

# AVANCÉES RÉCENTES DANS LE SYNDROME D'ALPORT

par

C. E. KASHTAN\*

Pendant toute sa longue et éminente carrière, Jean-Pierre Grünfeld s'est intéressé au syndrome d'Alport et il a fait plusieurs observations fondamentales et toujours d'actualité à propos de cette maladie. L'objectif de cette revue est de mettre en exergue ses nombreuses contributions dans ce domaine en présentant les avancées récentes dans notre compréhension de l'hématurie glomérulaire familiale et de certains aspects du syndrome d'Alport, notamment la maladie chez les femmes hétérozygotes atteintes de syndrome d'Alport lié à l'X, la pathogénie de la perte auditive neurosensorielle, les perspectives pour un traitement efficace de la néphropathie du syndrome d'Alport et de la glomérulonéphrite par anticorps anti-MBG post-transplantation.

## HÉMATURIES FAMILIALES : COLLAGÈNE DE TYPE IV ET MYH9

Les familles et les individus présentant des formes génétiques d'hématurie peuvent désormais être regroupées en trois catégories : les maladies liées au collagène de type IV (syndrome d'Alport et néphropathie à membrane basale mince), les maladies liées au gène MYH9 (syndromes d'Epstein et de Fechtner, dans lesquels une néphrite héréditaire et une surdité neurosensorielle sont associées à une macrothrombocytopénie) et les autres maladies (lorsque l'hématurie familiale ne peut être associée ni aux loci du collagène de type IV ni au gène MYH9). Si les maladies liées au gène MYH9 sont génétiquement distinctes des maladies liées au collagène de type IV [1, 2], le fait que ces deux groupes de maladies partagent

\* Faculté de Médecine de l'Université du Minnesota et Hôpital pour Enfants de l'Université du Minnesota – Fairview, États-Unis.

certaines caractéristiques cliniques et histologiques, par exemple un épaississement et une lamellation de la membrane basale glomérulaire et une surdité neurosensorielle, suggère que des interactions directes ou indirectes puissent exister entre la chaîne lourde IIA de la myosine non musculaire, le produit protéique du gène MYH9, et le collagène de type IV. En revanche, le regroupement du syndrome d'Alport lié à l'X et autosomique avec la néphropathie à membrane basale mince (NMBM) dans la catégorie des maladies liées au collagène de type IV ne devrait pas masquer les différences cliniques et pathobiologiques qui existent entre ces maladies.

Après le premier rapport établissant un lien entre la NMBM et les mutations du collagène de type IV [3], les travaux de plusieurs groupes ont confirmé la connexion génétique entre le syndrome d'Alport et la NMBF [4-8]. Toutes les maladies liées au collagène de type IV décrites à ce jour proviennent de mutations affectant le composant collagénique majeur des membranes basales glomérulaires matures – le réseau formé par des molécules hétérotrimériques composées des chaînes  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  et  $\alpha 5$  du collagène de type IV [ $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ (IV)]. La forme liée à l'X du syndrome d'Alport (SALX) est due à des mutations dans *COL4A5*, le gène qui code pour la chaîne  $\alpha 5$ (IV) et elle concerne 80 p. 100 environ des patients atteints du syndrome d'Alport. Chez la plupart des hommes affectés, les mutations dans *COL4A5* aboutissent à l'absence complète du réseau  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ (IV) dans toutes les membranes basales, ce qui permet la pénétration complète des principales caractéristiques du phénotype du syndrome d'Alport – hématurie, insuffisance rénale terminale (IRT) et perte auditive neurosensorielle (PANS). De même, les hommes et les femmes atteints de syndrome d'Alport autosomique récessif (SAAR), qui ont des mutations des deux allèles des gènes *COL4A3* ou *COL4A4* sur le chromosome 2, présentent l'expression complète des principales caractéristiques du phénotype du syndrome d'Alport.

La forme liée à l'X et la forme autosomique de l'hématurie familiale liée au collagène de type IV diffèrent l'une de l'autre dans l'expression de la maladie chez les individus hétérozygotes (tableau I). Les personnes qui sont hétérozygotes pour une mutation de *COL4A3* ou de *COL4A4* peuvent être asymptomatiques (40-50 p. 100), présenter une hématurie avec une excrétion protéique et une fonction rénale normales (40-50 p. 100) ou présenter une hématurie associée à une protéinurie et à une perte progressive de la fonction rénale (peut-être 5-10 p. 100, même

TABLEAU I. — PHÉNOTYPE HÉTÉROZYGOTE DANS L'HÉMATURIE FAMILIALE LIÉE AU COLLAGÈNE DE TYPE IV.

	ASYMPTOMATIQUE	HÉMATURIE	HÉMATURIE, IRT, SURDITÉ
Maladie liée au <i>COL4A5</i>	5-10 p. 100	90-95 p. 100	30-40 p. 100
Maladie liée au <i>COL4A3</i>	40-50 p. 100	40-50 p. 100 <sup>a</sup>	5-10 p. 100 <sup>b</sup>
Maladie liée au <i>COL4A4</i>	40-50 p. 100	40-50 p. 100 <sup>a</sup>	5-10 p. 100 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Néphropathie à membrane basale mince ; <sup>b</sup> Syndrome d'Alport autosomique dominant.

si le pourcentage réel n'est pas connu) [9, 10]. On ne sait pas si les hétérozygotes asymptomatiques présentent ou non des anomalies des MBG. Les hétérozygotes avec une hématurie isolée chez qui une biopsie rénale a été pratiquée ont habituellement montré des MBG amincies de manière diffuse, tandis que les caractéristiques habituelles du syndrome d'Alport, à savoir un épaissement de la MBG avec une fragmentation de la lamina densa, ont été retrouvées chez certains hétérozygotes chez qui l'hématurie est associée à une protéinurie et une insuffisance rénale. En revanche, les hétérozygotes pour les mutations dans *COL4A5*, qui sont nécessairement de sexe féminin, présentent presque toujours une hématurie (plus de 90 p. 100) et une minorité importante développe une IRT, comme discuté ci-après. Environ 20 p. 100 des hétérozygotes pour *COL4A5* développent une surdité, mais celle-ci est extrêmement rare chez les individus hétérozygotes pour une mutation dans *COL4A3* ou *COL4A4* [11].

