

Mémoire de Maîtrise en médecine No 153/15

# Hétérogénéité phénotypique des glomérulonéphrites génotypées

## **Etudiant**

Nicolas Gurtler

## **Tuteur**

Dr. Hassib Chehade, PD MER  
Unité de néphrologie pédiatrique

## **Expert**

Prof. Olivier Bonny  
Service de néphrologie

Lausanne, 24.02.2017

## Tables des matières

I	Résumé
I.1	Introduction et but du travail
I.2	Méthodologie
I.3	Résultats
I.4	Conclusions
II	But et plan du travail
III	Partie théorique
III.1	Introduction
III.2	Pathogénie et histopathologie
III.3	Syndrome d'Alport lié au chromosome X
III.4	Syndrome d'Alport autosomique récessif
III.5	Syndrome d'Alport autosomique dominant et maladie des membranes fines
III.6	Hétérogénéité phénotypique
III.7	Démarche diagnostique
III.8	Démarche thérapeutique
IV	Travail de recherche
IV.1	Méthodologie
IV.2	Résultats
IV.2.1	Caractéristiques des patients
IV.2.2	COL4A5
IV.2.2.1	Mutations et description des mutations sur COL4A5
IV.2.2.2	Arbres généalogiques et description des familles
IV.2.2.3	Données cliniques, biologiques et pathologiques chez les hommes
IV.2.2.4	Données cliniques, biologiques et pathologiques chez les femmes
IV.2.3	COL4A3 et COL4A4
IV.2.3.1	Mutations et description des mutations sur COL4A3 et COL4A4
IV.2.3.2	Arbres généalogiques et description des familles
IV.2.3.3	Données cliniques, biologiques et pathologiques
IV.3	Discussion
IV.3.1	COL4A5
IV.3.1.1	Epidémiologie
IV.3.1.2	Hommes présentant une mutation sur COL4A5
IV.3.1.3	Femmes présentant une mutation sur COL4A5
IV.3.2	COL4A3 et COL4A4
IV.4	Limitations
IV.5	Conclusions
V	Remerciements
VI	Bibliographie

## **I : Résumé**

### **I.1 : Introduction et but du travail**

Le syndrome d'Alport (SA) est une maladie familiale génétique caractérisée par une néphropathie chronique progressive, une surdité neurosensorielle variable, ainsi que différentes atteintes ophtalmologiques. Il est dû à une mutation sur les gènes COL4A3, COL4A4 ou COL4A5 du collagène IV, une protéine structurelle des membranes basales. Ces dernières années, nous observons une augmentation significative de l'identification des gènes mutés responsables de ces types de glomérulonéphrites familiales. Les différents modes de transmission : autosomal dominant, autosomal récessif et lié au chromosome X sont connus dans tous les groupes de glomérulonéphrites avec une expression clinique définie. Il existe toutefois de cas de glomérulonéphrites familiales où le génotype est connu, mais dont le tableau clinique ou l'évolution de la maladie est atypique ou incomplète. Il est donc important de pouvoir identifier ces cas de glomérulonéphrites pour une meilleure prise en charge de la maladie.

### **I.2 : Méthodologie**

Dans ce travail, nous avons inclus 21 patients appartenant à 11 familles différentes, suivis au CHUV pour une glomérulonéphrite héréditaire de présentation ou d'évolution atypique et chez qui une mutation sur les gènes COL4A3, COL4A4 ou COL4A5 a été identifiée. Les données cliniques, biologiques et pathologiques des sujets inclus dans l'étude ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients. Nous avons ensuite comparé le phénotype de nos patients à celui habituellement rencontré dans chaque type de transmission, en fonction de la mutation mise en évidence. Pour ce faire, nous avons ensuite analysé séparément les porteurs hémizygotés d'une mutation sur COL4A5, les porteurs hétérozygotés d'une mutation sur COL4A5 et les porteurs d'une mutation sur COL4A3 ou COL4A4.

### **I.3 : Résultats**

Dans cette étude, sept hommes et sept femmes présentaient une mutation sur COL4A5, et sept patients présentaient une mutation sur COL4A3 ou COL4A4. Parmi les hommes hémizygotés pour une mutation sur COL4A5, tous présentaient une hématurie microscopique, 1/7 une hématurie macroscopique, 3/7 une protéinurie, 3/7 une micro-albuminurie et 2/7 une IRT, survenue aux âges de 51 et 62 ans. Au niveau extrarénal, 2/7 avaient une hypoacousie neurosensorielle bilatérale. En ce qui concerne les femmes avec mutation hétérozygote sur COL4A5 (et COL4A6), toutes présentaient une hématurie microscopique, 3/7 une protéinurie, 3/7 une micro-albuminurie et 1/7 une IRT, survenue à l'âge de 37 ans. Au niveau extrarénal, une hypoacousie, ainsi que des dépôts maculaires ont été mis en évidence chez une patiente (1/7). Les individus avec mutation sur COL4A3 ou COL4A4 présentaient également tous une hématurie microscopique et 2/7 ont présenté une hématurie macroscopique. Une IRT est survenue chez 4/7 patients, à un âge moyen de 33.5 ans. Les trois patients restants présentaient tous une protéinurie. Au niveau extrarénal, 1/7 présentait une hypoacousie.

#### **I.4 : Conclusions**

Une grande hétérogénéité phénotypique est retrouvée en cas de mutation sur les gènes codant pour les chaînes de collagène IV, avec toutefois un dénominateur commun : l'hématurie microscopique. Cette étude a mis en évidence deux mutations faux-sens de COL4A5 induisant un tableau clinique léger à l'état hémizygote, avec hématurie microscopique et micro-albuminurie non progressive, ce qui diffère du phénotype sévère rencontré habituellement dans ce type de mutation. Trois mutations hétérozygotes des gènes COL4A3 ou COL4A4 avec un phénotype plus sévère que celui attendu ont également été mises en évidence.

## **II : But et plan du travail**

La glomérulonéphrite est fréquente en pédiatrie. Les causes sont multiples et la génétique y joue un rôle important. Différents modes de transmission existent avec des phénotypes correspondants bien connus. Toutefois, il existe des glomérulonéphrites familiales avec un génotype connu, mais une expression clinique ou une évolution atypique de la maladie. Ces dernières années, nous objectivons une augmentation significative de l'identification des gènes mutés responsables de ces types de glomérulonéphrites familiales. Les différents modes de transmission : autosomal dominant, autosomal récessif et lié au chromosome X sont connus dans tous les groupes de glomérulonéphrites avec une expression clinique définie. Il existe toutefois de cas de glomérulonéphrites familiales où le génotype est connu, mais dont le tableau clinique ou l'évolution de la maladie est atypique ou incomplète. Il est important de pouvoir identifier ces cas de glomérulonéphrites pour une meilleure prise en charge.

Ce travail de Master consiste en une étude rétrospective sur dossier de 21 patients appartenant à onze familles différentes, suivis au CHUV pour une glomérulonéphrite génotypée de présentation ou d'évolution atypique. Les données cliniques, biologiques et pathologiques ont été récoltées dans les dossiers des patients, puis entrées dans un tableau de données préparé au préalable. Les informations sur les familles des patients ainsi que sur la corrélation génotype-phénotype ont été récoltées dans les dossiers du service de génétique. Nous avons construit l'arbre généalogique de ces familles, décrit la mutation avec son phénotype propre et l'avons comparé au phénotype habituellement reconnu. Idem en ce qui concerne les paramètres cliniques et biologiques.

Le travail est réparti en deux parties principales. La première est une revue de littérature sur le syndrome d'Alport et la seconde est un travail de recherche, séparé en quatre chapitres : méthodologie, résultats, discussion et conclusion.

### III : Partie théorique

#### III.1 : Introduction

Le syndrome d'Alport (SA) est une maladie familiale génétique caractérisée par une néphropathie chronique progressive, une surdité neurosensorielle variable, ainsi que différentes atteintes ophtalmologiques. Il est dû à une mutation sur les gènes COL4A3, COL4A4 ou COL4A5 du collagène IV, une protéine structurelle des membranes basales (1). Un individu sur 5'000 à 10'000 serait touché et il est la cause de 3% des IRT chez les enfants et 0.2% des IRT chez les adultes (48).

#### III.2 : Pathogénie et histopathologie

Le collagène IV comprend six chaînes  $\alpha 1$  à  $\alpha 6$ , dont les gènes se trouvent sur le chromosome 13 (COL4A1, COL4A2), le chromosome 2 (COL4A3, COL4A4) et le chromosome X (COL4A5, COL4A6). Ces gènes codent respectivement les chaînes protéiques de collagène IV  $\alpha 1$  à  $\alpha 6$ , qui s'assemblent en hétérotrimères, formant le protomère, l'unité structurelle du collagène IV. Trois trimères de collagène IV existent dans l'organisme:  $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ ,  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  et  $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ . Lorsqu'une mutation est présente, cela donne lieu à des chaînes de collagène à la structure aberrante qui seront dégradées par les systèmes de contrôle cellulaires avant de pouvoir être sécrétées. Bien que le collagène IV se trouve dans toutes les membranes basales l'organisme, certains protomères se trouvent uniquement dans certains tissus. C'est notamment le cas du protomère  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ , qui en plus d'être le composant principal de la membrane basale glomérulaire (MBG), est un des composants majeurs des membranes basales de la cochlée et de l'oeil. Dans le syndrome d'Alport, l'atteinte rénale résulte de l'absence du réseau de collagène IV  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  de la MBG. Elle se manifeste d'abord par une hématurie microscopique glomérulaire, généralement présente dès l'enfance, puis évolue classiquement en protéinurie, insuffisance rénale chronique, puis terminale.

Lors de la première partie de la vie fœtale, la MBG est principalement constituée d'un réseau de protomères de collagène  $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ . Durant le développement, ces derniers se verront remplacés progressivement par des protomères  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ , plus résistants de par le plus haut nombre de crosslinks entre les chaînes  $\alpha(IV)$ . Lorsqu'un individu a une mutation sur un des gènes concernés (COL4A3, COL4A4 ou COL4A5), ce switch n'aura pas lieu. Il y aura donc une persistance du collagène IV  $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$  fœtal, plus fragile. En effet, une mutation sur une des chaînes de collagène  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  ou  $\alpha 5$  va modifier la structure de la protéine et donc augmenter sa susceptibilité à la dégradation protéolytique par les systèmes de contrôle cellulaires. Si c'est le cas, non seulement la chaîne mutée, mais également les chaînes avec lesquelles elle s'assemble en trimères vont être dégradées. En l'absence de protomères  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ , la MBG est plus sensible aux protéases plasmatiques ainsi qu'à la pression hydrostatique induite par la filtration glomérulaire. En conséquence, la MBG va s'endommager petit à petit, s'épaissir et se splitter, lui donnant cet aspect caractéristique du SA à la microscopie électronique. Les dommages à la MBG induisent d'abord une hématurie microscopique, puis une protéinurie. Cette dernière va mener à une fibrose interstitielle progressive qui va finalement induire une insuffisance rénale progressive (3, 17).

#### III.3 : Syndrome d'Alport lié au chromosome X

Dans 80-85% des cas, la maladie est transmise par une mutation sur le gène COL4A5, qui se trouve sur le chromosome X. C'est le syndrome d'Alport lié au chromosome X (SALX). Chez les hommes, hémizygotés, la présentation est plus sévère que chez les femmes qui possèdent deux copies du chromosome. Chez les femmes, juste après l'implantation de la blastula dans la paroi utérine, un des

deux chromosomes X est inactivé aléatoirement dans chaque cellule, donnant lieu à deux populations de cellules : l'une avec le chromosome muté actif et l'autre avec le chromosome non-muté actif. En conséquence, une quantité suffisante de collagène IV  $\alpha3\alpha4$  est synthétisée dans la majorité des cas. C'est pourquoi la plus grande partie des femmes atteintes ne présente qu'une hématurie microscopique. Cette dernière est la pierre angulaire du SA, elle est présente de façon continue chez tous les hommes et chez environ 95% des femmes atteints de SALX (1, 3, 5, 6, 35).

