

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome d'Alport

Argumentaire

**Centre de Référence MARHEA
Sous l'égide de la filière ORKiD**

Août 2025

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence MARHEA.
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Syndrome d'ALPORT.
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière ORKiD
www.filiereorkid.com.

Sommaire

Liste des abréviations	4
Préambule	6
Argumentaire et références bibliographiques.....	7
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	51
Annexe 2. Liste des participants	52
Références bibliographiques.....	53

Liste des abréviations

ACEi	Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CPDPN	Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic PréNatal
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DPI	Diagnostic PréImplantatoire
DPN	Diagnostic PréNatal
ERG	Electrorétinographie
ETP	Programme d'Education Thérapeutique
FDA	Food and Drug Administration
HSF	Hyalinose Segmentaire et Focale
HTA	HyperTension Artérielle
IEC	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine
IF	Immuno-Fluorescence
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRT	Insuffisance Rénale Terminale
LfPC	Langue française Parlée Complétée
MBG	Membrane Basale Glomérulaire
MRC	Maladie Rénale Chronique
MRC-5	Maladie Rénale Chronique stade 5 de la classification KDIGO
NGS	Next-Generation Sequencing
OCT	Tomographie à Cohérence Optique
OEA	Oto-émissions Acoustiques
ORL	OtoRhinoLaryngologiste

PAI	Plan d'Accueil Individualisé
PEA	Potentiels Evoqués Auditifs
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarité
RAC	Rapport Albuminurie/Créatininurie
RPC	Rapport Protéinurie/Créatininurie
SA	Syndrome d'Alport
SA-AD	Syndrome d'Alport autosomique dominant
SA-AR	Syndrome d'Alport autosomique récessif
SA-X	Syndrome d'Alport lié à l'X
SESSAD	Service d'Education Spéciale et de Soins A Domicile
SSEFIS	Service de Soutien à l'Education Familiale et à l'Intégration Scolaire
SRA	Système Rénine Angiotensine

Préambule

Le PNDS sur le syndrome d'ALPORT a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire et références bibliographiques

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Savage J., 2013, {51}, Australie	Etablir des recommandations de prise en charge des patients atteints de syndrome d'Alport	non	Oui Néphrologues et pédiatres néphrologues experts (Europe, Asie, Etats-Unis, Australie)	non	Patients atteints de syndrome d'Alport	Grade des recommandations : D ou III <u>Diagnostic Alport lié à l'X :</u> mutation COL4A5. 15% de novo. *hommes 90% des patients développent une insuffisance rénale terminale avant l'âge de 40 ans. Importance du diagnostic génétique. Le type de mutation peut prédire l'évolution de la maladie rénale chronique et l'apparition des manifestations extra-rénales. Intérêt de tester tous les membres de la famille d'un patient atteint afin d'identifier les personnes à risque. Importance de tester les femmes. Suivi spécialisé par un néphrologue. A ce jour, absence de traitement curatif et de prise en charge spécifique de la maladie rénale. Traitement ayant fait la preuve de l'efficacité au niveau de la progression de la maladie

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						rénales chez l'adulte et chez l'enfant : IEC et ARA2. Possibilité d'introduire le traitement même avant l'apparition d'une protéinurie, afin de retarder la progression de la maladie rénale. La transplantation rénale a de bons résultats mais 5% des patients développent des Ac anti MBG post transplantation et le risque de perte du greffon est majeur. *femmes 15% des patientes développent une insuffisance rénale terminale avant l'âge de 60 ans. Les mères porteuses de mutation : attention si souhait de don de rein, car risque de développer une insuffisance rénale par la suite. <u>Diagnostic d'Alport autosomique récessif :</u> mutation homozygote ou hétérozygote composite COL4A3 ou COL4A4. Clinique similaire avec le syndrome d'Alport lié à l'X chez l'homme. Absence de différence clinique