Ces différences dans le phénotype reflètent très probablement des différences dans l'impact de l'état hétérozygote sur l'expression du réseau  $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$  dans les membranes basales, même si cette hypothèse reste à prouver. D'après les prédictions du modèle présenté à la fig. 1, les mutations hétérozygotes dans *COL4A3* ou *COL4A4* aboutissent à une réduction uniforme de l'expression de  $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$  dans la MBG, probablement jusqu'à 50 p. 100 environ des taux normaux, associée à une MBG amincie de manière diffuse. Chez une petite minorité de ces individus, la réduction de  $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$  peut être suffisamment importante pour provoquer un épaissement et une lamellation de la MBG, c'est-à-dire un syndrome d'Alport

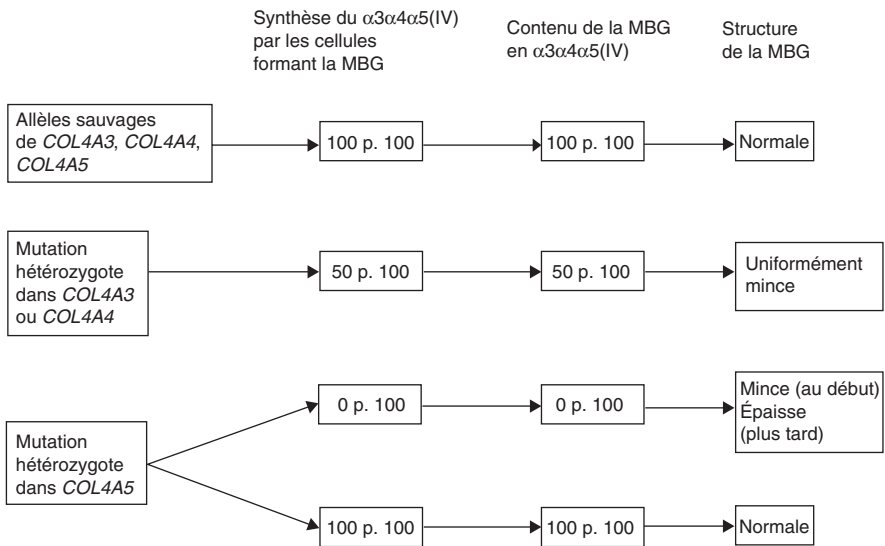


FIG. 1. — Modèle théorique des effets des mutations hétérozygotes dans *COL4A3*, *COL4A4* et *COL4A5* sur la composition et la structure de la MBG. Dans ce modèle, les mutations hétérozygotes dans *COL4A3* et *COL4A4* se traduisent par une diminution de 50 p. 100 de la synthèse des trimères  $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$ , conduisant à un amincissement diffus de la MBG. Les mutations hétérozygotes dans *COL4A5* aboutissent à un mélange de deux classes de MBG – l'une qui est totalement dénuée de trimères  $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$  et l'autre dans laquelle le contenu en trimères  $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$  est normal.

autosomique dominant. En revanche, par le processus de l'inactivation du chromosome X, l'état hétérozygote pour les mutations de *COL4A5* génère deux classes de MBG : une dans laquelle l'expression de  $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$  est normale et une seconde dans laquelle  $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$  n'est pas exprimé. La sévérité de l'atteinte rénale est ensuite déterminée par l'équilibre entre les cellules qui conservent la pleine capacité de synthèse de  $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$  et les cellules qui ne peuvent pas produire  $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$ .

## SYNDROME D'ALPORT LIÉ À L'X CHEZ LES HÉTÉROZYGOTES

De nombreux articles ont été publiés sur le syndrome d'Alport ces dix dernières années, mais peu, voire aucun, ont eu plus d'impact clinique que l'article de Jais et coll. en 2003, qui décrivait l'histoire naturelle du syndrome d'Alport lié à l'X chez les femmes hétérozygotes [11]. Ce fut un sujet passionnant pour le Professeur Grünfeld qui, dès 1985, avait décrit les facteurs de risque d'insuffisance rénale chez les femmes hétérozygotes, en particulier une protéinurie massive, une surdité, un épaissement et une lamellation importants de la MBG et un antécédent d'hématurie macroscopique dans l'enfance [12]. Une atteinte rénale sévère avait été jugée inhabituelle chez les femmes atteintes du syndrome d'Alport, mais Jais et coll., dans leur étude conduite chez plus de 300 femmes avec des mutations prouvées de *COL4A5*, ont trouvé une incidence d'IRT de 12 p. 100 à l'âge de 40 ans, 30 p. 100 à 60 ans et 40 p. 100 à 80 ans [11]. Comme le Professeur Grünfeld, ces chercheurs ont trouvé que la protéinurie et la surdité étaient prédictifs à terme d'une IRT chez les femmes hétérozygotes atteintes du syndrome d'Alport.

L'une des observations intéressantes faites par Jais et coll., était l'absence de corrélations entre le génotype et phénotype chez les femmes hétérozygotes, contrairement aux fortes corrélations génotype-phénotype démontrées chez les hommes atteints du syndrome d'Alport lié à l'X. Ils ont émis l'hypothèse selon laquelle chez les femmes, l'impact du génotype sur le phénotype était contré par l'influence de l'inactivation du chromosome X. Même s'il est largement admis que la dynamique de l'inactivation du chromosome X influence l'évolution de la maladie chez les femmes atteintes de syndrome d'Alport lié à l'X, cela reste à prouver chez les sujets humains ou chez les animaux atteints du syndrome d'Alport. Le développement récent d'un modèle de souris avec un syndrome d'Alport lié à l'X est l'occasion de tester cette hypothèse dans un modèle animal [13].

