

EXPERTISE MÉDICALE CONTINUE EN NÉPHROLOGIE

Syndrome d'Alport ou néphropathie héréditaire hématurique progressive avec surdité [☆]

Alport syndrome or progressive hereditary nephritis with hearing loss

Marie-Claire Gubler^{a,*}, Laurence Heidet^a, Corinne Antignac^{a,b}

^a Inserm U-574, hôpital Necker-Enfants-malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

^b Département de génétique, hôpital Necker-Enfants-malades, université Paris-Descartes, Paris, France

Reçu le 19 mars 2007 ; accepté le 20 mars 2007

MOTS CLÉS

Syndrome d'Alport ;
Collagène IV ;
Membrane basale
glomérulaire ;
Léiomyomatose
œsophagienne diffuse ;
Thrombopathie à
plaquettes géantes ;
COL4A3 ;
COL4A4 ;
COL4A5 ;
COL4A6

KEYWORDS

Alport syndrome;
Type IV collagen;

Résumé Le syndrome d'Alport est une affection héréditaire caractérisée par l'association d'une néphropathie hématurique progressive avec anomalies ultrastructurales et immunohistochimiques des membranes basales glomérulaires, d'une surdité de perception d'évolution également progressive et parfois d'anomalies oculaires. Son incidence est de 1/5000 individus. L'atteinte rénale est sévère chez les sujets de sexe masculin et serait à l'origine d'environ 2 % des insuffisances rénales terminales. Le syndrome d'Alport est cliniquement et génétiquement hétérogène, le mode de transmission le plus fréquent étant le mode dominant lié à l'X. Il est secondaire à une anomalie de structure du collagène IV, principal constituant des lames basales. Les gènes codant pour les différentes chaînes de collagène IV ont été identifiés. Des mutations du gène *COL4A5* ont été caractérisées chez plus de 300 patients atteints de syndrome d'Alport lié à l'X. Les mutations des gènes *COL4A3* et *COL4A4* sont impliquées dans les formes autosomiques de la maladie. Il est donc nécessaire de savoir reconnaître ce syndrome étant donné son caractère familial, sa sévérité et en conséquence l'importance du conseil génétique.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Abstract Alport syndrome is an inherited disorder characterized by progressive hematuric nephritis with structural defects of the glomerular basement membrane, and sensorineural deafness. Ocular abnormalities are frequently associated. The incidence is approximatively 1/5000. The renal disease is severe in male patients and should be responsible for 2 % of end-

[☆] Cet article est paru initialement dans l'Encyclopédie EMC-Pédiatrie, II-2003, volume 4, 4-084-B-15, 5 pages et EMC-Néphrologie, II-2003, volume 2, 18-064-F-10, 5 pages. Nous remercions les rédactions de EMC-Pédiatrie et de EMC-Néphrologie pour leurs aimables autorisations de reproduction.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gubler@necker.fr (M.-C. Gubler).

Glomerular basement membrane;
Diffuse leiomyomatosis;
Giant platelet disorder;
COL4A3;
COL4A4;
COL4A5;
COL4A6

stage renal failure. Alport syndrome is heterogeneous at the clinical and genetic levels. It occurs as a consequence of structural abnormalities in type IV collagen, the major constituent of basement membranes. Six genetically distinct chains of type IV collagen have been identified. Mutations in the *COL4A5* gene located at Xq22, and encoding the $\alpha 5(\text{IV})$ chain are responsible for X-linked Alport syndrome whereas *COL4A3* or *COL4A4* located "head to head" on chromosome 2 are involved in the rarer autosomal forms of the disease.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Structure et constitution biochimique de la membrane basale glomérulaire

La membrane basale glomérulaire (MBG), lame basale spécialisée, de 350 nm d'épaisseur, est un élément essentiel du filtre glomérulaire. Le collagène de type IV en est le constituant majoritaire [1,2]. Il forme un réseau sur lequel les autres glycoprotéines de lame basale, laminines, protéoglycane à héparansulfate et entactine, se fixent par l'intermédiaire de sites spécifiques.

Le collagène de type IV est une longue molécule constituée de trois chaînes alpha enroulées en hélice. Chaque chaîne comporte un long domaine collagénique, dont la séquence en acides aminés « glycine-X-Y » est fréquemment interrompue par de courtes séquences non collagéniques, un domaine 7S à l'extrémité N-terminale de la molécule et un domaine C-terminal, non collagénique (NC 1) [1,2]. Six chaînes $\alpha(\text{IV})$ ont été identifiées. Elles sont codées par des gènes différents distribués par paires, tête-à-tête de part et d'autre d'un promoteur commun, sur des chromosomes différents : *COL4A1* et *COL4A2* sur le chromosome 13, *COL4A3* et *COL4A4* sur le chromosome 2 et *COL4A5* et *COL4A6* sur le chromosome X [3-6]. Théoriquement, un grand nombre de molécules différentes de collagène IV pourrait être synthétisé à partir de ces six chaînes. En fait, trois molécules seulement $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2(\text{IV})$, $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5(\text{IV})$ et $\alpha 5. \alpha 5. \alpha 6(\text{IV})$ sont ainsi formées [2]. Elles s'associent au niveau de leurs domaines 7S et NC1 pour former un réseau (Fig. 1). Trois réseaux distincts ont été identifiés : un réseau $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2(\text{IV})$ - $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2(\text{IV})$, ubiquitaire, un réseau $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5(\text{IV})$ - $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5(\text{IV})$, de distribution restreinte, dans la MBG, la membrane basale des tubes distaux et les membranes spécialisées de l'œil, de l'oreille interne et du poumon, et un réseau $\alpha 1. \alpha 1. \alpha 2(\text{IV})$ - $\alpha 5. \alpha 5. \alpha 6(\text{IV})$ absent de la MBG, mais présent dans la capsule de Bowman, la membrane basale des tubes distaux, la membrane basale de la peau et des cellules musculaires lisses [2,7]. Des interactions latérales, particulièrement nombreuses entre les molécules $\alpha 3. \alpha 4. \alpha 5(\text{IV})$ rendent le réseau plus dense et plus résistant à la protéolyse.

