

Le point sur les avancées dans la recherche sur le syndrome d'Alport



■ **Professeur Yves Pirson**
Service de Néphrologie
Clinique Saint Luc,
Bruxelles

Dans le syndrome d'Alport, les lésions touchent les glomérules, et plus particulièrement la membrane basale glomérulaire.

Rappelons que chaque unité rénale, ou néphron, est composée d'un glomérule suivi du tube. Le glomérule est fait de l'arborescence en touffes capillaires d'une artériole (afférente) ; ces capillaires se réunissent ensuite pour former une artériole (efférente).

C'est au niveau de la paroi de ce glomérule que le plasma, débarrassé des déchets, devient l'urine primitive. Son rôle dans la filtration est capital. La paroi du glomérule est constituée par deux couches de cellules :

- En dedans, les cellules endothéliales.
- En dehors les cellules épithéliales aussi appelées podocytes (parce qu'elles ressemblent à des pieds) se prolongeant par des tentacules ou pédicelles. Entre ces deux couches de cellules, se trouve la membrane basale, un treillis fait de molécules de collagène attachées les unes aux autres. C'est cette membrane qui est anormale dans le syndrome d'Alport.

Les chaînes de collagène et leurs gènes

On trouve du collagène dans beau-

coup d'autres localisations dans le corps et, de plus, il y en a une grande variété. Le collagène présent dans la membrane basale glomérulaire est le collagène de type IV.

On connaît 6 variétés de chaînes constituant le collagène de type IV, chacune codée par un gène maintenant connu.

- Les chaînes alpha 1 et alpha 2, présentes dans la plupart des membranes basales du corps, sont codées par les gènes *COL4A1* et *COL4A2*. Ces gènes ne sont pas mutés dans le syndrome d'Alport.
- Les chaînes alpha 3 et alpha 4, présentes dans la membrane basale glomérulaire ainsi que dans d'autres membranes comme l'œil et la cochlée, sont codées par les gènes *COL4A3* et *COL4A4* situés sur le chromosome 2. Ces gènes sont mutés dans le syndrome d'Alport dont la transmission est autosomique récessive.
- La chaîne alpha 5 présente dans la membrane basale glomérulaire et codée par le gène *COL4A5* situé sur le chromosome X. Ce gène est muté dans le syndrome d'Alport dont la transmission est dominante liée au chromosome X.
- La chaîne alpha 6, présente dans la peau, mais non dans la membrane basale glomérulaire, est codée par le gène *COL4A6*.

Ces chaînes alpha ne s'enroulent pas n'importe comment. Elles ont une certaine affinité entre elles. Dans la membrane basale glomérulaire, il y a deux grands réseaux de collagène IV :

- Celui des chaînes alpha 1 et alpha 2 ;
- Celui des trois chaînes alpha 3, alpha 4, alpha 5.

Lorsqu'il y a une mutation sévère de l'un des gènes *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*, les deux autres chaînes ne parviennent pas à s'enrouler correctement ; elles se dégradent et ne sont plus exprimées dans le glomérule. Cette absence d'expression des 3 chaînes à la fois permet de porter le diagnostic de syndrome d'Alport, que la mutation touche le gène *COL4A5* (dans la forme liée au chromosome X) ou touche les gènes *COL4A3* ou *COL4A4* (dans les formes dont la transmission est autosomique récessive).

Comment se transmet le syndrome d'Alport ?

Le plus souvent, la transmission est dominante liée au chromosome X.

Le gène muté est le gène *COL4A5* situé sur le chromosome X. L'un des parents est porteur du gène muté. Sa présence sur un seul chromosome X suffit à provoquer la maladie.

- Un père atteint transmet nécessairement le chromosome X portant le gène muté à toutes ses



LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003

filles qui, par conséquent, seront conductrices (ou vectrices) ; elles pourront transmettre à leur tour l'anomalie du gène. Ce père atteint ne transmet pas le chromosome X à ses fils (ils reçoivent le chromosome Y) : ils seront tous sains.

- Une mère conductrice (qui, elle, a une mutation sur l'un de ses deux chromosomes X) risque de transmettre le gène muté à un enfant sur deux : une fille sur deux sera conductrice et un fils sur deux sera atteint.