Les observations de Jais et coll. ont plusieurs implications cliniques importantes. Premièrement, les prédictions quant à l'évolution prévisible de la maladie chez telle ou telle femme atteinte du syndrome d'Alport doivent être faites avec prudence. Deuxièmement, les femmes hétérozygotes atteintes du syndrome d'Alport doivent être surveillées régulièrement à la recherche du développement éventuel d'une protéinurie et un blocage de l'angiotensine doit être envisagé chez les femmes atteintes de syndrome d'Alport lié à l'X chez qui la protéinurie est avérée. Et enfin, le don de rein par les femmes hétérozygotes doit généralement être déconseillé. Dans la situation difficile où une femme hétérozygote est le seul donneur vivant apparenté disponible pour un fils ou une fille en IRT secondaire à un syndrome d'Alport, certains des critères conditionnels pour autoriser le don pourraient être les suivants : a) âge de 40 ans et plus ; b) absence de symptômes ou micro-

hématurie avec une fonction rénale normale et pas de protéinurie ; c) audition normale ; et d) ultrastructure de la MBG normale ou avec seulement des zones occasionnelles d'amincissement de la MBG.

### Perte auditive

L'un des mystères persistants du syndrome d'Alport concerne la pathogénie de la perte auditive chez les patients atteints de cette maladie. Les études histologiques de la cochlée dans le syndrome d'Alport ont été gênées par la difficulté à obtenir des échantillons cochléaires, l'exposition pré-mortem à des agents ototoxiques, les modifications post-mortem et les techniques diverses de fixation des échantillons. Les études qui ont été réalisées n'ont pas révélé de modifications ultrastructurelles dans les membranes basales cochléaires comparables à celles observées dans les membranes basales glomérulaires, telles que épaissement et lamellation.

La localisation du défaut génétique du collagène de type IV dans le syndrome d'Alport, à savoir dans une protéine de la membrane basale, a conduit à penser que le dysfonctionnement d'une ou plusieurs membranes basales cochléaires pourrait jouer un rôle essentiel dans la pathogénie du déficit auditif associé au syndrome d'Alport. Dans les cochlées témoins, les chaînes  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  et  $\alpha 5$  du collagène de type IV sont exprimées dans le limbe spiral, le ligament spiral et dans la membrane basale située entre l'organe de Corti et la membrane basilaire [14-17]. Les chaînes  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  et  $\alpha 5$ (IV) sont absentes de ces structures chez les hommes atteints du syndrome d'Alport avec des mutations de *COL4A5*, ainsi que chez les souris et les chiens atteints d'un syndrome d'Alport dû à des mutations dans *COL4A3* ou *COL4A5* [15-17]. Cependant, les études en microscopie optique et électronique des cochlées de souris et de chiens atteints du syndrome d'Alport n'ont mis en évidence aucune anomalie histologique et, en effet, ces animaux n'ont pas présenté d'anomalies avérées de l'audition.

En 2004, Merchant et al. ont rapporté les résultats d'analyses histologiques de cochlées prélevées chez 9 patients atteints du syndrome d'Alport impliquant la membrane basale de l'organe de Corti comme site principal de l'atteinte auditive associée au syndrome d'Alport [18]. Le premier patient était un homme de 57 ans atteint de syndrome d'Alport lié à l'X, dû à une substitution d'une cystéine par une sérine en position [1564] de la chaîne  $\alpha 5$ (IV) [19, 20]. Ce patient a développé une surdité neurosensorielle bilatérale progressive, ayant débuté vers l'âge de 20 ans pour aboutir au port d'un appareil auditif à l'âge de 28 ans. Le patient est décédé à 57 ans d'une aspergillose disséminée. En application d'un accord antérieur, les deux os temporaux ont été prélevés et conservés pendant 4 heures *post-mortem*. L'examen en microscopie optique a révélé une zone de séparation entre la membrane basilaire et les cellules sus-jacentes de l'organe de Corti dans tous les tours de spire de la cochlée. On a également retrouvé des cellules remplissant le tunnel de Corti et les espaces extracellulaires de Nuel, comme ce que l'on observe dans la cochlée fœtale avant la formation du tunnel de Corti et des espaces de Nuel par réabsorption cellulaire à 16-19 semaines de grossesse. L'examen en microscopie électronique a révélé que la zone de séparation observée en microscopie optique était située entre la membrane basale des cellules de l'organe de Corti et la membrane basilaire. Des observations comparables ont été faites dans les cochlées bien conservées prélevées chez 8 autres hommes atteints du syndrome d'Alport âgés de 14 à 60 ans au moment de leur décès, mais elles ont également

été faites dans des cochlées témoins ou dans les cochlées de patients atteints d'autres formes de perte auditive génétique ou acquise. Aucune autre anomalie significative des structures cochléaires n'a été observée, y compris concernant le ligament spiral et la strie vasculaire.

Merchant et al. ont émis l'hypothèse selon laquelle la membrane basale de l'organe de Corti joue un rôle dans l'adhérence de l'organe de Corti à la membrane basilaire et que cette fonction est perturbée dans le syndrome d'Alport en raison de l'absence du réseau de collagène  $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$ . Ils ont ensuite émis l'hypothèse selon laquelle le défaut d'adhérence de l'organe de Corti à la membrane basilaire gêne la propagation normale des mouvements de la membrane basilaire en direction des cellules ciliées externes, avec pour conséquence un déficit auditif.