Syndrome d'Alport

En 1902, Guthrie rapporte l'observation d'une famille où 12 sujets, répartis sur deux générations, présentent une hématurie « idiopathique ». En 1923, Hurst observe l'évolution vers l'insuffisance rénale de plusieurs des sujets hématuriques. En 1927, Alport indique l'existence fréquente d'une

surdité associée à la néphropathie et l'opposition entre la gravité habituelle de la maladie chez l'homme et sa relative bénignité chez la femme [8]. Des manifestations extra-rénales, inconstantes, lésions oculaires [9-13], macrothrombocytopénie [14], léiomyomatose œsophagienne diffuse ont ensuite été décrites. La découverte, au cours des 25 dernières années, de lésions ultrastructurales [15, 17] puis immunohistochimiques [10,18-20] de la MBG, et l'identification plus récente des gènes de collagène IV dont les mutations sont à l'origine du syndrome ont permis de progresser dans la compréhension de la symptomatologie rénale et extrarénale de la maladie et d'établir, après de nombreuses discussions, qu'il s'agit d'un syndrome génétiquement hétérogène [9,10,21]. La transmission est dominante liée à l'X dans environ 85 % des cas, tout au moins en Europe et aux États-Unis, mais des transmissions autosomiques dominantes et récessives ont été identifiées.

Syndrome d'Alport dominant lié à l'X

Symptomatologie clinique et évolution

Signes rénaux

Les signes rénaux témoignent d'une atteinte glomérulaire [9,10,22-24]. Ils sont souvent révélateurs, qu'il s'agisse d'une hématurie macroscopique ou d'une protéinurie découverte à l'occasion d'un examen systématique des urines. Ils sont parfois constatés à la naissance, souvent plus tard, mais habituellement chez le garçon, au cours des 10-12 premières années de la vie. Chez la femme, la maladie peut être longtemps méconnue et découverte à l'occasion d'une grossesse ou d'une enquête génétique.

L'hématurie est le signe le plus précoce, elle est habituellement microscopique et permanente. Des poussées d'hématurie macroscopique peuvent survenir spontanément ou après un effort, une maladie infectieuse ; elles sont observées chez la moitié des malades âgés de moins de dix ans.

L'évolution et le pronostic diffèrent selon le sexe. Chez les sujets de sexe masculin, l'hématurie est constante et permanente. Sa présence est indispensable pour poser le diagnostic de syndrome d'Alport. La protéinurie peut être absente, discrète ou intermittente chez les jeunes enfants, puis elle augmente régulièrement avec l'âge et entraînant parfois un syndrome néphrotique [10]. L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est constante, mais de rapidité variable, permettant d'opposer des formes juvéniles où l'insuffisance rénale terminale survient chez les hommes

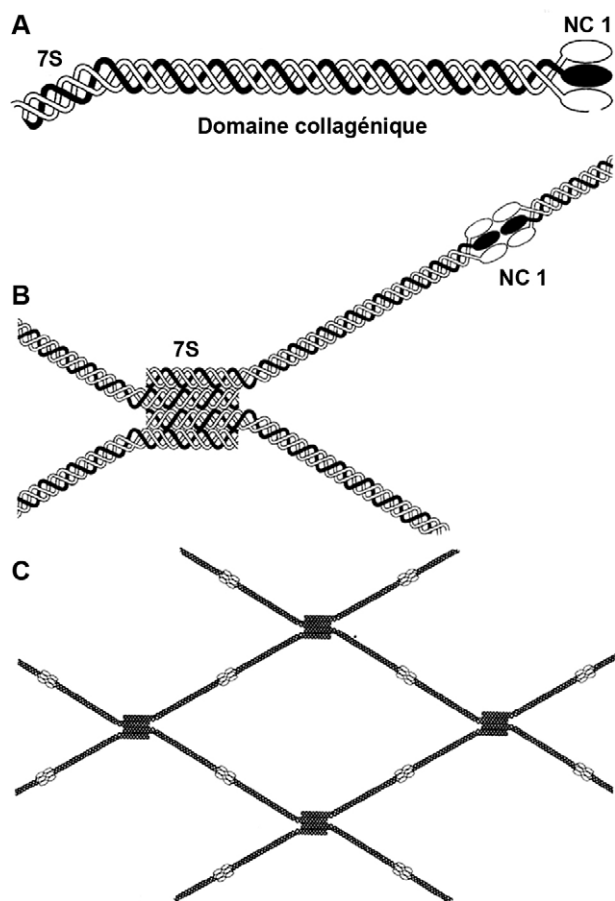


Figure 1 Structure et organisation du collagène de type IV. A. Chaque molécule est constituée de trois chaînes enroulées en hélice et comporte un long domaine collagénique entre le domaine 7S, N-terminal et le domaine NC1, C-terminal. B. Liaison de deux molécules de collagène IV par l'intermédiaire du domaine NC1 et de quatre molécules de collagène IV par l'intermédiaire du domaine 7S. C. Schéma du réseau de collagène IV.

autour de l'âge de 20 ans, et où l'évolution intrafamiliale est très stéréotypée, et des formes dites « non progressives » ou de type adulte où l'âge au stade d'insuffisance rénale terminale, de l'ordre de 40 à 50 ans est plus variable au sein d'une même famille [9]. L'hypertension artérielle est en général un symptôme tardif.

