

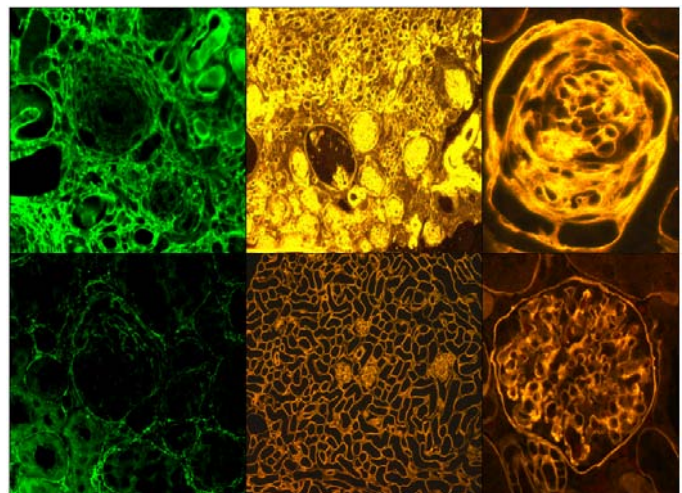
Projet Européen destiné au Syndrome d'Alport: Ralentissement de l'Evolution vers l'Insuffisance Rénale Terminale

Le syndrome d'Alport est une maladie héréditaire qui conduit vers une fibrose croissante du parenchyme rénal, vers une surdité et une atteinte oculaire. Les patients souffrant du syndrome d'Alport atteignent une insuffisance rénale terminale en moyenne vers l'âge de 20 ans. Un traitement par dialyse ou une transplantation doivent alors être initiés. L'évolution du syndrome d'Alport était considéré jusqu'il y a peu comme une fatalité alors qu'une recherche génétique par exemple dans l'enfance permettrait un diagnostic précoce bien avant la déclaration de la maladie. Aucune étude n'a permis jusqu'ici de démontrer l'effet apporté par un médicament sur l'évolution et la gravité de la maladie. Ce manque dans le choix thérapeutique s'explique par l'évolution lente (plusieurs dizaines d'années) de la maladie empêchant entre autres la recherche sur les possibilités thérapeutiques.

Depuis quelques années, une avancée considérable a pu être réalisée dans la recherche sur le syndrome d'Alport grâce aux souris porteuses du syndrome d'Alport. En effet, un traitement pour le syndrome d'Alport a pu être trouvé pour la première fois chez la souris-modèle: L'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine (Ramipril) retarde la fibrose rénale de plus de 100% (figure 1). L'Antagoniste des récepteurs de l'Angiotensine II et l'Inhibiteur de l'Hydroxy 3- Methyl 3 - Glutaryl Coenzyme A réductase (HMG-CoA-réductase) ont également un effet protecteur, mais moindre, sur le rein.

Fig. 1 Traitement néproprotecteur avec l'inhibiteur de l'Enzyme de conversion de l'Angiotensine dans le syndrome d'Alport.

Colorations du tissu conjonctif (jaune) et des cicatrices rénales (vert) plus importantes dans un rein de syndrome d'Alport (au-dessus). Le traitement néproprotecteur ne modifie pas le gène défectueux (en-dessous, à droite), mais empêche ou retarde la fibrose rénale (en-dessous).





But de l'Etude:

Les résultats obtenus lors des essais thérapeutiques sur la souris-modèle démontrent qu'un traitement par Ramipril introduit précocément chez l'humain va retarder la fibrose rénale de plusieurs années voire de plusieurs dizaines d'années. L'évolution du syndrome d'Alport étant lente, les données de cette étude (date du début de la dialyse) ne pourront être disponibles que dans plusieurs années. Ces données doivent être le but premier recherché de cette étude: en effet l'Inhibiteur de l'enzyme de conversion (comme beaucoup d'autres médicaments) n'est pas indiqué chez l'enfant. Seule une démonstration indéniable du ralentissement de l'insuffisance rénale permettra de justifier le traitement par Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine chez l'enfant.

