

C'est avec un grand plaisir que l'équipe projet de la filière de santé maladies rares FAVA-Multi vous présente son 12ème bulletin recherche.

Dans ce bulletin, nous vous présentons **EPICURE**, une **étude de recherche clinique qui vise à tester l'efficacité d'un traitement par Nintedanib par voie orale pour les patients atteints de la Maladie de Rendu-Osler souffrant d'épistaxis invalidantes**. Le projet est porté par le Centre de Référence pour la Maladie de Rendu-Osler à Lyon.

Bonne lecture !



La maladie de Rendu-Osler est une maladie qui touche les vaisseaux. L'expression la plus courante de la maladie est l'apparition de saignements de nez, ou épistaxis, spontanés et répétés. Ces épistaxis peuvent être graves, elles sont souvent la cause d'une anémie chronique et peuvent nécessiter une prise en charge permanente avec notamment des hospitalisations fréquentes pour une supplémentation en fer et des transfusions sanguines. L'impact de ces saignements de nez est majeur sur la vie sociale des patients et leur qualité de vie.

FOCUS |

L'étude est coordonnée par le Dr. Sophie DUPUIS-GIROD responsable du Centre de Référence pour la Maladie de Rendu-Osler à Lyon. Les Hospices Civils de Lyon assurent la promotion de cette étude. Ce projet a été retenu auprès du Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) qui a accepté de le financer. Par ailleurs, les laboratoires Boehringer Ingelheim, producteurs du médicament, le soutiennent et participent en fournissant les traitements expérimentaux.

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité sur la durée des épistaxis d'un traitement nintedanib (300 mg par jour en deux prises) administré *per os* (par voie orale) pendant 12 semaines à des patients atteints de la maladie de Rendu-Osler.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer

1. la tolérance du nintedanib chez les patients Rendu-Osler,
2. l'efficacité du nintedanib sur les épistaxis (durée, fréquence et sévérité),
3. l'efficacité du nintedanib sur l'évolution des autres paramètres cliniques (qualité de vie, nombre de transfusions de globules rouges, nombre de perfusion de fer),
4. l'efficacité du nintedanib sur l'évolution des paramètres biologiques: anémie (hémoglobinémie et ferritinémie).

La méthodologie : cette étude est interventionnelle, multicentrique, randomisée contre placebo (ratio 1:1) en double aveugle.

En quelques chiffres :

- **60 patients**
 - **10 centres en France** : Lyon, Ambroise-Paré, Angers, Clermont-Ferrand, Lille, Marseille, Montpellier, Paris Tenon, Poitiers, Rennes.
 - **30 mois** : durée totale de l'étude (2020 – 2022)
-



Comment est né le projet de votre étude ?

Selon les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie de Rendu-Osler, les traitements anti-angiogéniques semblent être des médicaments très prometteurs. Des études antérieures ont montré que le traitement anti-VEGF (Bevacizumab) administré par voie intraveineuse était efficace sur les épistaxis et réduisait considérablement les saignements de nez. Cependant, son utilisation est actuellement limitée aux formes graves de la maladie en raison de la voie d'administration, du prix et de l'absence d'autorisation de mise sur le marché.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase sont des molécules anti-angiogéniques administrées par voie orale qui pourraient donc pallier les difficultés rencontrées avec le bevacizumab.

Le nintedanib, inhibiteur de la tyrosine kinase, cible les récepteurs du facteur de croissance impliqués dans l'angio-génèse. Plus important encore, il inhibe le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR), le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) et le récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR).

Par conséquent, nous émettons l'hypothèse que le nintedanib agit par inhibition indirecte du récepteur du VEGF et devrait permettre une réduction des épistaxis chez les patients atteints de la maladie de Rendu-Osler.

Le nintedanib a été utilisé chez un patient atteint de la maladie de Rendu-Osler après le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique (rapport de cas publié en 2017, Kovacs et al). Son score de sévérité des épistaxis a considérablement diminué, passant d'un score modéré de 5,5 à une valeur faible de 0,5.

Le pazopanib, un autre inhibiteur de la tyrosine kinase, a été testé à une dose de 50 mg / jour par Faughnan et al. et a montré des résultats prometteurs dans le traitement des saignements liés à la maladie de Rendu-Osler (NCT02204371).

