



DEEP-2 MISSION BRISEFER!



Pour éliminer les excès
de fer des garçons et des
filles atteints d'anémies
avec dépendances
transfusionnelles



DEEP – DEferiprone Evaluation in Paediatrics

DEEP – DEferiprone Evaluation in Paediatrics





Tous les médicaments sont longuement testés avant d'être mis sur le marché. Les premiers essais permettent de s'assurer de leur innocuité pour l'organisme, tandis que les essais suivants servent à contrôler que leur action soit bien celle que l'on attend d'eux et qu'ils ne procurent pas d'effets secondaires. Ces essais sont menés dans des conditions de sécurité absolue, dans la mesure où les médicaments sont administrés sous le contrôle d'un réseau de médecins experts issus de plusieurs pays.



L'essai clinique DEEP-2 consiste à vérifier l'efficacité et la sécurité de la **déféripone**, un médicament qui a pour effet d'éliminer la surcharge en fer dans les organismes de garçons et de filles atteints de maladies telles que l'anémie méditerranéenne, l'anémie falciforme ou d'autres anémies à dépendance transfusionnelle. Cet essai clinique fait partie du projet DEEP (sigle pour DEféripone Evaluation in Paediatrics, que l'on peut traduire par "Évaluation de la déféripone sur les patients pédiatriques"). Il revêt un objectif déterminant. La déféripone est un médicament peu étudié en pédiatrie, mais si les résultats de l'essai clinique DEEP-2 se révèlent concluants, il pourra être administré en toute sécurité à tous les enfants et les adolescents tels que toi.

**En lisant
le présent
document,
tu pourras
découvrir :**



comment fonctionnent le sang et les globules rouges,
ce que sont les anémies à dépendance transfusionnelle,
pourquoi le fer s'accumule dans l'organisme des malades d'anémies à dépendance transfusionnelle,
en quoi consistent les thérapies qui visent à éliminer les excès de fer dans l'organisme,
quelle est la finalité de l'essai clinique DEEP-2,
de quoi se composent les examens et les différentes phases de l'essai clinique DEEP-2.

Après avoir lu l'ensemble de ces informations, tu pourras décider de ton propre chef de participer ou non à cet essai clinique. Si tu le souhaites, ton médecin t'expliquera précisément la manière dont se déroule chacune des phases de cet essai clinique. Tes parents et lui sauront t'aider à te déterminer.
Bonne lecture !

Qu'est-ce que le sang ?



Le sang est un des outils les plus extraordinaires de notre corps. Il est souvent dénommé «fleuve de vie» tant il recouvre de fonctions indispensables à notre existence. Ainsi, il transporte partout dans notre corps les substances qui nourrissent et défendent notre organisme. Il élimine les déchets, nous réchauffe et convoie les substances qui déterminent notre croissance et notre comportement.

Le sang est composé de millions de cellules immergées dans un liquide dénommé **plasma**.

De quoi est composé le sang ?

Le sang contient de nombreuses substances telles que sucres, graisses, vitamines et sels minéraux. Il véhicule dans notre corps des millions de cellules, que l'on peut diviser en trois catégories : globules rouges, globules blancs et plaquettes.



Globule rouge



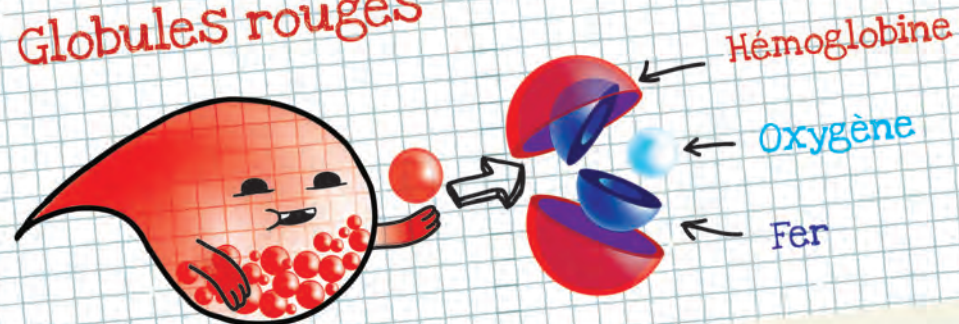
Plaquette



Globule blanc

Les **globules rouges** (ou érythrocytes) représentent environ 45% du volume sanguin, en conditions normales. Leur couleur rouge vif est dû à la présence d'**hémoglobine**, une protéine qui porte en son centre un atome de **fer**. Quand le sang passe à travers les poumons au cours de son voyage dans le corps, chaque atome de fer contenu dans les globules rouges fixe une molécule d'**oxygène**. Munis de ce précieux chargement, les globules rouges reprennent leur voyage dans l'organisme, transportent l'**oxygène** à travers le corps et le libèrent là où il est le plus nécessaire. Une fois libéré, l'**oxygène** devient notre carburant et fournit l'énergie indispensable à nos mouvements, nos pensées et toutes les fonctions de l'organisme, des plus simples aux plus complexes.