### Pathogénie et traitement de la néphropathie du syndrome d'Alport

Comme pour la perte auditive, la pathogénie de la néphropathie du syndrome d'Alport reste énigmatique, mais des travaux récents semblent indiquer que des réponses réelles puissent être obtenues dans un avenir prévisible. Même si l'essentiel de l'histoire reste à écrire, il est manifeste que la séquence des événements qui culmine dans l'IRT est initiée par l'absence de l'expression de  $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$  dans la MBG. Diverses modifications de l'expression génique et protéique secondaires à l'absence de  $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$  ont été rapportées, mais on ne sait pas encore précisément laquelle de ces modifications est essentielle au développement de l'IRT et représente donc une ou des cibles d'intervention prometteuses pour retarder ou prévenir l'IRT. Ces observations sont résumées ci-dessous.

#### MODIFICATIONS DE L'EXPRESSION DES PROTÉINES DE LA MBG

La composition de la MBG dans le syndrome d'Alport diffère sensiblement de l'état normal. En premier lieu, le composant collagénique majeur de la MBG mature, le réseau  $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$ , est habituellement manquant. Ce réseau apparaît en premier dans les glomérules normaux à l'étape de formation des anses capillaires lors du développement glomérulaire [21-24]. Avant cette étape, la MBG naissante ne contient que le réseau  $\alpha1\alpha1\alpha2(IV)$ . Après l'apparition du réseau  $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$ , le réseau  $\alpha1\alpha1\alpha2(IV)$  devient un composant relativement mineur, confiné à la région sous-endothéliale de la MBG. Dans la MBG du syndrome d'Alport, le passage du réseau  $\alpha1\alpha1\alpha2(IV)$  au réseau  $\alpha3\alpha4\alpha5(IV)$  ne se produit pas [23, 24]. En outre, le réseau  $\alpha1\alpha1\alpha2(IV)$  s'étend depuis sa localisation sous-endothéliale normale jusqu'à occuper toute la largeur de la MBG [25].

Le collagène V et le collagène VI sont des composants mineurs de la MBG normale et, comme le réseau  $\alpha1\alpha1\alpha2(IV)$ , ils sont normalement confinés à la région sous-endothéliale. Comme le réseau  $\alpha1\alpha1\alpha2(IV)$  également, les collagènes V et VI sont surexprimés dans la MBG du syndrome d'Alport et l'expression de ces collagènes s'étend à toute la largeur de la MBG [25]. Les cellules endothéliales glomérulaires sont l'une des sources probables des collagènes V et VI dans la MBG normale et la MBG du syndrome d'Alport ; on ne connaît en revanche pas la participation éventuelle des podocytes.

L'espèce de laminine exprimée dans la MBG mature normale est la laminine 11, un hétérotrimère ayant pour composition  $\alpha5\beta2\gamma1$ . La chaîne  $\alpha2$  de la laminine

n'est pas présente dans la MBG normale, mais elle est fortement exprimée dans la MBG du syndrome d'Alport, sous forme de laminine 2 ( $\alpha 2\beta 1\gamma 1$ ) et de laminine 4 ( $\alpha 2\beta 2\gamma 1$ ) [26]. La laminine 1 ( $\alpha 1\beta 1\gamma 1$ ), qui est exprimée dans les glomérules en développement, mais pas dans les glomérules matures normaux, est régulée à la hausse dans les glomérules des souris atteintes de syndrome d'Alport autosomique récessif [27]. Toutefois, la chaîne  $\alpha 1$  de la laminine n'a pas été détectée dans les glomérules de patients atteints de syndrome d'Alport lié à l'X [26].

Ces modifications de la composition de la MBG indiquent clairement que l'absence du réseau  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ (IV) perturbe l'homéostasie normale de la MBG. Les mécanismes responsables de la surexpression de  $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ (IV), du collagène V, du collagène VI et de la chaîne  $\alpha 2$  de la laminine demeurent toutefois obscurs. On ne sait pas non plus clairement comment la surexpression de l'une ou l'autre de ces protéines contribue aux caractéristiques cliniques de la néphropathie du syndrome d'Alport – hématurie, protéinurie et réduction du taux de filtration glomérulaire.

## RÔLE DE L'ANGIOTENSINE II

L'efficacité du blocage de l'angiotensine (inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonisme des récepteurs AT1) pour retarder la progression de la maladie rénale dans le syndrome d'Alport a été étudiée dans des modèles animaux murins et canins. Dans le modèle canin de syndrome d'Alport lié à l'X, le traitement par l'énalapril n'a eu aucun effet sur l'apparition ou l'évolution de la protéinurie, mais il a permis une amélioration faible, mais statistiquement significative de la survie [28]. Le ramipril et le candésartan ont tous deux retardé l'apparition de la protéinurie et de l'azotémie et prolongé la survie chez des souris transgéniques atteintes de syndrome d'Alport autosomique récessif (souris *Col4a3<sup>-/-</sup>*), supprimé la fibrose rénale et diminué l'expression du TGF- $\beta 1$  rénal et de la protéine CTGF [29, 30].

Si ces résultats sont très encourageants, il reste à démontrer que les effets bénéfiques du blocage de l'angiotensine chez les souris *Col4a3<sup>-/-</sup>* peuvent être généralisés au syndrome d'Alport dans d'autres modèles murins ou chez l'être humain. Des mécanismes spécifiques à la souche pourraient jouer un rôle important à la fois dans la progression de la néphropathie du syndrome d'Alport et dans la réponse au blocage de l'angiotensine. La lignée de souris *Col4a3<sup>-/-</sup>* utilisée dans les études du blocage de l'angiotensine a été générée sur fond génétique 129/SvJ. Ces souris développent une IRT en 65 à 70 jours. En revanche, les souris *Col4a3<sup>-/-</sup>* générées sur fond génétique C57BL/6J vivent près de trois fois plus longtemps, atteignant l'IRT en 194 jours en moyenne [31]. Les souris 129/SvJ *Col4a3<sup>-/-</sup>* ont développé plus de croissants glomérulaires, d'infiltrats interstitiels, de fibrose interstitielle et de fragmentation de la MBG que les souris C57BL/6J *Col4a3<sup>-/-</sup>* témoins appariées pour l'âge.

