

## PROTOCOLE D'ESSAI CLINIQUE

### Libellé

Efficacité du minoxidil chez les enfants atteints du syndrome de Williams et Beuren : un essai clinique randomisé (Phase II-III)

### Nom de la / des maladie(s), du / des groupe(s) de maladies concernée(s) par l'essai

Syndrome de Williams Beuren

### Nom du (des) médicament(s) ou du (des) produits concerné(s) par l'essai

Minoxidil en gélules de 2.5, 5, 7.5 et 10 mg

### Date de début de l'essai

10 mars 2009

### Phase de l'essai

Phase II-III

### Essai multicentrique national

### Résumé

Le syndrome de Williams et Beuren (SWB) est une affection congénitale sporadique de fréquence faible. Ce syndrome associe à divers degrés des manifestations neurosensorielles, comportementales, rénales et cardiovasculaires. Il résulte d'une microdélétion d'un fragment du bras long du chromosome 7, ce qui entraîne la perte d'un allèle du gène de l'élastine (ELN), protéine présente dans les fibroblastes et les fibres musculaires lisses des vaisseaux.

L'hypothèse physiopathologique qui prévaut actuellement est qu'un défaut quantitatif de synthèse d'élastine est à l'origine des malformations directement liées aux complications vasculaires et à l'hypertension artérielle chez les enfants SWB. Une restauration de la production d'élastine pourrait prévenir ou ralentir le développement de malformations cardiovasculaires, rétablir une architecture artérielle normale et améliorer la tension artérielle. C'est ce concept que nous souhaitons valider en utilisant le minoxidil qui, outre son activité antihypertensive connue chez l'adulte et l'enfant, est capable de stimuler l'expression du gène de l'élastine au cours du développement et donc susceptible de moduler la structure vasculaire.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité du minoxidil sur la structure vasculaire après 12 mois de traitement à partir du critère de jugement intermédiaire épaisseur «intima – média» carotidienne. Afin de vérifier la persistance de l'effet du traitement après son arrêt, une mesure de l'épaisseur «intima – média» sera effectuée à nouveau à M18.

Il s'agit d'un essai clinique multicentrique national, randomisé, en double insu contre placebo, à deux groupes parallèles.

Critère d'évaluation principal : mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne La structure vasculaire sera évaluée à l'aide des techniques d'imagerie échographiques et doppler.

Patients de l'étude : 23 sujets par groupe sont nécessaires soit 46 patients au total.

Critères d'inclusion: Enfants âgés de 6 à 18 ans, atteints de SWB dont le diagnostic est confirmé par un test génétique, hypertendu contrôlé traité ou non ou normotendu

Critères de non inclusion: Enfant atteint d'hypertension artérielle pulmonaire secondaire à un rétrécissement mitral, enfant asthmatique, traitement antihypertenseur vasodilatateur en cours

Déroulement et organisation de l'étude

Au cours des différentes visites médicales dans les services hospitalo-universitaires de chaque centre (tous les 3 mois pendant un an puis 6 mois plus tard), différents examens seront réalisés : électrocardiogrammes (ECG), recherche de signes évocateurs de rétention sodée, examens sanguins (pharmacologie, étude génétique), échographies vasculaires, échodopplers cardiaques et rénaux, mesure de la vitesse d'onde de pouls et holter tensionnel.

La durée de participation à l'étude pour un patient est de 18 mois.

Toute l'étude se déroulera dans le respect

- des aspects éthiques (notice d'information, consentement éclairé, confidentialité).
- des aspects légaux (lois et bonnes pratiques cliniques, soumission du protocole au Comité de Protection des Personnes (CPP) et à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)
- de contrôle de qualité

Le Centre d'Investigation Clinique de Lyon coordonnera l'étude en collaboration avec les CIC de Clermont-Ferrand, Paris Robert Debré, Nancy, Grenoble, Poitiers, Toulouse et Lille, l'Unité de Recherche Clinique de Paris Necker et le Centre de Recherche Clinique d'Angers.

Les maladies cardiovasculaires sont fréquentes dans le SWB avec des conséquences importantes sans aucun traitement médicamenteux préventif ou curatif. Le minoxidil est un médicament bien connu avec une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'hypertension chez l'enfant. Si l'action du minoxidil sur la paroi vasculaire est confirmée chez l'homme, il présentera une alternative thérapeutique d'un grand intérêt avec un bénéfice potentiel dans la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires des enfants souffrant du SWB. Les risques induits par ce protocole sont liés aux effets indésirables et aux interactions médicamenteuses. La balance Bénéfice/Risque sera continuellement appréciée grâce à la surveillance et au suivi par les investigateurs et le promoteur, de tout type d'effets indésirables graves et non graves, attendus et non attendus. Un comité de surveillance sera chargé d'analyser le rapport bénéfice/risque de l'essai pour les patients.

## L'étude « Williams-Beuren et Minoxidil »

Le «Syndrome de Williams et Beuren» (SWB) est une maladie génétique très souvent associée à des **malformations cardiovasculaires** comme les sténoses (rétrécissement des vaisseaux) ainsi qu'à une tension artérielle trop élevée.

On suppose que ces malformations cardiovasculaires sont dues à des anomalies de synthèse d'**élastine**, une protéine qui joue un rôle dans l'élasticité des vaisseaux.

Ces malformations peuvent avoir de graves conséquences et cependant il n'existe pas de traitement préventif et la seule alternative thérapeutique actuelle est la chirurgie.

Le **Minoxidil** est un médicament déjà connu et utilisé depuis 40 ans pour diminuer la tension artérielle chez l'adulte et l'enfant. De plus, des chercheurs ont montré qu'il pouvait stimuler la **synthèse d'élastine** chez l'animal.