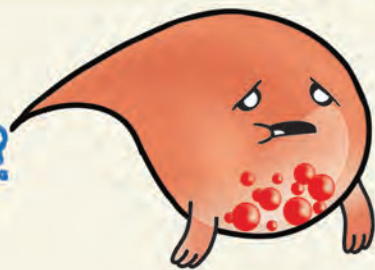
Globules rouges



Les **globules blancs** (ou leucocytes) constituent moins de 1% du volume sanguin. Leur fonction est très différente de celle des rouges, mais tout autant essentielle : ils protègent notre corps des infections et des maladies qui frappent l'organisme, en détruisant les bactéries et les virus en provenance de l'extérieur.

Quant aux **plaquettes**, elles ne représentent qu'une toute petite partie du total. Ces cellules favorisent la coagulation du sang, autrement dit un des mécanismes grâce auquel l'organisme s'autorépare en cas de blessure.

Que sont les anémies ?



Les anémies appartiennent à l'une des grandes familles de maladies qui affectent le sang. Elles ont des causes et des mécanismes divers, mais produisent toutes les mêmes effets : la **diminution du nombre de globules rouges** ou la **diminution de la quantité d'hémoglobine**.

Quand globules rouges et hémoglobine ne fonctionnent pas comme ils devraient, ils ne parviennent plus à lier l'oxygène et à le transporter dans l'organisme. Et sans un apport suffisant en oxygène, les tissus subissent des dommages et des lésions. De ce fait, ils cessent de fonctionner correctement.

Depuis leur naissance, les patients atteints de certaines maladies héréditaires telles que l'**anémie méditerranéenne** (bêta-thalassémie majeure), l'**anémie falciforme** et d'autres formes d'anémie, disposent de globules rouges dotés d'une forme anormale et d'une capacité de travail défectueuse. Ces patients encourent de graves risques et il est essentiel de les assister dès leur plus jeune âge.

Le traitement principal utilisé pour ces maladies reste la **transfusion de sang** : c'est à dire l'injection, dans les veines du patient, d'un sang riche en globules rouges sains et capables de bien fonctionner. Pour cette raison, les anémies qui obligent à des transfusions prennent le nom d'**anémies à dépendance transfusionnelle**.



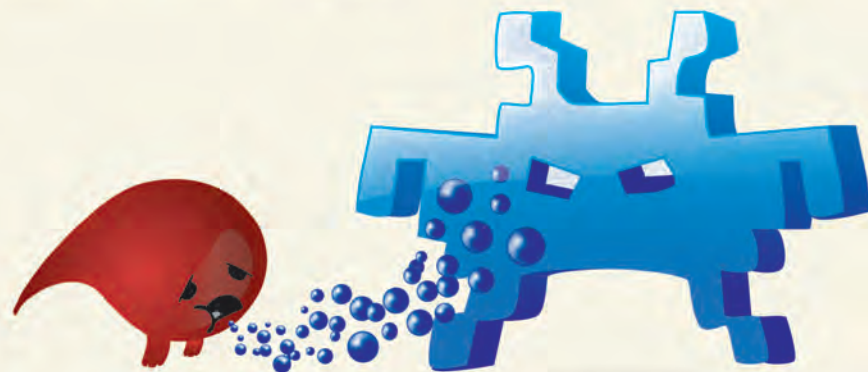
Puach!



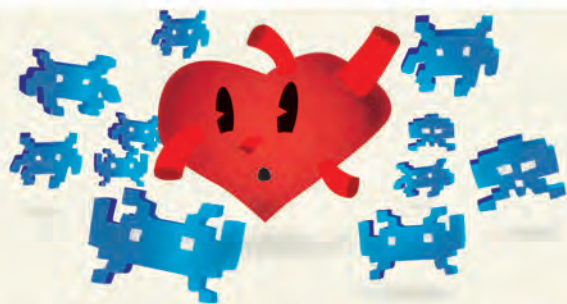
Quels sont les effets secondaires des transfusions ?

