

PROTOCOLE DE RECHERCHE SUR LE SYNDROME D'ALPORT

(Lettre d'Information pour le site Internet de l'AIRG

(Association pour l'Information et la Recherche sur les Maladies Rénales Génétiques)

Étude de l'histoire naturelle pour observer l'évolution de la maladie, les soins de référence et étudier les biomarqueurs chez des patients atteints du syndrome d'Alport

Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique du syndrome d'Alport.

Les médecins prescrivent couramment des inhibiteurs du système Rénine Angiotensine (SRAi) à leurs patients pour « faire baisser la pression » dans les glomérules diminuer la protéinurie. L'effet SRAi a été étudié grâce à une analyse rétrospective de données européennes, à laquelle la France a activement participé avec le support de l'AIRG. Le résultat de l'analyse de ces données montre que les SRAi semblent ralentir la progression de la maladie (Gross et al, Kidney International, 2013).

Regulus Therapeutics, une firme de Biotechnologie basée à San Diego aux USA, s'est spécialisée dans l'étude des micro ARN (appelés miRNAs ou « miR »). Ce sont des petits fragments d'ARN de découverte assez récente, une des molécules portant l'information génétique dans les cellules, qui régulent une grande quantité d'autres gènes.

L'équipe de Regulus avec des partenaires académiques, a découvert qu'un de ces « micro ARN », le miR-21 est hautement surexprimé dans les reins de modèles de souris (inactivées pour le gène COL4A3) ayant un syndrome d'Alport. Regulus a ensuite développé le RG012, un oligonucléotide simple brin, modifié chimiquement, qui se lie au miR-21 et inhibe sa fonction. RG012 a démontré une inhibition puissante du miR-21 in vitro et in vivo, une diminution du taux de progression de la fibrose rénale, une augmentation de la durée de vie des souris jusqu'à 50%, et un profil pharmacocinétique en faveur de la possibilité d'une dose par semaine (présentation à l'International Workshop on Alport Syndrome en janvier 2014 à Oxford et publication dans Gomez I et al, J Clin Invest, Oct 2014).

Avant de mener un essai thérapeutique chez l'homme avec le miR-21, Regulus met en place une étude « d'observation » permettant de mieux comprendre l'évolution naturelle de la maladie rénale chez les patients souffrant du syndrome d'Alport. Cette étude clinique se concentrera sur l'évolution de la fonction rénale au cours du temps, afin de définir un point de départ avant l'essai thérapeutique.

Cette étude se déroulera dans plusieurs pays (USA, Canada, Australie, Royaume Uni, Allemagne), et donc en France avec 1 seul centre.

Le Professeur B. Knebelmann (Service de Néphrologie Adultes) et le Dr L. Heidet (Centre de Référence Maladies Rares sur les Maladies Rénales Génétiques MARHEA) dirigeront l'étude dans le service de Néphrologie de l'Hôpital Necker.

Critères d'inclusion :

Pourront participer des sujets atteints de syndrome d'Alport, agés de plus de 16 ans et ayant une fonction rénale définie par une mesure du DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) entre 30 ml/mn et 75 ml/mn.

L'étude durera 18 à 24 mois et comportera des mesures du DFG par clairance au iohexol tous les 6 mois, procédure qui nécessite une demi-journée d'hospitalisation.

Des urines et du sang seront prélevés tous les 3 mois pour mesurer la protéinurie et les biomarqueurs urinaires. L'étude peut durer jusqu'à 30 mois.

L'étude n'engendrera aucun frais supplémentaire par rapport à votre prise en charge habituelle. Une indemnisation pour les déplacements et l'absence au travail sera proposée aux volontaires qui participeront à l'étude, voire si nécessaire un remboursement des frais d'Hotel inherents a votre séjour a Paris, si vous habitez en Région.

L'étude est conduite en parfait accord avec les règlements en vigueur : avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France 2 ; autorisation de l'Agence Nationale du Médicament (ANSM) ; déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Conformément aux dispositions de la CNIL, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin responsable de la recherche qui seul connaît votre identité. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application de l'article L 1111-7 du code de la Santé Publique.

N'hésitez pas à contacter le Pr Knebelmann ou le Dr Heidet pour tout renseignement sur ce projet :

Email (de préférence) :

bertrand.knebelmann@nck.aphp.fr

laurence.heidet@inserm.fr

Courrier :

Pr Knebelmann, Service de Néphrologie Adulte, Hôpital Necker. 149 rue de Sévres, 75015 Paris.

Dr Heidet CMR MARHEA, Hôpital Necker.