Parfois la transmission est autosomique récessive.

Le gène muté est l'un des deux gènes, situés sur le chromosome 2, soit le gène COL4A3, soit le gène COL4A4. Les parents sont porteurs d'un gène muté sur le chromosome 2. La maladie apparaît chez un enfant qui a reçu le gène muté à la fois de son père et de sa mère. Chaque enfant a un risque sur 4 de recevoir deux copies du gène muté et d'être atteint.

Exceptionnellement, la transmission est autosomique dominante.

Ici encore ce sont les mutations des gènes COL4A3 et COL4A4 qui sont responsables. Mais une copie du gène suffit à provoquer la maladie. Les sujets atteints ont l'un de leurs parents malades. Ce parent risque de transmettre l'anomalie génétique à un enfant sur deux, fille ou garçon.

Quels sont les éléments principaux de la présentation clinique ?

L'atteinte rénale

Elle est caractérisée, en premier lieu, par l'hématurie (présence de globules rouges en quantité excessive dans l'urine).

Quant la transmission est liée au chromosome X, le garçon atteint

présente constamment, dès les premières années, une hématurie. Parfois, à l'occasion d'une infection, d'un effort, les urines peuvent devenir franchement rouges, c'est l'hématurie macroscopique. A la fin de l'enfance survient une protéinurie, qui augmente progressivement, parfois un syndrome néphrotique (quantité importante de protéine dans l'urine pouvant conduire à des œdèmes). Comme dans la plupart des maladies rénales chroniques, une hypertension artérielle peut apparaître. La complication la plus sévère est l'insuffisance rénale qui apparaît chez 90 % des garçons avant 40 ans.

Les filles sont souvent sans symptômes, mais certaines peuvent présenter une hématurie microscopique, fréquemment intermittente. Elles ne développent habituellement pas d'insuffisance rénale. Cependant 15 à 20 % d'entre elles évoluent tardivement vers l'insuffisance rénale terminale.

Dans les formes récessives autosomiques, l'hématurie est constante dans les deux sexes. L'évolution est aussi sévère chez les garçons que les filles. Il est classiquement dit que, lorsque la transmission d'une maladie est autosomique récessive, les enfants atteints naissent de parents sains, n'ayant aucune anomalie clinique. Dans le syndrome d'Alport, cependant, les examens urinaires peuvent mettre en évidence une hématurie microscopique chez ces parents.

Les manifestations extrarénales

Elles surviennent dans les organes dans lesquels se trouvent les chaînes alpha 3, alpha 4, alpha 5 :

- L'oreille par une atteinte de la cochlée (partie de l'oreille interne

destinée à l'audition). La perte de l'audition est l'une des manifestations du syndrome d'Alport. Elle n'est pas présente à la naissance, apparaît dans l'enfance et s'aggrave progressivement. La vitesse d'évolution est différente d'un sujet à l'autre. Elle est mise en évidence par un audiogramme.

- L'œil par une atteinte du cristallin, de la cornée, ou de la rétine. On peut observer une déformation en cône du cristallin (ou lenticône). La membrane antérieure du cristallin, faite d'une chaîne alpha déficiente, se laisse déformer. Ce lenticône peut entraîner une myopie ou un astigmatisme. Certains patients développent une cataracte, nécessitant un remplacement du cristallin. L'ophtalmologue peut aussi observer de petites taches sur la rétine, caractéristiques du syndrome d'Alport, mais n'entraînant aucun symptôme. La membrane basale de la cornée est plus fragile que normalement, et peut, après des petites agressions (comme rouler à moto par vent violent), présenter des érosions responsables d'un œil rouge et de larmoiement chez 10 à 20 % des patients. L'atteinte oculaire n'entraîne pas de perte de vision.

Comment fait-on le diagnostic ?

Par l'histoire clinique

Le plus souvent, l'histoire clinique est éloquent. Le diagnostic est facilement évoqué chez un garçon qui a une hématurie microscopique et une histoire familiale caractéristique.