Les globules rouges ne sont pas éternels. Ils sont régulièrement éliminés pour laisser la place à de nouveaux globules rouges. Chez les patients touchés par des anémies à dépendance transfusionnelle, les globules rouges ont une vie encore plus courte. Pour cette raison, une transfusion de sang sain s'impose par cycles de 15 à 20 jours. Seul le sang fraîchement transfusé est en capacité de transporter l'oxygène et permettra au patient de vivre comme tous les jeunes de son âge.

La transfusion produit cependant un effet notable. L'organisme ne peut écarter les atomes de fer contenus dans le nouveau sang transfusé. Ce fer s'accumule lentement, à l'intérieur d'une molécule connue sous le nom de **ferritine**.



L'excès de fer peut provoquer divers troubles, mais les problèmes principaux surviennent dans le **cœur**, le moteur qui fait circuler le sang, et dans le **foie**, le régulateur de tant de mécanismes indispensables à la santé de l'organisme. Avec le temps, ces troubles s'amplifient et présentent des risques potentiellement létaux. Pour cela, ils doivent être absolument évités.



Comment élimine-t-on l'excès de fer ?

Dès leur plus jeune âge, les patients, qui souffrent d'anémies à dépendance transfusionnelle, prennent également des médicaments dont la fonction est d'éliminer la surcharge en fer de l'organisme. Ces médicaments fonctionnent comme les pinces d'un crabe : ils capturent le fer et l'entraînent avec eux lorsqu'ils sont excrétés par l'urine. C'est précisément en raison de cette similitude avec les pinces du crabe, que ces médicaments portent le nom de **chélateurs du fer**. Les thérapies par chélation du fer utilisent trois médicaments différents qui, s'ils provoquent les mêmes effets, agissent différemment dans l'organisme.

Que sont les thérapies par chélation du fer ?



Déféroxamine

Le médicament est lentement injecté dans le corps du patient à l'aide d'une pompe électronique.



Déférasirox

Ce médicament se présente sous forme de comprimés solubles dans l'eau. Sa posologie est d'un comprimé par jour.



Défériprone

Ce médicament se présente sous forme de comprimés ou de sirop. Sa posologie est de trois prises quotidiennes. Parmi les médicaments de ce groupe, c'est celui qui parvient le mieux à éliminer les excès de fer logés dans le cœur. Toutefois, il n'a pas encore été parfaitement testé sur des panels d'enfants et d'adolescents.

De toutes les thérapies de chélation du fer, quelle est la meilleure ?

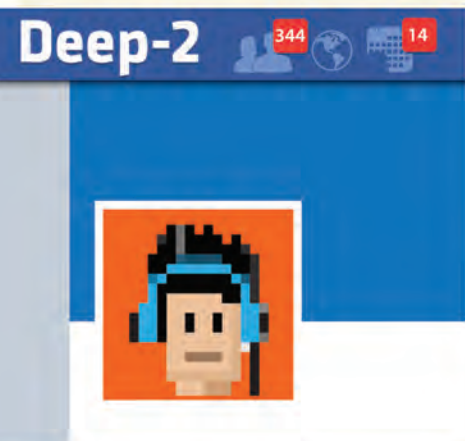
La thérapie parfaite n'existe pas. Chaque patient réagit aux médicaments de façon différente. Il est donc essentiel **de pouvoir disposer de plusieurs traitements possibles**. Ainsi chaque patient pourra compter sur la thérapie la plus adaptée à sa situation.

L'essai clinique DEEP-2

La **défériprone** est un médicament qui a été testé principalement sur des patients adultes atteints d'anémie méditerranéenne. Ce médicament a fait la preuve de son efficacité dans l'élimination de la surcharge en fer dans le cœur et les médecins voudraient étendre son utilisation à toutes les anémies à dépendance transfusionnelle, et ce dès le plus jeune âge. Il convient de rappeler tout d'abord que l'organisme d'un enfant ou celui d'un adolescent ne fonctionnent pas comme celui d'un adulte. Avant d'administrer ce médicament de manière systématique aux enfants et aux adolescents, il est très important d'étudier attentivement ses effets sur eux. Ce type de recherche est connu sous le nom d'**essai clinique**.



