

Pr GROSS Rapport final 4 novembre 2010

INITIATIVE EUROPÉENNE VISANT À RETARDER L'INSUFFISANCE RÉNALE DANS LE SYNDROME D'ALPORT: LES THÉRAPIES ACTUELLES ET NOUVELLES DU LABORATOIRE AU CHEVET DU PATIENT

PD Dr. Oliver
Gross, MD,
FASN
University of
Göttingen
Dep. of
Nephrology &
Rheumatology
Robert-
Koch-Str. 40
37075
Göttingen
Germany

Göttingen, 4. Novembre 2010. Démarrage du projet : Janvier 2007. Fin estimée du projet : Décembre 2010. Publication: soumise, en révision depuis 9/2010

Objectifs de l'étude (voir proposition de recherche de 2006, rapport intérimaire 2007-2009):

Objectifs selon le Dr. Gross: *Évaluation des options thérapeutiques actuelles avec médicaments néphro-protecteurs autorisés.* Les travaux antérieurs de notre équipe montrent que les inhibiteurs d'enzyme de conversion (IEC) retardent l'insuffisance rénale aiguë chez la souris par un facteur de plus de 100%. Une étude pilote avec des inhibiteurs a débuté en 2001 chez des patients atteints du syndrome d'Alport en Allemagne, en Suisse

et en Autriche. La présente recherche se propose d'évaluer ces données et d'y inclure des patients de France et d'Espagne grâce à l'appui de l'AIRG-France. Plus élevé est le nombre de patients de toute l'Europe traités avec des inhibiteurs de l'EC, plus tôt les différences entre patients traités et non traités peuvent devenir significatives.

Rapport final des projets 2010 Dr. Gross (Registre Européen Alport)

1) *Évaluation finale des données au printemps 2010, publication soumise auprès du New England Journal of Medicine:*

Pour l'évaluation du critère principal « l'âge d'apparition de la dialyse » à l'aide des estimations de Kaplan-Meier et des tests logrank, les patients ont été classés selon l'état de la fonction rénale et de la protéinurie en début du traitement par inhibiteur de l'EC: un traitement précoce (TotIEC; n = 33); traitement tardif (TardIEC; n = 115); traitement très tardif (TrèstardIEC; n = 26), et ceux sans traitement (SansIEC; n = 109). 283 patients ont été suivis pendant une moyenne de plus de deux décennies. L'utilisation d'un inhibiteur de l'EC est associée à un retard significatif de l'insuffisance

rénale: Sans IEC la dialyse a commencé à un âge médian de 22 ans, TrèstardIEC à 25 (+3 ans), et TardIEC à 40 (+18 ans). Jusqu'à aujourd'hui, aucun patient dans TotIEC n'a avancé jusqu'à l'insuffisance rénale. L'étude conduite sur les frères et sœurs au sein du groupe a confirmé ces résultats: le traitement plus tôt chez les cadets a significativement retardé l'EER de 13 ans, comparativement au traitement tardif ou à pas de traitement chez l'aîné.

En conclusion, ces données suggèrent que l'IEC retarde l'insuffisance rénale dans le syndrome d'Alport en fonction de la précocité du traitement, le plus tôt est donc le mieux. Nos données confirment la nécessité d'un diagnostic précoce et d'une mise en œuvre, précoce elle aussi de la thérapie néphroprotectrice même chez les patients à symptômes non marqués (oligosymptomatiques).

Voir l'annexe du manuscrit soumis à publication.

2) *Résumé de l'analyse des données: aucun effet indésirable grave rapporté. Inhibiteurs de l'EC retardent l'insuffisance rénale; un traitement précoce est plus efficace qu'un traitement tardif. (figure 1)*

Age du début de l'Épuration Extra Rénale (EER) dans différentes modalités de traitement Estimation de Kaplan-Meier. Les malades non traités (courbe rouge) sont membres de la famille

des patients traités (courbes jaune, vert et bleu) et ont le même génotype. L'effet IEC sur le retard de l'insuffisance rénale est dépendant du temps. Les tirets de graduations indiquent des données censurées (écartées).

