

## SYNDROME D'ALPORT ET APPARENTES

Référence : **ANPGM\_123**  
Page 1/5

Numéro de version : **V1**

Pour les versions révisées :

- Date de 1<sup>ère</sup> mise en application :
- Numéro de l'ancienne version du document : ANPGM\_
- Date de révision :

	<b>Nom</b>	<b>Hôpital</b>	<b>Date</b>
Rédacteur(s)	<i>Dr Antignac</i>	<i>Necker</i>	21/01/2016
Vérificateur(s)	Dr Heidet	Necker	24/01/2016
Filière : ORKID (Orphan Kidney Disease)			
Approbateur(s)	<b><u>Pour le CA de l'ANPGM :</u></b>		
	Benoit ARVEILER	CHU Bordeaux	08/11/2016
	Cécile ACQUAVIVA	CHU Lyon	
	Anne-Sophie LEBRE	CHU Reims	
	Pascale SAUGIER-VEBER	CHU Rouen	

## SYNDROME D'ALPORT ET APPARENTES

Référence : **ANPGM\_123**  
Page 2/5

Numéro de version : **V1**

### Introduction

Le syndrome d'Alport est une maladie rénale héréditaire caractérisée par une néphropathie glomérulaire hématurique progressive éventuellement associée à une surdité de perception et des lésions oculaires (lenticône antérieur, lésions maculaires, lésions de la cornée). Elle est en rapport avec des anomalies de structure du collagène de type IV, principal constituant de la membrane basale (MB). Le syndrome d'Alport est lié à des mutations dans les gènes *COL4A3*, *COL4A4* et *COL4A5*, codant respectivement les chaînes alpha3, 4 et 5 de collagène de type IV, et peut se transmettre sur le mode dominant lié à l'X (mutations *COL4A5*), ou autosomique dominant ou récessif (mutations *COL4A3* ou *COL4A4*). Des mutations hétérozygotes dans les gènes *COL4A3* et *COL4A4* ont également été décrites dans l'hématurie familiale bénigne.

### Syndrome d'Alport lié à l'X (OMIM : 301050)

Les mutations du gène *COL4A5*, localisé sur le chromosome X en Xq22 et codant pour la chaîne alpha 5 du collagène IV (NM\_033380 et ENST00000328300 avec 53 exons et NM\_000495 et ENST00000361603 avec 51 exons), sont responsables de la forme la plus fréquente de la maladie (80-85% des cas) (1). Les garçons atteints ont en général une forme sévère de la maladie avec une évolution vers l'insuffisance rénale terminale en général avant l'âge de 40 ans tandis que les femmes ont une évolution moins sévère dans la majorité des cas. Des corrélations phénotype-génotype ont été établies sur une cohorte de 401 patients appartenant à 195 familles et ont montré que les patients présentant des grandes délétions, des mutations non sens ou frameshift ont 90% de probabilité de développer une insuffisance rénale terminale avant 30 ans vs 50% et 70% pour les patients avec mutations faux sens et mutations d'épissage, respectivement. De même le risque de développer une surdité avant 30 ans est de 60% chez les patients porteurs de mutations faux sens vs 90% pour les autres types de mutations (2). Il n'y a pas de corrélations phénotype-génotype chez les femmes porteuses de mutations *COL4A5*, chez qui protéinurie, surdité et atteinte oculaire ont été observées dans 75%, 28% et 15% des cas, avec un risque de développer une insuffisance rénale terminale avant 40 ans de 12% (3).

La délétion conjointe de tout ou partie du gène *COL4A5* et des exons 1 et 2 du gène *COL4A6* (ces deux gènes sont situés tête-à-tête sur le chromosome X en Xq22) est responsable de l'association **syndrome d'Alport et léiomyomatose œsophagienne diffuse** (OMIM : 308940) caractérisée par une prolifération bénigne des cellules musculaires lisses de la paroi de l'œsophage (et éventuellement d'autres segments de la sphère digestive et bronchique, ainsi que des organes génitaux chez la femme). A noter que de façon mal expliquée, une délétion plus grande (emportant l'exon 3 et au delà) de *COL4A6* n'entraîne pas le développement d'une léiomyomatose.