L'essai clinique DEEP-2 auquel nous te demandons de participer s'appuie sur un mécanisme simple



344 patients issus de différents pays seront répartis aléatoirement en deux groupes égaux en nombre. Le processus selon lequel les patients seront tirés au sort et répartis dans un des deux groupes a pour nom **randomisation** (de l'adjectif anglais random, "aléatoire"). Les médecins assigneront deux médicaments différents aux deux groupes et en compareront les effets. Il sera alors possible d'établir avec certitude si le nouveau sirop de déféprone est aussi efficace que les comprimés de déférasirox.



Conformément à cette méthode d'essai clinique, après la randomisation, les patients du premier groupe prendront pendant un an le nouveau sirop de déféprone (dont le goût est plus agréable que celui de la précédente formule) tandis que les patients du second groupe prendront une année durant le médicament en comprimés solubles (soit le déférasirox). Les médecins suivront attentivement tous les participants à l'essai clinique et s'assureront que les médicaments n'entraînent pas d'effets nocifs. À la fin de l'essai clinique, les médecins compareront les résultats des deux groupes afin de mesurer le niveau de fiabilité des médicaments.

Participeront à l'essai clinique DEEP-2 des enfants et des adolescents de moins de 18 ans, originaires d'Italie, de Grèce, de Chypre, d'Égypte, de Tunisie et d'Albanie. Ainsi, les médecins pourront s'assurer que le nouveau médicament fonctionne parfaitement pour tous les âges et dans tous les pays.

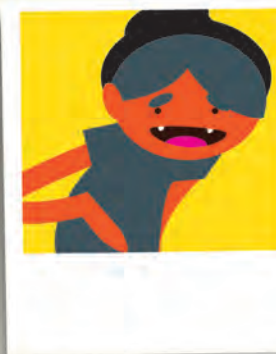


Cet essai clinique est-il obligatoire ?

La participation à l'essai clinique DEEP-2 **n'est pas** obligatoire. Chaque jeune patient pourra décider librement de prendre part ou non à cet essai clinique. Ses parents devront ensuite approuver sa décision. Les patients qui décideront de ne pas participer à l'essai clinique poursuivront, quoi qu'il en soit, leur traitement comme d'habitude et continueront à bénéficier de l'attention diligente des médecins.

Est-il possible de retirer son accord de participation en cours d'essai clinique ?

Chaque patient désireux de stopper l'essai clinique peut à tout moment et librement retirer son accord de participation sans avoir à se justifier ni encourir aucune responsabilité. Il sera soigné avec la thérapie de chélation la plus adaptée et continuera à bénéficier de l'attention diligente des médecins.



La thérapie à la déféprone est-elle sans danger ?

Chaque médicament, y compris la déféprone, induit des effets indésirables qui, la plupart du temps, sont modérés et parfaitement identifiés par les médecins expérimentateurs. Cependant, afin de garantir la meilleure sécurité des participants à cet essai clinique, ces derniers seront tenus sous surveillance médicale permanente. En cas de complication ou d'intolérance au traitement, les médecins se réservent le droit de l'interrompre à tout moment.

Par ailleurs, les effets de ces médicaments sur le foie n'ont pas encore été testés, c'est pourquoi la grossesse est déconseillée avant et pendant le traitement. En cas de grossesse inopinée toutefois, il est important d'informer immédiatement le médecin.



Ton programme,
étape par étape



Sirop



Comprimés



Electrocardiogramme



Visite de contrôle



Prélèvement



Questionnaire



Résonances magnétiques
du cœur et du foie



DEPART



ARRIVEE



Comment se déroulera l'essai clinique DEEP-2 ?

L'essai clinique DEEP-2 portera sur une période de 14 mois, tandis que le traitement lui-même durera 12 mois.

Un **mois avant le début du traitement**, les médecins sélectionneront les participants.

6 **jours avant le début du protocole**, il sera demandé aux participants soignés par chélation ferrique d'interrompre leur traitement habituel. Ce délai suffit à éliminer toute trace de la substance active précédente et à mesurer comme il se doit l'action du médicament qui fait l'objet de cet essai clinique.

Au cours du **premier jour de traitement**, les 344 patients seront affectés soit au groupe de déféprone (sirop) soit au groupe de déférasirox (comprimés solubles). Dès lors, les patients du "groupe déféprone" prendront leur sirop trois fois par jour après les repas, alors que les patients du "groupe déférasirox" prendront les comprimés une fois par jour à jeun.

Les patients, en outre, rempliront plusieurs questionnaires, fourniront un échantillon de leur sang et se soumettront à un électrocardiogramme (ECG).

