

## Recommandations pour la prise en charge de la diarrhée due au trofinétide chez des individus atteints du syndrome de Rett : résumé en langage simple

Kathleen J Motil<sup>\*1</sup>, Arthur Beisang<sup>2</sup>, Timothy A Benke<sup>3</sup>, Brian Gaucher<sup>4</sup>, Victor Abler<sup>5</sup> & Dominique Pichard<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Collège de médecine Baylor, Houston, Texas, États-Unis ; <sup>2</sup>Hôpital pour enfants Gillette, St Paul, Minnesota, États-Unis ; <sup>3</sup>Hôpital pour enfants du Colorado / École de Médecine de l'Université du Colorado, Aurora, Colorado, États-Unis ; <sup>4</sup>Hôpital pour enfants de Philadelphie, Philadelphie, Pennsylvanie, États-Unis ; <sup>5</sup>Acadia Pharmaceuticals Inc., San Diego, Californie, États-Unis ; <sup>6</sup>Fondation internationale du syndrome de Rett, Cincinnati, Ohio, États-Unis ; Auteur et aidant naturel

\*Auteur pour la correspondance : kmotil@bcm.edu

Première version soumise le : 1er juin 2023 ; Accepté pour la publication le : 7 juillet 2023 ; Publié en ligne le : 25 juillet 2023

### Résumé

#### De quoi parle ce résumé ?

Le syndrome de Rett est une maladie génétique rare qui affecte la manière dont le cerveau se développe. Le trofinétide (DAYBUE™) est un médicament qui a été étudié dans une large étude clinique, appelée LAVENDER, au cours de laquelle il a montré un bénéfice dans la réduction des symptômes du syndrome de Rett par rapport à un placebo (un placebo ne contient aucun médicament, mais il a le même aspect que le trofinétide et est administré de la même manière). L'effet indésirable le plus fréquent au cours de l'étude a été la diarrhée (selles fréquentes et/ou aqueuses). Afin d'aider les aidants naturels et les prestataires de soins de santé, les experts ont formulé des recommandations sur la manière de prévenir et de prendre en charge la diarrhée, si elle survient au cours du traitement par le trofinétide.

#### Quels étaient les résultats ?

L'étude LAVENDER n'a mis en évidence aucune caractéristique susceptible d'aider à identifier les personnes pouvant développer une diarrhée au cours du traitement par le trofinétide.

#### Quelles étaient les recommandations ?

Les recommandations pour la prise en charge de la diarrhée incluent :

- Tenir un journal indiquant la fréquence (nombre de fois) des selles et leur consistance (forme, dure/molle) avant de commencer le trofinétide
- Dès le début du traitement par le trofinétide, discuter de l'arrêt ou de la réduction des médicaments contre la constipation avec le prestataire de soins de santé
  - Demander au prestataire de soins de santé de remplacer les autres médicaments liquides contenant des alcools de sucre par des comprimés lorsque cela est possible
  - Introduire des fibres dans l'alimentation
- Aux premiers signes de diarrhée, contacter le prestataire de soins de santé et commencer un traitement antidiarrhéique
  - Un journal des selles doit être tenu, en notant la fréquence et la consistance, et en surveillant la quantité de liquide que la personne boit
- Avoir une alimentation régulière pendant le traitement par le trofinétide
  - Les personnes présentant une légère déshydratation peuvent recevoir une solution de réhydratation orale, mais le prestataire de soins de santé doit être contacté en cas de déshydratation modérée ou sévère

#### Que signifient les résultats ?

Ces recommandations pratiques peuvent aider les aidants naturels à prendre en charge la diarrhée afin que les patients puissent continuer à prendre le trofinétide, et permettre aux personnes atteintes du syndrome de Rett et leurs aidants naturels de profiter de ses bénéfices.

#### Comment prononcer (faire un double-clic pour entendre le son)...

- **Sous-salicylate de bismuth** : sou-sal-ih-si-late de bis-muth
- **Cholestyramine** : co-less-ti-rah-mine
- **DAYBUE™** : dai-biou
- **Glycine-proline-glutamate** : gli-cine pro-line glu-tah-mate
- **Lopéramide** : loh-pair-ah-mide
- **Psyllium** : psill-i-eum
- **Trofinétide** : troh-fin-eh-tide

### Où se trouve l'article original sur lequel est basé ce résumé ?

Vous pouvez lire gratuitement l'article original publié dans la revue *Expert Opinion on Orphan Drugs* en utilisant le lien suivant :

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21678707.2023.2217328>

## Qui a commandité l'étude ?

L'étude a été commanditée par Acadia Pharmaceuticals Inc., San Diego, Californie, États-Unis.

