

Titre complet	Essai Bayésien de phase I/II évaluant l'efficacité et la tolérance du danazol chez les patients ayant une atteinte hématologique ou pulmonaire sévère liée à une téloméropathie
Acronyme	<b>ANDROTELO</b>
Investigateur coordonnateur	Dr Flore Sicre de Fontbrune, Hématologie greffe, Hôpital Saint-Louis, Paris
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	<p>Les mutations constitutionnelles des gènes impliqués dans la réparation et la maintenance des télomères sont responsables des « téloméropathies » (« Dyskératose Congénitale »). L'attrition des télomères favorise la senescence cellulaire et l'instabilité génétique. La pénétrance et la sévérité des atteintes d'organes (pulmonaires, hématologiques, hépatiques, et neurologiques) est variable, dépendant du gène impliqué, de la génération concernée (phénomène d'anticipation) et aussi de facteurs environnementaux.</p> <p>En cas d'insuffisance médullaire, le seul traitement hématologique curatif est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, souvent limitée par une atteinte pulmonaire et/ou hépatique ou l'absence de donneur HLA compatible. Le phénotype pulmonaire est le plus souvent celui d'une fibrose pulmonaire idiopathique. Dans les formes sévères, une transplantation pulmonaire est proposée en l'absence de contre-indication. Les traitements anti-fibrosants évalués sont peu efficaces ou non évalués. La décroissance observée de la capacité vitale de ces patients est de 300 ml/an, anormalement élevée par rapport aux formes idiopathiques. L'évolution sans greffe est dans les deux situations rapidement défavorable ; le pronostic post greffe pulmonaire ou de moelle est aussi moins bon que celui de greffes similaires hors téloméropathie. Le danazol est utilisé depuis plus de 4 décennies dans les insuffisances médullaires acquises et constitutionnelles en l'absence d'alternative thérapeutique. Dans les téloméropathies, des données rétrospectives sur de petites cohortes font état d'un taux de réponse hématologique de l'ordre de 60 à 70%. Une étude prospective aux Etats Unis a montré récemment une réponse hématologique à 1 an dans 78% des cas (10 des 12 patients évaluables) avec stabilisation de la capacité vitale. Les données rétrospectives (non publiées) sur les patients traités en France sont en faveur d'effets indésirables et d'interruptions de traitement beaucoup plus fréquents et d'une efficacité moindre.</p>
Objectif et critère d'évaluation principal	<p><i>Objectif</i> : Evaluer le bénéfice à 12 mois du danazol sur la réponse clinique.</p> <p><i>Critère d'évaluation</i> :</p> <p><u>Pour les patients présentant une insuffisance médullaire,</u> la réponse hématologique à 12 mois en fonction de la ou des lignées atteintes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• augmentation de 1,5 point de l'hémoglobine (g/dL) sans transfusion depuis 2 mois</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• et/ou augmentation de 20 G/L du compte plaquettaire sans transfusion depuis 2 mois</li> <li>• et/ou augmentation de 0,5 G/L du compte de polynucléaires neutrophiles.</li> </ul> <p><u>Pour les patients présentant une fibrose pulmonaire</u>, une diminution de moins de 5% de la capacité vitale forcée à 12 mois</p>