## RÔLE DES MONOCYTES

Les monocytes semblent jouer un rôle important dans la progression de la maladie rénale chez les souris *Col4a3<sup>-/-</sup>*. Il a été montré que les monocytes interstitiels dans les reins des souris affectées expriment le TGF- $\beta 1$  et les métalloprotéinases matricielles MMP-2 et MMP-9 [32]. Le traitement par un récepteur soluble du TGF- $\beta 1$  a inhibé l'accumulation des myofibroblastes, mais pas des monocytes, dans l'interstitium, et supprimé le dépôt des protéines matricielles. Dans le même

modèle de souris *Col4a3<sup>-/-</sup>*, le traitement par un inhibiteur du récepteur 1 des chémokines a permis une amélioration de la survie, associée à une diminution du nombre de macrophages interstitiels, de l'apoptose des cellules épithéliales tubulaires, de l'atrophie tubulaire et de la fibrose interstitielle [33]. Comme les souris étudiées dans ces deux expériences ont été générées sur fond génétique 129/SvJ, il est possible que la réponse bénéfique au traitement anti-monocytes, comme l'efficacité du blocage de l'angiotensine, soit basée sur des mécanismes spécifiques à la souche. Les réponses similaires à l'inhibition du CR1 et au blocage de l'angiotensine suggèrent la possibilité que la suppression de l'activité des monocytes/macrophages soit au moins un effet du blocage de l'angiotensine. Les souris *Col4a3<sup>-/-</sup>* traitées par l'inhibiteur de la vasopeptidase AVE7688 ont également présenté une amélioration de la survie associée à une réduction de la protéinurie, de la fibrose rénale et de l'inflammation [34].

L'importance et la spécificité de l'inflammation monocyttaire comme médiateur de la fibrose interstitielle dans le syndrome d'Alport chez l'être humain restent à déterminer. Les biopsies rénales pratiquées précocement dans l'évolution du syndrome d'Alport ne révèlent habituellement pas d'infiltrats monocytaires importants. En revanche, les cellules spumeuses interstitielles, qui peuvent provenir des macrophages, sont une caractéristique du syndrome d'Alport à un stade avancé. L'interstitium des chiens atteints de syndrome d'Alport lié à l'X présente une augmentation de l'expression de MMP-2 et MMP-9, mais des études similaires conduites dans le syndrome d'Alport chez l'être humain doivent encore être rapportées [35].

## NÉPHRITE PAR ANTICORPS ANTI-MBG POST-TRANSPLANTATION

Cette complication particulière, et heureusement rare, de la transplantation rénale pour un syndrome d'Alport a suscité beaucoup d'intérêt et quelques controverses depuis la première description de ce phénomène par McCoy et al. en 1982 [36]. Les études rapportées ces dernières années ont permis de tirer quelques conclusions.

1. Même si la fréquence de formation d'anticorps anti-MBG après la transplantation est matière à débat, certains considérant cette formation comme fréquente [37] et d'autres la jugeant rare [38, 39], une néphrite par anticorps anti-MBG se développe chez 3 à 5 p. 100 seulement des hommes transplantés atteints de syndrome d'Alport lié à l'X [40-42].

2. Lorsqu'une néphrite par anticorps anti-MBG se déclare dans le cadre de la transplantation d'un patient atteint de syndrome d'Alport lié à l'X, la cible principale est habituellement la chaîne  $\alpha 5(\text{IV})$  [40, 43, 39]. Chez les patients atteints de syndrome d'Alport autosomique récessif, la cible principale est plus probablement la chaîne  $\alpha 3(\text{IV})$  [40, 44, 39].

3. Une femme atteinte du syndrome d'Alport qui développe une néphrite par anticorps anti-MBG après la transplantation présente probablement la forme autosomique récessive de la maladie [40, 45].

Une observation récente intéressante qui éclaire l'établissement d'une tolérance immunologique pour l'antigène de Goodpasture (le domaine NC1 de la chaîne  $\alpha 3(\text{IV})$ ) est que les anticorps dirigés contre l'antigène de Goodpasture identifient un épitope situé sur le domaine NC1 de la chaîne  $\alpha 3(\text{IV})$  qui est différent de l'épitope situé sur le domaine NC1 de la chaîne  $\alpha 3(\text{IV})$  reconnu par

les anticorps des patients atteints de syndrome d'Alport autosomique récessif et néphrite par anticorps anti-MBG post-transplantation [46]. L'épitope ciblé par les anticorps anti-MBG post-transplantation est situé à la surface de l'hexamère formé par le domaine NC1 de la chaîne  $\alpha3(IV)$  et ses partenaires, les domaines NC1 des chaînes  $\alpha4(IV)$  et  $\alpha5(IV)$ , tandis que l'épitope reconnu par les auto-anticorps dirigés contre l'antigène de Goodpasture est séquestré au sein de l'hexamère (fig. 2). Lors de la transplantation d'un rein normal à un patient atteint de syndrome d'Alport autosomique récessif dû à des mutations de