Ces résultats nous incitent donc à mener une étude clinique pour évaluer l'efficacité du nintedanib dans le traitement des épistaxis chez les patients atteints de la maladie de Rendu-Osler.

Qui peut participer à l'étude ?

Les patients majeurs atteints de la maladie de Rendu-Osler et présentant des épistaxis modérées à sévères (score de sévérité des épistaxis > 4) peuvent participer à l'étude.

Quel est le calendrier ?

Le projet a reçu un avis favorable du Comité d'éthique (CPP) et l'autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). L'étude a été mise en place dans le centre coordinateur à Lyon en décembre 2019. Notre objectif est d'inclure les premiers patients dans le centre coordinateur à Lyon en janvier 2020. Les autres centres seront ensuite ouverts au fur et à mesure à partir du premier trimestre 2020. Les inclusions seront donc réparties sur deux années : 2020 et 2021 et la fin d'étude est prévue en juillet 2022.

Et après, quelles sont vos perspectives ?

Identifier des traitements non chirurgicaux pour améliorer les épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler. Un traitement oral par nintedanib, s'il est bien toléré, pourrait être une option thérapeutique intéressante.

	Titre	Investigateur/ Coordonnateur	Statut/ N° ClinicalTrials ou financement
SYNDROME DE MARFAN & MALADIES APPARENTES	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 MARFANS 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 MARFANS 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 MARFANS 2017
	Recherche des bases moléculaires des syndromes marfanoides avec déficience intellectuelle	Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE	Financement par le conseil régional de Bourgogne
	Signes ophtalmologiques de la maladie de Marfan : Apport de l'OCT (Optical Coherence Tomography)	Dr Sophie Dupuis-Girod	Appel à projets Asso MARFANS 2017
	DADI : Dissection of Descending Aorta : Imaging	Pr Guillaume Jondeau	Recrutement terminé, suivi en cours / NCT01648881 CRC 2011
MALADIE DE RENDU-OSLER	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, AAP AMRO 2017, Phase qualitative publiée : 2020 Qual Life Res
	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. Etude multicentrique, randomisée en double insu contre placebo : TACRO	Dr Sophie Dupuis-Girod	Inclusions en cours NCT03152019 Appels à projets AMRO 2017
	Efficacité et tolérance du Bévécizumab pour le traitement des hémorragies sévères chez les patients porteurs de la maladie Rendu-Osler. Etude nationale, randomisée, multicentrique de phase III. PHRC N BABH	Dr Sophie Dupuis-Girod	En cours. Inclusions terminées NCT 03227263
	Evaluation des complications obstétricales et néonatales dans la maladie de Rendu-Osler – Etude CONCERTO	Dr Sophie Dupuis-Girod	Terminée, en cours de publication, NCT03691142