Par la biopsie rénale

La biopsie rénale, étudiée en microscopie électronique, montre les anomalies des membranes basales glomérulaires : ou bien des membranes basales fines, ou bien des membranes très épaissies avec un aspect

LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003



feuilleté hautement suggestif. Les études immunohistochimiques utilisant des anticorps spécifiques dirigés contre les chaînes alpha 3, 4 et 5 du collagène IV peuvent montrer une absence de ces trois chaînes dans environ 80 % des cas. Cette absence signe le syndrome d'Alport. Mais la présence de ces chaînes ne permet pas de dire qu'il ne s'agit pas d'un syndrome d'Alport.

Des études anatomopathologiques ont permis de comprendre comment se faisaient ces lésions du glomérule. Elles se font progressivement. Il semble que normalement, durant la vie embryonnaire, il y ait une transformation des chaînes alpha 1 et alpha 2 en chaînes alpha 3, alpha 4, alpha 5 donnant à la paroi du capillaire glomérulaire sa résistance et sa fonction normales. S'il y a une mutation sévère de l'une des chaînes, aucune ne se forme normalement. Seules les chaînes alpha 1 et alpha 2 sont présentes. Or celles-ci sont beaucoup plus fragiles que les chaînes alpha 3, alpha 4 et alpha 5, et plus sensibles à des enzymes qui vont les ronger progressivement. D'érosions en reconstructions, la membrane basale prend peu à peu son aspect anormal, épaissi.

Par la biopsie de peau.

Rappelons que la chaîne alpha 5 est présente dans la peau, d'où l'intérêt de la biopsie de peau. L'absence de fixation d'un anticorps dirigé contre la chaîne alpha 5 permet de faire le diagnostic de syndrome d'Alport. Mais sa présence ne permet pas de l'exclure, la chaîne étant présente dans les formes récessives et dans une minorité de formes liées au chromosome X.

Quand faut-il demander une analyse génétique ?

Dans la grande majorité des cas, on

parvient au diagnostic sans recourir à l'analyse génétique. Cette analyse est difficile, les trois gènes étant de grande taille, les mutations n'étant pas rassemblées à certains points, mais dispersées tout au long du gène.

Une analyse génétique peut être proposée :

- Chez un patient isolé dont l'histoire clinique et la biopsie rénale sont suggestives.
- Dans une famille n'ayant que peu de sujets atteints et dans laquelle le mode de transmission n'est pas compris.
- Chez une femme appartenant à une famille de syndrome d'Alport, qui n'a pas d'hématurie microscopique et qui veut savoir si elle est porteuse de la mutation.
- Lorsqu'un diagnostic prénatal est souhaité par un couple.

Quels sont les traitements actuellement proposés ?

Nous n'avons pas de traitement spécifique. Nous n'avons actuellement aucun moyen de réparer le gène et encore moins de modifier ce qui se passe dans la vie embryonnaire, c'est-à-dire corriger l'absence d'expression du réseau alpha 3, alpha 4, alpha 5.

Deux médicaments ont été utilisés dans de très petites séries de patients : la ciclosporine, bien connue en transplantation et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (des IEC comme l'Enalapril® ou le Renitec®) connus pour leur effet antihypertenseur et leur effet de protection rénale.

Il n'y a eu jusqu'à présent aucune étude concernant un grand nombre de malades. De bons modèles animaux de syndrome d'Alport ont heureusement permis de voir les effets de ces médicaments.

La ciclosporine.

Une étude faite par des néphrologues pédiatres espagnols a concerné 8 enfants traités tôt, ayant une protéinurie allant de 1 à 5 grammes par 24 heures et recevant une dose de 5 milligrammes par kilogramme de poids (comme chez un transplanté rénal). Une biopsie rénale était faite avant et après le traitement. Ces enfants ont été suivis pendant 8 ans. Il est frappant de constater que la clairance de la créatinine est stable et la protéinurie effondrée, jusqu'à se normaliser. La comparaison des courbes de créatinine de ces patients traités aux courbes obtenues chez d'autres sujets atteints non traités de la famille permet de constater l'évolution favorable chez les patients traités.

Il faut cependant émettre deux réserves :

- Aucun autre centre n'a confirmé ces résultats.
- La ciclosporine n'est pas un médicament anodin et l'on connaît sa toxicité pour le rein ; on peut hésiter à donner un tel traitement à des patients ayant une fonction rénale normale.