L'hématurie est présente chez la majorité des filles, mais peut être intermittente. Elle a été observée dans 95 % des cas dans l'étude européenne [24]. La protéinurie peut être longtemps absente, minime ou intermittente ; elle peut n'apparaître qu'au cours des grossesses. Son augmentation avec l'âge est un élément de mauvais pronostic. Ce pronostic est impossible à prédire à partir de l'étude familiale, car des différences majeures dans l'évolution sont très souvent observées au sein d'une même famille. Globalement, le risque de développer une insuffisance rénale terminale avant l'âge de 40 ans est de 12 % chez les femmes versus 90 % chez les hommes, mais ce risque augmente après l'âge de 60 ans [24].

Signes extrarénaux

Surdité. Chez les sujets de sexe masculin, la surdité est observée dans environ 80 % des familles. Elle n'est pas congénitale mais l'hypoacousie apparaît dans la moitié des cas avant l'âge de dix ans, pouvant être la source d'une gêne scolaire. Il s'agit d'une surdité de perception. Elle porte d'abord sur les fréquences élevées puis s'étend aux zones conversationnelles. L'atteinte est bilatérale, souvent progressive, pouvant aboutir à une surdité complète. Dans certains cas, surtout chez les femmes, elle reste latente, supraconversationnelle pendant toute la vie, découverte uniquement par l'audiogramme. Elle n'est pas observée en l'absence de néphropathie.

Atteintes oculaires. Elles sont moins fréquentes et concernent le cristallin, la rétine où elles sont spécifiques, et la cornée. Le lenticône antérieur ou protrusion conique de la face antérieure du cristallin est observé chez environ 25 % des malades, le plus souvent de sexe masculin. Il s'accompagne parfois d'un lenticône postérieur et d'opacités cristalliniennes, et peut être responsable d'une myopie parfois sévère [11]. Les anomalies rétinienues touchent 35 à 40 % des malades et sont asymptomatiques. Elles sont caractérisées par une image en cocarde de la région maculaire, comportant un aspect rouge foncé de la macula, entourée d'une zone grisâtre périfovéale et d'une couronne périphérique de granulations blanchâtres situées dans la partie la plus superficielle de la rétine [12]. Chez l'enfant, les lésions peuvent être plus discrètes : disparition du reflet maculaire normal, extension ou modification de la pigmentation de la macula [10]. La survenue d'érosions cornéennes récidivantes a été observée chez 20 % des patients, presque tous de sexe masculin [25].

Néphropathie hématurique progressive sans surdité. Dans quelques familles, la néphropathie, en tout point comparable à celle observée dans le syndrome d'Alport classique, ne s'accompagne d'aucun symptôme extrarénal. Les études génétiques récentes ont montré qu'il s'agissait d'une variante clinique de syndrome d'Alport. [23].

Anatomie pathologique

Microscopie optique et immunofluorescence conventionnelle

L'étude en microscopie optique à elle seule n'est pas informative. Sur les biopsies rénales précoces, seule est notée une hypertrophie des podocytes. Puis, apparaissent des lésions glomérulaires non spécifiques : élargissement et hypercellularité modérée des axes mésangiaux, épaississement segmentaire de la paroi capillaire, sclérose segmentaire du floculus, auxquelles s'associent des foyers de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire, et des amas de lipophages interstitiels [22]. Le rein terminal montre des lésions diffuses du parenchyme. La présence de lipophages interstitiels, longtemps considérée comme spécifique, est assez constante mais n'est pas particulière à la néphropathie du syndrome d'Alport.

L'immunofluorescence est négative ou détecte de fins dépôts glomérulaires granuleux diffus, non spécifiques, de C3. Des dépôts segmentaires d'immunoglobulines IgM et/ou

de C3 sont présents dans les lésions de sclérohyalinose segmentaire du glomérule.

Microscopie électronique

L'étude ultrastructurale permet d'identifier des altérations spécifiques de la MBG. Elles sont caractérisées par un élargissement irrégulier de la membrane, un feuilletage et une fragmentation de la *lamina densa* [15-17,20,22] (Fig. 2). Ces lésions, souvent diffuses chez l'adulte, sont segmentaires chez l'enfant et s'accompagnent d'une autre anomalie parfois prédominante, la membrane basale mince. Épaississement et feuilletage de la MBG ont une grande valeur diagnostique, car ces lésions sont précoces et observées chez la majorité des malades. Cependant, dans certaines familles, la seule anomalie constatée est l'aspect anormalement mince de la membrane basale [22].