(suite)	<p>Efficacité du Nintedanib par voie orale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler. Etude multicentrique, randomisée, en double insu versus placebo. PHRCN 2018 - EPICURE</p>	<p>Dr Sophie Dupuis-Girod</p>	<p>Etude en cours NCT03954782</p>
	<p>Etude prospective de la population lymphocytaire T angiogénique chez les sujets atteints de la maladie de Rendu-Osler.</p>	<p>Alexandre Ghuilhem</p>	<p>En cours NCT03572556 AAP AMRO 2017 + AAP CHU Dijon</p>
	<p>Etude EPERO : Efficacité du Propranolol par voie orale pour le traitement des épistaxis dans la MRO</p>	<p>Anne Contis</p>	<p>En cours AOI CHU Bordeaux + Appel à projets AMRO 2017</p>
MALADIES VASCULAIRES RARES	<p>Souris Col3A1 KI : un modèle d'étude du SED vasculaire</p>	<p>Pr Xavier Jeunemaître</p>	<p>En cours/Recherche fondamentale ANR-14-CE15-0012 Appel à projets AFSED 2013</p>
	<p>Atteinte vasculaire périphérique dans le syndrome de Turner : PHRC AVAST</p>	<p>Dr Sébastien Gaertner</p>	<p>En cours/Recrutement NCT02250456</p>
	<p>Etude REPERE : Retentissement Professionnel, Psychologique, et de l'ERrance diagnostique dans le Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire</p>	<p>Dr Juliette Albuison</p>	<p>Recrutement terminé Appel à projets AFSED 2015</p>
	<p>Intérêt de l'ajout d'un sartan dans le SED vasculaire : PHRC ARCADE</p>	<p>Pr Xavier Jeunemaître</p>	<p>Recrutement terminé NCT02597361</p>
	<p>Cohorte nationale sur le SED vasculaire : RADICO SEDVasc</p>	<p>Pr Xavier Jeunemaître</p>	<p>En cours RaDiCo</p>
	<p>Etude génétique de la Dysplasie fibromusculaire (FMD)</p>	<p>Pr Xavier Jeunemaître</p>	<p>En cours/ ANR jeune chercheur / ERC, starting grant</p>
	<p>Identification de nouveaux gènes et axes thérapeutiques dans 2 maladies artérielles rares</p>	<p>Pr Xavier Jeunemaître</p>	<p>Appel à projet annuel "Equipe FRM"</p>
ANOMALIES VASCULAIRES NEUROLOGIQUES ET CRANIOFACIALES	<p>Intérêt des nouvelles séquences IRM dans le suivi des MAV traitées par voie endovasculaire (MAV-IRM)</p>	<p>Dr Raphaël Blanc</p>	<p>Fondation A. de Rothschild NCT02896881</p>
	<p>Suivi à long terme des MAV traitées par voie endovasculaire (MAV endovasc)</p>	<p>Dr Raphaël Blanc</p>	<p>Fondation A. de Rothschild NCT02879071</p>
	<p>Etude sur le traitement des malformations artérioveineuses cérébrales (TOBAS)</p>	<p>Pr Jean Raymond</p>	<p>CHU de Montréal NCT02098252</p>
	<p>Evaluation de l'ONYX dans le traitement endovasculaire des MAV cérébrales</p>	<p>Promotion industrielle</p>	<p>NCT02180958</p>
	<p>Evaluation du PHIL dans le traitement endovasculaire des MAV cérébrales</p>	<p>Promotion industrielle</p>	<p>NCT03341039</p>
	<p>Evaluation de l'agent embolique SQUID pour le traitement endovasculaire des MAV cérébrales</p>	<p>Promotion industrielle</p>	<p>NCT03413852</p>
	<p>Biologie des Malformations Artério-Veineuses cérébrales : Étude du lien entre des biomarqueurs sanguins et le pronostic hémorragique des MAV cérébrales (BIOMAV)</p>	<p>Dr Jean-Philippe Desilles</p>	<p>Fondation A. de Rothschild NCT03676868</p>
	<p>Histoire naturelle, classification et devenir des malformations artérioveineuses de la moëlle et de ses enveloppes, de l'enfant à l'adulte</p>	<p>Dr Georges Rodesch</p>	<p>Hôpital FOCH</p>
	<p>Malformations vasculaires intracrâniennes dures pédiatriques. Types lésionnels, histoire naturelle et prise en charge adaptée</p>	<p>Dr Georges Rodesch</p>	<p>Hôpital FOCH, Fondation Rothschild</p>

APPELS A PROJETS | ECHEANCES

10
Février

Le programme « Espoirs de la recherche 2020 » pour les aides individuelles est lancé par la Fondation pour la Recherche Médicale (FMR). Pour plus d'informations, [cliquez ici](#).

12
Février

Dans le cadre du programme européen conjoint sur les Maladies Rares (European Joint Programme on Rare Diseases), l'Agence Nationale de la Recherche lance, en collaboration avec 23 pays, le 2ème appel à projets sur « La recherche préclinique afin de développer des traitements efficaces pour lutter contre les maladies rares ». Pour plus d'informations, [cliquez ici](#).

15
Mars

Dans le but de soutenir la recherche médicale, l'Association Robert Debré pour la Recherche Médicale attribue deux Grands Prix. Ces prix sont destinés à honorer les travaux de recherche d'équipes engagées dans la recherche biologique et médicale et à faciliter la poursuite et le développement de leurs projets. Pour plus d'informations, [cliquez ici](#).

25
Mars

L'Agence Nationale de la Recherche (ANR) lance l'appel à projets générique 2020 (AAPG 2020) qui s'adresse à toutes les communautés scientifiques et à tous les acteurs publics ou privés impliqués dans la recherche française. Pour plus d'informations, [cliquez ici](#).