## À qui s'adresse cet article ?

Ce résumé peut aider les aidants naturels et les membres de la famille à comprendre les recommandations sur la prise en charge de la diarrhée chez les personnes atteintes du syndrome de Rett traité par le trofinétide. Il peut également être utile aux groupes de soutien ou défenseurs des patients, ainsi qu'aux professionnels de la santé.

## Qu'est-ce que le syndrome de Rett ?

- Le syndrome de Rett est une maladie génétique rare qui affecte la manière dont le cerveau se développe
- Les personnes atteintes du syndrome de Rett présentent des changements dans le gène *MECP2*, lequel contient des instructions pour produire une protéine nécessaire au développement du cerveau
- Le syndrome de Rett touche plus fréquemment les jeunes filles et les femmes, affectant environ une naissance féminine sur 10 000 à 15 000. Il est beaucoup plus rare chez les jeunes garçons et les hommes
- Les symptômes du syndrome de Rett commencent généralement vers l'âge de 6 à 18 mois et comprennent :

### Symptômes du syndrome de Rett



Difficultés d'utilisation des mains dans les activités quotidiennes, notamment pour saisir des objets



Convulsions



Mouvements répétés des mains



Problèmes respiratoires



Perte du langage



Anxiété



Difficultés à marcher ou se tenir debout



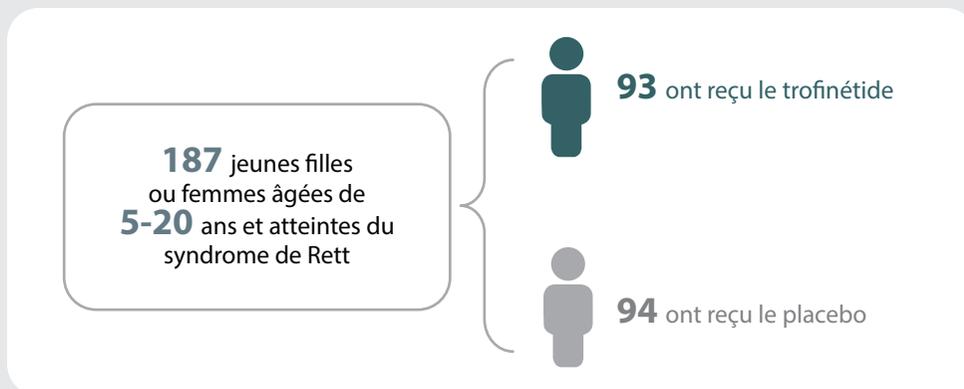
Problèmes gastrointestinaux, incluant constipation et reflux gastro-œsophagien

## Qu'est-ce que le trofinétide ?

- Le trofinétide est une version modifiée d'une petite molécule présente naturellement dans le cerveau, appelée glycine-proline-glutamate (GPE)
- Le trofinétide est plus stable que le GPE, ce qui lui permet de rester dans l'organisme plus longtemps
- Le trofinétide peut jouer un rôle dans la protection des cellules nerveuses, mais la manière dont le trofinétide agit est présentement inconnue
- Des études antérieures de plus petite envergure, menées chez des personnes atteintes du syndrome de Rett, ont montré que le trofinétide pouvait améliorer les symptômes
- Le trofinétide a récemment été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis dans le traitement du syndrome de Rett, et il est le premier traitement autorisé pour cette maladie

## Que s'est-il passé au cours de l'étude LAVENDER ?

- L'étude clinique LAVENDER a testé le trofinétide chez des jeunes filles et jeunes femmes atteintes du syndrome de Rett aux États-Unis
- L'étude était destinée à déterminer si le trofinétide améliorait les symptômes du syndrome de Rett et à examiner les effets indésirables sur une période de 12 semaines
- Les jeunes filles et femmes de l'étude ont reçu le trofinétide sous forme liquide deux fois par jour, soit par la bouche, soit par l'intermédiaire d'une sonde de gastrostomie si elles en avaient une. Les autres participantes à l'étude ont reçu un placebo qui ne contenait aucun médicament, mais avait le même aspect que le trofinétide et était administré de la même manière