Dans le SALX, les hommes ont respectivement un risque de 70% et 90% de développer une IRT avant l'âge de 30 et 40 ans, avec une survie rénale médiane de 21 à 25 ans (6, 25). Une hypoacousie bilatérale dans les aigus est habituellement présente dès la fin de l'enfance chez environ 70% des hommes à 20 ans et dans 90% des cas à 40 ans. Chez environ 40% des malades, on retrouve des atteintes ophtalmologiques: une maculopathie spécifique se présentant par des tâches jaunes autour de la macula (20%), un lenticône antérieur (20%), pathognomonique, ainsi qu'une érosion de la cornée chez 15% des patients. Les femmes quant à elles, ont 12% des chances de développer une IRT et 18% de développer une atteinte cochléaire avant 40 ans. Toutefois, après 60 ans, les risques d'IRT semblent monter à 30-40% et le risque d'hypoacousie à 20%. On retrouve également une maculopathie chez 15% des patientes (5). Le lenticône, lui, est rarement observé chez les femmes. De manière générale, la corrélation génotype-phénotype est bien moins claire que chez les hommes et il est difficile de donner un pronostic, malgré le fait qu'une mutation soit identifiée (2, 5, 6).

#### **III.4 : Syndrome d'Alport autosomique récessif**

Le SA récessif (SAAR) représente classiquement 10-15% des cas. Les individus atteints présentent une mutation homozygote ou hétérozygote composite sur les gènes COL4A3 et/ou COL4A4 du chromosome 2, qui codent pour les chaînes  $\alpha3$  et  $\alpha4$  du collagène IV. Dans le SAAR, les hommes et les femmes sont également atteints dans l'apparition et le déroulement de la maladie. Le phénotype varie peu, contrairement au SALX. Au niveau rénal, la maladie est sévère: la majorité des individus touchés présentent une protéinurie significative dès la fin de l'enfance/début de l'adolescence, conduisant à une IRT à un âge médian de 21 ans. Au niveau auditif, les malades souffrent typiquement d'une surdité neurosensorielle dans les aigus apparaissant dès l'enfance. Au niveau ophtalmologique, le spectre des lésions est similaire à celui du SALX (lenticône et rétinopathie) avec une fréquence comparable, voire supérieure (1, 3, 8).

#### **III.5 : Syndrome d'Alport autosomique dominant et maladie des membranes fines**

Le SA à transmission autosomique dominante (SAAD) représente classiquement environ 5% des cas de SA au total (20, 23). Il est dû à une mutation hétérozygote sur COL4A3 ou COL4A4, l'un des deux gènes présents sur le chromosome 2. Le SAAD étant plus rare que les autres formes de SA, relativement peu d'études sont sorties sur le sujet. Toutefois, le SAAD est probablement sous diagnostiqué, comme le suggère une étude récente, qui décrit ce mode de transmission comme responsable de 18.9% des cas de SA (24). Le tableau clinique du SAAD diffère du SALX et du SAAR: la maladie est moins sévère et commence plus tardivement. Une étude récente met en évidence une survie rénale médiane de 70 ans et une progression vers l'IRT chez 11% des patients (20), ce qui diffère considérablement du SALX chez les hommes et du SAAR, où la survie rénale médiane est de 25 et 21 ans, respectivement (6, 25). Toutefois, la maladie est parfois sévère, avec une clinique pouvant parfois se rapprocher du SALX ou du SAAR, avec apparition précoce de protéinurie et d'insuffisance rénale (14, 16). Au niveau extrarénal, les manifestations du SAAD sont relativement

rare. En effet, l'incidence des manifestations ophtalmologiques est pratiquement nulle et les hypoacusies bilatérales sont moins fréquentes que dans les autres formes de transmission (19, 20).

Dans le SAAD, aucune corrélation ne peut être faite entre le génotype et le phénotype. La présentation clinique est très variable, du point de vue interfamilial et intrafamilial. Le spectre clinique d'une mutation sur le gène COL4A3 ou COL4A4 s'étend de l'absence totale de symptômes au SA, en passant par la maladie des membranes fines (MMF).

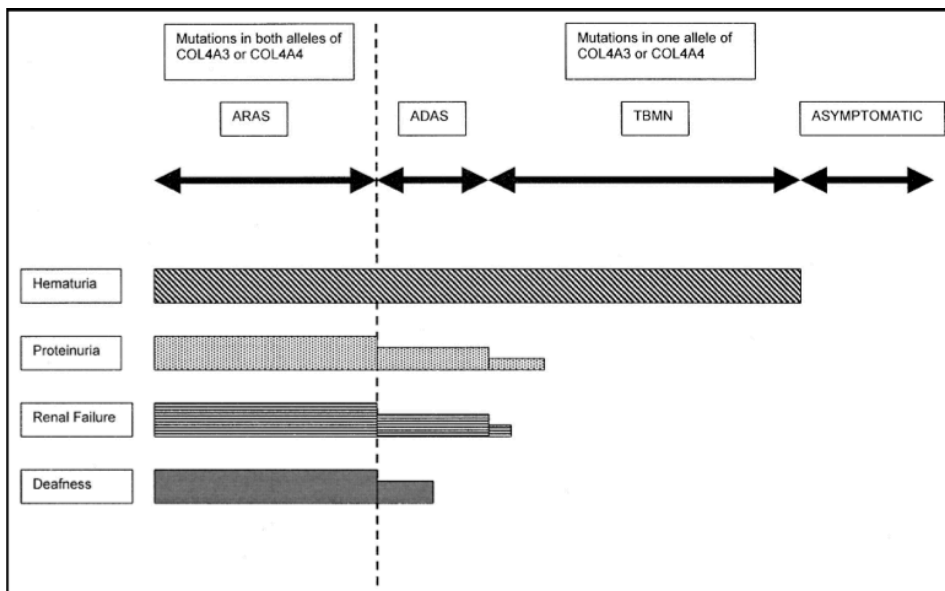


Figure 1 : Spectre des manifestations cliniques associées à une mutation sur les gènes COL4A3 ou COL4A4 (23) (ARAS : AS récessif, ADAS : AS dominant, TBMN : maladies des membranes fines)

La MMF ou hématurie familiale bénigne, est une pathologie relativement commune, avec une prévalence avoisinant 1% (26). Le signe cardinal de la maladie est une hématurie microscopique glomérulaire asymptomatique, constante ou intermittente et généralement isolée. Ce n'est généralement pas le cas, mais les patients peuvent présenter une protéinurie (27). Au niveau pathologique, on retrouve un amincissement uniforme de la MBG. Contrairement au SA, les individus touchés ont une fonction rénale normale et une protéinurie inférieure à 0.5 g/jour (26). Cette maladie est essentiellement héréditaire, avec une anamnèse familiale positive dans deux tiers des cas (28). Il a été démontré la MMF était souvent liée à une mutation sur les gènes COL4A3 et COL4A4, ce jusqu'à 40% des cas (26). Une revue de littérature récente suppose même que la quasi-totalité des cas de MMF seraient dus à une mutation hétérozygote sur un de ces deux gènes (44). En effet, si l'on regarde la fréquence de 1% de la MMF :  $1/100 \times 1/100 \times 1/4 = 1/40'000$ , ce qui correspond à la prévalence du SAAR. Toutefois, le collagène IV représentant seulement 70% de la MBG, d'autres protéines, notamment la laminine, second constituant le plus important de la MBG, pourrait être incriminé dans la MMF en cas de mutations (44). Une revue récente montre également que certaines mutations de COL4A5 menaient à un tableau clinique de MMF similaire à celui des hétérozygotes COL4A3 et COL4A4 (29).



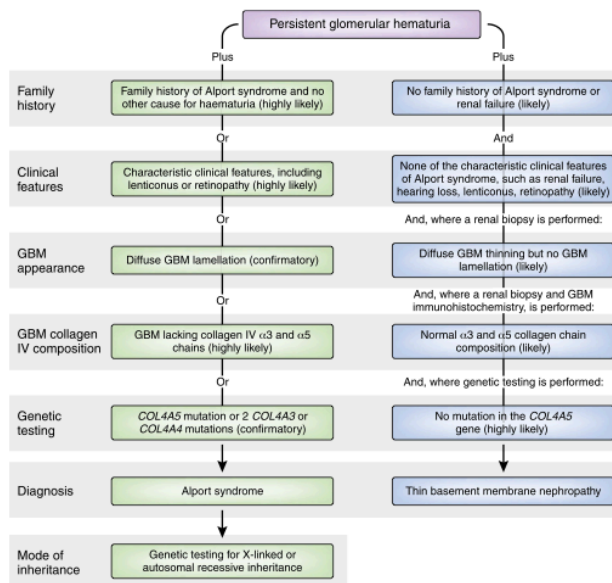
### III.6 : Hétérogénéité phénotypique

Au delà des différentes formes génétiques possibles, le syndrome d'Alport se caractérise par une grande variabilité phénotypique. L'hétérogénéité dans la présentation de la maladie peut se manifester à différents niveaux : le cours clinique de la néphropathie, les dommages à la membrane basale glomérulaire, ainsi que les atteintes cochléaires et ophtalmologiques. L'hétérogénéité dans le SALX se retrouve chez les hommes et chez les femmes. Chez les hommes, elle est largement corrélable à la mutation : en principe, plus la mutation est sévère, plus le tableau clinique le sera (6, 25). Typiquement, les grandes délétions et les mutations non-sens amèneront un phénotype plus sévère que les mutations faux-sens et splice-site. Ayant une copie fonctionnelle du gène COL4A5, les femmes porteuses de SALX sont typiquement moins sévèrement atteintes que les hommes (6). Leur copie non-mutée assure une sécrétion suffisante de trimères  $\alpha3\alpha4\alpha5$  au niveau de la MBG. Toutefois, il existe une grande hétérogénéité phénotypique dans la présentation et le cours de la maladie, si bien que le panel va de l'hématurie microscopique dans un tableau clinique proche de la MMF, jusqu'à l'IRT à un jeune âge (5). Contrairement aux hommes, la corrélation génotype-phénotype est moins clairement définie. Récemment, une étude se basant sur un modèle murin a montré qu'un des mécanismes à l'origine de l'hétérogénéité serait une répartition inégale du mosaïcisme lié à l'inactivation du chromosome X. L'inactivation d'un chromosome X ou de l'autre étant due au hasard, certains tissus chez un individu peuvent être constitués majoritairement de cellules descendant d'une lignée. Une étude met en évidence qu'une inégalité dans la répartition pouvant monter jusqu'à 80%/20% a été observée dans certains tissus (2). Dans le SAAR, L'hétérogénéité phénotypique est largement corrélable à la sévérité de la mutation. En ce qui concerne le SAAD, ce lien est beaucoup moins clair. Il existe une grande variation phénotypique, non-seulement entre différentes familles atteintes, mais également au sein d'une même famille. De plus, la sévérité de l'atteinte rénale n'est pas corrélable avec la sévérité de la mutation et il n'existe pas d'explication claire à la grande variabilité clinique (14, 15). Toutefois plusieurs hypothèses affirment que la réponse pourrait se situer dans la mutation de gènes codant pour d'autres protéines jouant un rôle dans la MBG (laminine, podocine, intégrines, métalloprotéases). En plus de la mutation sur le COL4A3 ou COL4A4, une mutation sur une de ces protéines pourrait négativement influencer l'expression du collagène IV, résultant en un phénotype plus sévère que chez les individus uniquement mutés sur les gènes du collagène IV.

### III.7 : Démarche diagnostique

Il faut penser au SA chez tout enfant ou jeune adulte présentant une hématurie microscopique glomérulaire persistante. Elle est présente chez tous les hommes et 95% des femmes atteints de SALX (5, 6) et chez tous les individus atteints d'un SAAR (1). La probabilité qu'un syndrome d'Alport soit à l'origine de l'hématurie augmente fortement en cas d'anamnèse familiale positive pour une atteinte rénale ou la présence d'atteintes extrarénales typiques. Lorsqu'un syndrome d'Alport est suspecté, il est recommandé de rechercher une protéinurie (micro-albuminurie), et d'effectuer un examen auditif et ophtalmique à la recherche des manifestations extrarénales de la maladie et dans certains cas une biopsie rénale et/ou une analyse génétique. La biopsie rénale permet de confirmer la présence ou l'absence des chaînes de collagène IV  $\alpha3$  et  $\alpha5$  dans la MBG par immunomarquage, évalue la structure de la MBG ainsi que l'atteinte rénale générale. Le diagnostic peut ensuite être confirmé par la présence d'une lamellation typique de la MBG, visible par microscopie électronique, ou par la mise en évidence d'une mutation pathogène : une mutation sur COL4A5 ou deux mutations sur COL4A3 et/ou COL4A4 (45).

Il est important de relever que le SA et la MMF sont responsables de 30 à 50% des hématuries microscopiques isolées chez enfants vus en clinique (49). Bien que les enfants présentant une MMF constituent la très large majorité, il est important de différencier les deux, de par l'évolution clinique différente. Un exemple d'algorithme pouvant aider dans le diagnostique différentiel dans le schéma ci-dessous.