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	<p><i>Objectifs</i> Evaluer :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la tolérance hépatique et extra hépatique du danazol dans cette indication,</li> <li>• la corrélation entre la réponse clinique et l'évolution de la longueur des télomères,</li> <li>• l'apparition d'anomalies cytologiques et cytogénétiques médullaires sous traitement,</li> <li>• l'apparition d'anomalies parenchymateuses pulmonaires sous traitement,</li> <li>• la qualité de vie des patients,</li> <li>• la survie des patients.</li> </ul> <p><i>Critères d'évaluation</i> <u>Pour tous les patients :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tolérance hépatique (biologique à 1, 2, 3, 6, 9 et 12 mois, imagerie par échographie à 6 mois et IRM à 12 mois),</li> <li>• Tolérance systémique : endocrinologique (virilisation, poids, glycémie, LDL, HDL cholestérol et triglycérides) à 3, 6, 9, 12 mois, osseuse (événements osseux et modification de l'ostéodensitométrie) à 12 mois, musculaire (crampes et enzymes musculaires) à 3, 6, 9 et 12 mois, augmentation des PSA à 3, 6 et 12 mois pour les hommes,</li> <li>• Evolution des anomalies parenchymateuses pulmonaires au scanner à 6 et 12 mois,</li> <li>• Evolution de la longueur des télomères par Flow Fish à 12 mois,</li> <li>• Apparition d'anomalies cytologiques et cytogénétiques à 12 mois (myélogramme avec caryotype à M12),</li> <li>• Qualité de vie (EORTC QLQ-C30, v3.0) à 3, 6 et 12 mois,</li> <li>• Survie à 3, 6, 9 et 12 mois.</li> </ul> <p><u>Pour les patients ayant une insuffisance médullaire</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse hématologique à 3, 6 et 9 mois,</li> <li>• Réponse hématologique complète à 3, 6, 9 et 12 mois (Hb &gt; 10 g/dL, PNN &gt; 1 G/L et plaquettes &gt; 100 G/L) sans transfusion depuis 2 mois,</li> <li>• Indépendance transfusionnelle à 3, 6, 9 et 12 mois,</li> <li>• Evolution de la capacité vitale forcée et de la DLCO à 6 et 12 mois,</li> <li>• Evolution des anomalies parenchymateuses pulmonaires au scanner à 12 mois.</li> </ul> <p><u>Pour les patients ayant une fibrose pulmonaire :</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variation de l'hémogramme sous traitement à 3, 6 et 12 mois,</li> <li>• Evolution de la capacité vitale forcée à 3, 6, 9 mois,</li> <li>• Evolution de la DLCO à 3, 6, 9 et 12 mois,</li> <li>• Evolution des anomalies parenchymateuses pulmonaires au scanner à 6 et 12 mois.</li> </ul>
Schéma expérimental	Essai thérapeutique de phase 1/2 non contrôlé, en ouvert, bayésien, et stratifié sur la pathologie
Population concernée	Patients âgés de plus de 15 ans présentant des atteintes hématologiques ou pulmonaires de téloméropathies.
Critères d'inclusion	<p>Patient(e)s:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ayant une téloméropathie définie par l'existence d'une mutation délétère constitutionnelle d'un gène impliqué dans la maintenance des télomères (TERT, TERC, DKC1, TINF2, RTEL1, PARN, ACD, NHP2, NOP10, NAF1, WRAP53, CTC1, ERCC6L2, USB1, POT1, DNAJC21 ou d'un gène nouvellement identifié comme responsable d'une téloméropathie),</li> <li>- âgés de 15 ans ou plus,</li> <li>- ayant une atteinte hématologique sévère (plaquettes &lt; 20 G/L ou PNN &lt; 0,5 G/L et/ou hémoglobine &lt; 8 g/dL et/ou avoir besoin de transfusions) et/ou une fibrose pulmonaire avec une atteinte parenchymateuse supérieure à 10% au scanner.</li> <li>- étant en mesure de donner son consentement éclairé pour les patients de 18 ans et plus,</li> <li>- étant en mesure de donner son consentement et avoir le consentement du ou des titulaire(s) de l'autorité parentale pour les enfants de plus de 15 ans,</li> <li>- Contraception efficace pour les femmes en âge de procréer pendant toute la recherche</li> <li>- étant bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.</li> </ul>