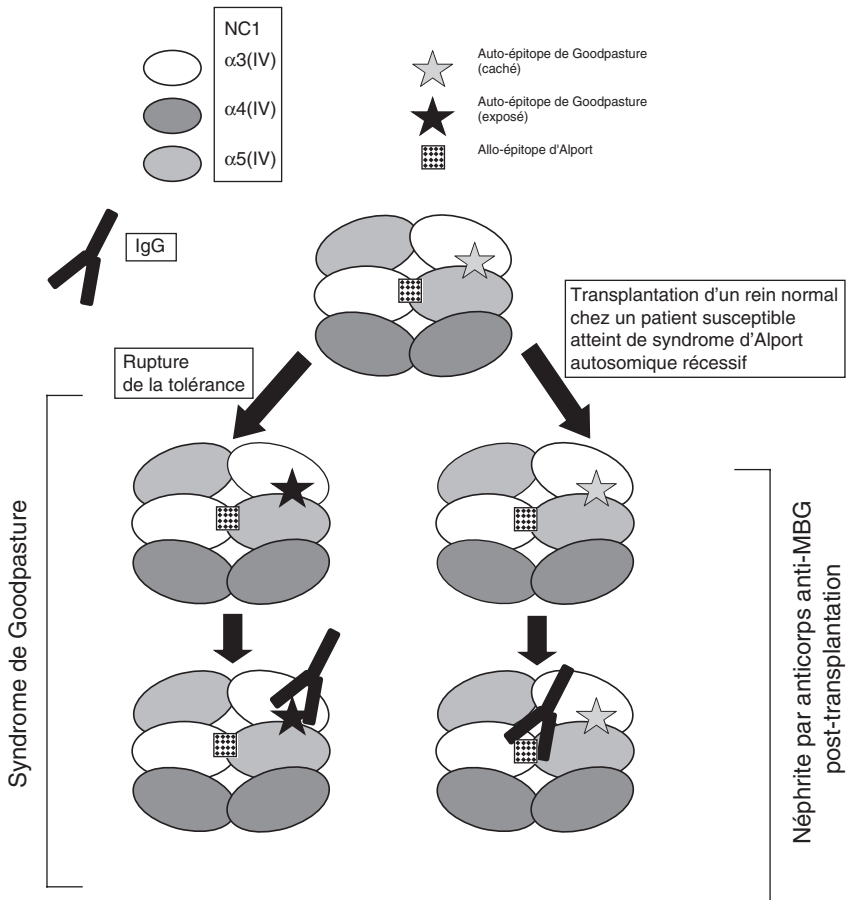


FIG. 2. — Modèle théorique des différents mécanismes pathogènes sous-jacents au syndrome de Goodpasture et à la néphrite par anticorps anti-MBG post-transplantation. Dans ce modèle, le syndrome de Goodpasture résulte d'une réponse auto-immune à un épitope séquestré sur le domaine NC1 de la chaîne  $\alpha3(IV)$ . La néphrite par anticorps anti-MBG post-transplantation chez un patient atteint de syndrome d'Alport autosomique récessif est la conséquence d'une réponse allo-immune à un épitope accessible sur le domaine NC1 de la chaîne  $\alpha3(IV)$  (voir [46] pour une discussion plus détaillée à ce sujet).

COL4A3, l'épitope de surface devient un allo-antigène, déclenchant une réponse d'anticorps. On ne sait pas bien comment l'épitope séquestré devient un auto-antigène chez les patients atteints du syndrome de Goodpasture – la tolérance établie précédemment se trouve peut-être altérée d'une façon ou d'une autre ou bien peut-être qu'il ne se développe jamais de tolérance, d'où le déclenchement d'une réponse d'auto-anticorps lorsque l'épitope séquestré se trouve exposé au système immunitaire.

Le développement d'une néphrite par anticorps anti-MBG post-transplantation chez les hommes atteints de syndrome d'Alport lié à l'X représente également une réponse allo-immune. Le ou les épitopes sur le domaine NC1 de la chaîne  $\alpha 5(\text{IV})$  ciblés par les anticorps anti-MBG restent à identifier chez ces patients. Un syndrome caractérisé par une néphrite par anticorps anti-MBG, des bulles sous-épidermiques et des auto-anticorps dirigés contre le domaine NC1 de la chaîne  $\alpha 5(\text{IV})$  a été décrit, suggérant que le domaine NC1 de la chaîne  $\alpha 5(\text{IV})$  puisse également être porteur d'un auto-épitope et d'un allo-épitope [47].

## PERSPECTIVES POUR UN TRAITEMENT EFFICACE

Comme il a été noté ci-dessus, les résultats des essais thérapeutiques conduits chez des souris et des chiens atteints du syndrome d'Alport suggèrent que l'intervention sur la formation ou la fonction de l'angiotensine II puisse être efficace dans le syndrome d'Alport. Les patients atteints du syndrome d'Alport traités par IEC dans des études non contrôlées ont présenté des diminutions modestes de l'excrétion urinaire des protéines [48-50]. Les études non contrôlées conduites dans le syndrome d'Alport chez l'être humain ont suggéré que le traitement par la ciclosporine puisse réduire la protéinurie et stabiliser la fonction rénale sur plusieurs années de traitement [51]. Chez des chiens atteints du syndrome d'Alport, le traitement par la ciclosporine n'a pas eu d'effet sur la protéinurie, mais il a retardé la progression vers l'insuffisance rénale terminale [52]. Les inquiétudes relatives à l'accélération potentielle de l'évolution de la fibrose interstitielle par la ciclosporine ont tempéré l'enthousiasme pour cette stratégie.

Y aura-t-il un jour un essai thérapeutique contrôlé dans le syndrome d'Alport chez l'être humain ? Même si un essai thérapeutique se heurtait à plusieurs obstacles importants [53], un tel essai est néanmoins faisable et représente un objectif intéressant pour les néphrologues d'enfants et d'adultes qui prolongeront l'œuvre du Professeur Grünfeld.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ARRONDEL C, VODOVAR N, KNEBELMANN B et al. Expression of the nonmuscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 2002 ; **13** : 65-74.
2. BASILE C, SCHIAVONE P, HEIDET L et al. Hereditary nephritis with macrothrombocytopenia: phenotypic variety and the genotypic defect. *J Nephrol*, 2002 ; **15** : 320-323.
3. LEMMINK HH, NILLESEN WN, MOCHIZUKI T et al. Benign familial hematuria due to mutation of the type IV collagen  $\alpha 4$  gene. *J Clin Invest*, 1996 ; **98** : 1114-1118.