Il est toutefois important de ne pas banaliser la MMF lorsque découverte chez un jeune patient, même lorsqu'on sait que l'évolution est bénigne dans une grande partie des cas. En effet, Szeto *et al*, (42) montrent que seulement 22% des patients avec une hématurie microscopique isolée n'avaient pas développé de signes d'atteinte rénale additionnels (hypertension artérielle, micro-albuminurie, IRC) au cours d'un suivi moyen d'environ 9 ans. Une seconde étude montre que le risque d'IRC est équivalent chez les porteuses hétérozygotes de SALX et chez les porteurs hétérozygotes d'une mutation sur COL4A3 ou COL4A4 (41).

Figure 2 : Exemple d'algorithme pour distinguer le SA de la MMF (45)

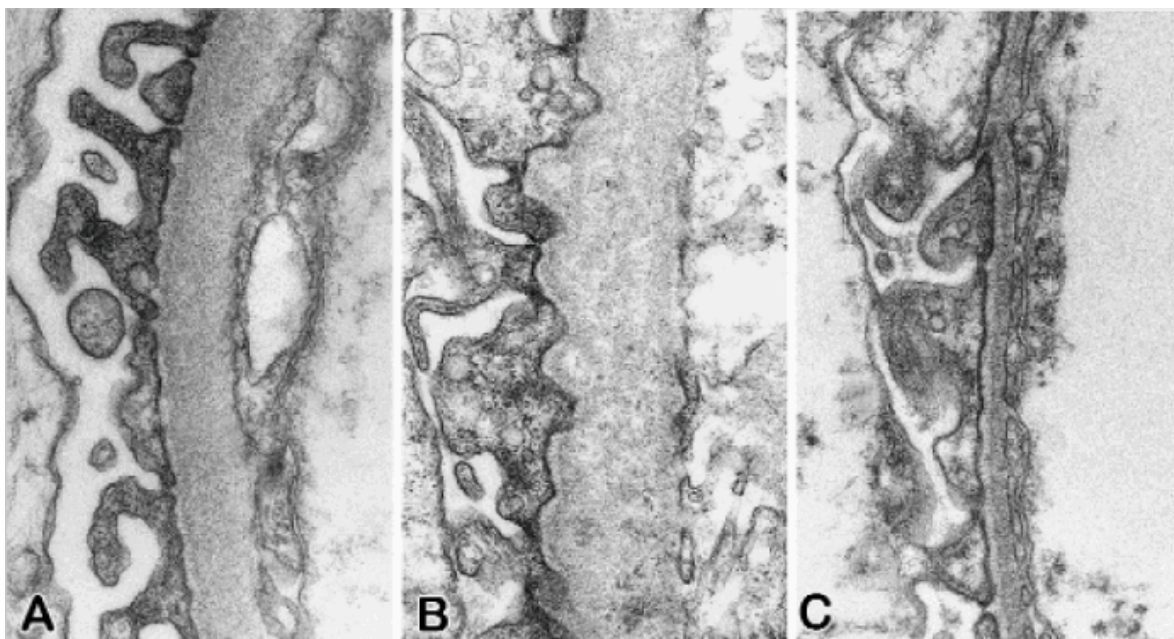


Figure 3 : Aspect ultrastructural de la MBG en microscopie électronique en : situation normale (A, épaisseur : 400 nm), SA avancé (B, épaisseur : 770 nm) (B), SA précoce (C, épaisseur : 120 nm) (1)

Lorsque le SA est diagnostiqué sur une base clinique ou pathologique sans mutation identifiée, il est important de récolter une histoire familiale précise, dans le but de définir le type de transmission. En effet, les implications familiales seront différentes si le mode de transmission est lié au chromosome X, ou s'il est lié autosomique dominant ou récessif.

Comme mentionné précédemment, le diagnostic peut être confirmé par la réalisation d'une biopsie rénale qui sera analysée par microscopie électronique et immunohistochimie. Dans le SA, la MBG prend un aspect typique: elle s'épaissit de manière inégale et se sépare en plusieurs lamelles. Cependant, avant de s'épaissir, la MBG s'affine, de par le manque de sécrétion des hétérotrimères  $\alpha3\alpha4\alpha5$ . C'est pourquoi la microscopie électronique n'est pas toujours suffisante pour différencier la MMF (dans laquelle la MBG est amincie) du SA. La figure 3 ci-dessus montre les différents aspects que prend la MBG à la microscopie électronique. L'analyse immunohistochimique par immunofluorescence permet de mettre en évidence la présence ou l'absence des chaînes  $\alpha3$ ,  $\alpha4$  et  $\alpha5$  dans la MBG. Sachant que les chaînes  $\alpha(IV)$  codées par des gènes mutés ne pourront pas être sécrétées par les cellules glomérulaires, cela permet indirectement de diagnostiquer le SA. L'analyse immunohistochimique d'une biopsie de peau peut aussi être effectuée. Dans ce cas, uniquement la chaîne  $\alpha5$  sera recherchée, l'hétérotrimère présent dans la peau étant  $\alpha5\alpha5\alpha6$ . Dans le SALX, une absence de la chaîne  $\alpha5$  sera retrouvée chez 80% des hommes et 60-70% des femmes auront un immunomarquage en mosaïque typique de la maladie (45). Dans le SAAR, une expression pathologique du collagène IV sur la biopsie rénale est retrouvée chez la quasi-totalité des patients (1). Concernant le mode de transmission récessif, seule la biopsie rénale est utile, les chaînes  $\alpha3$  et  $\alpha4$  n'étant physiologiquement pas présentes dans la peau. La biopsie montrera typiquement une absence des protomères  $\alpha3\alpha4\alpha5$  dans la MBG, mais une expression de la chaîne  $\alpha5$  dans la capsule de Bowman. En effet, la cette dernière comporte du collagène IV sous forme de trimères  $\alpha5\alpha5\alpha6$  dont l'expression n'est pas perturbée par une mutation des gènes COL4A3 ou COL4A4. En ce qui concerne les patients atteints de SAAD, l'immunohistochimie montre toujours une expression normale des chaînes de collagène dans la MBG (12, 13, 20).

Enfin, les indications pour le test génétique sont les suivantes : confirmer le SA lorsque les autres méthodes diagnostiques ne sont pas conclusives, identifier le mode de transmission, exclure la MMF en cas d'hématurie persistante, définir le risque de progression vers l'IRT à un jeune âge dans le SALX par caractérisation de la mutation et comparaison phénotype de mutations rapportées auparavant et de permettre un diagnostic prénatal dans le cadre de grossesses à risque (45).

### III.8 : Démarche thérapeutique

En premier lieu, il faut mentionner qu'il n'y pas de traitement spécifique pour le syndrome d'Alport. En conséquence, le traitement néphroprotecteur par inhibition du système rénine-angiotensine est le traitement actuellement recommandé. Toutefois, ce traitement n'est pas curatif et ne fait que retarder la progression de l'insuffisance rénale. Une fois l'IRT atteinte, la dialyse et la greffe rénale sont le traitement de choix.

Le facteur pronostique principal de la progression vers l'IRT est la protéinurie. En effet, ce n'est pas la structure endommagée de la membrane basale glomérulaire, mais la glomérulosclérose progressive induite par l'état pro-inflammatoire et pro-fibrotique dans le contexte de protéinurie persistante qui conduit à l'insuffisance rénale terminale. Plusieurs études montrent qu'un traitement néphroprotecteur par blocage du système rénine-angiotensine diminue l'importance de la protéinurie, et ralentit donc la progression de la l'insuffisance rénale. Un tel traitement devrait donc être introduit dès l'apparition d'une protéinurie, ainsi qu'en présence d'une micro-albuminurie chez les individus à risque de progression rapide vers l'insuffisance rénale terminale (45). Ce risque peut être évalué selon la mutation, le degré d'atteinte familiale et la présence précoce de manifestations extrarénales. Un traitement précoce par IEC avant l'apparition de protéinurie devrait également être considéré chez certains patients. En effet, il pourrait retarder significativement la progression de l'insuffisance rénale, comme le suggère *Gross et al.* (37).

L'agent néphroprotecteur de premier choix est un inhibiteur de l'enzyme de conversion(48). En effet, il a été démontré dans des modèles animaux qu'un traitement par IEC retarde la progression de la protéinurie et de la maladie rénale, ainsi que la fibrose interstitielle (51, 52). En seconde ligne, un traitement additionnel par inhibiteur du récepteur à l'angiotensine ou inhibiteur de l'aldostérone peut également être instauré, ceux-ci agissant positivement sur la protéinurie en synergie avec les IEC (53).

Le syndrome d'Alport mène souvent à l'insuffisance rénale terminale. La dialyse et la transplantation rénale sont donc un traitement de choix. Relativement aux patients suivant le même type de thérapies, la survie des patients atteints de SA dans le cadre de dialyse et greffe rénale est supérieure. Il en est de même pour la survie des greffons. Ceci est probablement dû à l'absence de comorbidités présentes dans le cadre d'une IRT induite par un diabète ou une maladie inflammatoire systémiques touchant le rein par exemple. Toutefois, 2 à 5% des patients transplantés développent une néphrite à anticorps anti-MBG dirigés contre la MBG du donneur, qui contient un réseau de collagène  $\alpha3\alpha4\alpha5$  "normal". Les sujets les plus à risque de développer cette complication sont les patients mâles atteints de SALX, ainsi que les patients atteints de SAAR. En effet, cette complication se développe chez une partie individus qui n'ont pas pu établir une tolérance immunitaire aux protomères de collagène  $\alpha3\alpha4\alpha5$ , de par une absence de production de cette dernière (4, 10, 11, 45).

Enfin, il est également important de prendre en charge les manifestations auditives et ophtalmologiques associées au SA. Bien que n'ayant pas un impact systémique aussi sévère que l'insuffisance rénale, celles-ci peuvent considérablement péjorer la qualité de vie.

## IV : Travail de recherche

### IV.1 : Méthodologie

Dans notre étude, nous avons inclus les patients suivis au CHUV pour une glomérulonéphrite héréditaire de présentation ou d'évolution atypique et chez qui une mutation sur les gènes COL4A3, COL4A4 ou COL4A5 a été identifiée. Les familles chez qui le mode de transmission a été établi par linkage, sans mutation identifiée ont été éliminées. Les données cliniques, biologiques et pathologiques des sujets inclus dans l'étude ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients suivis au CHUV. Celles-ci ont été entrées dans un tableau Microsoft Excel, programme avec lequel nous avons fait les analyses statistiques. Pour ce faire, nous avons séparé les patients en trois catégories : les hommes présentant une mutation sur COL4A5, les femmes présentant une mutation sur COL4A5 et les patients avec une mutation sur COL4A3 ou COL4A4. Nous avons ensuite comparé les résultats à la littérature récoltée sur les bases de données Pubmed et Uptodate. Les arbres généalogiques ont été construits à l'aide des informations transmises par les patients concernant leurs familles. Les caractéristiques des mutations ont été récoltées dans les dossiers des patients, puis comparées à la littérature grâce aux bases de données « ARUP » (University of Utah) pour COL4A5, « Leiden Open Variation Database » (LOVD) pour COL4A3/4/5 et « Ensembl genome browser » pour COL4A3 et COL4A4.

### IV.2 : Résultats

#### IV.2.1 : Caractéristiques des patients

Dans ce travail, nous avons inclus 21 patients appartenant à 11 familles différentes. L'étude comporte onze hommes et dix femmes. Sept patients appartenant à quatre familles ont une mutation sur COL4A3 et/ou COL4A4 et 14 patients appartenant à sept familles une mutation sur COL4A5 ou A6. L'âge médian des patients est de 33 ans. Les hommes ont un âge médian de 47 ans et les femmes un âge médian de 33 ans. Le patient le plus âgé a 84 ans et le plus jeune a 4 ans.

#### IV.2.2 : COL4A5

##### IV.2.2.1 : Mutations et description des mutations sur COL4A5 et COL4A6

Famille	Gène	Exon	Nucléotide	Acide aminé	Mut. connue
1	COL4A5	21	c.1370G>C	p.Gly457Ala	non
2/6	COL4A5	6	c.367G>A	p.Gly123Arg	oui
3	COL4A5	18	c.1009G>A	p.Gly337Ser	oui
4	COL4A5	49	c.4731C>A	p.His1577Gln	non
5	COL4A5	48	c.4580G>T	p.Cys1527Phe	non
7	COL4A5, COL4A6	-	del. tot. COL4A5, exons 1 et 2 COL4A6	-	oui

Tableau 1 : Mutations de COL4A5

Le tableau ci-dessus décrit les variantes identifiées dans les sept familles touchées par une mutation de COL4A5. A l'exception d'une délétion totale du gène COL4A5 et des deux premiers exons de COL4A6 chez une patiente, toutes les autres sont des mutations faux-sens. Parmi celles-ci, trois touchent des résidus glycine du domaine collagèneux de COL4A5 (mutation de type Gly-X-Y). Ci-dessous, nous avons décrit les mutations individuellement et les avons comparées à la littérature.