- Les jeunes filles et femmes ayant reçu le trofinétide ont montré des améliorations des symptômes du syndrome de Rett, par rapport à celles ayant reçu le placebo  
– Veuillez vous reporter au résumé en langage simple de l'étude LAVENDER pour obtenir des détails complémentaires : <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/FRD-2023-0010>

## Combien de personnes ont eu la diarrhée au cours de l'étude LAVENDER ?

- La diarrhée (selles fréquentes et/ou aqueuses) était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté au cours de l'étude



- Chez les participantes à l'étude, la diarrhée a commencé en moyenne une semaine après le début de la prise du trofinétide. Chez certaines personnes, le début de la diarrhée a toutefois varié considérablement, allant de 1 à 49 jours après le début du traitement par le trofinetide
- Chez les personnes traitées par le trofinétide, la diarrhée durait en moyenne 51 jours ; chez certaines, elle n'a duré qu'une journée, tandis que chez d'autres, les symptômes de diarrhée ont persisté pendant toute la durée de l'étude
- Après l'arrêt du trofinétide, il a fallu environ 3 jours pour que la diarrhée cesse



La diarrhée était **légère** chez 52 % des personnes affectées



#### Diarrhée légère

- Facilement tolérée
- A causé un inconfort minime
- N'a pas interféré avec les activités quotidiennes



La diarrhée était **modérée** chez 45 % des personnes affectées



#### Diarrhée modérée

- Tolérée
- A causé un inconfort
- A quelque peu interféré avec les activités quotidiennes



La diarrhée était **sévère** chez 3 % des personnes affectées



#### Diarrhée sévère

- Mal tolérée
- Inconfort sévère
- A empêché les personnes d'effectuer des activités quotidiennes



11 % (8/75) des personnes ayant eu la diarrhée ont perdu du poids



17 % (3/18) des personnes n'ayant pas eu de diarrhée ont perdu du poids

- Aucune des participantes à l'étude LAVENDER n'a eu de diarrhée potentiellement mortelle, nécessitant une hospitalisation ou ayant provoqué des séquelles durables
- Aucune participante n'est décédée au cours de l'étude

## Existe-t-il des facteurs de risque rendant les personnes plus susceptibles de développer une diarrhée pendant la prise du trofinétide ?

Parmi les facteurs de risque examinés, aucun ne s'est avéré influencer la survenue de la diarrhée due au trofinétide chez les personnes atteintes du syndrome de Rett qui ont participé à l'étude LAVENDER.

- L'âge n'a pas semblé affecter le pourcentage de participantes ayant eu la diarrhée, la sévérité de la diarrhée, le délai avant le développement de la diarrhée ou sa durée
- La diarrhée est survenue à des taux similaires, que les participantes aient eu ou non des antécédents de constipation
- La manière dont le trofinétide était administré (sonde ou voie orale) n'a pas eu d'effet important sur le développement ou non de la diarrhée



Sur les 38 personnes ayant une sonde de gastrostomie, 34 (90 %) ont eu la diarrhée



