

# Le projet Alport

*Le Pr Gross (université de Gottingen, Allemagne) fait le point sur le projet qu'il mène sur le syndrome d'Alport avec le Pr Knebelmann, le Dr Heidet, le Pr Pirson (cliniques Saint Luc Bruxelles) et le Dr Torra (Fundacio Puigvert Barcelona).*

On sait que ce projet de recensement des malades (enfants et adultes) atteints du syndrome d'Alport est soutenu par l'AIRG-France. C'est en ce moment le seul projet qui a répondu à l'appel d'offre que l'AIRG-France a lancé en 2006. Grâce aux familles concernées nous avons pu réunir sur deux ans la somme de 200 000 € nécessaire à ce travail. L'Espagne s'est jointe à nous pour y partici-

per et maintenant nous pensons que la Belgique fera de même car les difficultés rencontrées par l'équipe du Dr Heidet pour démarrer l'étude en France ont été levées. En effet les autorisations ont enfin été obtenues tant de l'administration que de la CNIL. Un technicien a été embauché pour mener à bien l'étude clinique de recensement pendant le 4<sup>ème</sup> trimestre 2008.

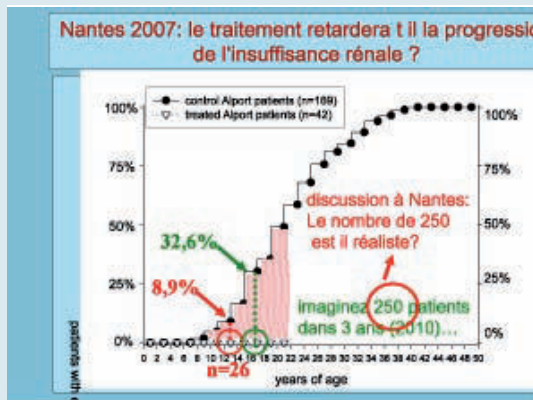
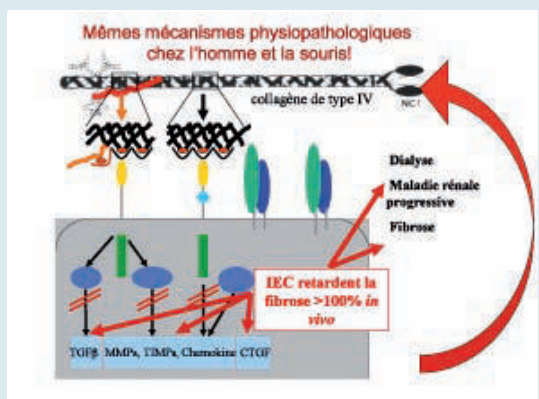
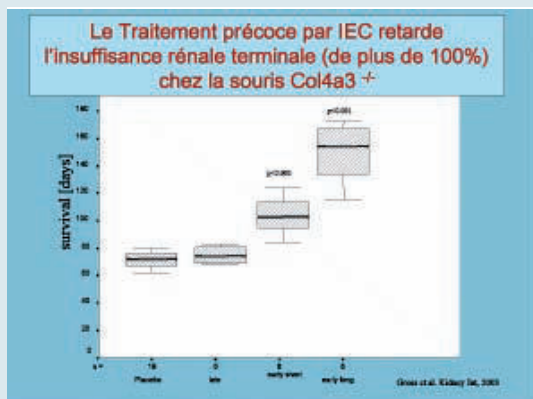
Les frais de ce contrat CDD sont soutenus par le Pr Gross et l'AIRG-France.

Les patients (et/ou les parents des patients) atteints de syndrome d'Alport seront donc sollicités, soit lors des consultations, soit par courrier, afin de donner leur accord écrit pour participer à l'étude (formulaire de consentement à signer) après avoir lu une fiche d'information. **NOUS COMPTONS SUR VOTRE PARTICIPATION ACTIVE.**

Pour bien comprendre ce projet nous reproduisons ici les diapositives du Pr Gross et du Dr Heidet qui se sont exprimés sur ce sujet le dimanche 18 mai. Ces images se comprennent sans l'appui de notes supplémentaires en sachant que IEC veut dire : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion.