Immunohistochimie de la MBG et de la MB dermoépidermique

L'analyse immunohistologique de la distribution des différentes chaînes de collagène IV dans les MBG et les membranes basales dermoépidermiques de sujets atteints de syndrome d'Alport lié à l'X est très informative [19,20,22,26]. Chez environ deux tiers des malades, cette distribution est

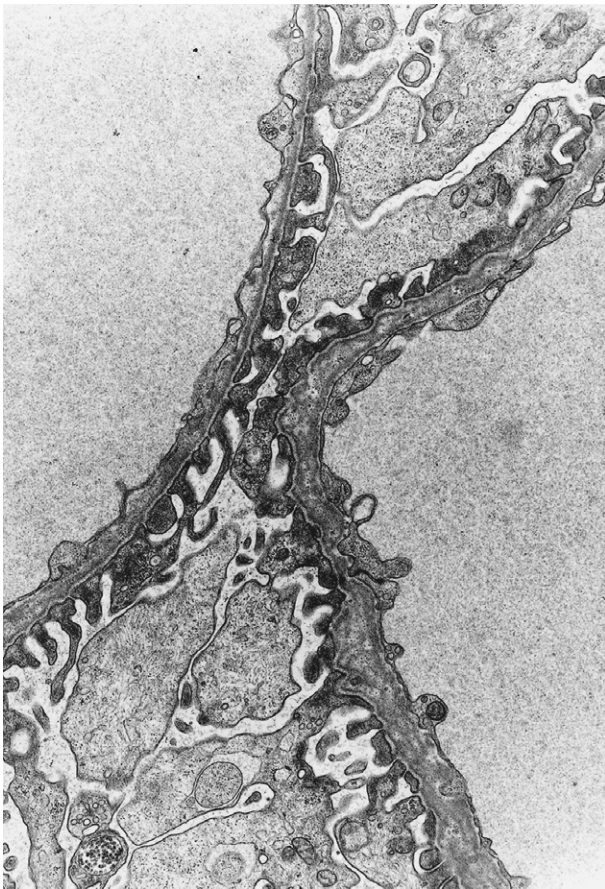


Figure 2 Aspect ultrastructural de la paroi du capillaire glomérulaire dans le syndrome d'Alport. Présence d'épaississement et de feuilletage segmentaire de la MBG ($\times 10\,000$).

anormale : la chaîne $\alpha 5(\text{IV})$ est absente des MB rénales et dermoépidermiques chez les sujets de sexe masculin, tandis que leur distribution est discontinue chez les femmes (Fig. 3). Cette anomalie est spécifique. Elle s'associe à une coabsence (ou à une distribution discontinue chez les sujets de sexe féminin) des chaînes $\alpha 3(\text{IV})$ et $\alpha 4(\text{IV})$ dans les MB rénales indiquant qu'une anomalie de conformation de la chaîne $\alpha 5(\text{IV})$ du collagène IV peut empêcher l'intégration normale des chaînes $\alpha 3(\text{IV})$ et $\alpha 4(\text{IV})$ dans le réseau de collagène IV, tandis que leur synthèse est normale [27]. Ces anomalies sont observées dans les formes sévères de SA. Dans d'autres familles où l'évolution est moins rapidement progressive, l'expression de ces différentes chaînes peut être normale.

Génétique

Depuis 1990, des mutations du gène *COL4A5* codant la chaîne $\alpha 5$ du collagène IV ont été identifiées dans plus de 300 familles [28-34]. Elles sont réparties au hasard sur toute la longueur du gène, et incluent des mutations sévères : larges délétions, petites mutations (insertions, délétions, mutations non-sens) modifiant le cadre de lecture et résultant en l'absence de chaîne ou entraînant la synthèse de protéines tronquées, des mutations des sites d'épissage de conséquences variables, et des mutations ponctuelles faux-sens substituant le plus souvent une glycine dans le domaine collagénique. Une étude européenne a permis d'établir des corrélations entre le génotype et le phénotype rénal et auditif chez les sujets hémizygotés de sexe masculin [23]. Tous les types de mutations, mais en particulier les mutations sévères, sont observés dans les formes juvéniles. En revanche, les mutations faux-sens ou les mutations dans un site d'épissage permettant le maintien du cadre de lecture, sont observées dans les formes de type adulte avec ou sans surdité. Aucune corrélation phénotype-génotype n'a pu être établie chez les femmes hétérozygotes [24].

Syndrome d'Alport lié à l'X et léiomyomatose œsophagienne diffuse

Une léiomyomatose œsophagienne diffuse, responsable de dysphagie, associée à une léiomyomatose de l'arbre trachéobronchique et des organes génitaux chez les femmes, a été rapportée dans plus de 30 familles atteintes de syndrome d'Alport lié à l'X. Dans ces familles, l'atteinte musculaire est aussi sévère chez les femmes que chez les hommes quelle que soit la symptomatologie rénale. Une cataracte congénitale est fréquemment associée. Une délétion emportant une partie du gène *COL4A5* et les deux premiers exons du gène *COL4A6* a été observée chez tous les patients [6,35].

Syndrome d'Alport récessif autosomique

Ce mode de transmission a longtemps été méconnu, mais est à l'origine de 10 à 20 % des syndromes d'Alport. Dans notre expérience, les patients présentent un syndrome d'Alport typique, de type juvénile, une surdité quasi constante et souvent des lésions oculaires caractéristiques.