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						entre les hommes et les femmes atteints. Suivi spécialisé par un néphrologue. Traitement ayant fait la preuve de l'efficacité au niveau de la progression de la maladie rénale chez l'adulte et chez l'enfant : IEC et ARA2. Possibilité d'introduire le traitement même avant l'apparition d'une protéinurie, afin de retarder la progression de la maladie rénale. <u>Maladie des membranes basales minces :</u> -1% de la population : hématurie, fonction rénale normale, MBG amincie -transmission autosomique dominante VS. <u>Syndrome d'Alport autosomique dominant</u> →controverse terminologique Surveillance rapprochée, surveillance de la protéinurie. Ne pas les perdre de vue, car à risque de développer une insuffisance rénale.
Savigne J, 2022, {54}, Australie	Recommandations sur le diagnostic génétique et le	Non	Oui 47 experts	Oui	Syndrome d'Alport	Testing génétique : - Hématurie « néphrologique » persistante depuis > 6 mois

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
	mangement du syndrome d'Alport					- Protéinurie > 6mois, syndrome néphrotique cortico-résistant, HSF prouvée histologiquement - surdité de perception associée à une hématurie et histoire familiale d'hématurie ou de maladie rénale - Anomalie ophtalmologiques (lenticône,amincissement rétinien) - Anomalies structurales de la membrane basale glomérulaire ou anomalie de la composition de la chaine COL4A - Insuffisance rénale sans cause évidente notamment en cas d'hématurie personnelle et/ou familiale - Néphropathie � IgA familiale - Confirmer le mode de transmission - Eviter une biopsie rénale Pour les apparentés : - En cas de mutation COL4A5 - En cas d'alport autosomique récessif, pour démontrer le caractère trans ou cis chez les ascendants en vue d'un critère

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
						pronostique - En cas de mutation hétérozygote COL4A3 ou A4 chez un apparenté pour un alport autosomique dominant - En présence d'une mutation hétérozygote COL4A3 ou A4, test chez le partenaire pour écarter Alport autosmique récessif - Confirmer l'absence de variant à un potentiel donneur apparenté En présence d'un variant COL4A3-COL4A5 : - Créatinine, DFG, recherche d'hématurie, ratio albumine/créatinine, recherche d'HTA - Audiométrie, examens rétiniens (OCT, rétinographie) - Enquête familiale

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Chavez E., 2022, {10}, Etats-Unis	Présentation de la prise en charge thérapeutique du syndrome d'Alport : traitement conventionnel et futures molécules	non	non	Patients pédiatriques et adultes atteints de syndrome d'Alport	NA	A ce jour, absence de traitement curatif et de prise en charge spécifique de la maladie rénale dans le syndrome d'Alport. <u>Inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone</u> -IEC : traitement ayant fait la preuve de l'efficacité au niveau de la progression de la maladie rénale chez l'adulte et chez l'enfant (âge >2 ans). Recommandations actuelles concernant l'introduction du traitement : -hommes avec syndrome d'Alport lié à l'X, hommes et femmes avec syndrome d'Alport autosomique récessif : dès le diagnostic, <u>même</u> en l'absence de microalbuminurie significative -femmes avec syndrome d'Alport lié à l'X, femmes et hommes avec syndrome d'Alport autosomique dominant : dès l'apparition d'une microalbuminurie significative (>3 mg/mmol)

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<u>Inhibiteurs SGLT2</u> Essai DAPA-CKD : effet bénéfique chez les patients atteints de maladie rénale chronique d'origine non métabolique, <u>mais</u> nombre réduit de patients avec syndrome d'Alport dans cette cohorte, résultats non extrapolables. <u>Nouvelles molécules</u> *<u>bardoxolone</u> (activateur d'un facteur de transcription qui module l'expression de gènes impliqués dans l'inflammation et le stress oxydatif) Etude CARDINAL : absence d'efficacité, pas de freinage de la progression de la maladie rénale chez les patients atteints de syndrome d'Alport *<u>anti-microARN-21 (lademirsén)</u> Etude HERA en cours (résultats attendus 2023) *<u>Inhibiteurs ETAR</u> (récepteur endothéline type A) <u>et AT1R</u> (récepteur de type 1 de l'angiotensine II) -sparsentan (inhibiteur

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						ETAR/AT1R), étude EPPIK en cours -atrasentan (inhibiteur sélectif ETAR), étude AFFINITY en cours <u>*molécules modifiant le métabolisme lipidique</u> (diminution de la progression de la maladie rénale par diminution de la lipotoxicité rénale) -statines et ezetimibe : absence d'efficacité -inducteurs de l'efflux du cholestérol via le transporteur ABCA1 (étude en cours) <u>*inhibiteurs DRR1</u> (récepteur à domaine discoïdine de type 1; impliqué dans le développement des lésions fibrotiques) Pas d'étude clinique chez l'homme pour le moment <u>*bloqueurs de l'ostéopontine</u> (régulateur de l'inflammation) Pas d'étude clinique chez l'homme pour le moment <u>*hydroxychloroquine</u> : étude randomisée en cours

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						* <u>molécules chaperones et thérapie génomique (CRISPR/Cas9)</u> : thérapies encore à l'état expérimental
Omachi K., 2019, {43}, Etats-Unis	Présentation de la prise en charge thérapeutique du syndrome d'Alport : traitement conventionnel et futures molécules	non	non	Patients atteints de syndrome d'Alport	NA	Traitements ayant fait la preuve de leur efficacité : bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC et ARA II). Ces traitements ralentissent la progression de la maladie rénale mais ne représentent pas un traitement curatif. <u>Nouvelles molécules :</u> *anti-miR-21 (action anti-fibrotique) : essai en cours *bardoxolone (inhibition du facteur nucléaire NF-kB, promoteur de l'inflammation ; inducteur du facteur nucléaire Nrf2, activité anti oxydante) : étude CARDINAL. Effets indésirables importants : hyperfiltration, hypertension glomérulaire, augmentation de l'albuminurie. *sparsentan (double action : anti-récepteur endothéline type

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						A et anti-récepteur de type 1 de l'angiotensine II). Etude DUET (HSF) : sparsentan vs. irbesartan → réduction plus importante de la protéinurie par sparsentan. *inhibiteurs SGLT2 : effet anti-protéinurique connu dans le cadre de la néphropathie diabétique ; effet à étudier chez les patients atteints de syndrome d'Alport
Lee J.M., 2019, {32}, Japon	Décrire l'histoire naturelle du syndrome d'Alport autosomique récessif et définir des corrélations génotype-phénotype	Oui : recherche PubMed et EMBASE	26 articles retenus (syndrome Alport autosomique récessif avec documentation génétique : mutations homozygotes ou hétérozygotes composites COL4A3 ou COL4A4)	Patients atteints de syndrome d'Alport autosomique récessif	NA	148 patients retenus (26 articles), sex-ratio 1 :1. -53/148 patients : origine caucasienne -60/148 patients : origine asiatique <u>Présentation clinique</u> Tous les patients ont développé une hématurie microscopique durant le suivi, à un âge médian de 2.5 ans (données sur l'hématurie disponibles chez 93/148 patients). Tous les patients ont développé une protéinurie durant le suivi, à un âge médian de 6.5 ans (données sur la protéinurie

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						disponibles chez 89/148 patients). Au moment de l'analyse des données, l'âge médian des patients au dernier suivi était de 27 ans et 62% d'entre eux avaient développé une insuffisance rénale terminale à un âge médian de 21 ans (données sur la fonction rénale disponibles chez 95/148 patients). 64% des patients ont développé une surdité à un âge médian de 13 ans (données sur l'atteinte ORL disponibles chez 129/148 patients). 17% des patients ont développé une atteinte ophtalmologique. <u>Corrélations génotype-phénotype</u> -96 patients : mutations COL4A3 -52 patients : mutations COL4A4 -31 patients avaient une mutation faux-sens

