

C'est avec un grand plaisir que l'équipe projet de la filière santé maladies rares FAVA-Multi vous présente son premier bulletin recherche.

Celui-ci est le début d'une correspondance trimestrielle avec pour objectif de présenter à chaque publication un projet de recherche spécifique à une pathologie de la filière.

Dans cette première lettre, nous voulions vous présenter un projet de recherche clinique en cours dans le Centre de référence pour la maladie de Rendu-Osler.

**Bonne lecture**

## **FOCUS** | PROTOCOLE TEMPO

Cet essai est promu par les Hospices Civils de Lyon avec le financement du PHRC interrégional 2013.

**L'objectif principal** est d'évaluer l'efficacité d'un traitement local (administration par spray nasal) de Timolol sur la durée moyenne mensuelle des épistaxis chez des patients atteints de la maladie de Rendu-Osler.

**Les objectifs secondaires** consistent à :

1. Evaluer la tolérance du Timolol en application nasale
2. Evaluer l'efficacité sur : la **fréquence** des épistaxis, les paramètres biologiques (**hémoglobinémie, ferritinémie**), le nombre de **transfusions** et la **qualité de vie** (SF36)
3. Evaluer l'**efficacité 6 mois** après la fin du traitement

**La méthodologie** : étude prospective de phase IIb, randomisée en double insu contre placebo (1/1). Le traitement par Timolol en spray nasal sera jugé efficace si au moins la moitié des patients est améliorée. L'amélioration sous traitement est définie par une diminution d'au moins 30% de la moyenne de la durée mensuelle des épistaxis après traitement par rapport à l'inclusion.

---

### En quelques chiffres :

- **58 patients** à inclure
  - 1 Centre investigateur : **Lyon**
  - Début inclusion : **Juin 2015**
  - Fin inclusion : **Mars 2017**
-



## Comment vous est venue l'idée de ce protocole ?

En 2012, deux publications étaient en faveur de l'utilisation des bêtabloquants non cardio-sélectifs avec des propriétés anti-angiogéniques dans le cadre de la maladie de Rendu-Osler. La première, un case report de S. E. Olitsky <sup>1</sup>, montrait que le Timolol en application nasale chez un patient atteint de la maladie de Rendu-Osler avait permis une diminution significative des épistaxis. La deuxième de V. Albinana<sup>2</sup>, mettait en évidence, in vitro, les propriétés anti-angiogéniques du propranolol et concluait à une potentielle efficacité en application topique dans la maladie de Rendu Osler. Il paraissait donc intéressant de tester par un essai prospectif randomisé contre placebo, l'efficacité du Timolol en administration nasale sur les épistaxis des patients atteints de la maladie de Rendu Osler.

## Qui peut participer à cette étude ?

Pour participer à TEMPO, les patients doivent être âgés de plus de 18 ans, atteints de la maladie de Rendu-Osler avec diagnostic confirmé avec des épistaxis d'une durée supérieure à 20 minutes par mois et sans traitement bêtabloquant (par voie locale ou générale). Le traitement par Timolol en spray se fait à domicile pendant 4 semaines avec des risques d'effets secondaires faibles. Le bénéfice direct pour le patient est l'espoir d'améliorer les saignements et donc par conséquent sa qualité de vie. Même si le patient reçoit le placebo, la participation à TEMPO peut être motivée dans le but de trouver un traitement efficace et accessible à tous.

## Et après, quelles sont vos perspectives de recherche ?

Lors de cette étude, si l'efficacité du produit est prouvée, il faudra envisager le développement d'une forme adaptée dans cette indication. En 2017, un nouvel essai thérapeutique avec une pommade intra-nasale débutera afin de traiter les épistaxis.

1.Olitsky SE. Topical timolol for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Am J Otolaryngol. 2012;33(3):375-6.

2.Albinana V, Recio-Poveda L, Zarrabeitia R, Bernabeu C, Botella LM. Propranolol as antiangiogenic candidate for the therapy of hereditary haemorrhagic telangiectasia. Thromb Haemost. 2012;108(1):41-53.