A la fin du **douzième mois de traitement**, les patients cesseront la prise du médicament et subiront les derniers examens (prélèvements, visite médicale approfondie, électrocardiogramme et résonances magnétiques cardiaque et hépatique).

Un **mois après la fin du traitement**, les patients seront soumis à une dernière visite approfondie.



Comment se déroulent les visites médicales en lien avec l'essai clinique ?



Au cours de la **visite de contrôle**, le médecin s'assurera du bon état général des participants.

Les **prélèvements** serviront à s'assurer que les participants sont en bonne santé et que les reins et le foie sont en bonne condition. Le contrôle permanent des paramètres sanguins rend l'essai clinique infallible. Les prélèvements permettront en outre de vérifier :



la quantité de **ferritine**.. elle correspond à la quantité effective de fer dans l'organisme. Au cours de l'essai clinique, cette substance doit diminuer en volume (si elle est trop élevée) ou rester stable (si son niveau est acceptable).



la quantité de **globules blancs**.. il s'agit de cellules essentielles pour la défense de l'organisme. Leur nombre doit rester stable au cours de l'essai clinique.





L'**électrocardiogramme (ECG)** est un examen simple et de courte durée qui sert à enregistrer l'activité électrique du cœur et à vérifier qu'il fonctionne correctement.

Les **résonances magnétiques cardiaque et hépatique (RM cœur et RM foie)** sont deux examens fondamentaux. Ils permettent de recréer à l'ordinateur une image du cœur et du foie grâce à laquelle le médecin peut contrôler la bonne efficacité du médicament ou détecter une surcharge en fer. Au début de l'examen, le patient s'allongera sur une table et sera introduit à l'intérieur d'une machine en forme de tunnel. La machine explorera ensuite les organes du patient au moyen d'un champ magnétique et d'ondes radio, puis enverra toutes les données à l'ordinateur central. Comme tous les examens de l'essai clinique DEEP-2, la résonance magnétique n'est ni douloureuse ni dangereuse. Elle requiert une immobilité totale du patient qui s'engage à rester à l'intérieur de la machine pendant 20 minutes et à suivre les instructions du médecin.



Effets indésirables

Tous les médicaments que nous ingérons pour leurs propriétés bénéfiques, peuvent avoir une action sur d'autres parties de notre corps et provoquer des effets indésirables. Et si les deux médicaments utilisés dans l'essai clinique DEEP-2 ne sont pas exempts de ce type de risque, les effets secondaires qu'ils induisent ne sont généralement pas dangereux.

Au cours du traitement, il peut arriver que l'on constate, chez le patient, une diminution des **globules blancs**, une diminution des **plaquettes** ou des troubles du **foie** ou des **reins**. Les médecins effectueront un prélèvement de sang toutes les semaines pour contrôler l'ensemble de ces paramètres et s'assurer qu'ils sont corrects.

D'autres effets indésirables, moins significatifs, peuvent se manifester, et notamment :

- des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée),
- des douleurs aux bras et aux jambes,
- du prurit,
- des irritations de la peau,
- une coloration des urines.

Rappel : ces effets ne sont généralement pas dangereux, mais si tu devais souffrir inopinément de quelque trouble, n'hésite pas un instant à en **informer ton médecin**. Il est tout à fait habilité à décider de la poursuite du traitement ou de sa suspension.



Foire aux questions

Que sont les thérapies de chélation du fer ?

Ce sont des thérapies qui font appel à des médicaments ayant pour finalité de réduire la surcharge en fer chez des patients qui nécessitent des transfusions fréquentes, notamment les malades d'anémies. La surcharge en fer est très dangereuse pour la santé, c'est pourquoi il est préférable de l'éviter.



Combien existe-t-il de thérapies de chélation du fer ?

Plusieurs thérapies sont disponibles sur le marché dont la déféroxamine (injectée dans le corps du patient à l'aide d'une pompe électronique), le déférasirox (comprimés solubles dans l'eau) et la déféripnone (comprimés et sirop).

Existe-t-il une thérapie de chélation du fer idéale ?

Une thérapie idéale n'existe pas, car chacun d'entre nous réagit différemment aux médicaments. Il est donc essentiel de pouvoir disposer de plusieurs thérapies afin de choisir la plus adaptée le moment venu.



A quoi sert l'essai clinique DEEP-2 ?

La déféripnone est très efficace pour éliminer la surcharge en fer dans le cœur. C'est aussi une bonne thérapie de chélation. L'essai clinique DEEP-2 examinera aussi les effets de la déféripnone sur des patients thalassémiques en bas âge, ainsi que sur de jeunes patients atteints d'autres types d'anémies à dépendance transfusionnelle. A noter que sur ces derniers, les effets de la déféripnone sont encore peu connus.