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						-48 patients avaient 2 mutations faux-sens -69 patients n'avaient pas de mutation faux-sens Les patients <u>sans</u> variant faux-sens ont eu une présentation plus sévère de la maladie : âge plus jeune au diagnostic, âge plus jeune au moment de l'insuffisance rénale terminale, prévalence plus importante de la surdité et des anomalies ophtalmologiques. La progression de la maladie rénale chronique a été plus rapide chez les patients sans mutation faux-sens, comparé aux patients avec une ou 2 mutations faux-sens.
Nozu K., 2018, {41}, Japon	Décrire l'histoire naturelle des différents types de syndrome d'Alport, la stratégie diagnostique, les corrélations génotype-phénotype et la stratégie thérapeutique	non	non	Patients atteints de syndrome d'Alport (lié à l'X ; autosomique récessif ; autosomique dominant)	NA	<u>Syndrome d'Alport lié à l'X :</u> -80% des cas de syndrome d'Alport -mutations COL4A5 (codant pour la chaîne $\alpha 5$ du collagène de type IV) -15% des cas mutations de novo *chez les hommes : -âge médian à l'insuffisance rénale terminale : 25 ans - risque de 90% de développer

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						une insuffisance rénale terminale à 40 ans - risque de 90% de développer une surdité à 40 ans *chez les femmes : - risque de 12% de développer une insuffisance rénale terminale à 40 ans - risque de 12% de développer une surdité à 40 ans <u>Syndrome d'Alport autosomique récessif :</u> -15% des cas de syndrome d'Alport -mutation homozygote ou hétérozygote composite COL4A4 ou COL4A3 (codant pour la chaîne $\alpha 4/\alpha 3$ du collagène de type IV) -clinique similaire avec le syndrome d'Alport lié à l'X chez l'homme -absence de différence clinique entre les hommes et les femmes - âge médian à l'insuffisance rénale terminale : 21 ans -âge médian au moment du diagnostic de surdité: 20 ans <u>Syndrome d'Alport autosomique dominant :</u>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						-5% des cas de syndrome d'Alport -une mutation hétérozygote de COL4A4 ou COL4A3 (codant pour la chaîne $\alpha 4/\alpha 3$ du collagène de type IV) - âge médian à l'insuffisance rénale terminale : 70 ans -surdité et anomalies ophtalmologiques : rarement <u>Histologie :</u> -microscopie optique : lésions non spécifiques (prolifération mésangiale, HSF, atrophie tubulaire, fibrose interstitielle) -microscopie électronique : indispensable (la MBG présente un aspect irrégulier avec une alternance de zones amincies et épaissies) <u>Corrélations génotype-phénotype</u> -lié à l'X hommes : les formes cliniques les plus sévères sont associées aux grands réarrangements et aux grandes délétions, aux variants tronquants et aux modifications de site d'épissage -lié à l'X femmes : absence de corrélation

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						-autosomique récessif : les patients avec deux mutations tronquantes ont un risque d'insuffisance rénale précoce plus élevé que ceux n'ayant qu'une mutation tronquante et un variant faux-sens. Les patients avec deux variations faux sens ont l'évolutivité rénale la plus lente. -autosomique dominant : absence de corrélation <u>Traitement :</u> A ce jour, absence de traitement curatif et de prise en charge spécifique de la maladie rénale dans le syndrome d'Alport. -IEC : traitement ayant fait la preuve de l'efficacité au niveau de la progression de la maladie rénale chez l'adulte et chez l'enfant -nouvelles molécules en cours d'étude (par exemple la bardoxolone) -transplantation rénale : bons résultats ; apparition des Ac anti MBG dans 2-5% des cas engendrant la perte rapide du

