

Résumé du rapport final

RRF
280806

1	Promoteur : Inserm	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Fluoxétine	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Floxétine	
4	Titre complet de la recherche : Etude pilote ouverte de l'effet de la fluoxétine chez des patientes âgées de 8 à 28 ans atteintes du syndrome de Rett typique	
5	Investigateur(s) ¹ : Dr Nadia BAHI-BUISSON	
6	Lieux de recherche et centres ² : Hopital Necker Enfants Malades, Paris	
7	Publications ³ : Pas de publication	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique :
8.1	- date de la première inclusion : 29 janvier 2009	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 31 septembre 2009	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : Objectif principal : Tester l'efficacité et la sécurité de la fluoxétine en ouvert chez des patientes porteuses d'un syndrome de Rett entre 8 et 28 ans Objectifs secondaires : - Evaluer l'effet différencié de la fluoxétine sur les troubles comportementaux et les troubles moteurs. - Evaluer l'effet différencié de la fluoxétine chez l'enfant et chez l'adulte avec syndrome de Rett typique. - Evaluer la sécurité de la fluoxétine chez des patientes âgées de 8 à 28 ans présentant un syndrome de Rett typique. - Identifier d'éventuels facteurs favorisant de l'efficacité.	
11	Méthodologie de la recherche ⁴ : Essai thérapeutique. Etude pilote non comparative ouverte monocentrique	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 30	
12.2	- nombre de personnes analysées : 6 (enfants)	
13	Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : - filles présentant un syndrome de Rett typique (défini par les critères de Hagberg) - âgées de 8 à 28 ans - présentant une mutation dans MECP2 - à posologie fixe de co-médication depuis au moins 15 jours	
14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) ⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Fluoxétine Suspension buvable, une prise le soir 10mg en une prise par jour pendant une semaine puis 20 mg en une prise par jour ensuite, la durée totale de traitement à dose stable est de 83 jours	
15	Durée du traitement ⁶ : 4 mois maximum	
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NA	
17	Critère(s) d'évaluation :	

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

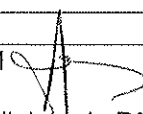
³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

17.1	- d'efficacité : Pourcentage de changement du score global de l'Echelle de Percy (echelle motrice et comportementale spécifique du syndrome de Rett, comportant 3 sub-scores, moteur et comportemental, orofacial et respiratoire, examen neurologique) à 3 mois de traitement par la fluoxétine comparé au score à la visite d'inclusion.
17.2	Sont considérées comme répondeurs, les patientes avec une diminution du score global d'au moins 20% par rapport à la période d'observation. La diminution des sub-scores a également été relevée
17.3	- de sécurité : - Evaluation des effets indésirables cliniques de façon libre et par le biais d'un questionnaire à items pré-déterminés - Surveillance des dosages biologiques (numération sanguine, hémostase, transaminases hépatiques) - Dosages des concentrations plasmatiques de fluoxétine et nor-fluoxétine - Etude du polymorphisme des cytochromes P450 - autre(s) :
18	Analyses statistiques : - Pas de statistique globale réalisée en raison de l'arrêt prématuré de l'essai; - Estimation individuelle des critères d'évaluations
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :
19.2	Parmi les 6 patientes, nous n'avons obtenu aucun repondeur à 3 mois, seulement un repondeur à 1 mois : score global (-22%) et score moteur (-34%)
19.3	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : Parmi les 6 patientes, 3 patientes sont sorties prématurément: deux à 1 mois et une à 2 mois pour effets indésirables. Trois patientes ont eu des effets indésirables sévères (2 patientes) ou modérés (1 patiente). Ces trois patientes recevaient toutes un neuroleptique en adjonction (Risperdal et Dipipéron), pour agitation pré-existante. Une des patientes avec effets indésirables sévères était la patiente répondeuse à 1 mois. Dans tous les cas, les effets indésirables modérés et sévères observés ont disparu à l'arrêt de la fluoxétine et l'enfant est revenu à son état antérieur. Deux autres patientes ont eu des effets indésirables légers et une aucun effet indésirable. Les effets indésirables sévères observés ont été agitation, l'augmentation de l'hyperventilation, tremblements, troubles du sommeil, et perte d'appétit. Autres résultats : Les concentrations plasmatiques de fluoxétine varient entre 0.1 mg/l et 0.42 mg/l pour une posologie de 10 mg par jour et de 0.14 à 0.69 mg/l pour une dose de 20 mg par jour. Celles de norfluoxétine varient entre 0.12 et 0.18 mg/l pour 10 mg et 0.21 à 0.39 mg/l pour 20 mg Les 2 patientes qui avaient les concentrations les plus élevées à V1 avaient les diminutions les plus fortes du score globale de Percy (-15% et -22%). Les 2 patientes qui avaient les concentrations les plus basses n'avaient pas d'effet adverse modéré à sévère. Les 2 patientes avec les concentrations les plus élevées de fluoxétine à V1 étaient hétérozygotes pour le polymorphismes du cytochrome 2C19. Les 3 autres patientes testées étaient homozygotes. - Conclusion : Le rapport bénéfice - risque de la fluoxétine chez les patientes Rett ayant été jugé insuffisant, le promoteur a décidé, en concertation avec l'investigateur, d'arrêter l'étude. Les résultats pharmacologiques attestent que l'efficacité et les effets indésirables ont une relation avec les concentrations plasmatiques de fluoxétine. Cependant la fenêtre thérapeutique de la fluoxétine semble très étroite dans le syndrome de Rett. A ce jour, 2 patientes reçoivent encore de le traitement, mais hors protocole.
20	Date du rapport : 29 avril 2011
21	Numéro EudraCT : 2008-000787-16
22	Date de transmission du rapport : 29 avril 2011 Signature :  Nom / qualité : Anne PUECH, Coordinatrice-adjointe du Pôle Recherche Clinique