### Formes autosomiques

Les mutations des gènes *COL4A3* et *COL4A4* situés sur le chromosome 2 en 2q36 (*COL4A4* codant pour la chaîne alpha 4 du collagène de type 4: NM\_00092 et ENST00000396625 avec 48 exons dont l'exon 1 est non codant, et *COL4A3* codant pour la chaîne alpha 3 du collagène de type 4: NM\_00091 et ENST00000396578 avec 51 exons),

## SYNDROME D'ALPORT ET APPARENTES

Référence : **ANPGM\_123**  
Page 3/5

Numéro de version : **V1**

sont responsables de formes de transmission autosomique de la maladie, la **forme autosomique récessive** (OMIM : 203780) touchant environ 15% des familles et la forme **autosomique dominante** (OMIM : 203780), dont la caractérisation est plus récente (fréquence estimée à 1-5% mais probablement plus élevée – cf infra) (1). Dans ces formes, la maladie est aussi sévère chez les filles que chez les garçons, les formes autosomiques récessives étant globalement plus sévères que les formes autosomiques dominantes. Les mutations hétérozygotes des gènes *COL4A3* et *COL4A4* sont associées à un spectre variable de phénotypes. Elles peuvent être totalement asymptomatiques (pas d'hématurie). Le plus souvent elle sont responsables de formes peu sévères de la maladie dénommées « **hématurie familiale bénigne** » (OMIM : 141200), dans laquelle il existe une hématurie mais pas pas de protéinurie ni de progression vers l'insuffisance rénale, . Le diagnostic de la maladie repose sur l'histoire familiale, les symptômes cliniques.

### Diagnostic histologique

L'étude de la biopsie rénale en microscopie optique retrouve des anomalies non spécifiques (hypertrophie podocytaire, hyalinose segmentaire et focale), parfois des anomalies des MB glomérulaires en argentation. En microscopie électronique l'aspect le plus fréquent est celui de MB glomérulaires irrégulièrement épaissies, mais on peut également observer des membranes basales glomérulaires minces (soit isolées, soit alternant de façon segmentaire avec des MB glomérulaires épaissies). L' aspect de MB glomérulaires minces est également observé chez les patients atteints d'hématurie familiale bénigne, mais n'en est pas spécifique puisqu'il peut également être observé dans le syndrome d'Alport. L'étude de la fixation d'anticorps dirigés contre les chaînes alpha 3, alpha 4 et alpha 5 du collagène IV au niveau du rein et de la peau permettent également, lorsqu'il y a des anomalies d'expression des chaînes de collagène IV, de faire le diagnostic de syndrome d'Alport. Cependant une expression normale de ces chaînes ne permet en aucun cas d'exclure le diagnostic de syndrome d'Alport, certaines chaînes « mutées » pouvant s'intégrer normalement dans le réseau de collagène IV..

### Traitement

Des traitements par les bloqueurs du système rénine-angiotensine chez les patients ayant une protéinurie semblent ralentir la progression de l'insuffisance rénale, mais la preuve de leur efficacité n'a encore qu'un faible niveau de preuve. L'insuffisance rénale chronique nécessite une prise en charge par un traitement conservateur. La prise en charge d'une HTA est importante. L'insuffisance rénale terminale nécessite la mise en place d'un programme d'épuration extra-rénale et/ou de transplantation rénale. A noter la possibilité, dans les cas d'absence complète d'expression d'une chaîne, du développement, après transplantation rénale, d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire souvent responsables de la perte du greffon.

### Diagnostic moléculaire

Il repose sur la recherche de mutations ponctuelles et de remaniements des gènes *COL4A3-5* par séquençage haut-débit et confirmation par séquençage Sanger pour les mutations ponctuelles et MLPA pour les remaniements. Toutefois, pour les patients

## SYNDROME D'ALPORT ET APPARENTES

Référence : **ANPGM\_123**  
Page 4/5

Numéro de version : **V1**

originaires de Polynésie ou de la Réunion, des mutations à effet fondateur dans les gènes *COL4A5* et *COL4A3* respectivement sont à tester de prime abord avant d'entreprendre le NGS (4, 5).

Par la technique de séquençage haut débit sur un panel incluant les 3 gènes *COL4A3*, *COL4A4* et *COL4A5*, le taux de détection de mutations s'élève à 80% sur une cohorte de 101 patients présentant une néphropathie hématurique (6). Dans cette série, des remaniements (délétions ou insertions d'un ou plusieurs exons) ont été identifiés dans 10% des cas et les formes autosomiques dominantes se sont avérées plus fréquentes que ce qui avait été décrit initialement (18,9%).

### ARBRES DECISIONNELS

PRISE EN CHARGE EN DIAGNOSTIC D'UN ECHANTILLON  
DIAGNOSTIC (CF ANNEXE)  
DIAGNOSTIC PRESYMPTOMATIQUE  
ETUDE CHEZ LES APPARENTES  
DIAGNOSTIC PRENATAL

### EVENTUELLES RECOMMANDATIONS SUR LE RENDU DES RESULTATS

### COTATIONS DES ANALYSES SELON LE RIHN

- Pour l'étude en NGS : N351 RIHN 5570 (taille des produits amplifiés (tous les exons + 10 pb de chaque côté=21kb)
- Pour mémoire, pour l'étude du seul gène *COL4A5*, en moyenne 23 fragments PCR étaient testés soit BHN 21X250 + BHN 370 (forfait gestion du dossier et extraction de l'ADN) = 6120.