La ciclosporine a été utilisée chez des chiens samoyèdes ayant une mutation naturelle du gène COL4A5. Spontanément ces chiens développent une protéinurie à l'âge de 2 mois, une insuffisance rénale à 5 mois et ils meurent d'urémie. La ciclosporine est donnée à dose élevée (20 milligrammes par kilogramme, dose non applicable chez l'homme) avant l'apparition de la protéinurie. Les résultats diffèrent de ceux que l'on observe chez l'homme. La ciclosporine n'a pas d'action sur la protéinurie. En revanche, elle paraît protéger le rein, la détérioration rénale étant retardée ainsi que les lésions rénales de la membrane basale glomérulaire.



LES JOURNÉES ANNUELLES DE L'AIRG

A TOULOUSE LES 21 ET 22 JUIN 2003

La ciclosporine pourrait protéger contre les enzymes les chaînes alpha 1 et alpha 2 présentes dans la membrane basale des sujets atteints et ainsi renforcer sa solidité.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'étude faite par des néphrologues pédiatres belges a concerné 7 enfants traités précocement par l'Enalapril® pendant 2 ans. La réponse n'est pas uniforme. On observe chez certains une réduction significative de la protéinurie, mais à 18 mois de traitement une remontée de la protéinurie (remontée non expliquée). Chez d'autres, il n'y a pas d'action sur la protéinurie.

Les souris transgéniques (des souris fabriquées), dépourvues du gène COL4A3, ont une protéinurie qui s'élève rapidement et ne vivent pas longtemps.

Traitées tôt, avant l'apparition de la protéinurie, on note clairement un retard dans l'apparition de la protéinurie, un retard dans l'apparition de l'insuffisance rénale et leur espérance de vie est doublée. Traitées tard, le traitement n'a que peu d'effet.

Ce traitement a pour but de diminuer la protéinurie. On a démontré dans d'autres néphropathies chroniques que la résorption des protéines au niveau du rein entraînait la fibrose du rein, c'est-à-dire sa destruction.

Quelles conclusions ?

Les néphrologues ont, semble-t-il, assez d'arguments actuellement pour recommander un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dès qu'apparaît la protéinurie. On peut aussi utiliser des sartans, antagonistes de l'angiotensine.

Ce traitement, s'il n'est pas efficace chez tous, n'est pas dangereux. Par analogie à la conduite thérapeutique dans d'autres néphropathies, il faut essayer de réduire la protéinurie à moins de 1 gramme par 24 heures, moyennant l'escalade thérapeutique tolérable. Il faut en effet que ce patient, qui a une pression artérielle normale, puisse tolérer ces médicaments.

Il faut sans doute réserver la ciclosporine à un échec du traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion. Il nous faudra attendre qu'un essai contrôlé emporte la conviction.

(NdIE. Un livret sur le syndrome d'Alport, destiné aux patients et à leurs familles, a été édité par l'AIRG en 1999.)

Le point sur les avancées dans la recherche et le traitement des syndromes néphrotiques idiopathiques ou Néphroses et des syndromes néphrotiques d'origine génétique.



■ Docteur François Bouissou

Service de Néphrologie pédiatrique
Hôpital des Enfants
Toulouse

La dénomination "syndrome néphrotique" recouvre plusieurs entités :

1. Les syndromes néphrotiques idiopathiques, de cause (s) inconnue (s), appelés aussi néphroses. Ils représentent 90 % des syndromes néphrotiques et sont le plus souvent curables grâce à la cortisone.
2. Les syndromes néphrotiques d'origine génétique dus à différentes

anomalies de structure de la barrière de filtration glomérulaire. Leurs signes cliniques peuvent être comparables à ceux de la néphrose.

3. Les syndromes néphrotiques secondaires à des néphrites acquises qui entraînent également une fuite d'albumine.

Les progrès considérables dans la connaissance des syndromes néphrotiques génétiques ont permis d'identifier les protéines constituant la barrière de filtration, de mieux appréhender les mécanismes de la filtration glomérulaire et de bien préciser la sélectivité de filtration.