Changement du but de l'étude:

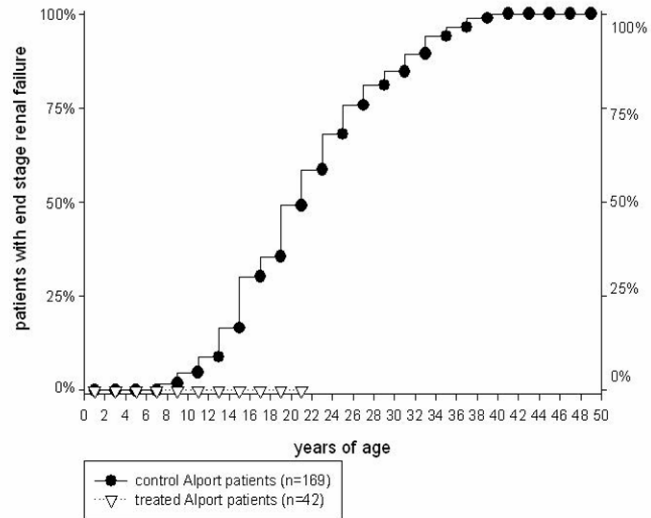
1. **Diagnostic clair chez les patients à traiter** par une biopsie rénale ou un diagnostic moléculaire génétique. Avant tout traitement, le diagnostic de syndrome d'Alport doit être confirmé. Celui-ci est possible par une biopsie rénale ou un examen génétique (www.moldiag.de).
2. **Information du patient ou de la personne responsable, accord signé avant transmission des données du patient.** La participation est libre et peut-être interrompue à tout moment. Une interruption prématurée sera sans conséquence !
3. **Anamnèse complète plus particulièrement l'histoire familiale.** Est -ce-qu'il y a un membre de la famille (ex.: oncle) souffrant du syndrome d'Alport ? Ces informations sont primordiales pour la qualité de l'étude.
4. **Prise en charge des patients âgés de moins de 14 ans par un Pédiatre – Néphrologue**, prise en charge des patients de plus de 14 ans par des spécialistes Néphrologues. A ce propos, existence à Cologne et à Göttingen de consultations spéciales par des Pédiatres- et des Internistes-Néphrologues. Grâce à l'Association d'Entraide Alport (Alport-Selbsthilfegruppe), des informations ou adresses de contact peuvent également être échangées (www.alport-selbsthilfe.de). Les examens sanguins et urinaires se font avant le début du traitement, 2 à 4 semaines après le début du traitement puis tous les 6 mois. Le but de ces examens est de pouvoir détecter assez tôt les éventuels effets secondaires du traitement. Ces examens pourront également être utilisés pour le contrôle de l'évolution des résultats qui seront relevés de façon anonyme.
5. **Traitement médicamenteux:** Le traitement proposé est en général l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine (meilleurs résultats lors des expériences animales et meilleure expérience chez l'homme) à la dose de 0,1 mg/kg de poids corporel de Ramipril, qui est la dose maximale chez les enfants. Un inhibiteur des récepteurs de l'Angiotensine II sera donné s'il y a des effets secondaires avec l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine (ex. : toux irritative). Les Statines pourront être donnés chez les plus grands enfants s'il y a une perturbation lipidique ex. dans le syndrome néphrotique.

Une évaluation intermédiaire de l'Etude sur les patients de l'Allemagne, de l'Autriche et de la Suisse montre actuellement une différence du moment (de l'âge) de l'insuffisance rénale terminale entre les patients avec le syndrome d'Alport traités et non traités (Figure 2).



Fig. 2 Moment de l'insuffisance rénale terminale chez les patients traités (triangle blanc) et chez les non traités (point noir).

Aucun des patients traités n'est dialysé à l'âge de 13 ans, alors que 8,9% de patients non traités du même âge sont en dialyse. Ces résultats ne sont pas significatifs vu le nombre restreint de patients!



Les points 1. à 5. sont actuellement applicables en Allemagne, Suisse et Autriche. Les autres Centres européens (France, Belgique, Pays-bas, Espagne et Italie) devraient se joindre à ce protocole. Si plusieurs patients participent et que les paramètres sont complètement relevés (de façon anonyme) et mis à la disposition de l'Etude, cette dernière sera couronnée de succès. Nous demandons votre aide pour que dans quelques années un premier traitement des enfants ayant un syndrome d'Alport soit enfin possible grâce aux données scientifiques et qu'il soit conseillé.

La participation est libre et peut à tout moment et ce, sans conséquences, être interrompue!

Cette Etude n'est ni soutenue par une industrie quelconque ni intéressée par une firme éventuelle.

Le Dr. O. Gross dirige cette Etude européenne, laquelle est soutenue par la bourse Fritz-Scheler de la Société de Néphrologie, la bourse de l'Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques (AIRG) (bourse de recherche) et l'Association d'Entraide Alport (Soutien par les patients traités).

Si vous avez des questions ou des problèmes, prière de vous renseigner auprès de votre médecin ou:

PD Dr. med. Oliver Gross

Georg-August-Universität
Zentrum Innere Medizin
Abt. Nephrologie und Rheumatologie
Leiter: Prof. Dr. Gerhard A. Müller
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Tel.: 0551-39-2720 ou www.alport.de

0551-39-6331 oliver.gross@uni-koeln.de ou gross.oliver@med.uni-goettingen.de