Age du début de l'Épuration Extra Rénale (EER): Vérification de la supériorité des résultats du traitement précoce dans les fratries.

Estimation de Kaplan-Meier. Effet du début de la thérapie chez 15 paires de frères et sœurs avec mutations et environnement identiques. Le diagnostic classique de l'enfant plus âgé permet un diagnostic plus précoce chez le frère ou la sœur cadette, et autorise un traitement plus tôt. La thérapie précoce retarde l'EER de 13 ans. Les tirets de graduations indiquent des données censurées (écartées). (figure 2).

3) *L'association rénale Européenne (Professeur Wanner) a accepté de nous donner accès à ses registres (données sur la dialyse et la greffe de patients Alport au cours des 40 dernières années)*

Ces données historiques sur les patients non traités vont également renforcer nos données thérapeutiques et permettent - pour la première fois - d'estimer l'espérance de vie et la transplantation en fonction du temps. L'évaluation préliminaire des données met en évidence qu'en Europe - le nombre de nouveaux patients Alport en dialyse a décliné dans les 10 dernières années et l'âge du début de la dialyse a augmenté (effet de la thérapie de

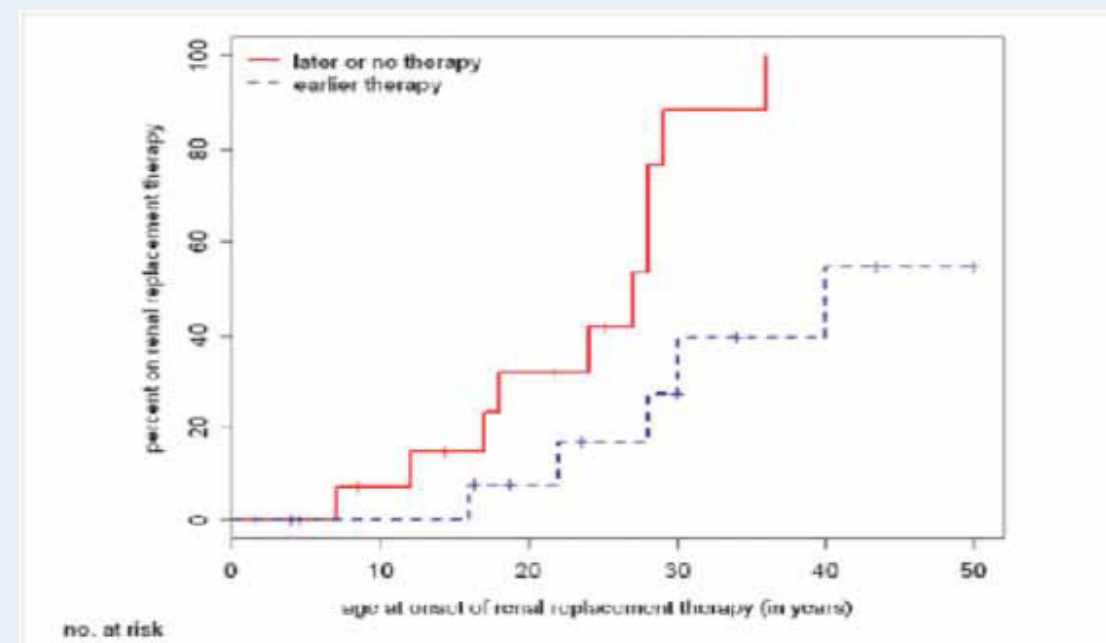


FIGURE 1
Graphe présentant les résultats de l'apparition de l'EER pour les 283 patients selon les modalités de traitements par IEC

[Légende : Rouge= SansIEC ; Orange = TrèstardIEC ; Vert = TardIEC ; Bleu = TotIEC]

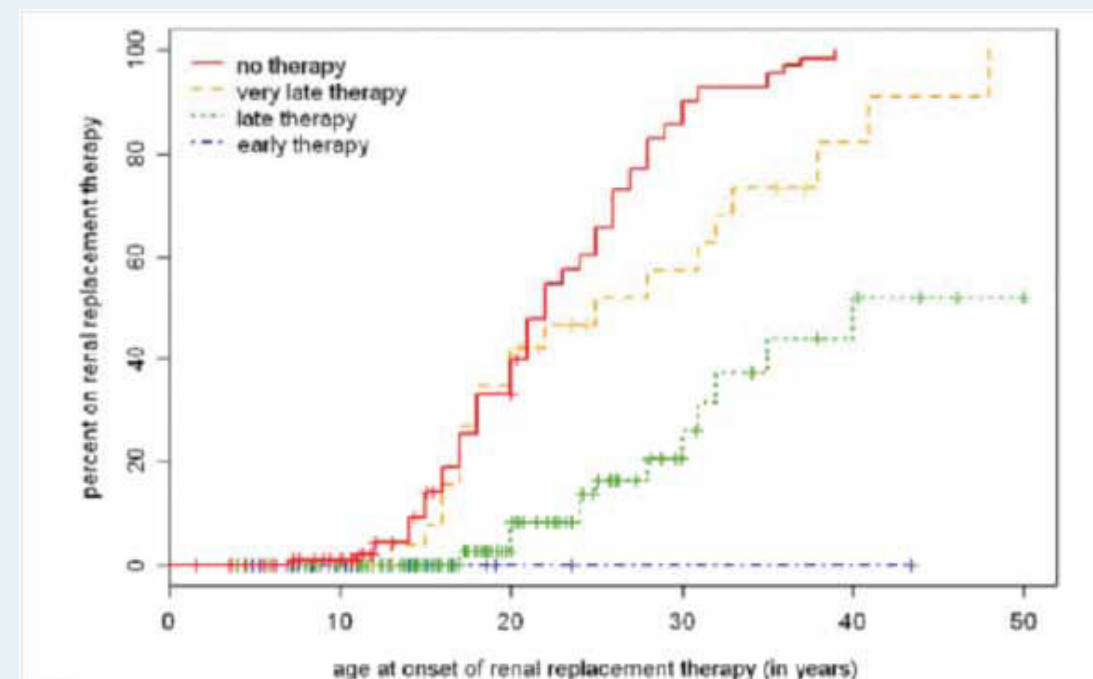


FIGURE 2
Graphe présentant les résultats de l'apparition de l'EER dans le cas des fratries

[Légende : Rouge= SansIEC ou TardIEC ; Bleu = TotIEC]



l'IEC?) (Données préliminaires confidentielles !). Ces données d'évaluation en combinaison avec les données sur les porteurs et les greffés dans notre registre seront publiées en 2011.

4) Autres effets du financement AIRG-France au Registre Européen Alport:

L'American Foundation Alport d'environ 500 membres, va coopérer avec l'AIRG-France et assistera à la réunion annuelle AIRG-France à Paris en Octobre. La demande de subvention auprès du NIH (National Health Institute) pour un essai international aux États-Unis, Canada, Chine, France et Allemagne est actuellement évaluée par le NIH. En marge du Congrès mondial de la Société internationale de néphrologie pédiatrique s'est tenu un symposium international Alport à New York au mois d'août avec 400 à 500 participants du monde entier dont un représentant de l'AIRG-France.

5) Le ministère allemand de l'éducation et de la recherche va financer un essai à l'échelle nationale de 2011 à 2015 pour le traitement précoce par inhibiteur d'EC. Tous les néphrologues pédiatres allemands participeront.