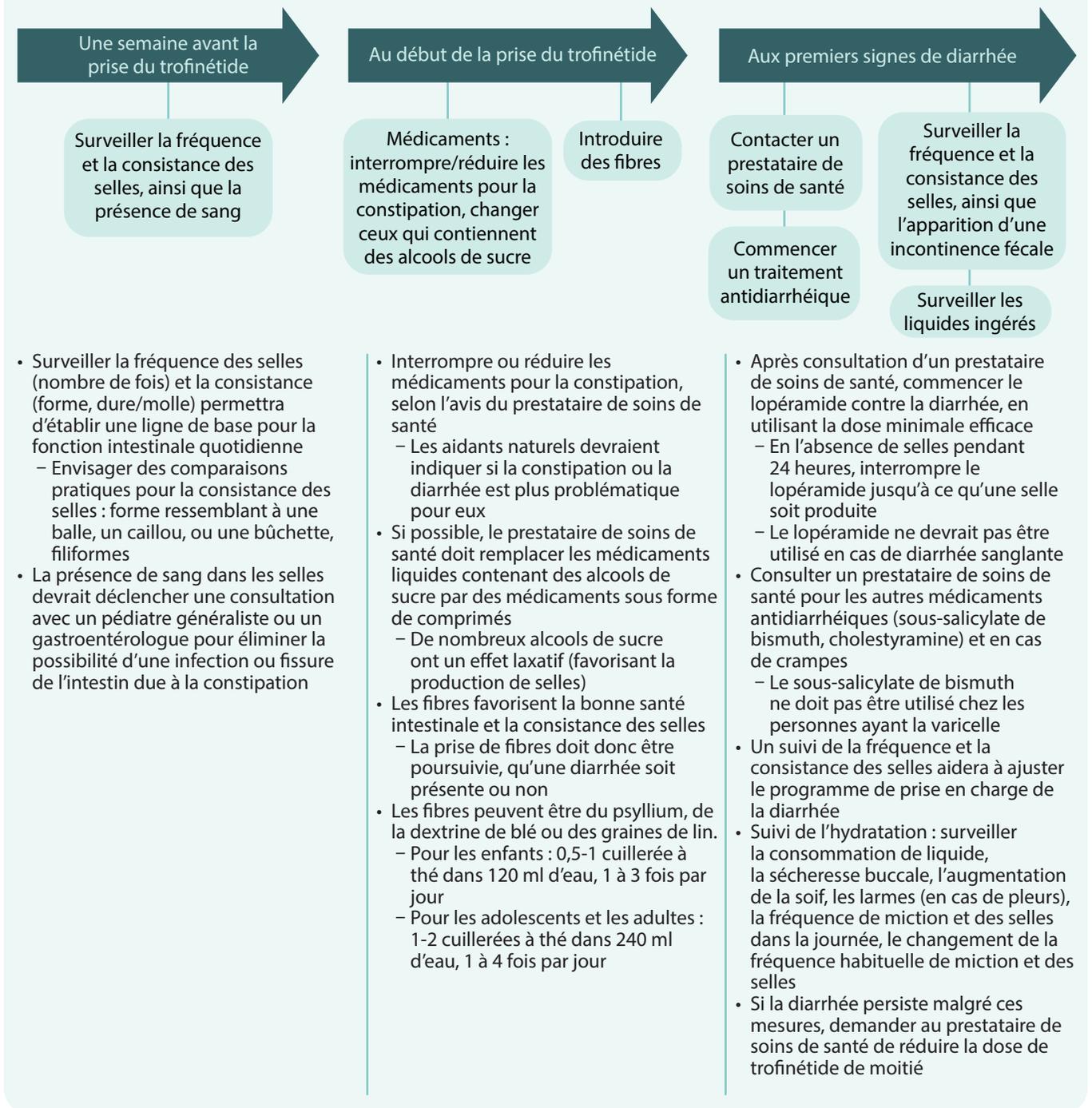
Sur les 55 personnes ayant pris le trofinétide par voie orale, 41 (75 %) ont eu la diarrhée

- Les probiotiques sont des bactéries bénéfiques qui contribuent à une fonction intestinale normale. L'utilisation des probiotiques au cours de l'étude n'a pas affecté la diarrhée, dans la mesure où des pourcentages similaires de participantes ont eu la diarrhée, qu'elles aient pris ou non des probiotiques

## Quelles sont les recommandations pour la prise en charge de la diarrhée chez les personnes traitées par le trofinétide ?

- Parce que la diarrhée était un effet indésirable fréquent du traitement au cours de l'étude LAVENDER, un programme de prise en charge de la diarrhée a été développé
- Après la fin de l'étude LAVENDER, les experts ont affiné le programme de prise en charge de la diarrhée pour formuler un ensemble de recommandations s'adressant aux personnes atteintes du syndrome de Rett traité par le trofinétide

### Recommandations pour la prise en charge de la diarrhée



### Pendant le traitement par le trofinétide

En l'absence de déshydratation, continuer une alimentation régulière :

- Inclure du lait, des glucides complexes (p. ex. pain, pommes de terre, riz, blé), des viandes maigres, des yaourts, des fruits et des légumes
- Éviter les aliments riches en gras (beurre, viandes grasses, fromage, aliments de mauvaise qualité tel que les chips)
  - Certaines personnes peuvent compter sur des aliments riches en gras pour prendre du poids ; si cela est possible et que le gain de poids n'est pas nécessaire, il peut être bénéfique d'éviter les aliments riches en gras
- Éviter le régime BRAT (banane, riz, compote de pommes, pain grillé), car il est considéré comme inapproprié.
- Proposer les aliments en portions plus petites et plus fréquentes
- Diluer le jus de fruits en le mélangeant avec une quantité d'eau égale
  - Les jus de fruits, notamment de pommes ou de prunes, contiennent un alcool de sucre qui peut provoquer des selles molles