Notre hypothèse est que le **Minoxidil**, en stimulant la production d'élastine, pourrait agir sur la structure des vaisseaux et par conséquent **prévenir et traiter les problèmes cardiovasculaires**.

**C'est pourquoi nous proposons à votre enfant de participer à «l'étude Williams-Beuren et Minoxidil» qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité du Minoxidil sur les problèmes cardiovasculaires des enfants et adolescents porteurs du syndrome Williams-Beuren.**

Cette étude permettra aussi de mieux comprendre la relation entre les caractéristiques génétiques de la maladie et les symptômes de votre enfant.

L'étude est soutenue financièrement par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique. Elle a été approuvée par un **Comité de Protection des Personnes** et par **l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé**.

**L'étude « Williams-Beuren et Minoxidil » peut ouvrir de nouvelles perspectives de prévention et traitement des complications cardiovasculaires liées à la maladie de votre enfant.**

## Informations pratiques

Pour toute information supplémentaire,  
N'hésitez pas à nous contacter :

**Centre d'Investigation Clinique Lyon/ EPICIME:**

Responsable national projet : Dr Behrouz Kassai

✉ [bk@upcl.univ-lyon1.fr](mailto:bk@upcl.univ-lyon1.fr)

Chef de projet: **Ségolène Gaillard**

✉ [segolene.gaillard@chu-lyon.fr](mailto:segolene.gaillard@chu-lyon.fr)

Attachée de Recherche Clinique: **Tiphanie Ginhoux**

✉ [tiphanie.ginhoux@chu-lyon.fr](mailto:tiphanie.ginhoux@chu-lyon.fr)

☎ **Secrétariat : 04.72.35.75.51**

Vous pouvez aussi vous adresser au **médecin participant à ce projet** près de chez vous :

**Angers :** Dr Bouyé (02.41.35.36.89)  
Dr Pézard (02.41.35.33.91)

**Clermont-Fd :** Pr Lusson (04.73.75.14.10)

**Grenoble :** Dr Douchin (04.76.76.54.18)

**Lille :** Dr Godart (03.20.44.50.62)  
Dr Foulard (03.20.44.49.90)

**Lyon :** Dr Liutkus (04.27.85.61.28)  
Pr Di Filippo 04.72.35.78.72

Pr Cochat (04.72.11.93.38)  
Dr Ranchin (04.27.85.61.28)

**Nancy :** Dr Marçon (03.83.15.46.41)  
Dr Schwartz (03.83.65.66.25)

**Paris Necker :** Pr Bonnet (01.44.49.43.44)  
Dr Salomon (01.44.49.56.75)

**Paris R Debré :** Dr Kaguelidou (01.40.03.41.42)  
Dr Magnier (01.40.03.24.76)

Pr Jacqz-Aigrain (01.40.03.21.50)

**Poitiers :** Pr Gilbert-Dussardier (05.49.44.39.22)  
Dr Saulnier (05.49.44.46.89)

**Toulouse :** Dr Dulac (05.34.55.85.97)  
Dr Decramer (05.34.55.85.95)

**Associations partenaires :**



**autour des williams**  
[www.autourdeswilliams.org](http://www.autourdeswilliams.org)



**WILLIAMS France**  
<http://www.williams-france.org>

## Participer à l'étude :

Votre enfant a plus de 6 ans et moins de 18 ans ?  
Il est porteur du Syndrome de Williams et Beuren?

### Comment se déroule l'étude « Williams-Beuren et Minoxidil »?

Si votre enfant participe à l'étude, il recevra soit du **Minoxidil** soit du **placebo** après tirage au sort.

Le traitement se présente sous la forme de **petites gélules à avaler** tous les jours **pendant 1 an**.

L'étude durera 18 mois en tout. Votre enfant sera **suivi tous les 3 mois** par une équipe de spécialistes dans l'un des hôpitaux participant.

L'efficacité du Minoxidil sera évaluée par **échographie**. Les examens prévus par l'étude sont **indolores**. Trois prises de sang sont prévues.

### Quels sont les bénéfices et les risques pour mon enfant ?

Cette étude est la première cherchant à évaluer **l'efficacité du Minoxidil** dans cette indication, c'est pourquoi il est nécessaire de le comparer à un produit inactif ayant le même aspect (placebo).

Votre enfant sera la priorité de son médecin et des chercheurs de cette étude. Il bénéficiera d'**une surveillance et d'un suivi régulier** par une équipe de cardiologues et pédiatres spécialistes de sa maladie.

Les risques induits par cette étude sont liés aux **effets indésirables du Minoxidil** et aux interactions médicamenteuses possibles. Ces risques sont connus et **toutes les dispositions seront prises pour les maîtriser**. Avant toute décision de votre part, vous serez informés de ces risques et de la conduite à tenir. Si toutefois votre enfant ne tolère pas le traitement, il sera alors envisagé de l'arrêter.

Si l'action du Minoxidil est prouvée, il présentera alors une solution thérapeutique d'un grand intérêt avec un **bénéfice potentiel dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires** des enfants souffrant du SWB.

N'hésitez pas à nous contacter, nous sommes à votre disposition  
pour répondre à toutes vos questions.

Docteur Behrouz Kassaï et l'équipe de coordination de l'étude « Williams-Beuren et Minoxidil »

# Etude "WILLIAMS-BEUREN ET MINOXIDIL"

« Efficacité du Minoxidil chez les enfants atteints du Syndrome de Williams et Beuren : un essai clinique randomisé. »

*« Une étude clinique pour faire avancer la prise en charge thérapeutique de la maladie de votre enfant »*



Hôpitaux de Lyon

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale