

# Syndrome d'Alport: à propos de deux familles

J.-P. Grünfeld

Service de néphrologie, Hôpital Necker, Paris

## Résumé • Summary

Deux familles atteintes d'un syndrome d'Alport sont présentées: dans l'une, la transmission se fait selon le mode dominant lié à l'X; le défaut moléculaire porte sur la chaîne  $\alpha 5$  du collagène IV, absente de la membrane basale glomérulaire et épidermique chez les hommes hémizygotés. Dans l'autre famille, la transmission est autosomique récessive et l'anomalie concerne la chaîne  $\alpha 3(IV)$  absente de la membrane basale glomérulaire chez les homozygotes, mais  $\alpha 5(IV)$  est normalement présente dans la membrane basale épidermique. Les conséquences de ces diverses données sur le diagnostic et le conseil génétique sont commentées.

**Mots clés:** Néphropathie héréditaire – Surdité – Collagène type IV – Lenticône.

Two families with Alport's syndrome are presented. In the first family, the mode of inheritance is X-linked dominant; the molecular defect involves the  $\alpha 5$  chain of type IV collagen, absent from the glomerular and epidermal basal membrane in hemizygous males. In the other family, the transmission is autosomal recessive and the defect involves  $\alpha 3(IV)$ , absent from the glomerular basement membrane in homozygotes but  $\alpha 5(IV)$  is normally present in the epidermal basement membrane. The consequences of these data on diagnosis and genetic counseling are discussed.

**Key words:** Hereditary nephritis – Hearing loss – Type IV collagen – Lenticonus.

Comment la génétique moléculaire répond aux questions cliniques, et comment les observations cliniques posent des questions au laboratoire de génétique: l'histoire récente du syndrome d'Alport démontre bien ce double mouvement. L'analyse des deux familles qui suivent l'illustre.

## ■ Famille A (Fig. 1)

On sait que le sujet I1 (l'arrière grand-père) est décédé d'« urémie », à l'âge de 28 ans, en 1950; on sait également qu'il était sourd. La grand-mère (II1) est âgée aujourd'hui de plus de 60 ans; une hématurie microscopique a été mise en évidence chez elle, de façon intermittente, depuis l'âge de 30-40 ans; en 1999, la pression artérielle est légèrement augmentée et la créatininémie est de 100  $\mu\text{mol/l}$ . L'audiogramme est normal.

A la 3<sup>e</sup> génération, les deux garçons ont une hypoacousie bilatérale de perception, cliniquement décelable, qui s'est accentuée pendant l'enfance mais qui reste stable à l'âge adulte, et une atteinte rénale: la néphropathie s'est révélée par des hématuries macroscopiques dans l'enfance; une hématurie microscopique importante d'abord isolée s'est associée plus tard à une protéinurie d'abondance croissante. L'insuffisance rénale a été détectée vers l'âge de 20 ans, évoluant vers le stade terminal, respectivement à 22 et 24 ans (III1 et 2). L'un d'entre eux (III1) a subi une ponction-biopsie rénale à l'âge de 14 ans; celle-ci a montré la présence de quelques lésions glomérulaires segmentaires et de lipophages interstitiels en microscopie optique, et d'un épaissement et d'une désorganisation caractéristiques de la membrane basale glomérulaire en microscopie électronique; en immunofluorescence, il n'existait aucune fixation sur cette

membrane basale des anticorps anti-chaînes  $\alpha 3$  et  $\alpha 5$  du collagène de type IV. Sur la biopsie cutanée, la chaîne  $\alpha 5$  du collagène de type IV était absente de la membrane basale de l'épiderme.

Les deux hommes atteints (III1 et 2) ont bénéficié d'une transplantation rénale couronnée de succès. Par la suite, l'un d'entre eux (III1) a une fille qui à l'âge de quelques semaines, a une hématurie macroscopique; l'autre (III2) a un fils qui n'a aucune anomalie urinaire.

## ● Commentaires

A l'évidence, cette famille est atteinte d'un syndrome d'Alport transmis selon le mode dominant lié à l'X, dû à une mutation du gène COL4A5 (codant pour la chaîne  $\alpha 5$  du collagène IV):

1. Hypoacousie + néphropathie hématurique progressive.
2. Evolution homogène vers l'insuffisance rénale terminale chez les hommes atteints d'une même famille (ici, avant l'âge de 30 ans, ce qui caractérise la forme dite juvénile).
3. Lésions ultrastructurales rénales caractéristiques chez un hémizygoté mais aussi anomalies caractéristiques en immunofluorescence, c'est-à-dire absence d' $\alpha 5$  (et d' $\alpha 3$ ) dans la membrane basale glomérulaire et d' $\alpha 5$  dans la basale épidermique (où la chaîne  $\alpha 3$  est normalement absente). L'absence d' $\alpha 5$  dans la basale de l'épiderme a une grande valeur diagnostique mais elle n'est pas observée chez tous les hémizygotés; cela dépend du type de la mutation et de l'altération plus ou moins profonde de la protéine (tableau I).

**Tableau 1 :** Syndrome d'Alport : deux maladies principales du collagène IV.

Mode de transmission	Fréquence	Défaut moléculaire (gène/localisation chromosomique/protéine)	MB glomérule <sup>1</sup>	MB épiderme <sup>2</sup>
Dominant lié à l'X	≅ 85%	COL4A5/Xq/chaîne $\alpha 5$	$\alpha 5$ non détectable ( $\alpha 3/\alpha 4$ non incorporée)	$\alpha 5$ absente
Autosomique récessif	≅ 15%	COL4A3 ou A4/2 p/chaînes $\alpha 3$ ou $\alpha 4$	$\alpha 3$ ou $\alpha 4$ non détectable ( $\alpha 5$ non incorporée)	$\alpha 5$ présente

<sup>1</sup> MB : membrane basale. Les anomalies indiquées sont les plus fréquentes mais les chaînes  $\alpha 3$ , 4, 5 peuvent être normalement présentes dans certains cas, selon le type de la mutation et ses conséquences sur la structure de la protéine. Chaque molécule de collagène IV est formée de 3 chaînes  $\alpha$  ; dans la MBG, certains hétérotrimères contiennent  $\alpha 5$ ,  $\alpha 3/\alpha 4$ . Faute d' $\alpha 5$ ,  $\alpha 3/\alpha 4$  ne peuvent pas être incorporées dans la MB ; de même, faute d' $\alpha 3/\alpha 4$ ,  $\alpha 5$  n'est pas incorporée ; les hétérotrimères correspondants manquent, expliquant l'anomalie de la MBG.

<sup>2</sup> Dans la membrane basale de l'épiderme normal, les trimères contiennent  $\alpha 5$  mais non  $\alpha 3/\alpha 4$ . L'absence d' $\alpha 5$  dans la forme liée à l'X n'est pas constante.

4. Mode de transmission compatible (bien entendu, la petite fille (IV1) est atteinte ; l'hématurie macroscopique peut apparaître très tôt dans la vie ; toutes les filles d'un père atteint sont porteuses de la mutation dont l'expression clinique est plus ou moins précoce. En revanche dans une maladie liée à l'X, la mutation ne se transmet jamais du père (III2) au fils (IV2).

### ● Questions

Les questions ont été posées par les deux sœurs (III3 et 4) âgées respectivement de 24 et 26 ans. En effet, elles ont toutes deux une discrète hématurie microscopique intermittente : sont-elles ou non vectrices de la maladie ? Quels sont les risques de transmission à la descendance ?

On dispose de trois moyens pour répondre à cette question :

1. L'identification de la mutation de COL4A5 dans la famille est le moyen le plus sûr mais souvent le plus long : en effet chaque famille (ou presque) a sa propre mutation et il faut souvent plusieurs mois pour l'identifier, sans être assuré d'y parvenir ; le taux de succès est d'environ 50% (voir Flinter et Plant, 1998 pour les explications des échecs). Une fois la

mutation identifiée, il est possible de savoir si le gène COL4A5 des sujets III3 et 4 est porteur ou non de la mutation.

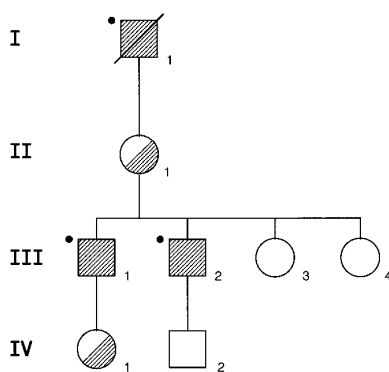
2. L'étude de liaison peut également apporter une réponse : grâce à l'utilisation de marqueurs microsatellites, situés à proximité du gène ou dans le gène, on peut suivre la ségrégation du chromosome X muté avec la maladie dans une famille donnée, et déterminer ainsi avec une bonne probabilité si le chromosome X hérité de la mère est ou non celui qui accompagne la maladie, et est donc ou non celui porteur de la mutation.

3. Enfin la biopsie cutanée peut aider à identifier les femmes vectrices en montrant une fixation d' $\alpha 5$  en mosaïque, avec des zones positives et négatives en alternance, donnant une fixation irrégulière de l'anticorps le long de la basale épidermique. Mais l'expérience dans la détection des hétérozygotes est limitée et l'interprétation du résultat peut être difficile ou ambiguë.

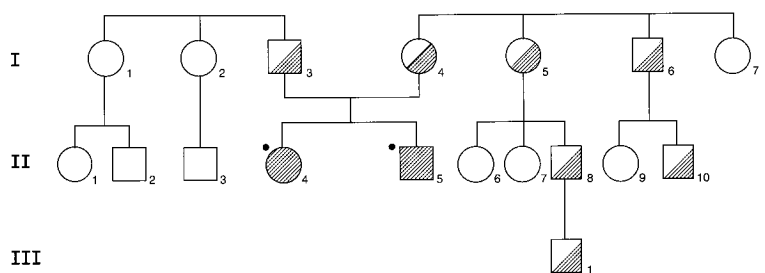
### ■ Famille B (fig. 1)

Les deux premiers sujets atteints identifiés dans cette famille ont été II4 et II5. Tous deux ont une néphropathie hématurique progressive avec hypoacousie bilatérale de perception. Une des

### Famille A



### Famille B



**Fig. 1 :** Arbres généalogiques des familles A et B.

Les hémizygotés et les homozygotés sont indiqués par des symboles hachurés, les hétérozygotés par des symboles à demi hachurés. Les sujets avec hypoacousie sont marqués par un point (●).

premières singularités dans cette famille est que la jeune femme II4 a évolué tôt vers l'insuffisance rénale terminale à 20 ans, neuf ans plus tôt que son frère (II5). La biopsie rénale a montré les lésions ultrastructurales caractéristiques du syndrome d'Alport mais il n'y a pas eu d'étude en immunofluorescence à l'aide des antisérums anti- $\alpha 3$  et anti- $\alpha 5$ . La mère (I4) a une hématurie microscopique. En première analyse, tout pourrait être compatible avec une forme liée à l'X. Cependant en progressant dans l'étude de la famille, la probabilité d'une forme récessive autosomique (impliquant les gènes COL4A3 et A4) s'impose sur les éléments suivants :

1. L'évolution précoce et même plus précoce vers l'insuffisance rénale terminale chez la sœur que chez le frère.
2. La biopsie cutanée montre chez I4, II4 et II5 la présence normale d' $\alpha 5$  dans la membrane basale épidermique (normalement,  $\alpha 3/\alpha 4$  ne sont pas présentes dans cette basale et ne sont donc pas nécessaires à la présence d' $\alpha 5$ ) (tableau I).
3. L'étude de la famille maternelle révèle que plusieurs sujets, féminins, mais aussi masculins, ont une hématurie microscopique, confirmée à plusieurs reprises, et isolée. En outre dans cette partie de la famille, la transmission de cette anomalie se fait selon le mode autosomique dominant avec deux cas de transmission père/fils (I6 et II10, II8 et III1). Chez les sujets les plus jeunes, l'interprétation de l'hématurie microscopique peut rester incertaine mais chez les sujets les plus âgés, on peut affirmer qu'il s'agit d'une hématurie microscopique bénigne; la présence d'hommes parmi eux est nécessaire pour établir ce diagnostic.

La génétique moléculaire apporte la clé pour comprendre ce qui se passe dans cette famille. En effet dans un premier temps, une mutation portant sur COL4A4 a été identifiée chez la mère (I4) et ses deux enfants atteints (II4 et 5). Chez le père (I3) qui n'a pas d'hématurie microscopique, une autre mutation touchant le même gène a été identifiée puis retrouvée chez ses deux enfants; ainsi ceux-ci sont hétérozygotes composites, porteurs de deux mutations différentes de COL4A4, l'une d'origine maternelle, l'autre d'origine paternelle. C'est une situation courante dans les maladies autosomiques récessives: les sujets atteints sont homozygotes surtout s'il existe une consanguinité (absente dans notre famille) ou hétérozygotes composites. Les hétérozygotes peuvent avoir (I4) ou non (I3) une hématurie microscopique.

Que se passe-t-il dans la branche maternelle? Beaucoup d'hétérozygotes sont présents et l'anomalie bénigne se transmet selon le mode autosomique dominant (les gènes COL4A3 et A4 sont localisés sur le chromosome 2). Beaucoup de familles avec « hématurie familiale bénigne » pourraient correspondre à cette situation, avec le risque de voir apparaître un syndrome d'Alport en cas d'union consanguine, ou si le hasard introduit par malchance une autre mutation du même gène dans le patrimoine génétique.

La question posée par les sujets II4 et 5 est de savoir quel est le risque de transmission à leur descendance; la descendance portera une mutation (d'origine paternelle ou maternelle) mais le risque de transmission de la maladie est nul ou quasi nul, sauf grande malchance génétique... Les résultats de la génétique moléculaire permettent le conseil génétique, c'est-à-dire de répondre avec précision aux questions posées par les familles.

#### Adresse de correspondance :

Dr J.-P. Grünfeld  
Hôpital Necker  
161, Rue de Sèvres  
F-75743 Paris Cedex 15  
E-mail : jean-pierre.grunfeld@nck.ap-hop-paris.fr



#### Références

1. Grünfeld JP, Knebelmann B. Alport's syndrome. In Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2nd ed., Oxford University Press, 1998; 3: 2427-37.
2. Gubler MC, Knebelmann B, Beziau A, Broyer M, Pirson Y, Haddoum F, Kleppel MM, Antignac C. Autosomal recessive Alport's syndrome: Immunohistochemical study of type IV collagen chain distribution. *Kidney Int* 1995; 47: 1142-7.
3. Knebelmann B, Breillat C, Forestier L, Arrondel C, Jacassier D, Giatras I, Drouot L, Deschenes G, Grünfeld JP, Broyer M, et al. Spectrum of mutations in the COL4A5 collagen gene in X-linked Alport's syndrome. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1221-32.
4. Boye E, Mollet G, Forestier L, Cohen-Solal L, Cochat P, Grünfeld JP, Palcoux JB, Gubler MC, Antignac C. Determination of the genomic structure of the COL4A4 gene and of novel mutations causing autosomal recessive Alport's syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1329-40.
5. Flinter F, Plant K. Why are mutations in COL4A5 not detectable in all patients with Alport's syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1348-51.
6. Van der Loop FTL, Monnes LAH, Schröder CH, Lemmink HH, Breuning MH, Trimmer DJ, Smeets HJM. Identification of COL4A5 defects in Alport's syndrome by immunohistochemistry of skin. *Kidney Int* 1999; 45: 1217-24.

#### ■ Questions additionnelles

##### 1. Quelle est la prévalence du syndrome d'Alport en France?

Je ne connais pas d'étude épidémiologique qui réponde à cette question, non seulement en France, mais dans le monde (voir à cet égard la revue critique de M. Lévy et J. Feingold qui va bientôt paraître dans *Kidney International*, 2000).

##### 2. Quelles attitudes extrarénales dans le syndrome d'Alport, en dehors de l'hypocousie?

L'atteinte oculaire est trouvée dans environ 50% des cas. Le lenticône antérieur bilatéral est pathognomonique; les anomalies rétinienues, maculaires ou périmaculaires sont très évocatrices; elle n'altère pas la vision. Les érosions cornéennes récidivantes ont été rapportées plus récemment (voir *Nephrology Forum* de Y. Pirson, *Kidney Int* 1999; 56: 760-75).

L'association leiomyomatose (surtout œsophagienne, mais aussi génitale chez la femme ou trachéobronchique) cataracte et syndrome d'Alport représente une entité particulière caractérisée par des délétions touchant COL4A5 et COL4A6, deux gènes contigus. En revanche, pour l'association macrothrombopénie, inclusions intraleucocytaires, surdité et néphropathie (de transmission autosomique dominante) le gène muté, localisé en 22q, code pour la chaîne lourde 9 de la myosine non musculaire (MYH9) (voir *Nature Genet.* 2000; 26: 103-5).

### 3. Quelle physiopathologie de l'hypoacousie?

On imagine que l'anomalie responsable touche les membranes basales de l'oreille interne. On dispose de peu de documents histologiques; les anomalies prédominent sur la strie vas-

culaire et l'organe de Corti chez l'homme. Chez la souris transgénique avec invalidation de COL4A3, des lésions des membranes basales de ces régions ont été mises en évidence (voir Kashtan C.E. *Medicine* 1999; 78: 338-60).

### 4. Quelles corrélations génotype-phénotype?

Dans l'ensemble, les formes juvéniles correspondent aux lésions génotypiques les plus sévères, délétions, autres réarrangements importants du gène COL4A5 ou mutations conduisant à un codon stop et à une protéine tronquée. Au contraire, les mutations faux-sens qui altèrent peu la structure de la protéine  $\alpha 5$  sont plus souvent associées aux formes d'évolution plus lente (voir J.P. Jais, B. Knebelmann, I. Giatras et coll. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 649-57).