*Famille I* : mutation faux-sens de type Gly-X-Y sur l'exon 21, induisant la substitution d'un résidu glycine dans le domaine collagèneux de la chaînes  $\alpha 5$ . Cette mutation n'a jamais été mise en évidence dans le SA auparavant. Cette variante est de signification incertaine, mais affecte un résidu glycine conservé, important pour la structure de la protéine.

*Famille II/VI* : mutation faux-sens de type Gly-X-Y sur l'exon 6, induisant la substitution d'un résidu glycine dans le domaine collagèneux de la chaînes  $\alpha 5$ . La mutation a été associée au SALX auparavant en par *Wang et al.* en 2012 (30). Cependant, un tableau clinique détaillé des membres de la famille n'est pas disponible.

*Famille III* : mutation faux-sens de type Gly-X-Y sur l'exon 18, induisant la substitution d'un résidu glycine dans le domaine collagèneux de la chaînes  $\alpha 5$ . La mutation a déjà été décrite dans une famille SALX au Portugal par *Nabais et al.* en 2015 (31). Cependant, un tableau clinique détaillé des membres de la famille n'est pas disponible.

*Famille IV* : mutation faux-sens sur l'exon 49, induisant la substitution d'un résidu histidine dans le domaine C-terminal non collagèneux (domaine NC1) des chaînes  $\alpha 5$ , servant à l'assemblage des chaînes  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  et  $\alpha 5$  en trimères. La mutation n'a pas été décrite dans le SA auparavant, mais touche toutefois un acide aminé conservé.

*Famille V* : mutation faux-sens sur l'exon 48, induisant la substitution d'une cystéine dans le domaine NC1, empêchant la formation d'un pont disulfure entre les chaînes  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  et  $\alpha 5$  au sein du protomère. Cette mutation n'a jamais été décrite dans le cadre du SALX. Toutefois, des mutations similaires induisant la substitution de résidus cystéine voisins ont été associées au SA auparavant (32).

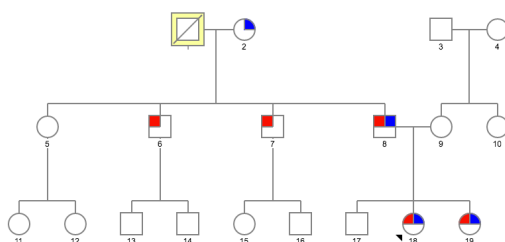
*Famille VII* : délétion intégrale de COL4A5, ainsi que des 2 premiers exons de COL4A6. De telles délétions sont bien connues et ont été décrites à plusieurs reprises auparavant (5).

#### IV.2.2.2 : Arbres généalogiques et description des familles

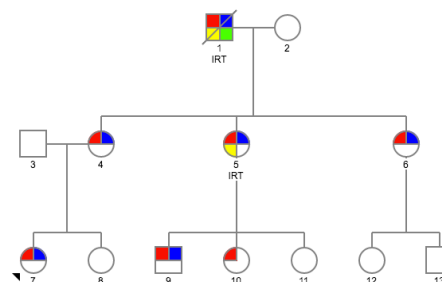
Légende :

- Rouge : hématurie
- Bleu : mutation identifiée
- Jaune : protéinurie/atteinte rénale
- Vert : hypoacousie neurosensorielle

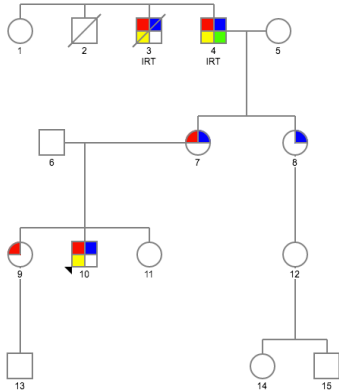
**Famille I**



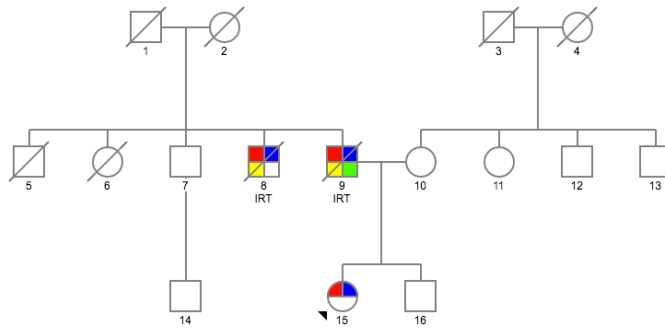
**Famille II**



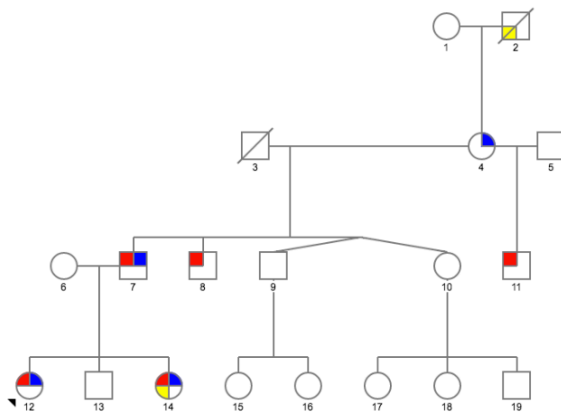
**Famille III**



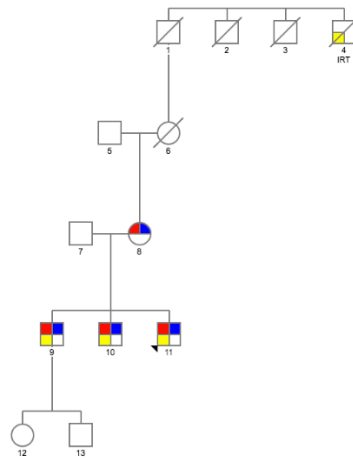
**Famille IV**



**Famille V**

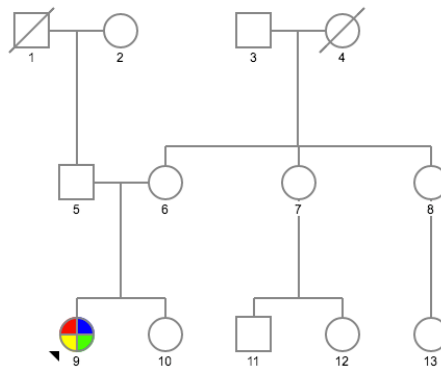


**Famille VI**





### Famille VII



### Famille I

La patiente 18, porteuse de la mutation, présente une hématurie microscopique et une discrète micro-albuminurie, sans atteinte auditive, ni atteinte ophtalmologique. Sa sœur, également porteuse de la mutation, présente une hématurie microscopique isolée. Leur père présente une hématurie microscopique et une micro-albuminurie. Les frères de ce dernier sont également connus pour une hématurie microscopique. Dans cette famille, les hommes comme les femmes présentent comme signe principal une hématurie microscopique, sans protéinurie significative, ni atteinte de la fonction rénale.

### Famille II

La patiente 7 est connue pour une hématurie microscopique depuis l'âge de 3 ans. Elle n'a jamais présenté d'hypertension artérielle, ni de protéinurie. En revanche, elle présente une micro-albuminurie apparue à l'âge de 17 ans. On note toutefois une légère baisse de la clearance à l'inuline entre le moment du diagnostique ( $91 \text{ ml/mnx}1.73\text{m}^2$ ) et le dernier contrôle à l'âge de 18 ans ( $83 \text{ ml/mnx}1.73\text{m}^2$ ). Comme elle, sa mère présente une hématurie microscopique, sans HTA, protéinurie, ni atteinte de la fonction rénale où surdité. Sa tante maternelle (5), porteuse, a vu sa maladie évoluer en IRT, nécessitant une dialyse, puis une greffe rénale à l'âge de 37 ans. Chez elle, une biopsie de rein montre des membranes minces. Le fils et une des filles de celle-ci présentent également une hématurie microscopique. La deuxième tante maternelle (6), présente une hématurie microscopique ainsi qu'une HTA, mais sans atteinte de la fonction rénale ni surdité. Son grand-père maternel, lui, présente un SALX de présentation tardive avec hypoacousie neurosensorielle bilatérale et IRT, nécessitant une dialyse à l'âge de 62 ans. Chez lui, une biopsie de peau a été effectuée, qui montre un immunomarquage normal des chaînes  $\alpha 5$  dans la MBG.

### Famille III

Le patient 10 présente une hématurie microscopique, une protéinurie ainsi qu'une hématurie macroscopique récidivante sous formes « d'urines couleur coca-cola » depuis l'âge de 6 ans. Toutefois, à l'âge de 16 ans, on ne constate pas de péjoration de sa fonction rénale, avec un dosage de cystatine C à  $0.74 \text{ mg/ml}$  ( $n : 0.64-1.24$ ). Sa protéinurie reste relativement stable sous traitement néphroprotecteur par IEC. Sa sœur présente également une hématurie microscopique. Le fils de cette dernière est en bonne santé et ne présente pas d'hématurie. Leur mère (7) présente une hématurie



microscopique depuis l'âge de 16 ans, sans protéinurie, avec fonction rénale normale. La sœur de celle-ci, obligatoirement porteuse de la mutation, ne présente pas d'hématurie. Son grand-père maternel (4), ainsi que son frère (3) sont connus pour un SALX d'évolution lentement progressive avec atteinte cochléaire et IRT. Tous deux ont bénéficié d'une dialyse aux alentours de 60 ans.

#### **Famille IV**

La patiente 15, porteuse de la mutation, présente une hématurie microscopique isolée, sans protéinurie. Son père et son oncle paternel étaient tous deux suivis pour un SALX d'apparition tardive et ont tous deux bénéficié d'une greffe rénale. Le patient 9 a bénéficié d'une dialyse à l'âge de 51 ans.

#### **Famille V**

La patiente 12 présente une hématurie microscopique découverte fortuitement à l'âge de 15 ans, sans protéinurie significative, mais avec une micro-albuminurie persistante et une fonction rénale normale. Sa sœur cadette, portant la même mutation, présente également une hématurie, avec une micro-albuminurie plus importante. Chez elle, le dosage des protéines urinaires a révélé une protéinurie pathologique au cours du suivi. Leur père (7), également porteur de la mutation identifiée chez ses filles, présente une hématurie microscopique avec une discrète micro-albuminurie, sans HTA, ni altération de la fonction rénale. Une biopsie rénale, effectuée chez lui lors de la découverte de son hématurie, montre des membranes diffusément amincies, ainsi qu'une discrète fibrose interstitielle. Son frère (9) et son demi-frère maternel (11) présentent tous deux une hématurie microscopique isolée. Son frère et sa sœur, jumeaux, ne sont pas connus pour une hématurie. Sa mère (4) présente une micro-albuminurie intermittente. Son grand-père maternel (2) est décédé à 48 ans d'une insuffisance rénale.

#### **Famille VI**

Le patient 11 présente une hématurie microscopique ainsi qu'une protéinurie découverte à l'âge de 8 ans. Aucune manifestation extrarénale du SA n'a été mise en évidence chez lui. Une biopsie rénale effectuée montre des MBG fines, ainsi qu'un immunomarquage des chaînes de collagène IV normal. Une biopsie effectuée chez son frère (9), montre des résultats similaires. Le dernier bilan effectué chez lui montrait une micro-albuminurie avec fonction rénale normale. Leur mère, porteuse obligatoire de la mutation, présente une hématurie microscopique isolée depuis l'âge de 25 ans. Le grand-père maternel de cette dernière est décédé à 60 ans d'une maladie rénale non spécifiée. Ce dernier a trois frères présentant tous une atteinte néphrologique.

#### **Famille VII**

La patiente touchée présente un tableau complet de SALX, avec hématurie microscopique, protéinurie, HTA et manifestations extrarénales: hypoacousie bilatérale et dépôts maculaires. Toutefois, à l'âge de 26 ans, sa fonction rénale restait dans les normes. Ici, l'absence d'histoire familiale pour les signes du SA suggère une mutation de novo.