## INFORMATION

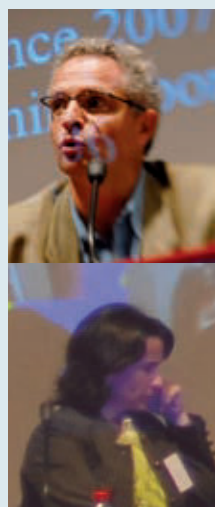
Toute correspondance ou demande d'information est à envoyer au **Dr HEIDET**, Centre de Référence des Maladies Rénales Héritaires de l'Enfant et de l'Adulte (MARHEA) Service de Néphrologie Pédiatrique, Clinique Maurice Lamy, Inserm U574 Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres 75743 Paris Cedex 15, Tel : 33 1 44 49 43 82, Fax: 33 1 44 49 44 60



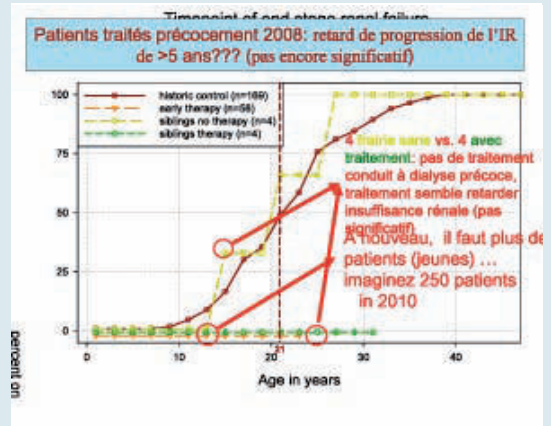
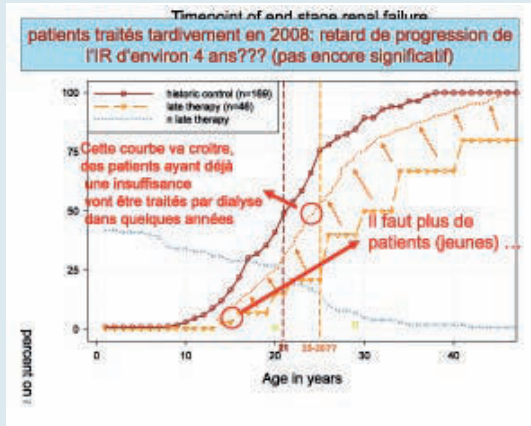
**Nantes 2007: Que sera la thérapie? (2008 en rouge)**

- Contrôles „historiques“. Patients sans IECs avant 1995  
actuellement: 167 patients +12  
plus Paris Etude ECASCA Marie-Claire Gubler
- Contrôles actuels. Patients qui refusent le traitement.  
actuel: 0 patient. +4
- intervention précoce. Patients Avec fonction rénale normale et hématurie isolée et/ou protéinurie <0,5 g/jour.  
actuel: 46 patients +18  
plus -20 des services de néphrologie pédiatrique Allemands (début 12/2007)!!!  
plus -10-15 patients Espagnols (début 3/2008) plus AIRG-patients!!!
- intervention tardive. Patients avec insuffisance rénale et/ou protéinurie >0,5 g/jour.  
actuel: 19 patients. +28  
plus -20 des services de néphrologie pédiatrique Allemands (début 12/2007)!!!  
plus -20-25 patients Espagnols (début 3/2008) plus AIRG-patients!!!

**totale 2007: 65 patients, totale 2008: 115 plus 30-40 Espagne plus 50 France**



Pr. Knebelmann  
Dr. Torra



**Objectif pour 2009 (estimations!)**

Nombre de patients >200 (130 Allemagne, 30 Espagne, 40 France/Belgique)

patient ~250 fin 2009 (150 Allemagne, 40 Espagne, France/Belgique)

Sous groupes possibles évaluation:

- femmes conductrices
- antagonistes AT1 équivalents?
- Statines : effet? Sécurité?
- effet sur la surdité?
- début optimal du traitement (hématurie?microalbuminurie?)

Objectif fin 2009: les données deviennent significatives cela dépend du nombre de patients chaque 50 patients va diminuer le temps jusqu'à la significativité d'environ 1 an!