En suivant les normes GCP, l'essai permettra de tester de manière prospective si un traitement précoce et continu des enfants atteints du syndrome d'Alport avec l'inhibiteur de l'EC Ramipril (hors label) s'avère sûr et s'il retarde de manière significative la progression de l'insuffisance rénale et

les comorbidités. Les résultats sécurité vs efficacité visent à obtenir une autorisation d'utilisation en pédiatrie (PUMA, voir EMA «De meilleurs médicaments pour les enfants» 2008) pour le Ramipril dans le traitement des enfants atteints du syndrome d'Alport.

L'essai s'efforcera d'inclure tous les enfants nouvellement diagnostiqués Alport avec hématurie isolée et microalbuminurie. L'essai est ouvert à l'Europe, les enfants d'Autriche, de Suisse et de France peuvent être inclus (par exemple par les centres d'essais à Munich, Cologne ou Heidelberg). Tous les néphrologues allemands, autrichiens et suisses ont accepté de proposer leurs patients nouvellement diagnostiqués à l'essai.

6) Publications par le Dr Gross (avec reconnaissance explicite de l'AIRG-France)

En 2010, le Dr Gross a donné 13 présentations orales sur « Le Syndrome d'Alport » et « le Registre Européen d'Alport » lors de réunions scientifiques au niveau national et international en Allemagne et aux États-Unis.

Ryu M, Kulkarni OP, Radomska E, Miosge N, Gross O, Anders HJ. Bacterial CpG-DNA accelerates Alport glomerulosclerosis by inducing a M1 macrophage phenotype and TNF- α -mediated podocyte loss. *Kidney Int*, in press 2010

Gross O, Girgert R, Rubel D, Temme J, Theissen S, Müller GA. Organoprotective effects of the direct renin inhibitor aliskiren beyond its antihyper-

tensive property in a mouse model for progressive renal fibrosis. *Am J Hypertens*, in press 2010

Gross O, Licht C, Anders HJ, Hoppe B, Beck B, Tönshoff B, Höcker B, Wygoda S, Ehrich JHH, Pape L, Konrad M, Rascher W, Dötsch J, Müller-Wiefel DE, Hoyer P, ..., Knebelmann B, Pirson Y, Grunfeld JP, Niaudet P, Cochat P, Heidet L, Torra R, Friede T, Lange K, Müller GA, Weber M. Early intervention in chronic kidney disease: ACE-inhibition delays renal failure in patients with Alport syndrome in a time dependent manner. *Lancet*, will submitted 2010

Gross O, Kashtan C: Treatment of Alport Syndrome: Beyond Animal Models. *Kidney Int* 76(6):599-603, 2009

Gross O: Alport Syndrom, neue therapeutische Möglichkeiten. 1. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. *MedReport* 33, 4, 2009

Gross O: Alport Syndrom und familiäre benigne Hämaturie: von der Pathogenese zur Therapie. *Nephrologie im Dialog* 10(1), 9-12, 2010

7) Objectifs futurs: étude prospective 2011-2015, NIH-essai, publications à venir

- NIH-financement pour l'essai Alport aux États-Unis, Canada, Chine, Allemagne, France

- Essai prospectif financé par le ministère allemand de l'éducation et de la recherche (les enfants fran-

çais atteints du syndrome d'Alport pourraient être rattachés à Heidelberg ou à Cologne)

- Objectif final: EMA approbation du Ramipril dans Alport

- Suivi des données du registre, dans les années à venir, le registre sera poursuivi pendant plusieurs années encore!

- En coopération avec le registre ERA-EDTA, évaluation et publication des données du registre Alport sur les porteurs et sur l'épidémiologie (nombre de cas en dialyse, incidence, espérance de vie, résultats de la greffe, etc.)

Après la publication finale des données du Registre (a été présenté à la *New England Journal of Medicine*, sera soumis à la revue *The Lancet*)

Deux autres publications seront soumises 2011:

- les données du registre des porteurs

- Les données du registre sur l'épidémiologie (l'espérance de vie, résultats des greffes, etc.). •