4. BUZZA M, WILSON D, SAVIGE, J. Segregation of hematuria in thin basement membrane disease with haplotypes at the loci for Alport syndrome. *Kidney Int*, 2001 ; **59** : 1670-1676.
5. BADENAS C, PRAGA M, TAZON B et al. Mutations in the COL4A4 and COL4A3 genes cause familial benign hematuria. *J Am Soc Nephrol*, 2002 ; **13** : 1248-1254.
6. LONGO I, PORCEDDA P, MARI F et al. COL4A3/COL4A4 mutations: from familial hematuria to autosomal-dominant or recessive Alport syndrome. *Kidney Int*, 2002 ; **61** : 1947-1956.
7. BUZZA M, DAGHER H, WANG YY et al. Mutations in the COL4A4 gene in thin basement membrane disease. *Kidney Int*, 2003 ; **63** : 447-453.
8. PESCUCCI C, MARI F, LONGO I et al. Autosomal-dominant Alport syndrome: natural history of a disease due to COL4A3 or COL4A4 gene. *Kidney Int*, 2004 ; **65** : 1598-1603.
9. BOYE E, MOLLET G, FORESTIER L et al. Determination of the genomic structure of the COL4A4 gene and of novel mutations causing autosomal recessive Alport syndrome. *Am J Hum Genet*, 1988 ; **63** : 1329-1340.
10. HEIDET L, ARRONDEL C, FORESTIER L et al. Structure of the human type IV collagen gene *COL4A3* and mutations in autosomal Alport syndrome. *J Amer Soc Nephrol*, 2001 ; **12** : 97-106.
11. 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. *J Am Soc Nephrol*, 2003 ; **14** : 2603-2610.
12. GRUNFELD JP, NOEL LH, HAFEZ S et al. Renal prognosis in women with hereditary nephritis. *Clin Nephrol*, 1985 ; **23** : 267-271.
13. RHEAULT MN, KREN SM, THIELEN BK et al. Mouse model of X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 2004 ; **15** : 1466-1474.
14. KLEPPEL MM, SANTI PA, CAMERON JD et al. Human tissue distribution of novel basement membrane collagen. *Am J Pathol*, 1989 ; **134** : 813-825.
15. COSGROVE D, SAMUELSON G, MEEHAN DT et al. Ultrastructural, physiological, and molecular defects in the inner ear of a gene-knockout mouse model of autosomal Alport syndrome. *Hear Res*, 1988 ; **121** : 84-98.
16. HARVEY SJ, MOUNT R, SADO Y et al. The inner ear of dogs with X-linked nephritis provides clues to the pathogenesis of hearing loss in X-linked Alport syndrome. *Am J Pathol*, 2001 ; **159** : 1097-1104.
17. ZEHNDER AF, ADAMS JC, SANTI PA et al. Distribution of type IV collagen in the cochlea in Alport syndrome. *Arch Otolaryngol*, 2005 ; **131** : 1007-1013.
18. MERCHANT SN, BURGESS BJ, ADAMS JC et al. Temporal bone histopathology in Alport syndrome. *Laryngoscope*, 2004 ; **114** : 1609-1618.
19. BARKER DF, HOSTIKKA SL, ZHOU J et al. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science*, 1990 ; **248** : 1224-1227.
20. ZHOU J, BARKER DF, HOSTIKKA SL et al. Single base mutation in  $\alpha 5(IV)$  collagen chain gene converting a conserved cysteine to serine in Alport syndrome. *Genomics*, 1991 ; **9** : 10-18.
21. JERAJ K, FISH AJ, YOSHIOKA K et al. Development and heterogeneity of antigens in the immature nephron: reactivity with human antiglomerular basement membrane antibodies. *Am J Pathol*, 1984 ; **117** : 180-183.
22. MINER JH, SANES JR. Collagen IV  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  and  $\alpha 5$  chains in rodent basal laminae: sequence, distribution, association with laminins, and developmental switches. *J Cell Biol*, 1994 ; **127** : 879-891.
23. KALLURI R, SHIELD CF, TODD P et al. Isoform switching of type IV collagen is developmentally arrested in X-linked Alport syndrome leading to increased susceptibility of renal basement membranes to endoproteolysis. *J Clin Invest*, 1997 ; **99** : 2470-2478.
24. HARVEY SJ, ZHENG K, SADO Y et al. Role of distinct type IV collagen networks in glomerular development and function. *Kidney Int*, 1998 ; **54** : 1857-1866.
25. KASHTAN CE, KIM Y. Distribution of the  $\alpha 1$  and  $\alpha 2$  chains of collagen IV and of collagens V and VI in Alport syndrome. *Kidney Int*, 1992 ; **42** : 115-126.
26. KASHTAN CE, KIM Y, LEES GE et al. Abnormal glomerular basement membrane laminins in murine, canine, and human Alport syndrome: aberrant laminin alpha2 deposition is species independent. *J Am Soc Nephrol*, 2001 ; **12** : 252-260.
27. ABRAHAMSON DR, PRETTYMAN AC, ROBERT B et al. Laminin-1 reexpression in Alport mouse glomerular basement membranes. *Kidney Int*, 2003 ; **63** : 826-834.

28. GRODECKI KM, GAINS MJ, BAUMAL R et al. Treatment of X-linked hereditary nephritis in Samoyed dogs with angiotensin converting enzyme inhibitor. *J Comp Pathol*, 1997 ; **117** : 209-225.
29. GROSS O, BEIROWSKI B, KOEPKE ML et al. Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome. *Kidney Int*, 2003 ; **63** : 438-446.
30. GROSS O, SCHULZE-LOHOFF E, KOEPKE ML et al. Antifibrotic, nephroprotective potential of ACE inhibitor vs AT1 antagonist in a murine model of renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*, 2004 ; **19** : 1716-1723.
31. ANDREWS KL, MUDD JL, LI C et al. Quantitative trait loci influence renal disease progression in a mouse model of Alport syndrome. *Am J Pathol*, 2002 ; **160** : 721-730.
32. RODGERS KD, RAO V, MEEHAN DT et al. Monocytes may promote myofibroblast accumulation and apoptosis in Alport renal fibrosis. *Kidney Int*, 2003 ; **63** : 1338-1355.
33. NINICHUK V, GROSS O, REICHEL C et al. Delayed chemokine receptor 1 blockade prolongs survival in collagen 4A3-deficient mice with Alport disease. *J Am Soc Nephrol*, 2005 ; **16** : 977-985.
34. GROSS O, KOEPKE ML, BEIROWSKI B et al. Nephroprotection by antifibrotic and anti-inflammatory effects of the vasopeptidase inhibitor AVE7688. *Kidney Int*, 2005 ; **68** : 456-463.
35. RAO VH, LEES GH, KASHTAN CE et al. Increased expression of MMP-2, MMP-9 (type IV collagenases/gelatinases), and MT1-MMP in canine X-linked Alport syndrome (XLAS). *Kidney Int*, 2003 ; **63** : 1736-1748.
36. MCCOY RC, JOHNSON HK, STONE WJ et al. Absence of nephritogenic GBM antigen(s) in some patients with hereditary nephritis. *Kidney Int*, 1982 ; **21** : 642-652.
37. KALLURI R, TORRE A, SHIELD CF et al. Identification of alpha3, alpha4, and alpha5 chains of type IV collagen as alloantigens for Alport posttransplant anti-glomerular basement membrane antibodies. *Transplantation*, 2000 ; **69** : 679-683.
38. DING J, ZHOU J, TRYGGVASON K et al. COL4A5 deletions in three patients with Alport syndrome and posttransplant antiglomerular basement membrane nephritis. *J Amer Soc Nephrol*, 1994 ; **5** : 161-168.
39. BRAINWOOD D, KASHTAN C, GUBLER MC et al. Targets of alloantibodies in Alport anti-glomerular basement membrane disease after renal transplantation. *Kidney Int*, 1998 ; **53** : 762-766.
40. VAN DE HEUVEL LP, SCHRODER CH, SAVAGE COS et al. The development of anti-glomerular basement membrane nephritis in two children with Alport's syndrome after renal transplantation: characterization of the antibody target. *Pediatr Nephrol*, 1989 ; **3** : 406-413.
41. PETEN E, PIRSON Y, COSYNS JP et al. Outcome of thirty patients with Alport's syndrome after renal transplantation. *Transplantation*, 1991 ; **52** : 823-826.
42. GOBEL J, OLBRICHT CJ, OFFNER G et al. Kidney transplantation in Alport's syndrome: long-term outcome and allograft anti-GBM nephritis. *Clin Nephrol*, 1992 ; **38** : 299-304.
43. DEHAN P, VAN DEN HEUVEL LP, SMEETS HJM et al. Identification of post-transplant anti- $\alpha 5$ (IV) collagen alloantibodies in X-linked Alport syndrome. *Nephrol Dial Transpl*, 1996 ; **11** : 1983-1988.
44. KALLURI R, VAN DEN HEUVEL LP, SMEETS HJ et al. A COL4A3 gene mutation and post-transplant anti- $\alpha 3$ (IV) collagen alloantibodies in Alport syndrome. *Kidney Int*, 1995 ; **47** : 1199-1204.
45. DING J, STITZEL J, BERRY P et al. Autosomal recessive Alport syndrome: mutation in the COL4A3 gene in a woman with Alport syndrome and posttransplant antiglomerular basement membrane nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 1995 ; **5** : 1714-1717.
46. WANG XP, FOGO AB, COLON S et al. Distinct epitopes for anti-glomerular basement membrane Alport alloantibodies and Goodpasture autoantibodies within the noncollagenous domain of  $\{\alpha\}3$ (IV) collagen: a Janus-faced antigen. *J Am Soc Nephrol*, 2005 ; **16** : 3563-3571.
47. GHOHESTANI R, HUDSON BG, CLAUDY A et al. The  $\alpha 5$  chain of type IV collagen is the target of IgG autoantibodies in a novel autoimmune disease with subepidermal blisters and renal insufficiency. *J Biol Chem*, 2000 ; **275** : 16002-16006.
48. PROESMANS W, KNOCKAERT H, TROUET D. Enalapril in paediatric patients with Alport syndrome: 2 years' experience. *Eur J Pediatr*, 2000 ; **159** : 430-433.
49. ADLER L, MATHEW R, FUTTERWEIT S et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in children with Alport syndrome: effect on urinary albumin, TGF-beta, and nitrite excretion. *BMC Nephrol*, 2002 ; **3** : 2.
50. PROESMANS W, VAN DYCK M. Enalapril in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2004 ; **19** : 271-275.

- 
51. CALLIS L, VILA A, CARRERA M et al. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome. *Kidney Int*, 1999 ; **55** : 1051-1056.
  52. CHEN D, JEFFERSON B, HARVEY SJ et al. Cyclosporine A slows the progressive renal disease of Alport syndrome (X-linked hereditary nephritis): results from a canine model. *J Am Soc Nephrol*, 2003 ; **14** : 690-698.
  53. KASHTAN CE. Familial hematurias: what we know and what we don't. *Pediatr Nephrol*, 2005 ; **20** : 1027-1035.