#### **IV.2.2.3 Données cliniques, biologiques et pathologiques chez les hommes**

Dans cette étude, sept hommes appartenant à six familles différentes portent une mutation sur le gène COL4A5. Ils ont été diagnostiqués à un âge médian de 17.5 ans (6-52 ans) et leur âge médian à l'inclusion dans l'étude est de 47 ans. Peu de données sur la présentation initiale de la maladie étaient disponibles. Nous savons toutefois que tous les patients présentaient une hématurie microscopique et 1/7 (14%) présentait une hématurie macroscopique. Au niveau rénal, deux patients (29%) ont vu leur

maladie progresser en IRT, aux âges respectifs de 51 et 62 ans. Les cinq autres, d'un âge médian de 23 ans, présentent tous une fonction rénale dans les normes en fin de suivi. Un seul d'entre eux (14%) a présenté une protéinurie légèrement pathologique au cours de la maladie, avec un rapport Uprot/créat à 32 mg/mmol en fin de suivi. Enfin, trois patients (43%) avaient une micro-albuminurie persistante. Au niveau extrarénal, deux patients (29%) ont une hypoacousie neurosensorielle bilatérale, apparue aux âges respectifs de 15 et 50 ans. Les deux patients chez qui l'hypoacousie s'est développée sont également ceux dont l'atteinte rénale a progressé en IRT. Dans ce groupe, aucun des sujets n'a présenté de manifestations ophtalmologiques. Trois patients ont bénéficié d'une biopsie rénale. Toutes montraient une MBG amincie et une seule montrait une fragmentation de la lamina densa. Une fibrose en foyers a été retrouvée dans deux biopsies. Les deux biopsies analysées par immunohistochimie mettaient en évidence un immunomarquage des chaînes  $\alpha 5$  normal.

Dans ce groupe, deux patients âgés de 47 et 58 ans ont un tableau clinique particulièrement léger, avec une hématurie microscopique, une micro-albuminurie persistante, mais sans atteinte de la fonction rénale. Tous deux ont été diagnostiqués suite à la mise en évidence d'une hématurie microscopique persistante, découverte fortuitement chez eux aux âges respectifs de 20 et 27 ans. Aucune manifestation extrarénale n'est à relever chez ces patients. Un a bénéficié d'une biopsie rénale, qui mettait en évidence une MBG diffusément amincie, ainsi qu'une discrète fibrose interstitielle.

#### **IV.2.2.4 : Données cliniques, biologiques et pathologiques chez les femmes**

Dans cette étude, sept femmes appartenant à cinq familles différentes portent une mutation hétérozygote sur le gène COL4A5 ou COL4A6. Elles ont été diagnostiquées à un âge médian de 11 ans et leur âge médian à l'inclusion dans l'étude est de 22 ans. Au diagnostic, toutes présentaient une hématurie microscopique. Aucune n'a présenté d'épisodes d'hématurie macroscopique. Du point de vue rénal, une patiente (14%) a évolué jusqu'à l'IRT, qui a nécessité une greffe à l'âge de 37 ans. Les six autres avaient une fonction rénale dans les normes en fin de suivi. Toutefois, deux (29%) présentaient une protéinurie significative et deux (29%) présentaient une micro-albuminurie. Au niveau extrarénal, une hypoacousie de perception, ainsi que des dépôts maculaires, ont été mis en évidence chez une patiente (14%). Dans ce groupe, une biopsie de peau a été effectuée. Celle-ci montrait une absence des chaînes  $\alpha 3$ , ainsi qu'un marquage des chaînes  $\alpha 5$  en mosaïque.

Dans ce groupe, trois patientes appartiennent à deux familles au tableau clinique particulièrement indolent. Leur âge médian au moment du diagnostic est de 10 ans (5-18 ans) et leur âge médian au moment de l'étude est de 16 ans. Au niveau rénal, les trois patientes présentent une hématurie microscopique, ainsi qu'une micro-albuminurie persistante. Une d'elles a présenté une protéinurie significative deux fois au cours du suivi. Dans ce groupe de patientes, aucune manifestation extrarénale n'a été mise en évidence et aucune biopsie rénale n'a été effectuée.

ID	Âge	Âge au diag.	Type de mut.	Âge IRT	Créatininémie	Rapport (P/C)U	Hématurie	Hypocacousie	Ophthalmo.	Traitement
1	47	27	Gly-X-Y	-	87	12	micro	-	-	-
2	18	6	Gly-X-Y	-	86	32	micro/macro	-	-	IEC
3	82*	52	Gly-X-Y	62	-	-	micro	oui	-	-
4	72*	15	faux-sens	51	-	-	micro	oui	-	-
5	23	8	Gly-X-Y	-	66	11	micro	-	-	IEC, ARAII
6	31	ND	Gly-X-Y	-	ND	ND	ND	-	-	-
7	58	20	faux-sens	-	98	15	micro	-	-	-

Tableau 2 : données cliniques des hommes avec mutation de COL4A5

ID	Âge	Âge au diag.	Type de mut.	Âge IRT	Créatininémie	Rapport (P/C)U	Hématurie	Hypocacousie	Ophthalmo.	Traitement
7	13	10	Gly-X-Y	-	50	5	micro	-	-	-
8	21	5	Gly-X-Y	-	62	19	micro	-	-	IEC
9	56	18	Gly-X-Y	37	-	-	micro	-	-	-
10	39	ND	faux-sens	-	51	ND	micro	-	-	-
11	33	12	délétion	-	56	254	micro	oui	DM	IEC
12	16	7	faux-sens	-	42	61	micro	-	-	IEC
13	22	14	faux-sens	-	69	19	micro	-	-	-

Tableau 3 : données cliniques des femmes avec mutation de COL4A5 ou COL4A6

Les tableaux ci-dessus résument les données cliniques des patients décrites dans les sections IV.2.2.3 et IV.2.2.4. Les astérisques (\*) marquent les patients décédés à l'inclusion dans l'étude (âge au décès). Les valeurs de créatininémie et du rapport protéinurie/créatininurie sont celles relevées au dernier contrôle. La créatininémie est exprimée en  $\mu\text{mol/L}$  et le rapport protéinurie/créatininurie en  $\text{mg}/\text{mmol}$ . Les traitements comprennent uniquement les traitements néphroprotecteurs dont bénéficieraient les patients à l'inclusion dans l'étude. Les valeurs biologiques des patients ayant atteint le stade d'IRT n'ont pas été inscrites, celles-ci ne représentant pas l'atteinte rénale « native » des patients.

ND : non déterminé, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, IA2 : inhibiteur, ARAII : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, DM : dépôts maculaire

### IV.2.3 : COL4A3 et COL4A4

#### IV.2.3.1 : Mutations et description des mutations

Famille	Gène	Exon	Nucléotide	Acide aminé	Mut. décrite
8	COL4A3	28	c.2083G>A	p. Gly695Arg	oui
9	COL4A4	-	c.1624-13A>G	-	non
10	COL4A3	-	c.2020+5G>C	-	non
11	COL4A3	-	c.1758+5G>T	-	non

Tableau 4 : Mutations de COL4A3 et COL4A4

Le tableau ci-dessus montre les mutations présentes dans les quatre familles touchées par une mutation sur COL4A3 et/ou COL4A4. Une est homozygote et touche un résidu glycine du domaine collagèneux de COL4A3 (mutation de type Gly-X-Y) et trois sont des variant introniques touchant un site d'épissage. Ci-dessous, nous avons décrit les mutations individuellement et les avons comparées à la littérature.

*Famille VIII* : mutation faux-sens homozygote de type Gly-X-Y sur l'exon 28, induisant la substitution d'un résidu glycine dans le domaine collagèneux de COL4A4. La mutation a auparavant été associée à la MMF à l'état hétérozygote (33) et au SAAR à l'état hétérozygote composite (8). Dans la MMF, la patiente portant la mutation présentait une hématurie microscopique sans protéinurie, qui n'a jamais évolué en IRC en 13 ans de suivi (33). Le patient hétérozygote composite n'avait pas d'IRC ni d'hypoacousie à 19 ans (8).

*Famille IX* : mutation de type « splice-site », n'ayant jamais été décrite. Les logiciels de simulation ne témoignent pas d'une influence sur l'épissage. Il est donc impossible de conclure ou non du caractère causal de la mutation sur la maladie rénale.

*Famille X* : mutation de type « splice-site » n'ayant jamais été décrite. Il est donc difficile de se prononcer sur sa pathogénicité.

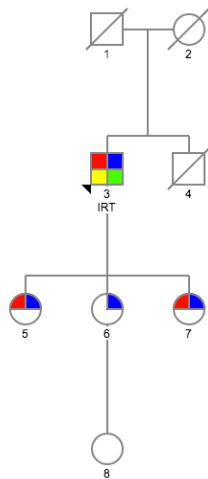
*Famille XI* : mutation de type « splice-site » n'ayant jamais été décrite. Il est donc difficile de se prononcer sur sa pathogénicité.

### IV.2.3.2 : Arbres généalogiques et description des familles

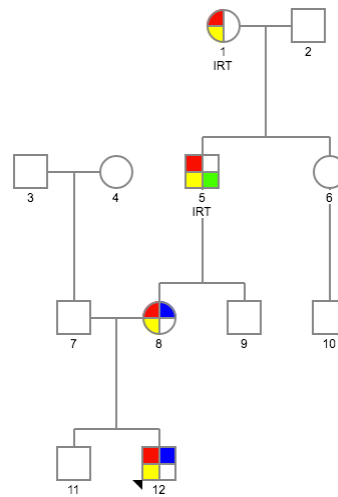
Légende :

- Rouge : hématurie
- Bleu : mutation présente
- Jaune : protéinurie/atteinte rénale
- Vert : hypoacousie neurosensorielle

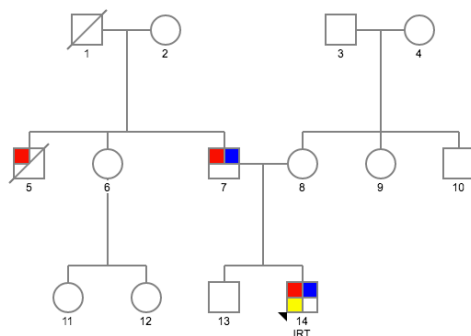
**Famille VIII**



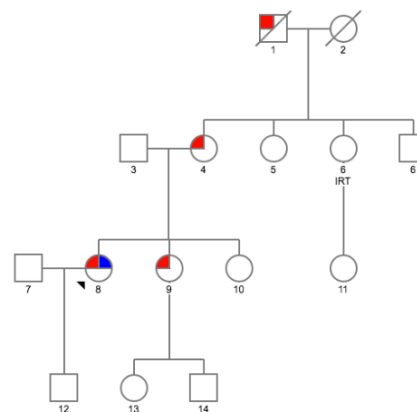
**Famille IX**



**Famille X**



**Famille XI**



#### Famille VIII

Le patient 3, porteur d'une mutation homozygote, est connu pour une IRT ayant nécessité une dialyse à l'âge de 49 ans. Il est également connu pour une surdité appareillée depuis l'âge d'environ 50 ans. Une biopsie rénale effectuée juste avant la dialyse montre une fibrose interstitielle et une sclérose glomérulaire, avec un immunomarquage suggérant un syndrome d'Alport. Parmi ses enfants, obligatoirement porteurs de la mutation à l'état hétérozygote, deux présentent une hématurie microscopique isolée.

#### **Famille IX**

Le patient numéro 12, porteur de la mutation, est atteint d'un SA avec hématurie micro et macroscopique, ainsi qu'une protéinurie (89 g/mol à l'âge de 4 ans). Sa mère présente une hématurie microscopique et une protéinurie, mais une fonction rénale normale. Le grand-père maternel a rapidement évolué vers une IRT, nécessitant une greffe rénale à l'âge de 19 ans. Il présentait également une hypoacousie bilatérale. La mère de ce dernier présente également une tableau clinique se SA, avec une atteinte rénale ayant progressé en IRT à 53 ans.

#### **Famille X**

Le patient 14 présente une hématurie microscopique ainsi qu'une protéinurie depuis l'âge de quatre ans, avec une insuffisance rénale rapidement progressive dès l'âge de 18 ans. A ce moment, il présentait une insuffisance rénale de stade II (clearance à l'inuline à 65 ml/minx1.73m), qui a rapidement évolué en stade III en deux ans (clearance à 33ml/min). A l'âge de 21 ans, a souffert d'une néphrite interstitielle avec péjoration rapide de la fonction rénale nécessitant une dialyse. Il est important de noter que ce patient a bénéficié d'une résection des valves urétrales postérieures pendant l'enfance. Son père, également porteur de la mutation, présente une hématurie microscopique isolée. Sa grand-mère maternelle est également connue pour une hématurie. Une hématurie microscopique est également suspectée chez l'oncle paternel et le grand-père maternel.