Critères de non inclusion	<p>Patient(e)s :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ayant une infection par le VIH ou infection active par l'hépatite B ou l'hépatite C,</li> <li>- ayant une atteinte hépatique sévère : transaminases ASAT et/ou ALAT &gt; 5N, ou une bilirubinémie conjuguée &gt; 30 µmol/L, un TP &lt;50% (sauf carence en vitamine K),</li> <li>- ayant une pathologie tumorale active ou traitée depuis moins de 5 ans à l'exception d'un carcinome basocellulaire ou d'un carcinome in situ du col utérin,</li> <li>- ayant un antécédent de greffe d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques ou ayant une indication de greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de greffe d'organe dans les 6 mois suivant l'inclusion,</li> <li>- ayant une contre-indication absolue au traitement par danazol : thrombose évolutive ou antécédent de maladie thrombo-embolique, porphyrie, insuffisance rénale ou cardiaque sévère (stade III ou IV de la NYHA), tumeur androgéno-dépendante, nodules mammaires non caractérisés, hémorragie génitale pathologique d'étiologie indéterminée,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ayant déjà reçu du danazol pour le traitement de la téloméropathie,</li> <li>- ayant reçu un autre androgène dans un délai de moins de 6 mois,</li> <li>- recevant à l'inclusion un autre traitement expérimental,</li> <li>- recevant à l'inclusion un autre traitement hormonal,</li> <li>- recevant à l'inclusion les traitements suivants : Simvastatine, analogue de la thrombopoïétine (eltrombopag, romiplostine, ou autre), ciclosporine, sérum anti-lymphocytaire et autre traitement immunosuppresseur, GCSF, érythropoïétine, pirfenidone (à l'exception des patients recevant ce traitement à une dose stable depuis plus de 3 mois et pendant la durée du traitement), nintedanib (à l'exception des patients recevant ce traitement à une dose stable depuis plus de 3 mois et pendant la durée du traitement), autre inhibiteur de tyrosine kinase, corticothérapie, (autorisée si prescrite depuis plus de 3 mois à dose stable ou décroissante),</li> <li>- ayant un projet de grossesse et ne pas s'engager à avoir une contraception efficace pendant la prise du traitement,</li> <li>- allaitante,</li> <li>- sous tutelle ou curatelle.</li> </ul>
Traitement(s) à l'essai	DANAZOL 200 mg sous forme de gélules 800 mg/j par voie orale, en 2 prises Durée du traitement : 12 mois
Autres actes ajoutés par la recherche	Bilan pour l'évaluation thérapeutique, test de grossesse pour les femmes en âge de procréer à chaque visite et pour la tolérance du traitement s'ajoutant aux soins courants : une IRM et une échographie hépatique et splénique, une ostéodensitométrie, deux évaluations de la longueur des télomères (15 ml x2 de sang), un scanner thoracique et un EFR pour les patients avec atteinte hématologique), un myélogramme avec étude cytogénétique (frottis + 1 ml de moelle) pour les patients avec atteinte pulmonaire, trois dosages de l'alpha foeto-protéine (5ml de sang), et trois dosage des PSA (5ml de sang) pour les individus de sexe masculin, un bilan lipidique (5ml de sang) et un bilan hépatique (5 ml de sang).
Risques ajoutés par la recherche	Complications hépatiques cytolytiques ou cholestatiques, croissance de tumeurs androgéno-dépendantes.
Déroulement pratique	Après vérification des critères d'éligibilité et obtention du consentement éclairé du patient, le patient sera inclus avec des visites d'évaluations cliniques, biologiques +/- radiologiques à 1, 2, 3, 6, 9 et 12 mois. Le traitement à l'étude est prescrit tous les 3 mois jusqu'à 12 mois.
Nombre de sujets sélectionnés	40 patients
Nombre de centres	18 centres en France
Durée de la recherche	Durée d'inclusion : 24 mois Durée de participation : 12 mois Durée totale : 36 mois

Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois	0,1 patient /centre/mois
Analyse statistique	Des analyses séquentielles de l'efficacité et de la tolérance de chaque groupe seront réalisées tous les 5 malades de chaque groupe, selon une inférence bayésienne.
Source de financement	PHRC-Interrégional 2017
Comité de Surveillance Indépendant	Oui