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						greffon -concernant la surdité : absence de traitement spécifique ; appareillage
Matthaiou A., 2019, {38}, Chypre	Présenter les caractéristiques cliniques, histologiques et de génétique des patients ayant une mutation hétérozygote COL4A3 ou COL4A4 (syndrome d'Alport autosomique dominant ou maladie des membranes basales minces)	Oui : recherche PubMed, Embase, Scope	48 articles retenus (critères de recherche : 'syndrome d'Alport autosomique dominant' ou 'maladie des membranes basales minces' ; inclusion des patients avec documentation génétique : une mutation hétérozygote COL4A3 ou COL4A4 identifiée)	Patients ayant une mutation hétérozygote COL4A3 ou COL4A4	NA	*** <i>les auteurs sont conscients de la controverse concernant la terminologie 'syndrome d'Alport autosomique dominant/hématurie familiale bénigne/maladie des membranes basales minces' ; le but de la revue est d'inclure tous les patients avec une mutation hétérozygote sans remettre en cause les diagnostics respectifs)</i> 777 patients retenus (48 articles), sex-ratio 1 :1. <u>Manifestations cliniques:</u> -hématurie présente chez 94.8% des patients -protéinurie présente chez 46.4% des patients -maladie rénale chronique

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						présente chez 29 % des patients -insuffisance rénale terminale chez 15.1% des patients ; à noter une grande hétérogénéité inter- et intra- familiale concernant l'âge au moment de l'insuffisance rénale terminale (médiane 55 ans ; min : 21 ans, max 84 ans) -surdité chez 15.6% patients <u>Histologie</u> -222/777 patients ont eu une biopsie rénale -86.9% des patients biopsiés avaient des lésions rénales ; 39.9% parmi ces patients avaient des lésions d'HSF -174/222 biopsies ont été examinées en microscopie électronique et 81% de ces patients avaient des membranes basales minces <u>Génétique :</u> -mutations hétérozygotes COL4A3 : 53.5% patients - mutations hétérozygotes COL4A4 : 46.5% patients

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						prévalence des mutations hétérozygotes COL4A3 ou COL4A4 en population générale : 1% *l'importance de trouver des biomarqueurs afin de prédire les personnes à risque de développer une maladie rénale chronique
Savigne J., 2015, {56}, Australie	Présenter les différents types d'atteinte ophtalmologique dans le cadre du syndrome d'Alport	non	non	Patients atteints de syndrome d'Alport	NA	Anomalies ophtalmologiques retrouvées chez les patients atteints de syndrome d'Alport <u>*cornée</u> (atteinte peu fréquente) -<u>érosions cornéennes superficielles</u> (<10% des patients) : épisodes douloureux, larmoiement, photophobie ; diagnostic : examen à la lampe à fente ; prise en charge symptomatique -<u>dystrophie cornéenne postérieure polymorphe</u> (rare) : Larmoiement, photophobie ; diagnostic : examen à la lampe à fente/microscopie confocale/OCT ; traitement symptomatique en général, transplantation de cornée dans les cas sévères <u>*cristallin</u> -<u>lenticône</u>= pathognomonique

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						de la pathologie ; affecte environ 50% des hommes avec Alport lié à l'X et la plupart des patients atteints d'Alport autosomique récessif ; diagnostic : examen à la lampe à fente (signe 'oil droplet') ; prise en charge : chirurgie du cristallin <u>*rétine</u> - fines ponctuations à disposition annulaire périmaculaires (<u>central fleck retinopathy</u>) : touche 60% des hommes et 15% des femmes avec Alport lié à l'X et environ 50% des patients avec Alport autosomique récessif ; l'acuité visuelle est normale ; - <u>peripheral fleck retinopathy</u> : quasi constante dans les formes récessives et chez les hommes dans la transmission liée à l'X, touche 25% des femmes dans la transmission liée à l'X ; l'acuité visuelle est normale ; diagnostic : imagerie couleur et par réflectance en infrarouge du pôle postérieur et de la périphérie rétinienne - <u>amincissement de la rétine temporale</u>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						Formes liées à l'X : 50% des hommes et 30% des femmes Formes autosomiques récessives : 90% des patients Acuité visuelle normale - <u>trou maculaire géant</u> Très rare ; baisse de l'acuité visuelle ; diagnostic : OCT ; chirurgie difficile, pronostic réservé Au total : la plupart des atteintes ophtalmologiques n'entraînent pas une baisse de l'acuité visuelle. Leur mise en évidence est très évocatrice du diagnostic (certaines lésions sont pathognomoniques : lenticône, rétinopathie périphérique et centrale). Certaines lésions sont associées avec une insuffisance rénale précoce (<30 ans) : lenticône et rétinopathie centrale.
Kashtan C.E., 2020, {31}, USA	Revue concernant les approches diagnostiques pour un diagnostic précoce et la prise en charge thérapeutique du syndrome d'Alport	Non	Non	Patients Alport	Non adapté	Caractère fondamental : anomalies de $\alpha 3$ $\alpha 4$ et $\alpha 5$ avec grande hétérogénéité phénotypique. Femmes porteuses de mutation COL4A5 longtemps considérées comme « porteuses » mais démontrées maintenant comme à risque de