#### **Famille XI**

La patiente 8 présente une hématurie microscopique avec HTA, mais sans protéinurie découverte fortuitement à l'âge de 22 ans. Sa fonction rénale est toutefois normale. Sa sœur (9), sa mère (4) et son grand-père maternel (1) sont également connus pour une hématurie. Sa tante maternelle (8) a bénéficié d'une dialyse dès l'âge de 59 ans pour une insuffisance rénale, attribuée à « un purpura » pendant l'enfance. Elle ne présenterait toutefois pas d'hématurie.

#### **IV.2.3.3 Données cliniques, biologiques et pathologiques**

Sept patients appartenant à quatre familles différentes ont une mutation sur les gènes COL4A3 ou COL4A4. Quatre sont de sexe masculin et trois de sexe féminin. Un porte une mutation homozygote sur COL4A3. Les six patients restants sont tous hétérozygotes. Leur âge médian au moment du diagnostique est de 11 ans (9-22 ans) et leur âge médian au moment de l'étude est de 36 ans. Au diagnostique, tous les patients présentaient une hématurie microscopique glomérulaire. Deux patients ont présenté une hématurie macroscopique. Ceux-ci présentaient également une protéinurie significative au diagnostique, aux âges respectifs de 3 et 13 ans. Au niveau rénal, la maladie du patient homozygote a lentement progressé en IRT, nécessitant une dialyse à l'âge de 49 ans. En ce qui concerne les patients hétérozygotes, trois (50%) ont progressé vers une IRT, à une âge moyen de 31 ans. Les trois autres patients hétérozygotes, d'un âge moyen de 24 ans, présentent tous une protéinurie significative, avec toutefois une fonction rénale dans les normes. Au niveau extrarénal, une baisse d'acuité dans les aigus est présente chez le patient homozygote, ainsi que chez un (16.6%) des patients hétérozygotes. Aucune manifestation ophtalmologique du SA n'a été mise en évidence dans ce groupe de patients. Deux patients ont bénéficié d'une biopsie rénale. Une montre une fibrose interstitielle, angiosclérose glomérulaire et un immunomarquage normal. La deuxième montre une MBG d'épaisseur irrégulière, mais souvent amincie, ainsi qu'un immunomarquage suggestif d'un SA.

ID	Âge	Âge au diag.	Type de mut.	Âge IRT	Créatininémie	Rapport (P/CIU)	Hématurie	Hypoacousie	Ophthalmo.	Traitement
15	58	9	Gly-X-Y homozygote	49	-	-	micro	oui	-	-
16	33	ND	splice-site	-	62	35	micro	-	-	-
17	4	3	splice-site	-	33	39	micro/macro	-	-	IEC
18	22	13	splice-site	21	-	-	micro/macro	-	-	-
19	54	ND	splice-site	19	-	-	micro	oui	-	-
20	78	ND	splice-site	53	-	-	micro	-	-	IEC
21	36	22	splice-site	-	66	135	micro	-	-	ARAI

Tableau 5 : données cliniques des patients avec mutation de COL4A3 ou COL4A4

Le tableau ci-dessus résume les données cliniques des patients décrites dans la section IV.2.3.3. Les valeurs de créatininémie et du rapport protéinurie/créatininurie sont celles relevées au dernier contrôle. La créatininémie est exprimée en  $\mu\text{mol/L}$  et le rapport protéinurie/créatininurie en  $\text{mg}/\text{mmol}$ . Les traitements comprennent uniquement les traitements néphroprotecteurs dont bénéficiaient les patients à l'inclusion dans l'étude. Les valeurs biologiques des patients ayant atteint le stade d'IRT n'ont pas été inscrites, celles-ci ne représentant pas l'atteinte rénale « native » des patients. ND : non déterminé, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, IA2 : inhibiteur, ARAII : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

### IV.3 Discussion

Nous allons séparer la discussion en deux parties. Dans la première, il sera question des familles ayant une mutation sur le gène COL4A5 ou A6. Dans la deuxième, nous parlerons des familles dont la mutation se trouve sur les gènes COL4A3 ou COL4A4.

#### IV.3.1 COL4A5 et COL4A6

##### IV.3.1.1 Epidémiologie

Dans notre étude, sept familles sur onze présentent une mutation sur le gène COL4A5 ou COL4A6, représentant 64% des familles, alors que la littérature décrit un pourcentage de 80% (18). Cette différence peut être expliquée par l'inclusion exclusive de familles au tableau clinique ou évolution inhabituels, cas de figure plus souvent rencontrée dans le cadre de mutations hétérozygotes des gènes COL4A3 ou COL4A4.

##### IV.3.1.2 Hommes présentant une mutation sur COL4A5

Dans notre étude sept hommes ont une mutation de COL4A5. Au diagnostic, tous présentaient une hématurie microscopique, ce qui est supérieur au 81% mis en évidence par *Jais et al.* (6), mais pas inattendu, cette même étude montrant que 99% des patients développeront une hématurie microscopique au cours de la maladie.

Une hématurie macroscopique a été mise en évidence chez 14% de nos patients, ce qui est inférieur aux valeurs de 49% et 62% retrouvées respectivement par *Jais et al.* (6) et *Bekheirnia et al.* (35) dans le cadre de mutations hémizygotiques de COL4A5. Une protéinurie s'est développée chez 43% de nos patients, soit une proportion plus faible que les 85% mis en évidence par *Bekheirnia et al.* (35). Dans notre étude, 29% des patients ont développé une IRT, à un âge moyen de 56.5 ans (51 et 62 ans). Ce tableau clinique est peu sévère lorsque comparé aux valeurs mises en évidence par *Jais et al.* (6), où 90% des patients avaient atteint l'IRT avant 40 ans. Les cinq individus de notre étude n'ayant pas d'IRT, d'un âge médian de 31 ans, ont tous une fonction rénale normale moment de l'étude. Parmi eux, un présentait une protéinurie légèrement pathologique avec un rapport protéines/créatinine urinaires à 32 mg/mmol en fin de suivi et trois (3/7) une micro-albuminurie persistante. Au niveau génétique, quatre ont une mutation type Gly-X-Y au pronostic habituellement sévère, avec une IRT à un âge médian de 33 ans dans l'étude de *Bekheirnia et al.* (35). Bien que jeunes, les patients de notre étude ont un tableau clinique peu sévère. Le traitement néphroprotecteur (un patient par IEC et un patient par IEC et ARA II) dont bénéficient deux des cinq patients peut en partie expliquer cette évolution plus lente de la maladie. En effet, il a été montré qu'une introduction précoce d'un traitement néphroprotecteur permet de retarder l'évolution de l'IRC, diminuer la protéinurie et même de la prévenir lorsque le traitement est introduit suffisamment tôt (37,38).

Au niveau extrarénal, 29% patients présentaient une hypoacousie neurosensorielle dans les aigus, proportion inférieure aux 79% retrouvés par *Jais et al.* Il est intéressant de noter que les deux patients avec une hypoacousie sont également ceux avec une IRT, ce qui correspond à la littérature, l'évolution parallèle de l'atteinte cochléaire et glomérulaire étant bien décrite dans le cadre du SA (6, 35). Dans ce groupe de patients, aucune manifestation ophtalmologique du SA n'est à relever. Ceci est inhabituel, mais pas étonnant compte tenu du taux d'atteinte ophtalmique de 20% (35) décrit dans la littérature en cas de mutation faux-sens et du comportement plutôt indolent du SALX chez nos patients.



Au niveau histopathologique, 57% (4/7) des patients de ce groupe, ont bénéficié d'une biopsie rénale diagnostique. Trois (3/4) ont montré un amincissement de la MBG, une (1/4) une fragmentation de la lamina densa et deux (2/4) ont mis en évidence une fibrose interstitielle. Parmi les trois biopsies examinées par immunohistochimie, deux avaient un marquage des chaînes  $\alpha 5$  normal. Ces résultats sont contraires à ce qui est habituellement retrouvé dans la littérature, la majorité des hommes atteints de SALX présentant une immunofluorescence négative pour la chaîne  $\alpha 5$  (6, 45).

En résumé, notre échantillon est donc atteint moins sévèrement que classiquement dans le SALX, avec une atteinte rénale moins sévère et plus tardive, une fréquence des manifestations extrarénales inférieure et des résultats de biopsies montrant une sécrétion résiduelle du collagène IV au niveau de la MBG.

Dans notre étude, deux hommes sur les sept (29%) avec une mutation sur le gène COL4A5 ont un tableau clinique particulièrement léger, avec hématurie microscopique et micro-albuminurie persistante, découvert fortuitement aux âges de 20 et 27 ans. Chez eux, aucun signe d'atteinte rénale progressive, ni de manifestations extrarénales n'a été mis en évidence. Ce tableau clinique « type MMF » est étonnant lorsqu'on le compare au phénotype sévère habituellement rencontré chez les hommes portant une mutation sur le gène COL4A5. Chez le premier individu (famille I), la mutation est de type Gly-X-Y, induisant la substitution d'une glycine dans les répétitions du domaine collagèneux de COL4A5. Cette mutation précise n'a jamais été décrite, mais s'inscrit dans un groupe de mutations au phénotype habituellement sévère, comme décrit plus haut (35). Une étude récente (29) a mis en évidence une substitution Gly-X-Y (p. Gly224Asp) sur COL4A5 dans une famille grecque. Au sein de celle-ci, les hommes hémizygotés présentaient un tableau clinique atypique, avec : une progression vers l'IRT chez seulement 25% des patients et ce à un âge médian de 50 ans. Les autres membres de la famille présentaient uniquement une hématurie microscopique, ce qui se rapproche du phénotype de notre famille. Chez le deuxième patient, il s'agit d'une mutation faux-sens induisant la substitution d'une cystéine conservée du domaine NC1 terminal de la chaîne  $\alpha 5$ , empêchant la formation d'un pont disulfure entre les chaînes de collagène IV au sein du protomère. Celle-ci n'a jamais été décrite. *Wilson et al.* (39) ont mis en évidence une mutation similaire, induisant la substitution d'une cystéine dans le domaine NC1 terminal de COL4A5 (p.Cys1638Tyr). Les hommes portant la mutation présentaient une atteinte rénale moins sévère que dans le SALX classique, avec une progression de la maladie en IRT chez seulement 37.5% (3/8) des individus. Parmi les individus restants, trois présentaient une IRC d'apparition tardive, entre 36 et 72 ans et deux n'avaient aucun signe d'IRC à 39 ans. Dans cette famille, aucune manifestation extrarénale du SA n'a été mise en évidence. Ce tableau clinique peu sévère est probablement dû à la conservation de la capacité des chaînes  $\alpha(IV)$  à s'assembler en hétérotrimères et à être sécrétés par les cellules glomérulaires, comme en témoigne la présence des chaînes  $\alpha 3,4$  et 5 dans les biopsies rénales des membres de cette famille, ainsi qu'une étude récente (40). Cette dernière, en se basant sur un modèle murin, démontre que les chaînes avec cette même substitution conservent leur capacité à s'assembler en hétérotrimères et à être sécrétées, avec toutefois une quantité de protomères sécrétés inférieure au génotype « wild-type ». En résumé, le phénotype de la mutation p.Cys1638Tyr reste plus sévère qu'une hématurie microscopique isolée comme rencontrée dans notre étude, avec plusieurs cas d'IRT dans la famille. Cependant, cela montre que la substitution d'une cystéine dans le domaine NC1 terminal peut mener à un phénotype moins sévère que le SALX classique.

En résumé, on peut affirmer que certaines mutations de COL4A5 induisent un phénotype peu sévère, pouvant se rapprocher d'un tableau clinique « type MMF ». Toutefois, comme décrit dans les études précitées, une atteinte rénale pouvant mener à l'IRT se développe tardivement dans une partie des cas. En effet, il a été démontré que jusqu'à 30% des patients avec une mutation hétérozygote de COL4A3 ou COL4A4 et présentant un tableau clinique type MMF développent une IRT à l'âge de 70 ans (29). Bien que les gènes mutés soient différents, nous nous permettons la comparaison, les tableaux cliniques étant similaires. Il est donc important de prendre en considération les patients présentant une hématurie microscopique persistante, tout particulièrement lorsque d'autres membres de la famille sont également touchés. De plus, Szeto *et al.* (42) on démontré que seulement 22% des patients avec une hématurie microscopique isolée n'avaient pas développé de signes d'atteinte rénale additionnels, de mauvais pronostic (hypertension, micro-albuminurie, IRC), au cours d'un suivi moyen d'environ 9 ans. En conséquence, un suivi proche de tous les patients présentant une hématurie microscopique devrait être instauré. Mais encore, un traitement néphroprotecteur par bloqueur du système rénine angiotensine pourrait être instauré chez tout patient avec une hématurie microscopique et un des signes d'appel suivants : micro-albuminurie, protéinurie ou hypertension artérielle, spécialement lorsqu'on sait qu'un traitement néphroprotecteur instauré précocement permet de retarder significativement la survenue de l'IRT et d'améliorer la survie dans le syndrome d'Alport (36).