	Titre	Investigateur/ Coordonnateur	Statut/ Numéro ClinicalTrials
<b>SYNDROME DE MARFAN &amp; APPARENTÉES</b>	Identification de nouveaux gènes impliqués dans les formes familiales d'anévrismes de l'aorte thoracique	Pr Guillaume Jondeau Pr Catherine Boileau	Recherche fondamentale
	Facteurs modificateurs de l'expression de la fibrilline-1 dans le syndrome de Marfan	Pr Guillaume Jondeau Pr Catherine Boileau	Recherche fondamentale
	Etude de la fonction aortique et de la fonction myocardique en IRM au cours d'un exercice pour des patients atteints du syndrome de Marfan ou forme apparentées	Dr Laurence Bal	En cours Recrutement
	Dépistage d'une atteinte myocardique infraclinique par strain 2D dans la population pédiatrique et adulte avec un syndrome de Marfan	Dr Yves Dulac	En cours Etude observationnelle
	Étude descriptive du recours au soin d'urgence des patients porteurs d'une maladie de Marfan	Dr Nolwenn Jean-Marçais	En cours
<b>MALADIE DE RENDU-OSLER</b>	BMP9 et BMP10 : deux nouveaux facteurs clés dans le remodelage vasculaire	Sabine Bailly	Recherche fondamentale
	Recherche des gènes modificateurs de l'atteinte hépatique dans la maladie de Rendu-Osler	Dr Sophie Giraud	Recherche fondamentale
	Efficacité du Timolol en administration nasale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de RO. Essai randomisé en double aveugle contre placebo	Dr Sophie Dupuis-Girod	En cours Recrutement NCT02484716
	Elaboration d'une échelle de qualité de vie dans la maladie de Rendu-Osler	Sylvie Fourdrinoy	En cours
	Traitement des épistaxis de patients atteints de maladie de Rendu-Osler avec un spray intranasal de Bevacizumab : recherche de la dose efficace	Dr Laetitia Robard Pr Emmanuel Babin	En cours Recrutement NCT02157987
<b>MALADIES VASCULAIRES RARES</b>	Souris Col3A1 KI : un modèle d'étude du SED vasculaire	Pr Xavier Jeunemaître	Recherche fondamentale
	Modifications des propriétés de rigidité artérielle dans le SED vasculaire	Dr Tristan Mirault	Recherche fondamentale
	Impact psychosocial du SED vasculaire : Etude REPERE	Dr Juliette Albuison	Début : 11/2016
	Atteinte vasculaire périphérique dans le syndrome de Turner : PHRC AVAST	Dr Sébastien Gaertner	En cours Recrutement NCT02250456
	Intérêt de l'ajout d'un sartan dans le SED vasculaire : PHRC ARCADE	Pr Xavier Jeunemaître	En cours Recrutement NCT02597361
	Cohorte nationale sur le SED vasculaire : RADICO SEDVasc	Pr Xavier Jeunemaître	Début : 12/2016

31  
Décembre  
2016

## Appel à projets AMRO-HHT

Cet appel vise à apporter un soutien financier à des équipes engagées dans des projets de recherche sur la maladie de Rendu-Osler – HHT, ainsi que dans des études visant à l'amélioration des soins quotidiens et de la qualité de vie des malades Rendu-Osler. Les projets auront pour objectif d'initier ou de compléter des travaux de recherche de nature fondamentale ou clinique ou des développements en matière de protocoles thérapeutiques. Vous pouvez y répondre jusqu'au **31 décembre 2016**. Pour toute question, vous pouvez envoyer un mail à : [contact@amrofrance-hht.org](mailto:contact@amrofrance-hht.org)

23  
Février  
2017

## ANR Recherche hospitalo-universitaire en santé

L'Agence nationale de la recherche a ouvert un appel à projets pour soutenir les projets de recherche translationnelle en santé ou de recherche clinique (RHU\_Vague 3). **Quelles thématiques ?** Projets de recherche avec un fort potentiel de transfert rapide vers l'industrie ou vers la société. Le transfert pourra concerner notamment le **développement de dispositifs médicaux**, de **biomarqueurs** à visée thérapeutique ou diagnostique, de **plateformes technologiques**, de **bio-informatique** ou de **biologie des systèmes**. La **deadline est au 23 février 2017**. Rdv sur le site de l'ANR pour accéder au cahier des charges : <http://www.agence-nationale-recherche.fr/RHU-2016>

28  
Février  
2017

## Appel à projets de l'association marfans

L'association marfans vient de publier son appel à projets pour soutenir un ou plusieurs projets de recherche concernant les syndromes de Marfan ou apparentés, et visant à améliorer le diagnostic, le traitement et/ou le bien-être des patients. **Seront soutenus, à hauteur globale de 70.000 euros, un ou plusieurs projets de recherche**. La durée des projets sera de un à trois ans. La durée des projets sera de un à trois ans.

Les dossiers seront exclusivement adressés par mail : [contact@assomarfans.fr](mailto:contact@assomarfans.fr) avant le **28 février 2017** pour des résultats le 15 mai.

15  
Avril  
2017

## Fondation APICIL "Douleurs de l'enfant"

La Fondation APICIL lance un appel à projets sur les douleurs de l'enfant, de la naissance à l'adolescence (douleurs physiques, psychiques, aiguës, chroniques). Le budget de cet appel à projets est de **75 000 euros, répartis sur 3 projets lauréats**. Vous avez jusqu'au **15 avril 2017** pour adresser votre dossier de candidature par mail : [contact@fondation-apicil.org](mailto:contact@fondation-apicil.org). Nous vous rappelons également qu'en plus de cet appel à projets spécifique "enfant", la Fondation a un appel sur la douleur ouvert de manière continue. Vous pouvez le retrouver [ici](#).