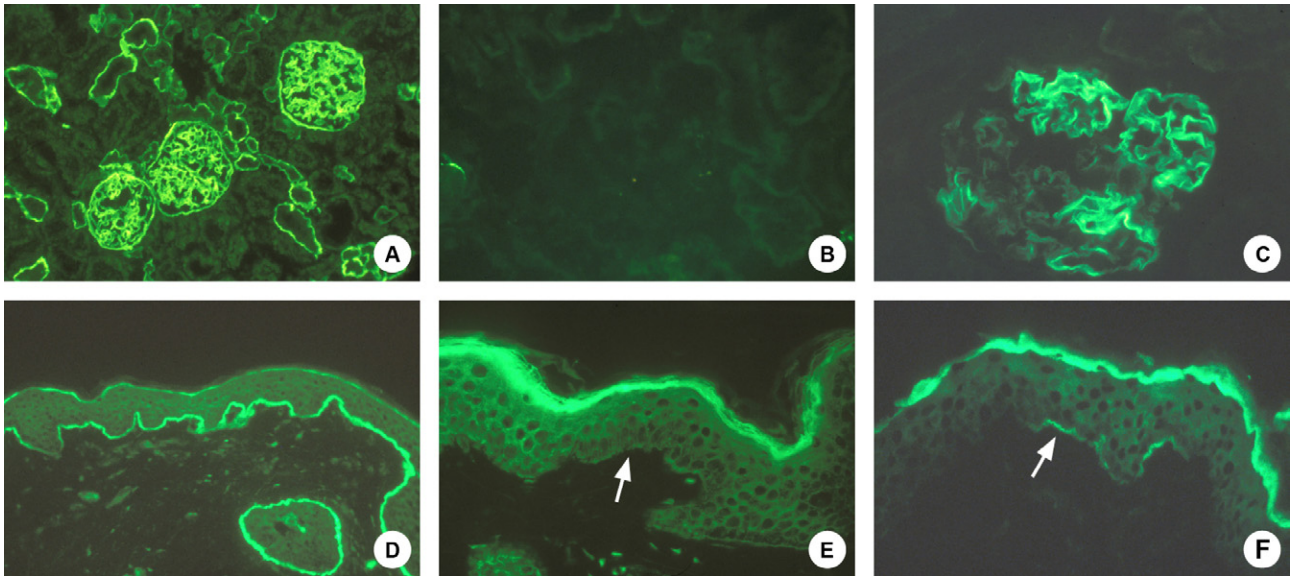


Figure 3 Immunofluorescence. Distribution de la chaîne $\alpha 5(IV)$ dans les membranes basales glomérulaires (A-C) et dermoépidermiques (D-F) de sujets normaux (A, D) et de patients atteints de syndrome d'Alport lié à l'X (B, C, E, F). A : marquage linéaire de la MBG et de la capsule de Bowmann. B : absence de marquage de la MBG chez un sujet de sexe masculin. C : marquage discontinu de la MBG chez un sujet de sexe féminin. D : marquage linéaire normal de la basale dermoépidermique. E : absence de marquage chez un sujet de sexe masculin. F : marquage discontinu chez un sujet de sexe féminin.

C'est l'existence éventuelle d'une consanguinité, la gravité identique de la maladie chez les garçons et les filles et l'absence de néphropathie sévère chez les ascendants qui suggèrent une transmission récessive autosomique. Histologiquement, les altérations ultrastructurales sont identiques à celles observées dans la forme liée à l'X. Cette forme est secondaire à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites des gènes *COL4A3* ou *COL4A4* dont la séquence complète a été récemment caractérisée [36,37]. Dans ces formes récessives, des anomalies de distribution des chaînes de collagène IV sont observées dans la majorité des cas [18]. Elles se caractérisent, quel que soit le sexe, par la coabsence des chaînes $\alpha 3(IV)$, $\alpha 4(IV)$ et $\alpha 5(IV)$ dans la MBG contrastant avec la persistance d'expression des chaînes $\alpha 5(IV)$ et $\alpha 6(IV)$ dans la capsule de Bowman, les MB des tubes collecteurs et la MB dermoépidermique, c'est-à-dire dans les basales où le réseau $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5(IV)$ - $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5(IV)$ n'est pas exprimé, mais où est normalement présent le réseau $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2(IV)$ - $\alpha 5.\alpha 5.\alpha 6(IV)$.

Les hétérozygotes transmetteurs sont parfois totalement asymptomatiques tandis que d'autres présentent une hématurie microscopique. Certaines formes « d'hématurie familiale bénigne » correspondent en fait aux formes hétérozygotes de syndrome d'Alport récessif [33,37]. D'exceptionnelles progressions tardives vers l'insuffisance rénale ont été rapportées [37].

Syndrome d'Alport autosomique dominant

Ce mode d'hérédité caractérisée, à la différence de la forme liée à l'X, par l'existence de transmission père fils, est rarement observé, et de ce fait, la maladie n'est pas bien caractérisée. Cependant, quelques familles ont été rapportées [38-40]. Le phénotype est moins sévère que

celui lié à des mutations de *COL4A5* : la progression vers l'insuffisance rénale terminale, inconstante, survient habituellement après 50 ans, l'atteinte auditive est inconstante et aucune atteinte oculaire n'a été décrite. Les altérations de la MBG semblent constantes, soit épaississement et feuilletage, soit aspect anormalement mince. L'expression rénale et cutanée des chaînes $\alpha(IV)$ est normale. Cette forme est liée à des mutations hétérozygotes des gènes *COL4A3* ou *COL4A4*.

Néphropathie hématurique progressive et thrombopathie

Un syndrome dominant autosomique caractérisé par l'association d'une néphropathie hématurique progressive, d'une surdité, d'une thrombopénie à plaquettes géantes [14] et parfois de cataracte, et d'inclusions dans les polynucléaires, a été considéré comme une variante du syndrome d'Alport. Chez les patients, les symptômes rénaux et hématologiques sont inconstants et variables dans leur sévérité. Récemment, toute liaison avec un gène de collagène IV a été exclue et des mutations du gène *MYH9* codant pour une chaîne lourde de myosine non musculaire exprimée, en particulier dans le podocyte, les plaquettes et les cellules de l'oreille interne ont été identifiées [41]. L'atteinte rénale est donc liée à une anomalie podocytaire et non à un défaut de structure du collagène IV.