**Problèmes qui restent à résoudre**

Recrutement en Allemagne de n=110 (4/2008) à 150 - possible grâce aux néphrologues pédiatres

Recrutement en Espagne de n=0 (3/2008) à 40 - possible car les données concernant les patients déjà trouvées grâce à Roser Torra

Recrutement en France Belgique de n=2 (8/2007) à 60 - décevant, mais possible avec l'aide de L. Heidet, B. Knebelmann, D. Chauveau, Y. Pirson et AIRG - nécessité d'obtenir les autorisations légales (fait) - questionnaire rempli avec l'aide d'un ARC -recrutement peut être commencé cet automne -C'est très important pour arriver à un bon résultat à fin 99

**NANTES 2007 ET PARIS 2008: MERCI DE REJOINDRE L'ÉTUDE ALPORT**

Le Dr Heidet et le Pr Knebelmann rappellent ce qu'il faut savoir sur le Syndrome d'Alport et complètent par le diapos suivantes les informations du Pr Gross.

Projet syndrome d'Alport

Vers une base de donnée Européenne

Etat des lieux concernant les pratiques thérapeutiques (« néphroprotection »)

Journées de l'AIRG, 17&18 Mai 2008, Paris

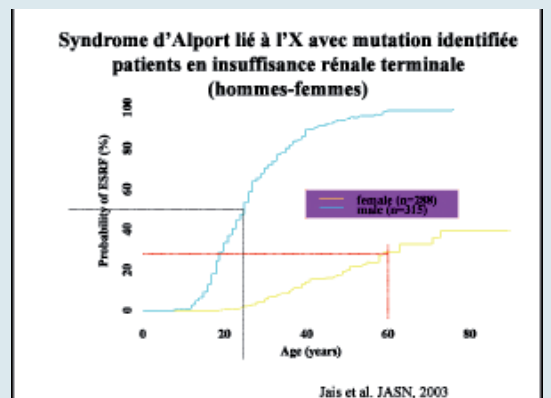
Laurence Heidet  
Centre de Référence des Maladies Rénales Hérititaires de l'Enfant et de l'Adulte, Paris

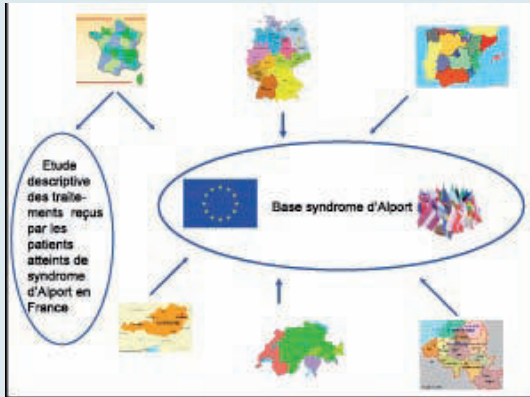
**Syndrome d'Alport : les « grands pas »**

- Identification de la maladie : C. Alport 1927
- Caractérisation des anomalies ultrastructurales des membranes basales glomérulaires (plusieurs équipes dont N Hinglais et coll. Lab Invest 1972)
- Anomalies d'antigénicité des membranes basales glomérulaires (Mac Coy et coll. Kidney Int 1982)
- Hétérogénéité génétique (Feingold et coll. Kidney Int, 1985)
- Identification des gènes et des mutations (K.Tryggvason et coll. 1990; Reeders et coll. 1994)