#### Déshydratation légère

- Légère diminution du débit urinaire
- Légère sécheresse buccale
- Augmentation de la soif



Solution d'électrolytes buvable pour réhydratation : 5 cuillères à thé par litre (0,45 kg) pendant 4 heures

#### Déshydratation modérée ou sévère

- Diminution du débit urinaire
- Pas de larmes
- Sécheresse buccale
- Yeux enfoncés



Contactez un prestataire de soins de santé

- Si aucune selle n'est produite pendant 24 heures et que les médicaments contre la constipation étaient arrêtés, ils peuvent être repris en fonction des besoins

### Que signifient ces recommandations pour les personnes atteintes du syndrome de Rett traité par le trofinétide ?

Les recommandations visent à :

- Permettre aux aidants naturels de prendre en charge plus facilement la diarrhée chez les personnes atteintes du syndrome de Rett traité par le trofinétide
- Réduire le fardeau des aidants naturels
- Faciliter la poursuite du traitement par le trofinétide afin d'améliorer la vie des patients atteints du syndrome de Rett

### Où puis-je trouver des informations complémentaires sur cette étude ?

L'article original a été publié dans la revue *Expert Opinion on Orphan Drugs*. Vous pouvez lire l'article intégral gratuitement à l'adresse suivante :

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21678707.2023.2217328>

L'étude LAVENDER a été publiée initialement dans la revue *Nature Medicine*, et vous pouvez lire l'article intégral gratuitement à l'adresse suivante :

<https://www.nature.com/articles/s41591-023-02398-1>

Un résumé en langage simple de celle-ci a été publié dans la revue *Future Rare Diseases*, et il est disponible gratuitement à l'adresse suivante :

<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/FRD-2023-0010>

#### **Ressources éducatives**

Vous pouvez lire des informations complémentaires sur l'étude LAVENDER sur le site Internet suivant :

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04181723>

- DAYBUE (trofinétide) : <https://daybue.com/>
- International Rett Syndrome Foundation : <https://www.rettsyndrome.org/>
- Rett Syndrome Research Trust : <https://reverserett.org/>

#### **Conduite éthique de la recherche**

Le protocole de l'étude LAVENDER a été approuvé par les comités locaux de protection des personnes. Un consentement éclairé a été obtenu des parents ou des tuteurs au nom des participantes à l'étude.

#### **Déclaration d'intérêts financiers et concurrentiels**

V Abler est employé par Acadia Pharmaceuticals Inc. A Beisang est consultant pour Acadia Pharmaceuticals Inc. TA Benke a reçu des financements pour conseils de : Acadia Pharmaceuticals Inc., Alcyone Therapeutics, GRIN Therapeutics, GW Pharmaceuticals, the International Rett Syndrome Foundation, Marinus Pharmaceuticals, Neuren Pharmaceuticals, Neurogene, Ovid Therapeutics, Takeda Pharmaceutical Company Limited, Ultragenyx et Zogenix ; et des financements pour des études cliniques de : Acadia Pharmaceuticals Inc., GW Pharmaceuticals, Marinus Pharmaceuticals, Ovid Therapeutics, et Rett Syndrome Research Trust ; toutes les rémunérations ont été versées à son département. B Gaucher n'a aucune déclaration à effectuer. KJ Motil a reçu des financements pour des études cliniques de l'International Rett Syndrome Foundation et des financements pour conseils de Acadia Pharmaceuticals Inc. D Pichard n'a aucune déclaration à effectuer. Les auteurs n'ont aucune autre affiliation ou participation financière significative avec aucune organisation ou entité présentant un intérêt ou un conflit financier avec le sujet ou le contenu détaillé dans le manuscrit, à part celles indiquées.

Une assistance à la rédaction et l'édition médicales pour le développement de cet article a été fournie par Jennifer L. Giel, PhD, de Evidence Scientific Solutions, Inc., et financée par Acadia Pharmaceuticals Inc.

#### **Remerciements**

Les auteurs souhaitent remercier les jeunes filles et femmes ayant participé à l'étude LAVENDER, ainsi que leurs aidants naturels.