#### **IV.3.1.3 Femmes présentant une mutation sur COL4A5 et/ou COL4A6**

Sept femmes appartenant à cinq familles différentes portent une mutation sur le gène COL4A5. Six font partie de familles connues pour une mutation faux-sens du collagène IV et une présente une délétion complète de COL4A5, ainsi que des deux premiers exons de COL4A6. Toutes les patientes ont une hématurie microscopique, ce qui correspond aux valeurs mises en évidence par Jais *et al.* (5), où 95.5% des patientes porteuses de mutations hétérozygotes sur COL4A5 présentent une hématurie microscopique persistante. Une protéinurie a été mise en évidence chez 57% des patientes (4/7), ce qui ce rapproche des 75% décrits par Jais *et al.* (5). Il est intéressant de noter que chez l'une des patientes, actuellement âgée de 21 ans, une protéinurie légèrement pathologique mise en évidence à l'âge de cinq ans (rapport protéines/créatinine urinaire à 31 mg/mmol) s'est amendée et est toujours bien contrôlée seize ans plus tard grâce à un traitement néphroprotecteur par IEC (rapport protéine/créatinine urinaires à 19 mg/mmol au dernier contrôle). Une IRT est survenue chez une patiente (14%), nécessitant une greffe rénale à l'âge de 37 ans. De ce point de vue, Jais *et al.* (5) ont mis en évidence une incidence d'IRT avant 40 ans à 12% chez les porteuses hétérozygotes. Au niveau extrarénal, une patiente (14%) a présenté une hypoacousie, ainsi que de dépôts maculaires, ce qui est relativement proche de la littérature, Jais *et al.* ayant mis en évidence une hypoacousie et des atteintes ophtalmologiques dans respectivement 28 et 15% des cas. Au niveau génétique, la patiente avec les manifestations extrarénales présente une délétion complète de COL4A5 et des deux premiers exons de COL4A6 de novo, aucune histoire familiale d'hématurie n'étant documentée. Nous profitons de ce cas pour mentionner que l'incidence des mutations de novo dans le SALX est de 11%, selon une méta-analyse de Gross *et al.* (43). Dans l'étude de Jais *et al.*, 12 patientes avaient une mutation similaire, avec délétion de COL4A5 et des deux premiers exons de COL4A6. Parmi celles-ci, 10 présentaient une léiomyomatose diffuse, ce qui n'a pas été retrouvé chez notre patiente. Il est intéressant de noter que, dans cette étude, seulement deux présentaient une protéinurie et aucune n'avait évolué en IRT à l'âge de 53 ans. Toutefois, cinq des patientes de ce groupe sont décédées entre 39 et 53 ans de complications de la léiomyomatose ou de cancers liés à cette condition.

Trois des sept patientes de ce groupe présentant une mutation sur le gène COL4A5 font partie de familles au tableau clinique plus léger, de type MMF. Ces patientes appartiennent aux deux mêmes familles discutées chez les hommes au chapitre précédent. La première patiente, avec une mutation de type Gly-X-Y, présente une hématurie microscopique persistante, avec une discrète micro-albuminurie restant stable au cours du suivi. Ce tableau clinique est similaire à celui de son père, qui lui présente également une hématurie et une micro-albuminurie. Le phénotype peu sévère de la fille n'est pas surprenant lorsqu'on le compare à celui de son père, tout particulièrement lorsqu'on prend en compte son âge de 13 ans. Celui du père, âgé de 48 ans, est plus inhabituel. Les deux autres patientes de ce groupe sont deux sœurs présentant toutes deux la substitution du résidu cystéine dans le domaine NC1 dans la chaîne  $\alpha 5$  mentionné chez leur père au chapitre précédent. La plus jeune, âgée de 16 ans, présentait une protéinurie significative en fin de suivi, tandis que la plus âgée (20 ans) présente une micro-albuminurie persistante (rapport prot./créat. urinaires à 61 et 19 mg/mmol, respectivement). Une des pistes pour expliquer la différence dans la présentation des deux maladies serait l'inactivation aléatoire du chromosome X au niveau embryonnaire: il a été démontré que l'inactivation du chromosome X, donnant typiquement une répartition tissulaire des deux lignées différentes de 50%/50%, pouvait être déséquilibrée avec une répartition tissulaire allant jusqu'à 80% de cellules d'une lignée et 20% de l'autre lignée. Toutefois, cette piste perd de la pertinence lorsqu'on observe le phénotype du père, hémizygote, qui présente une micro-albuminurie non progressive à l'âge de 58 ans.

#### IV.3.2 COL4A3 et COL4A4

Sept patients appartenant à quatre familles différentes portent une mutation sur COL4A3 ou COL4A4. Un patient présente une mutation Gly-X-Y homozygote et six des mutations hétérozygotes de type « splice-site ». Au diagnostic, tous les patients présentaient une hématurie microscopique, ce qui n'est pas étonnant, sachant que les mutations hétérozygotes de COL4A3 et COL4A4 induisent cet état (26). Deux patients (29%) ont présenté un ou plusieurs épisodes d'hématurie macroscopique, ce qui est supérieur au taux de 5.4% retrouvé par *Marcocci et al.* (19). Les deux patients avec les épisodes d'hématurie macroscopique présentaient également une protéinurie significative au diagnostic.

L'individu portant la mutation homozygote est arrivé au stade d'IRT à l'âge de 49 ans, ce qui est tardif pour un SAAR, où la grande majorité des individus atteints développent une IRT avant l'âge de 30 ans (22). Chez ce patient, on retrouve également une atteinte auditive, apparue tardivement. Nous n'expliquons pas ce SAAR d'évolution lente, surtout lorsqu'on prend en compte la mutation, de type Gly-X-Y qui induit habituellement un phénotype sévère. Toutefois, la mutation n'a jamais été décrite à l'état homozygote. Il est donc possible que celle-ci soit moins délétère que nous le pensions, comme c'est le cas de la famille I, avec la mutation Gly-X-Y sur COL4A5.

Initialement, nous avons comparé les trois familles présentant une mutation hétérozygote sur COL4A3 et COL4A4 aux séries sur le SAAD de *Marcocci et al.* (19) et *Kamiyoshi et al.* (20). Nous nous sommes ensuite aperçus que le tableau clinique des familles ne correspondait que peu à celui des études précitées. En effet, trois patients (43%) sont arrivés au stade d'IRT ce qui dépasse largement les 12-24% mis en évidence par les études précitées. Ce stade d'insuffisance rénale a été atteint à un âge moyen de 31 ans chez nos patients, alors que les séries sur le SAAD mettaient en évidence un âge de survenue médian de 51-57 ans (19, 20). Toutefois, une étude par *Rosado et al.* (14) allait dans notre sens et mettait en évidence une progression vers l'IRT à un âge médian de 31 ans, mais chez seulement 26.3% des individus inclus. Cependant, l'incidence des manifestations extrarénales et les résultats pathologiques se rapprochaient du tableau clinique du SAAD tel que décrit dans la littérature:

un patient (14%) présentait une atteinte auditive (13.3% chez *Marcocci et al.* (19)) et aucun n'a développé de manifestations ophtalmiques, ce qui correspond à la littérature (19, 20). Un des patients a bénéficié d'une biopsie rénale, qui montre une MBG amincie et d'épaisseur irrégulière, avec un immunomarquage normal, ce qui correspond au profil chez tous les patients avec un SAAD chez *Kamiyoshi et al.* (20).

Pour essayer d'expliquer cette progression de la maladie différente dans notre étude, nous avons comparé le tableau clinique des individus atteints d'IRT à celui attendu, en fonction des caractéristiques de la mutation et de l'atteinte des membres de leurs familles. Un de nos patients a évolué vers l'IRT à l'âge de 19 ans dans une famille (famille X) uniquement connue pour une hématurie microscopique isolée, sans signe de protéinurie ou IRC. Dans le SAAD, l'atteinte est très variable, mais on retrouve habituellement plus d'un membre de la famille avec une atteinte rénale. Dans tous les cas, une atteinte aussi précoce n'est pas typique d'un SAAD, comme mentionné précédemment. Chez lui, l'explication la plus probable est la présence de valves urétrales postérieures dans l'enfance, qui est une cause connue d'insuffisance rénale chez les enfants et adolescents (46), même lorsque opérées avec succès. Nous supposons donc que cette condition, additionnée à la mutation familiale, ait précipité le déroulement de la maladie au niveau rénal et induit ce tableau clinique sévère. Les deux autres patients de ce groupe ayant évolué vers l'IRT appartiennent à une même famille (famille IX) : un homme et une femme avec une IRT survenue aux âges respectifs de 19 et 53 ans. Bien que la mutation identifiée dans leur famille se situe sur COL4A4, il s'agit d'un polymorphisme intronique n'ayant probablement pas d'influence sur l'épissage, selon les logiciels de simulation. De plus, la transmission exclusivement « mère-fils », sans transmission « père-fils », ce qui nous oriente d'avantage sur une transmission liée au chromosome X. Les âges de survenue d'IRT parlent également en faveur de cette hypothèse. Mais encore, l'individu le plus jeune de la famille, chez qui la mutation a été identifiée, présentait une protéinurie significative dès l'âge de trois ans, ce qui est hautement atypique pour un SAAD, l'apparition de la protéinurie survenant habituellement plus tardivement (apparition à un âge médian de 17 ans dans la série de *Kamiyoshi et al.*). Bien que le tableau clinique et le mode de transmission semblent ici relativement clair pour un SALX, un mode de transmission digénique avec deux mutations pathogènes n'est pas exclu dans les familles chez qui la présentation clinique est atypique, comme rapporté par *Fallerini et al.* dans une étude récente (47). Dans la troisième famille, le tableau clinique est celui d'une maladie des membranes fines. La patiente a présenté une protéinurie importante (rapport prot./créat. urinaires à 135 mg/mmol) au cours du suivi, mais en lien avec une pré-éclampsie. Il est fortement probable que la perméabilité de la MBG augmentée dans le cadre de la mutation, additionnée à la pré-éclampsie ait participé à l'apparition d'une protéinurie de cette ampleur. Une IRT est survenue chez la tante de cette dernière, mais est due à un « purpura » dans l'enfance, probablement une maladie d'Henoch-Schönlein. Hormis l'hématurie, les manifestations rénales dans cette famille sont dues à d'autres pathologies que le SA, toutefois, il n'est pas exclu que la mutation hétérozygote ait facilité la survenue de celles-ci en fragilisant la MBG.

En résumé nous avons une famille avec un SAAR de présentation tardive, une famille avec un probable SALX sans mutation détectée sur le chromosome X et deux familles avec un tableau clinique de « type MMF », où l'effet délétère des mutations s'est additionné à une seconde pathologie touchant les reins, créant un tableau clinique rénal plus sévère.

#### **IV.4 Limitations**

Ce travail de recherche étant une étude rétrospective sur dossier, les données sur le cours clinique de la maladie ont été compliquées à rassembler. En effet, une grande partie des patients ont été diagnostiqués et suivis hors du CHUV, beaucoup de dossiers étant recomposés. En conséquence une partie non négligeable des données manquait. La situation pour les patients adultes et les patients mineurs est différente : les patients en âge pédiatrique étant tous suivis au CHUV par défaut, leurs données cliniques étaient plus centralisées et donc plus faciles à obtenir. Les patients adultes eux, bien qu'ayant tous bénéficié d'une consultation spécialisée au CHUV, sont souvent suivis dans les hôpitaux périphériques ou dans le domaine privé. En conséquence, nous n'avions pas accès à ces données, importantes pour évaluer la progression de la maladie. La situation était semblable pour les membres de la famille des patients souvent suivis ailleurs qu'au CHUV. L'analyse des données était elle aussi compliquée. En plus des dossiers souvent incomplets à cause de la longue prise en charge par différents acteurs. Une analyse statistique pertinente était difficile, de par le nombre réduit de patients, tout particulièrement lorsqu'on les classifiait selon le mode de transmission. Mais encore, nous nous sommes concentrés sur les cas de présentation atypique, ce qui rendait une analyse statistique sans biais difficile.