**Les gènes...et puis après ?**

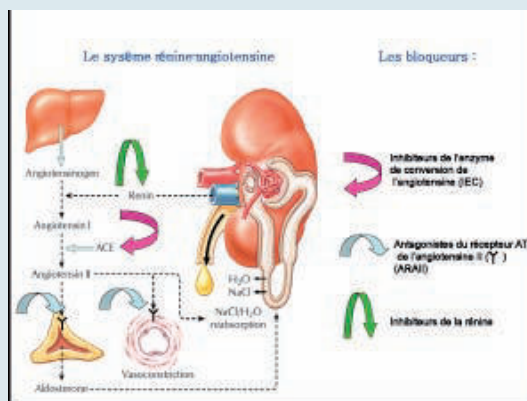
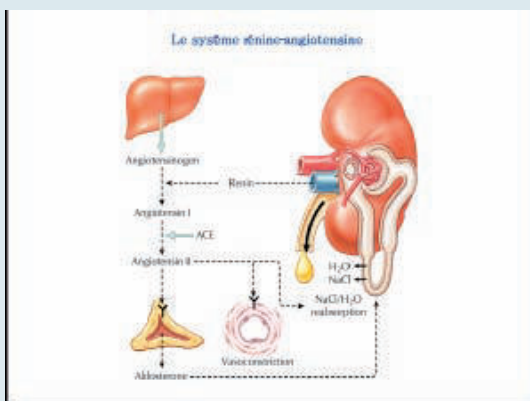
- Compréhension (d'une partie) de la physiopathologie
- Conseil génétique
- Modification des démarches diagnostiques +++ grâce à l'étude de l'expression des chaînes de collagène (peau +/- rein) (MC Gubler et coll. 1995)
- Corrélations génotypes-phénotypes (Etude Européenne ECASCA, MC Gubler et coll. 2000 et 2003), histoire naturelle de la maladie.





### les traitements ????

- Modèles animaux
  - Thérapie génique.....
  - Cellules souches
  - Inhibiteurs des protéases
  - Bloqueurs des récepteurs aux cytokines
  - Bloqueurs du système rénine-angiotensine
- Traitement médicamenteux utilisés chez l'homme: pas d'études contrôlées
  - Ciclosporine
  - Bloqueurs du système rénine-angiotensine



### Les bloqueurs du système rénine-angiotensine:

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- Antagonistes du récepteur AT1 à l'angiotensine II
- Inhibiteurs de la rénine

Traitement de l'hypertension artérielle

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Traitement « néphroprotecteur »: utilisés avec succès : diminution de la protéinurie et ralentissement de l'IRC

- dans la néphropathie diabétique
- dans la néphropathie à IgA

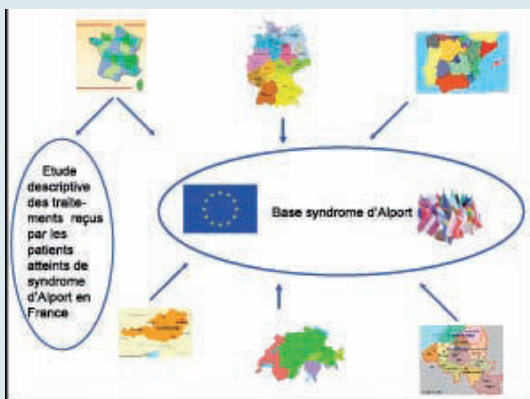
....et dans le syndrome d'Alport ??

- pas d'études contrôlées
- largement prescrits
- aucune recommandation, pas d'harmonisation des pratiques:
  - Inhibiteur de l'enzyme de conversion, ou antagoniste du récepteur à l'angiotensine II, ou les deux
  - Doses variables
  - Indications variables (micro-albuminurie, protéinurie importante)

### Etude syndrome d'Alport en France

Groupe de travail : Pr D. Chauveau, Pr G. Deschênes, Dr L. Heidet, Pr B. Knebelmann, Dr A. Liutkus

- Faire d'une pierre deux coups
  - ↳ Une base de donnée Européenne
    - Maladie rare : essais et études cliniques seront nécessairement multicentriques
    - L'union fait la force
  - ↳ Faire un point
    - Sur les habitudes thérapeutiques en matière de néphroprotection dans le syndrome d'Alport
    - Sur une estimation du nombre de patients



### Etude syndrome d'Alport en France

- Questionnaire qui sera utilisé est plus détaillé que le questionnaire Allemand pour ce qui concerne les traitements et les doses reçues, ainsi que l'évolution de la protéinurie, ce qui ne devrait pas gêner le recueil de données en Allemagne
- Questionnaire diffusé aux néphrologues et néphrologues pédiatres

Il ne manquait plus que.....

- Les autorisations (dossier actuellement au ministère de la recherche, puis CNIL + CPP) (**FAIT à CE JOUR**)
- Un attaché de recherche clinique qui aidera au recueil de donnée sur ~ 30 centres de néphrologie pédiatrique et 30 centres de néphrologie adulte sur le territoire national.

**IL EST RECRUTE** aujourd'hui