Des modèles animaux de syndrome d'Alport

Différents modèles de syndromes d'Alport, spontanés chez le chien [42] ou induits génétiquement chez la souris [43, 44] ont été rapportés. Ces modèles doivent permettre de mieux comprendre les mécanismes conduisant à la des-

truction progressive des néphrons et à tester des programmes de thérapie pharmacologique ou génique [45].

Diagnostic

Théoriquement, chez un patient hématurique, le diagnostic de syndrome d'Alport repose sur l'existence d'au moins trois des critères suivants : histoire familiale d'hématurie, surdité, atteinte oculaire, altération ultrastructurale ou immunohistologique de la MBG, chez le propositus ou chez un membre de sa famille. En pratique, la biopsie cutanée, examen peu invasif, est devenue un temps essentiel du diagnostic puisque l'anomalie de distribution de la chaîne $\alpha 5(IV)$ dans la MB dermoépidermique permet d'affirmer, dans environ deux tiers des cas le diagnostic de syndrome d'Alport lié à l'X. Cependant, la distribution normale des chaînes ne permet pas d'éliminer ce diagnostic. Elle est la règle dans les syndromes d'Alport autosomiques et est observée dans environ le tiers des syndromes d'Alport liés à l'X. De même, l'absence de néphropathie familiale ne permet pas d'exclure le diagnostic du syndrome d'Alport, une néomutation étant à l'origine d'environ 18 % des cas observés [2,23,33]. La démonstration d'une mutation est théoriquement l'argument diagnostique indiscutable. Mais, du fait de la grande taille des gènes de collagène IV (46-52 exons), cette recherche longue, coûteuse, et infructueuse dans environ 40 % des cas, n'est pas prise en charge, à ce jour, par les laboratoires centraux de génétique.

Diagnostic différentiel

Les hématuries macroscopiques, éventuellement récidivantes, font d'abord penser aux causes urologiques, lithiase, tumeurs, etc. Ces causes étant exclues, on discute surtout, parmi les néphropathies glomérulaires hématuriques, avec ou sans protéinurie :

- de la maladie de Berger ou glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA, très fréquente. Cette néphropathie exceptionnellement familiale se manifeste deux fois sur trois chez l'enfant par des hématuries macroscopiques récidivantes. Elle ne s'accompagne pas de surdité. Son diagnostic repose sur la constatation, en immunofluorescence de dépôts mésangiaux diffus d'IgA ;
- de l'hématurie familiale bénigne dominante autosomique caractérisée par l'existence, chez plusieurs membres d'une même famille, d'une hématurie qui reste isolée tout au long de la vie et n'évolue pas vers l'insuffisance rénale [46,47]. La MBG est anormalement mince, anomalie non spécifique qui peut être observée chez des sujets atteints de syndrome d'Alport. Le diagnostic peut alors être très difficile, en particulier s'il n'existe pas d'histoire familiale informative. Dans certaines familles où cette anomalie est liée à des mutations hétérozygotes des gènes *COL4A3* ou *COL4A4*, les sujets hématuriques sont donc des transmetteurs potentiels du syndrome d'Alport récessif autosomique, alors que dans d'autres familles, une liaison à ces gènes a été exclue.

Conduite à tenir

Traitement

L'évolution de la maladie est progressive. Les enfants doivent mener une vie normale, et être vaccinés selon les règles habituelles. Il faut insister sur la nécessité d'une scolarité régulière permettant ultérieurement un choix de la profession tenant compte, chez le garçon, de l'évolution habituelle vers l'insuffisance rénale terminale, et par ailleurs, du risque élevé de surdité. L'évolution étant lentement progressive, la surveillance clinique et biologique (protéinurie des 24 heures, compte d'Addis, protides sanguins, urée, créatinine) doit être périodique mais non contraignante. L'apparition d'une hématurie macroscopique n'impose aucune mesure particulière. L'appareillage auditif doit être proposé précocement, en règle à partir de 35 décibels de perte pour prévenir la dégradation des centres auditifs nerveux. Les altérations du cristallin doivent être dépistées et compensées.

Le traitement symptomatique d'une protéinurie abondante, d'une hypertension artérielle, d'une insuffisance rénale chronique, ne diffère en rien des traitements habituels en pareil cas. Quelques essais thérapeutiques ont été rapportés chez l'homme. L'effet bénéfique de la ciclosporine [48] n'a pas été confirmé par deux études récentes [49,50]. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion prescrits lorsque la protéinurie est déjà importante ne semblent pas ralentir l'évolution vers l'insuffisance rénale. Chez des modèles animaux de syndrome d'Alport, différents traitements sont à l'essai et permettent d'espérer une amélioration de la prise en charge thérapeutique.

Après transplantation rénale, il n'y a pas de récurrence de la néphropathie sur le greffon, mais des glomérulonéphrites à anticorps anti-MBG ont été observées chez environ 3 % des patients transplantés [23].

Enquête familiale et conseil génétique

Lorsque le diagnostic de syndrome d'Alport est porté chez un patient, une enquête familiale précise s'impose, aboutissant à la constitution d'un arbre généalogique. Son intérêt essentiel est, d'une part, de préciser le mode de transmission de la maladie, d'autre part, d'identifier les transmettrices asymptomatiques dans les familles où la maladie est transmise par le chromosome X. Il faut cependant, savoir qu'un examen d'urine négatif n'élimine pas le diagnostic chez les jeunes enfants et que l'hématurie peut rester isolée et intermittente chez la fille transmettrice. Dans les familles étudiées et informatives, il est maintenant possible, en se basant sur les études de liaison génétique, de faire le diagnostic génétique précoce et éventuellement prénatal de la maladie. Les renseignements ainsi obtenus sont essentiels pour aborder le conseil génétique et pour discuter éventuellement du don d'organe.

