

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

Dans ce bulletin, nous vous présentons un projet de recherche clinique en cours dans le Centre de référence pour la maladie de Rendu-Osler

**Bonne lecture**

## FOCUS | SUR LE PROTOCOLE TACRO

Cet essai est promu par les Hospices Civils de Lyon.

**L'objectif principal** est d'évaluer, à 6 semaines après la fin du traitement, l'efficacité du tacrolimus en pommade intra nasal sur la durée des épistaxis des patients atteints de la maladie de Rendu-Osler.

**Les objectifs secondaires** consistent à :

1. Evaluer la tolérance du tacrolimus en administration nasale pendant 6 semaines tout au long de l'étude.

2. Evaluer l'efficacité du traitement sur l'évolution

• **des paramètres cliniques :**

- La durée des saignements de nez

- Le nombre de saignements de nez et de transfusions

- La qualité de vie

- Le score de sévérité des épistaxis

• **des paramètres biologiques :** taux d'hémoglobine et de ferritine.

3. Evaluer l'absorption systémique du tacrolimus après 1, 3 et 6 semaines d'administration nasale.

**La méthodologie :** étude prospective multicentrique de phase II, randomisée en double insu contre placebo

---

### En quelques chiffres :

- Inclusions : **48 patients en 3 étapes**
  - Trois centres : **Lyon, Montpellier et Clermont-Ferrand**
    - Début inclusion : **Mai 2017**
    - Fin inclusion : **Avril 2018**
-



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

Une amélioration des saignements de nez a été observée après une greffe de foie chez les patients Rendu-Osler et il a été émis l'hypothèse que les médicaments immunosuppresseurs (FK506) utilisés pour prévenir le rejet pouvaient avoir un effet anti-angiogénique.

De plus, des essais *in vitro* (Albiñana et al.<sup>1</sup>) montraient que le FK506 augmentait l'expression de la protéine de l'endogline et ACVLR1 et améliorait les fonctions des cellules endothéliales. Ces résultats suggéraient que les mécanismes d'action du FK506 pourraient être intéressants pour les patients atteints de la maladie de Rendu-Osler.

En dermatologie une forme pommade PROTOPIC® a été développée pour le traitement des dermatites atopiques. **Une administration nasale de tacrolimus topique pourrait être un traitement ORL local facile avec des risques de toxicité réduits.**

## Qui peut participer à cette étude?

Pour participer à TACRO, 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 5 minutes par semaine. Un tube de pommade (actif ou placebo) est délivré aux patients permettant des administrations nasales à domicile deux fois par jour pendant 6 semaines.

## Et après, quelles sont les perspectives de recherche avec cette molécule ?

Si une efficacité de la pommade est prouvée à la fin de cette étude (fin 2018), les résultats seront à confirmer avec un essai à plus grande échelle (phase III).

Par ailleurs, d'autres recherches sont en cours avec une administration per os, et permettront de confirmer l'intérêt de cette molécule dans cette pathologie.

1. Albiñana V, Sanz-Rodríguez F, Recio-Poveda L, Bernabéu C, Botella LM. Immunosuppressor FK506 increases endoglin and activin receptor-like kinase 1 expression and modulates transforming growth factor- $\beta$ 1 signaling in endothelial cells. *Mol Pharmacol.* 2011; 79(5):833-43.

# PROJETS DE RECHERCHE FINANCES | EN COURS

	<b>Titre</b>	<b>Investigateur/ Coordonnateur</b>	<b>Statut/ N° ClinicalTrials ou financement</b>
<b>SYNDROME DE MARFAN &amp; MALADIES APPARENTES</b>	Facteurs modificateurs de l'expression de la fibrilline-1 dans le syndrome de Marfan	Pr Guillaume Jondeau Pr Catherine Boileau	Recherche fondamentale ANR-14-CE15-0012
	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 formes apparentées	Dr Laurence Bal-Theoleyre	En cours/Recrutement NCT02018835
	Atteinte neuromusculaire dans le syndrome de Marfan pédiatrique.	Dr Mélodie Aubart	Appel à projets Asso MARFAN 2017
	Evaluation et suivi standardisé de l'atteinte de l'appareil locomoteur et de la douleur dans le Syndrome de Marfan et syndromes apparentés.	Pr Sylvie Odent	Appel à projets Asso MARFAN 2017
	MarfanPower : Réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire à l'effort des enfants et jeunes adultes présentant un syndrome de Marfan : une étude interventionnelle, prospective, monocentrique.	Dr Thomas Edouard	Appel à projets Asso MARFAN 2017
<b>MALADIE DE RENDU-OSLER</b>	Recherche des gènes modificateurs de l'atteinte hépatique dans la maladie de Rendu-Osler	Dr Sophie Giraud	Recherche fondamentale PHRC I 2009
	Efficacité du Timolol en administration nasale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de RO. Essai randomisé en double aveugle contre placebo : PHRC TEMPO	Dr Sophie Dupuis-Girod	Inclusions terminées en juin 2017 NCT02484716
	Elaboration d'une échelle de qualité de vie dans la maladie de Rendu-Osler	Sylvie Fourdrinoy	En cours Appels à projets AMRO 2017
	Recherche d'une nouvelle Thérapie pour la maladie de Rendu-Osler ciblant la voie de signalisation BMP9/ALK1/ENG : Etude RETRO	Sabine Bailly	Recherche fondamentale Appel à projets AMRO 2017
	Efficacité et tolérance du Tacrolimus en pommade nasale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler : PHRC TACRO	Dr Sophie Dupuis-Girod	En cours/Recrutement Appels à projets AMRO 2017
<b>MALADIES VASCULAIRES RARES</b>	Souris Col3A1 KI : un modèle d'étude du SED vasculaire	Pr Xavier Jeunemaître	Recherche fondamentale ANR-14-CE15-0012 Appel à projets AFSED 2013
	Atteinte vasculaire périphérique dans le syndrome de Turner : PHRC AVAST	Dr Sébastien Gaertner	En cours/Recrutement NCT02250456
	Impact psychosocial du SED vasculaire : Etude REPERE	Dr Juliette Albuissou	En cours Appel à projets AFSED 2015
	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	En cours RaDiCo

8 octobre  
2017

## Prix de l'innovation sociale, Fondation Groupama

Le [Prix de l'Innovation sociale](#) soutient des initiatives innovantes permettant de changer la donne pour les personnes atteintes de maladies rares et leurs familles. Doté de **20 000 euros**, ce prix s'adresse non seulement aux associations, mais aussi aux entreprises, aux start-ups et aux équipes de recherche, dès lors qu'elles entrent en phase de développement « industriel » de leur projet.

**Vous trouverez le lien pour accéder au cahier des charges sur le site de la Fondation de France [ici](#).**

15 octobre  
2017

## Appel à projets « Douleur », Fondation APICIL

L'AAP "Douleur" de la Fondation APICIL vise à participer à la progression des connaissances et/ou à l'amélioration de la prise en charge de la douleur. Cet appel est continu; le conseil scientifique d'expertise se réunit 4 fois par an. **Les échéances pour l'envoi des dossiers sont fixées au 15 octobre de chaque année.** Plus d'informations [ici](#).

Retrouvez plus d'informations sur les appels à projets nationaux [ici](#) et européens sur le site de VASCERN [ici](#)