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kashtan CE, Segal Y. Genetic disorders of glomerular basement membranes. *Nephron Clin Pract*, 2011, 118 : c9-c18.
2. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, Weber M, Gross O, Netzer KO, Flinter F, Pirson Y, Verellen C, Wieslander J, Persson U, Tryggvason K, Martin P, Hertz JM, Schroder C, Sanak M, Krejcova S, Carvalho MF, Saus J, Antignac C, Smeets H, Gubler MC. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11: 649-657.
3. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, DeMarchi M, Rizzoni G, Renieri A, Weber M, Gross O, Netzer KO, Flinter F, Pirson Y, Dahan K, Wieslander J, Persson U, Tryggvason K, Martin P, Hertz JM, Schroder C, Sanak M, Carvalho MF, Saus J, Antignac C, Smeets HJM, Gubler MC. X-linked Alport syndrome: Natural history and genotype-phenotype correlations in females belonging to 195 families. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 2603-2610.
4. Arrondel C, Deschênes G, Le Meur Y, Viau A, Cordonnier C, Fournier A, Gubler M-G, Antignac C, Heidet L. A large tandem duplication within the *COL4A5* gene is responsible for the high prevalence of Alport syndrome in French Polynesia. *Kidney Int*, 2004, 65: 2030-2040.
5. Knebelmann B, Forestier L, Drouot L, Quinones S, Chuet C, Benessy F, Saus J, Antignac C. Splice-mediated insertion of an alu sequence in the *COL4A3* mRNA causing autosomal recessive Alport syndrome. *Hum Mol Genet*, 1995, 4: 675-679.

## SYNDROME D'ALPORT ET APPARENTES

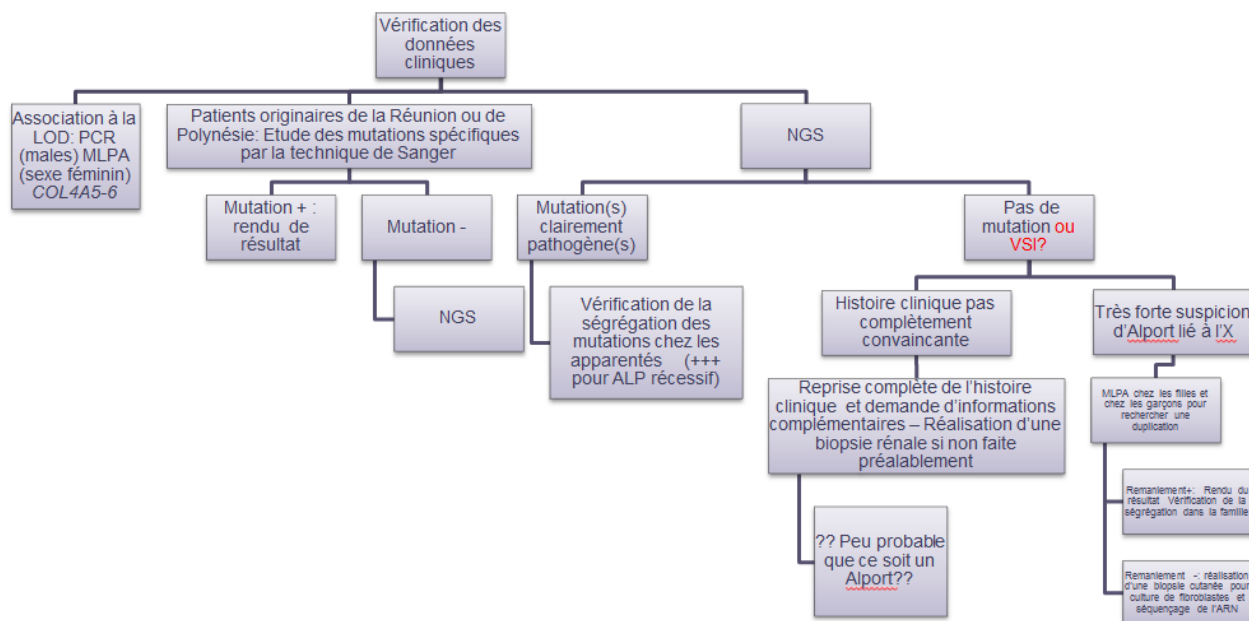
Référence : **ANPGM\_123**  
Page 5/5

Numéro de version : **V1**

6. Morinière V, Dahan K, Hilbert P, Lison M, Lebbah S, Topa A, Bole-Feysot C, Pruvost S, Nitschke P, Plaisier E, Knebelmann B, Macher MA, Noel LH, Gubler MC, Antignac C, Heidet L. Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25: 2740-2751.

### ANNEXE : ARBRE DECISIONNEL

#### PRISE EN CHARGE EN DIAGNOSTIC D'UN ÉCHANTILLON



VSI: variant de signification inconnue