Références

- [1] Timpl R. Structure and biological activity of basement membrane proteins. Eur J Biochem 1989;180:487-502.

- [2] Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goopasture's syndrome and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003;348:2543-56.
- [3] Soininen R, Huotari M, Hostikka SL, Prockop DJ, Tryggvason K. The structural genes for alpha1 and alpha2 chains of human type IV collagen are divergently encoded on opposite DNA strands and have an overlapping promoter region. *J Biol Chem* 1988;263:17217-20.
- [4] Hostikka SL, Eddy RL, Byers MG, Hoyhtya M, Shows TB, Tryggvason K. Identification of a distinct type IV collagen α chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X-linked Alport syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1606-10.
- [5] Mariyama M, Zheng K, Yang-Feng TL, Reeders ST. Colocalization of the genes for the $\alpha 3(\text{IV})$ and $\alpha 4(\text{IV})$ chains of type IV collagen to chromosome 2 bands q35-q37. *Genomics* 1992;13:809-13.
- [6] Zhou J, Mochizuki T, Smeets H, Antignac C, Laurila P, de Paeppe A, et al. Deletion of the paired $\alpha 5(\text{IV})$ and $\alpha 6(\text{IV})$ collagen genes in inherited smooth muscle tumors. *Science* 1993;261:1167-9.
- [7] Ninomiya Y, Kagawa M, Iyama K, Naito I, Kishiro Y, Seyer JM, et al. Differential expression of two basement membrane collagen genes *COL4A5* and *COL4A6*, demonstrated by immunofluorescence staining using peptide-specific monoclonal antibodies. *J Cell Biol* 1995;130:1219-29.
- [8] Alport AC. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *BMJ* 1927;1:504-6.
- [9] Atkin CL, Gregory MC, Border WA. Alport syndrome. In: Schrier RW, Gottschalk CW, editors. *Diseases of the kidney*. Boston: Little Brown; 1988. p. 617-41.
- [10] Gubler MC, Antignac C, Deschênes G, Knebelmann B, Hors-Cayla MC, Grünfeld JP, et al. Hétérogénéité génétique, clinique et morphologique dans le syndrome d'Alport. In: Funck-Brentano JL, Bach JF, Kreis H, Grünfeld JP, editors. *Actualités Néphrologiques*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1992. p. 15-33.
- [11] Nielsen CE. Lenticonus anterior and Alport syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1977;56:518-30.
- [12] Polack BCP, Hogewind BL. Macular lesions in Alport's disease. *Am J Ophthalmol* 1977;84:533-5.
- [13] Sohar E. Renal disease, inner ear deafness, and ocular changes: new hereditary syndrome. *Arch Intern Med* 1956;97:627-30.
- [14] Epstein CJ, Sahud MA, Piel CF, et al. Hereditary macrothrombocytopathia, nephritis and deafness. *Am J Med* 1972;52:299-310.
- [15] Chung J, Sherman RL. Pathologic characteristics of hereditary nephritis. *Arch Pathol* 1973;95:374-9.
- [16] Hinglais N, Grünfeld JP, Bois E. Characteristic ultrastructural lesion of the glomerular lesion of the glomerular basement membrane in progressive hereditary nephritis (Alport's syndrome). *Lab Invest* 1972;27:473-87.
- [17] Spear GS, Slusser RJ. Alport's syndrome: emphasizing electron microscopic studies of the glomerulus. *Am J Pathol* 1972;69:213-24.
- [18] Gubler MC, Knebelmann B, Beziau A, Broyer M, Pirson Y, Hadjoudou F, et al. Autosomal recessive Alport syndrome: immunohistochemical study of type IV collagen chain distribution. *Kidney Int* 1995;47:1142-7.
- [19] Kashtan CE, Kleppel MM, Gubler MC. Immunohistochemical findings in Alport syndrome. In: Tryggvason K, editor. *Molecular Pathology and genetics of Alport syndrome*. Basel: Karger; 1996. p. 142-53.
- [20] Mazzucco G, Barsotti P, Muda AO, Fortunato M, Mihatsch M, Torri-Tarelli L, et al. Ultrastructural and immunohistochemical findings in Alport's syndrome: a study of 108 patients from 97 Italian families with particular emphasis on *COL4A5* gene mutation correlations. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1023-31.
- [21] Feingold J, Bois E, Chompret A, Broyer M, Gubler MC, Grünfeld JP. Genetic heterogeneity of Alport syndrome. *Kidney Int* 1985;27:672-7.
- [22] Gubler MC, Heidet L, Antignac C. Alport's syndrome, thin basement membrane nephropathy, nail patella syndrome, and type III collagen glomerulopathy. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, editors. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2007. p. 496-515.
- [23] Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, et al. X-linked Alport syndrome. Natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:649-57.
- [24] Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a « European Community Alport's syndrome Concerted Action Study ». *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2603-13.
- [25] Rhys C, Snyers B, Pirson Y. Recurrent corneal erosion associated with Alport's syndrome. *Kidney Int* 1997;52:208-11.
- [26] Naito I, Shinichiro K, Nomura S, Sado Y, Osawa G, and the Japanese Alport Network. Relationship between *COL4A5* gene mutation and distribution of type IV collagen in male X-linked Alport syndrome. *Kidney Int* 1996;50:304-12.
- [27] Heidet L, Cai Y, Guicharnaud L, Antignac C, Gubler MC. Glomerular expression of type IV collagen chains in normal and X-linked Alport syndrome kidneys. *Am J Pathol* 2000;156:1901-10.
- [28] Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, Gerken SC, et al. Identification of mutations in the *COL4A5* collagen gene in Alport syndrome. *Science* 1990;247:1224-7.
- [29] Antignac C, Knebelmann B, Drouot L, Gros F, Deschênes G, Hors-Cayla MC, et al. Deletions in the *COL4A5* collagen gene in X-linked Alport syndrome. Characterization of the pathological transcripts in non-renal cells and correlation with disease expression. *J Clin Invest* 1994;93:1195-207.
- [30] Tryggvason K. Mutations in type IV collagen genes and Alport phenotypes. In: Tryggvason K, editor. *Contrib Nephrol: Molecular pathology and genetics of Alport syndrome*. Basel: Karger; 1996. p. 154-71.
- [31] Heikkilä P, Soininen R. The type IV collagen family. In: Tryggvason K, editor. *Contrib Nephrol: Molecular Pathology and genetics of Alport syndrome*. Basel: Karger; 1996. p. 105-29.
- [32] Knebelmann B, Breillat C, Forestier L, Arrondel C, Jacassier D, Giatras I, et al. Spectrum of mutations in the *COL4A5* collagen gene in X-linked Alport syndrome. *Am J Hum Genet* 1996;59:1221-32.
- [33] Lemmink HH, Schröder CH, Monnens LAH, Smeets HJM. The clinical spectrum of type IV collagen mutation. *Hum Mutat* 1997;9:477-99.
- [34] Renieri A, Bruttini M, Galli L, Zanelli P, Neri T, Rossetti S, et al. X-linked Alport syndrome: an SSCP-based mutation survey over all 51 exons of the *COL4A5* gene. *Am J Hum Genet* 1996;58:1192-204.
- [35] Heidet L, Dahan K, Zhou J, Xu Z, Cochat P, Gould JDM, et al. Deletions of both $\alpha 5(\text{IV})$ and $\alpha 6(\text{IV})$ collagen genes in Alport syndrome and in Alport syndrome associated with smooth muscle tumours. *Hum Mol Genet* 1995;4:99-108.
- [36] Boye E, Mollet G, Forestier L, Cohen-Solal L, Heidet L, Cochat P, et al. Determination of the genomic structure of the *COL4A4* gene and of novel mutations causing autosomal recessive Alport syndrome. *Am J Hum Genet* 1998;63:1329-40.
- [37] Heidet L, Arrondel C, Cohen-Solal L, Forestier L, Mollet G, Gutierrez B, et al. Structure of the human type IV collagen