L'essai clinique DEEP-2 est-il encadré ?

Au cours de l'essai clinique DEEP-2, chaque participant sera suivi de près par son médecin et son état de santé fera l'objet d'une surveillance accrue.

Dois-je impérativement participer à l'essai clinique DEEP-2 ?

Si en cours d'expérimentation tu voulais stopper ta participation à l'essai clinique DEEP-2, il suffit d'en informer ton médecin. Tu reprendrais ton traitement précédent et ton médecin continuerait alors à te soigner comme il le faisait auparavant.



Que se passe-t-il si je saute une prise de sirop ou de comprimé ?

Il est essentiel que tu prennes tes médicaments aux doses et aux horaires prescrits par ton médecin. Toutefois, s'il advenait que tu sautes une prise, ou en cas d'oubli, ne t'inquiète pas. Pense à en informer immédiatement ton médecin et continue à prendre ton sirop ou tes comprimés comme d'habitude.

Que dois-je faire si je suis victime de quelque effet indésirable ?

Prévies ton médecin sans attendre. Les effets indésirables ne sont généralement pas dangereux, mais ton médecin saura te dire si tu peux continuer à participer à l'essai clinique ou si tu dois reprendre ton traitement précédent.

En quoi participer à l'essai clinique DEEP-2 est-il un acte responsable ?

La déféripnone peut être un médicament très efficace et très utile pour tous les jeunes atteints d'anémies à dépendance transfusionnelle. En participant à l'essai clinique DEEP-2, tu aideras les médecins à comprendre si et comment le traitement peut apporter un bénéfice thérapeutique à d'autres malades. Ainsi tu viendras en aide à de très nombreux jeunes comme toi.





Protection de la confidentialité et des informations personnelles

Les informations personnelles des participants à l'essai clinique sont protégées et ne seront communiquées à personne, à l'exception des médecins et des membres les plus proches de ta famille.

Conformément à la loi (Directive Européenne 1995/46/CE sur la confidentialité des données), toutes les personnes associées à cet essai clinique ont pour obligation de garantir par tous les moyens la confidentialité des informations relatives à ta personne et à ta maladie. De même, elles s'engagent à ce que quiconque ne puisse remonter jusqu'à toi, en utilisant les informations liées à ton dossier, à l'exception de ton médecin et des personnes en charge de t'assister.

Toutes les personnes associées à l'essai clinique sont tenues au secret professionnel.

Les informations relatives à ton dossier pourront être utilisées de manière anonyme afin de renseigner les Comités Ethiques, ainsi que les autorités sanitaires nationales et européennes.

Tu as le droit de connaître les résultats de cet essai clinique, tant ceux qui sont portés au dossier général que ceux qui concernent ton dossier personnel.

Une fois l'essai terminé, les résultats seront rendus publics. Ils seront alors publiés dans une revue médicale ou feront l'objet d'une présentation lors d'un congrès scientifique. Dans tous les cas, chaque information sera divulguée de manière anonyme et les participants à l'essai clinique ne pourront être nommément identifiés.

DEEP

DEferiprone Evaluation in Paediatrics

Projet financé par la Commission Européenne et le Septième Programme-cadre pour la Recherche et le Développement Technologique.
(FP7 Project - SP1 - Cooperation HEALTH-F4-2010-261483)

Intitulé de l'essai :

Etude comparative contrôlée de non infériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la déféprone par rapport au déférasirox chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à moins de 18 ans atteints d'hémoglobinopathies transfusion dépendantes.

Identifiant de l'essai : DEEP-2

Numéro EudraCT : 2012-000353-31

Consorzio per Valutazioni
Biologiche e Farmacologiche

Coordination scientifique
Adriano Ceci

Gestion de projet
Donato Bonifazi

Equipe scientifique
Aurelio Maggio
Paola Baiardi
Mohamed Bejjani
Amal El-Beshlawy
Soteroula Christou
Giancarlo Del Vecchio
Slaheddine Fattoum
Aldo Filasa
Antonis Kattamis
Manika Kreka
Laura Mangiarini
Caterina Putti

Coordination de la brochure
Maria Cavallo

Rédaction des textes
Leonardo Rizzi

Illustrations et conception graphique
Claudio Cazzolino

Coordination des traductions
Anthony Green