#### **IV.5 Conclusions**

Malgré la grande hétérogénéité phénotypique des glomérulonéphrites causées par une mutation sur les gènes du collagène IV, tous les tableaux cliniques ont un dénominateur commun : l'hématurie microscopique glomérulaire. En effet, celle-ci est présente dans toutes les formes de la maladie, ainsi qu'à tous les stades de celle-ci, dès le début. C'est donc sur l'hématurie qu'il faut se concentrer pour une détection précoce et efficace. Lorsque celle-ci est présente, il faut penser au syndrome d'Alport, tout particulièrement lorsqu'une histoire familiale d'insuffisance rénale existe. Les individus chez qui une hématurie microscopique persistante est diagnostiquée pourraient ensuite bénéficier de contrôles réguliers, à la recherche d'une micro-albuminurie ou protéinurie. Lorsque celle-ci est détectée, un traitement néphroprotecteur devrait être rapidement instauré, tout particulièrement sachant qu'un traitement précoce donne les meilleurs résultats. Un tel traitement devrait également être débuté si le patient présente une micro-albuminurie, ainsi qu'un profil de risque défavorable, comme une atteinte familiale sévère ou la présence précoce d'hypertension artérielle par exemple. Un suivi devrait également être instauré chez les individus présentant une hématurie microscopique isolée. Malgré le cours clinique relativement bénin dans la grande majorité des cas, les patients touchés ont un risque d'IRC progressive non négligeable, ainsi qu'une plus grande « vulnérabilité rénale » comme notre étude le met en évidence. En conséquence, un traitement néphroprotecteur devrait être envisagé chez les individus présentant un profil de risque défavorable.

Deuxièmement, il est important de relever que notre étude a mis en évidence deux nouvelles mutations de COL4A5 qui induisaient un tableau clinique « de type MMF » chez les hommes comme chez les femmes. Une présentation clinique similaire a été rencontrée auparavant dans un nombre réduit de familles auparavant, mais certains individus présentaient tout de même une maladie rénale progressive, bien que lentement évolutive, ce qui n'est pas le cas dans notre étude où tous les membres de la famille avaient une évolution relativement bénigne. Ceci suggère qu'un tableau clinique de type MMF pourrait être rencontré non seulement en cas de mutation hétérozygote sur les gènes COL4A3, COL4A4 et COL4A5, mais également être rencontré en cas de mutation hémizygotique de COL4A5 chez les hommes.

#### **V : Remerciements**

Je tiens tout particulièrement à remercier Hassib Chehade, pour son soutien et son suivi tout au long de la rédaction de ce travail de master. Je tiens également à remercier Olivier Bonny pour son rôle d'expert, ainsi que Jean-Pierre Venetz, Florence Fellmann et Viviane Cina pour leur aide dans la récolte des données.

## VI : Bibliographie

1. *Golshayan D, Venetz JP, Cachat F, Fellmann F, Moll S, Burnier M, Barbey F.* Aspects cliniques et génétiques du syndrome d'Alport. *Revue Médicale Suisse* 2006;55
2. *Allred S, Wreck K, Gasim A, Mottl A.* Phenotypic heterogeneity in females with X-linked Alport syndrome. *Clinical Nephrology.* 2015; 84:296-300
3. *Hudson B, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson E.* Alport's Syndrome, Goodpasture's Syndrome, and Type IV Collagen. *New England Journal of Medicine.* 2003;345:2543-56
4. *Kashtan CE.* Alport syndromes : phenotypic heterogeneity of progressive hereditary nephritis. *Pediatric nephrology.* 2000;14:502-516
5. *Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al.* X-Linked Alport Syndrome: Natural History and Genotype- Phenotype Correlations in Girls and Women Belonging to 195 Families: A "European Community Alport Syndrome Concerted Action" Study. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2003;14:2603-10
6. *Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al.* X-linked Alport Syndrome: Natural History in 195 Families and Genotype-Phenotype Correlation in Males. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2000;11:649-57
7. *Kashtan CE.* Familial hematuria. *Pediatric Nephrology* 2009; 24:1951–1958
8. *Storey H, Savige J, Sivakumar V, Abbs S, Flinter F.* COL4A3/COL4A4 Mutations and Features in Individuals with Autosomal Recessive Alport Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2013; 24(12): 1945–1954
9. *Kashtan CE, Ding J, Gregory M, Gross O, Heidet L, Knebelmann B, Rheault M, Licht C.* Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatric Nephrology* 2013; 28:5–11
10. *Kashtan CE.* Renal transplantation in patients with Alport syndrome. *Pediatric Transplantation* 2006;10: 651–657
11. *Temme J, Kramer A, Jager KJ, Lange K, Peters F, Muller GA, Kramar R, Heaf JG, Finne P, Palsson R, Reisæter AV, Hoitsma AJ, Metcalfe W, Postorino M, Zurriaga O, Santos JP, Ravani P, Jarraya F, Verrina E, Dekker FW, Gross O.* Outcomes of male patients with Alport syndrome undergoing renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7: 1969–1976
12. *Lagona E, Tsartsali L, Kostaridou S, Skiathitou A, Georgaki E2, Sotsiou F.* Skin Biopsy for the diagnosis of Alport Syndrome. *Hippokratia* 2008;12(2):116–118
13. *Kashtan CE.* Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *GeneReviews* (Internet).



14. *Rosado C, Bueno E, Felipe C, Valverde S, González-Sarmiento R.* Study of the True Clinical Progression of Autosomal Dominant Alport Syndrome in a European Population. *Kidney Blood Press Res* 2015;40:435-442
15. *Pescucci C, Mari F, Longo I, Vogiatzi P, Caselli R, Scala E, Abaterusso C, Gusmano R, Seri M, Miglietti N, Bresin E, Renieri A.* Autosomal-dominant Alport syndrome: Natural history of a disease due to *COL4A3* or *COL4A4* gene. *Kidney Int* 2004;65:1598-1603
16. *Rosado C, Bueno E, Frail P, García-Cosmes P, González-Sarmiento R.* A new mutation in the *COL4A3* gene responsible for autosomal dominant Alport syndrome, which only generates hearing loss in some carriers. *European Journal of Medical Genetics* 2015;58:35-38
17. *Noone D, Licht C.* An update on the pathomechanisms and future therapies of Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:1025-1036
18. *Kashtan CE.* Alport Syndrome and Thin Glomerular Basement Membrane Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998;9:1736–50
19. *Marcocci et al.* Autosomal dominant Alport syndrome: molecular analysis of the *COL4A4* gene and clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1464–1471
20. *Kamiyoshi et al.* Genetic, Clinical, and Pathologic Backgrounds of Patients with Autosomal Dominant Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11
21. *Kashtan CE, Michael AF.* Alport syndrome. *Kidney Int* 1996;50:1445–1463
22. *Artuso R, Fallerini C, Dosa L, Scionti F, Clementi M, Garosi G, Massella L, Epistolato MC, Mancini R, Mari F, et al.* Advances in Alport syndrome diagnosis using next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2012;20(1):50–57
23. *Kashtan CE.* Familial hematuria due to type IV collagen mutations: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:177–181
24. *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
25. *Oka M, Nozu K, Kaito H, Fu XJ, Nakanishi K, Hashimura Y, Morisada N, Yan K, Matsuo M, Yoshikawa N, Vorechovsky I, Iijima K.* Natural history of genetically proven autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29:1535–1544
26. *Tryggvason K, Patrakka J.* Thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:813–822
27. *Savige J.* A further genetic cause of thin basement membrane nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(11):1758-1760



28. *Savige J, Rana K, Tonna S, Buzza M, Dagher H, Wang YY.* Thin basement membrane nephropathy. *Kidney International* 2003;64:1169–1178
29. *Pierides A, Voskarides K, Kkolou M, Hadjigavriel M, Deltas C.* X-linked, *COL4A5* hypomorphic Alport mutations such as G624D and P628L may only exhibit thin basement membrane nephropathy with microhematuria and late onset kidney failure. *Hippokratia* 2013;17(3):207-213
30. *Wang F, Zhao D, Ding J, Zhang H, Zhang Y, Yu L, Xiao H, Yao Y, Zhong X, Wang S.* Skin Biopsy Is a Practical Approach for the Clinical Diagnosis and Molecular Genetic Analysis of X-Linked Alport's Syndrome. *J Mol Diagn* 2012;14(6):586–593
31. *Nabais Sà MJ, Sampaio S, Oliveira A, Alves S et al.* Collagen type IV-related nephropathies in Portugal: pathogenic *COL4A5* mutations and clinical characterization of 22 families *Clin Genet* 2015;88(5):462-467
32. *Hertz JM, Juncker I, Persson U, Matthijs G, Schmidtke J, Petersen MB, et al.* Detection of mutations in the *COL4A5* gene by SSCP in X-linked Alport syndrome. *Hum Mutat* 2001;18(2):141–148
33. *Wang YY, Rana K, Tonna S, Lin T, Sin L, Savige J.* *COL4A3* mutations and their clinical consequences in thin basement membrane nephropathy (TBMN). *Kidney Int* 2004;65:786–790
34. *Storey H, Savige J, Sivakumar V, Abbs S, Flintner FA.* *COL4A3/COL4A4* Mutations and Features in Individuals with Autosomal Recessive Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1945–1954, 2013
35. *Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, McFann K, Shamshirsaz AA, Masoumi A, Schrier R.* Genotype–Phenotype Correlation in X-Linked Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:876–883
36. *Gross O, Netzker KO, Lambrecht R, Seibold S, Weber M.* Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(7):1218-1227
37. *Gross O, Licht C, Anders HJ, Hoppe B, Beck B et al.* Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney International* 2012;81:494–501
38. *Zhang Y, Wang F, Ding J, Zhang H, Liu X, Wang S, Xiao H, Yao Y, Liu, Zhong X, Guan N, Su B, Wu G, Yu L.* Long-term treatment by ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in children with Alport syndrome *Pediatr Nephrol* 2016;31:67–72
39. *Wilson JC, Yoon HS, Walker RJ, Eccles MR.* A novel Cys1638Tyr NC1 domain substitution in alpha5(IV) collagen causes Alport syndrome with late onset renal failure without hearing loss or eye abnormalities. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(5):1338-1346
40. *Kobayashi T, Uchiyama M.* Mutant-type  $\alpha 5(\text{IV})$  collagen in a mild form of Alport syndrome has residual ability to form a heterotrimer. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1169–1172

41. *Temme J, Peters F, Lange K, Pirson Y, Heidet L, Torra R, et al.* Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations. *Kidney Int* 2012;81:779-783
42. *Szeto CC, Mac-Moune Lai F, Kwan BC, et al.* The width of the basement membrane does not influence clinical presentation or outcome of thin glomerular basement membrane disease with persistent hematuria. *Kidney Int* 2010;78:1041-1046.
43. *Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, Seibold S, Weber M.* Meta-analysis of genotype–phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(7):1218-1227
44. *Savige J.* A further genetic cause of thin basement membrane nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1758–1760
45. *Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan CE, Ding J, Flinter F.* Expert Guidelines for the Management of Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:364–375
46. *Odeh R, Noone D, Bowlin P, Braga LHP, Lorenzo AJ.* Predicting Risk of Chronic Kidney Disease in Infants and Young Children at Diagnosis of Posterior Urethral Valves: Initial Ultrasound Kidney Characteristics and Validation of Parenchymal Area as Forecasters of Renal Reserve. *Journal Urol* 2016;196(3):862–868
47. *Fallerini C, Baldassarri M, Trevisson E, Morbidoni V, Angela La Manna A, Lazzarin R, Pasini A, Giancarlo Barbano G, Pinciaroli AR, Garosi G, Frullanti E, Anna Maria Pinto AM, Mencarelli MA, Mari F, Renieri A, Ariani F.* Alport syndrome: impact of digenic inheritance in patients management. *Clin Genet* 2016;(8)
48. *Kashtan CE.* Alport syndrome. An inherited disorder of renal, ocular, and cochlear basement membranes. *Medicine (Baltimore)* 1999;78(5):338-360
49. *Kashtan CE.* Chapter 14: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Comprehensive pediatric nephrology*, 1st ed. Philadelphia, PA, USA: Mosby, Elsevier; 2008:229– 237
50. *Proesmans W, Van Dyck M.* Enalapril in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:271–275
51. *Gross O, Beirowski B, Koepke ML, Kuck J, Reiner M, Addicks K, Smyth N, Schulze-Lohoff E, Weber M.* Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome. *Kidney Int.* 2003;63(2):438-446
52. *Grodecki KM, Gains MJ, Baumal R, Osmond DH, Cotter B, Valli VE, Jacobs RM.* Treatment of X-linked hereditary nephritis in Samoyed dogs with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. *J Comp Pathol* 1997;117(3):209-225
53. *Kaito H, Nozu K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshiya K, Przybyslaw, Krol R, Yoshikawa N, Matsuo M.* The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21(12):1824-1829