- gene *COL4A3* and mutations in autosomal Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:97-106.
- [38] Van der Loop FT, Heidet L, Timmer ED, van den Bosch BJ, Leinonen A, Antignac C, et al. Autosomal dominant Alport syndrome caused by a *COL4A3* splice site mutation. *Kidney Int* 2000;58:1870-5.
- [39] Pescucci C, Mari F, Longo I, Vogiatzi P, Caselli R, Scala E, et al. Autosomal-dominant Alport syndrome: natural history of a disease due to *COL4A3* or *COL4A4* gene. *Kidney Int* 2004;65:1598-603.
- [40] Kharrat M, Makni S, Makni K, Kammoun K, Charfeddine K, Azaeiz H, et al. Autosomal dominant Alport's syndrome: study of a large Tunisian family. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006;17:320-5.
- [41] Arrondel C, Vodovar N, Knebelmann B, Grunfeld JP, Gubler MC, Antignac C, et al. Expression of the non-muscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:65-74.
- [42] Zheng K, Thorner PS, Marrano P, Bauml R, McInnes RR. Canine X chromosome-linked hereditary nephritis: a genetic model for human X-linked hereditary nephritis resulting from a single base mutation in the gene encoding the $\alpha 5$ chain of collagen type IV. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3989-93.
- [43] Cosgrove D, Meehan DT, Grunkemeyer JA, Kornak JM, Sayers R, Hunter WJ, et al. Collagen *COL4A3* knockout: a mouse model for autosomal Alport syndrome. *Genes Dev* 1996;10:2981-92.
- [44] Miner JH, Sanes JR. Molecular and functional defects in kidneys of mice lacking collagen $\alpha 3(\text{IV})$: implications for Alport syndrome. *J Cel Biol* 1996;135:1403-13.
- [45] Heidet L, Borza DB, Jouin M, Sich M, Mattei G, Sado Y, et al. A human-mouse chimera of the $\alpha 3\alpha 4 \alpha 5(\text{IV})$ collagen protomer rescues the renal phenotype in *Col4a3*^{-/-} mice. *Am J Pathol* 2003;163:1633-44.
- [46] Rogers PW, Kurtzman NA, Bunn SM, White MG. Familial benign essential hematuria. *Arch Intern Med* 1973;131:257-62.
- [47] Schröder CH, Bontemps CM, Assmann K, et al. Renal biopsy and family studies in 65 children with isolated hematuria. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:630-6.
- [48] Callis L, Vila A, Carrera M, Nieto J. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome. *Kidney Int* 1999;55:1051-6.
- [49] Legato A, Emma F, Massella L. Cyclosporine A treatment in pediatric patients with X-linked Alport syndrome: a single centre experience. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1510.
- [50] Charbit M, Gubler MC, Dechaux M, Gagnadoux MF, Grünfeld JP, Niaudet P. Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22:57-63.

available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>