de Wolfram?

Nous avons demandé à des associations de malades en Grande-Bretagne, USA, Espagne, et France de nous conseiller sur les critères d'efficacité pour évaluer de nouveaux traitements dans les essais. Tous les groupes ont classé la vision comme le critère le plus important. Ceci veut dire que tout traitement doit ralentir voire stopper la perte visuelle.

Le professeur Tamara Hershey a démontré que chez les personnes atteintes du syndrome de Wolfram, certaines parties du cerveau deviennent lentement plus petites avec l'âge. Ceci explique les problèmes d'équilibre chez certains malades. Avec son aide amicale, nous

utilisons des techniques d'imagerie par IRM pour déterminer si un traitement peut freiner voire stopper la perte de volume de ces parties du cerveau.

Dans le syndrome de Wolfram, la progression de ces symptômes s'étale sur des années. C'est pourquoi l'essai européen prévoit de donner le médicament pendant trois ans.

S'il est clair que le médicament administré dans le cadre d'un essai clinique est efficace, il est possible d'arrêter l'essai plus tôt que prévu et de donner le médicament à tout patient qui en aurait besoin.

## 9. Puis-je prendre les médicaments sans être éligible pour les essais cliniques ?

Les médicaments qui seront testés dans les essais thérapeutiques ne sont pas encore approuvés pour être utilisés dans le syndrome de Wolfram. En effet, personne n'a encore fait d'études pour montrer qu'ils sont sûrs et efficaces. Cela signifie donc que les médecins ne sont pas autorisés à les prescrire pour soigner cette maladie. Si une personne atteinte du syndrome de Wolfram prend un de ces médicaments hors du cadre d'un essai clinique et subit des effets secondaires graves, l'essai clinique sera automatiquement arrêté. Si cela devait arriver, nous ne saurons jamais si ces médicaments sont efficaces.

## 10. Perspectives pour les essais

Dans le cas où l'étude américaine démontre que son médicament est sûr, le professeur Urano fera une demande pour organiser un essai clinique de phase II pour savoir s'il est aussi efficace contre le syndrome de Wolfram. L'organisation de cet essai sera similaire à celle de l'essai européen décrit plus haut.

Les professeurs Barrett et Urano sont également en train de demander l'avis de l'Agence Européenne du Médicament pour l'organisation d'un essai clinique de Phase III permettant de mesurer l'efficacité des deux médicaments (américain et européen), seuls ou en combinaison. Si un financement est obtenu, cet essai débutera après la fin de ceux présentés dans cette lettre. Cent-quarante (140) patients seront recrutés à travers le monde.

Nous sommes très reconnaissants envers les personnes suivantes qui nous ont donné du temps et nous ont aidés pour la rédaction de cette lettre d'information :

- A. Professeurs Hershey, Marshall, Hamel, Mlynarski, Esteban, Orssaud, Dias, Wright.
- B. Equipes de recherche à l'Université de Washington et à l'Université de Birmingham, Boyd Consultants.
- C. Les équipes cliniques : St. Louis Children's, Barnes Jewish, Birmingham Children's, and University Hospital Birmingham
- D. Nos fantastiques associations de malades : Snow and Ellie White Foundations, Wolfram syndrome UK, Association syndrome de Wolfram France, Asociación Española para la Investigación y Ayuda al Síndrome de Wolfram Espagne, Wellchild.