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						maladie rénale et de surdité. Mutations de COL4A3 ou A4 parfois seulement associées à une hématurie
Kashtan C.E., 2018, {28}, USA	Transplantation rénale chez les patients porteurs d'Alport : description des patients, évolution et donneurs	Non	Non	Patients Alport	Non adapté	Survie des greffons comparable aux uropathie malformatives (95% pour donneur vivant, 70% donneur cadavérique). 2-3% de maladie des anti-MBG post-transplantation(hommes, atteinte auditive, dialysé < 40 ans. Survient dans la première année post-transplantation. Monitoring mensuel des anti-MBG. Donneurs : femmes avec Alport lié à l'X : en dernier recours si asymptomatique, contre indiqué si symptomatique. Hétérozygotes pour COL4A3 ou COL4A4 : toujours si pas d'autre donneur ; exclu formellement si maladie rénale dans la famille ou mutation à risque. Patient Alport : excellents candidats pour la transplantation notamment pré-emptive
Savigne J., 2021, {52}, USA	Revue des mutations des gènes impliqués dans le syndrome d'Alport COL4A3-COL4A5 et leur	Non	Non	Non adapté	Non adapté	Hyalinose segmentaire et focale : association avec COL4A3-COL45 mutation confirmée par plusieurs études de génomique. Mutation la plus fréquemment retrouvée en cas

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	association avec d'autre néphropathies					d'HSF. Mutations COL4A3–COL4A5 retrouvée dans 22 à 38% des HSF familiales, 5-10 % en cas de maladie sporadique. L'hématurie microscopique est fréquentes contrairement aux autre formes génétiques d'HSF. HSF plus grave en cas de mutation COL4A5 que pour pour A3 et A4. Physiopathologie non entièrement comprise, HSF probablement conséquence des modifications de la MBG et perte d'adhésion des podocytes ? Insuffisance rénale : Mutations COL4A3–COL4A5 retrouvée chez 10% des néphropathies indéterminées e cas d'IRC. Souvent mutations COL4A3 et A4 ou COL4A5 chez des femmes. COLA4A5 plus enclin à donner une protéinurie, de l'HSF et une insuffisance rénale. La découverte d'une mutation notamment COL4A3 et A4 n'exclut pas la co-existence avec autre néphropathie.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						Néphropathie à IgA : association existante entre néphropathie IgA et phénotype membrane basale fine ou Alport lié à l'X. 20 % des IgA familiales ont une mutation COL43 ou A4. Physiopathologie non claire : coïncidence, ou altération de la MBG prédispose aux dépôts d'IgA ? Maladie kystique rénale : mutations COL4A3–COL4A5 parfois retrouvée chez des sujets jeunes avec maladie kystique. Plus fréquemment avec COL4A4 hétérozygote. Kyste uni ou bilatéraux, pas d'augmentation du volume rénal. Possible lien entre collagène et distension pour la formation de kystes. Tubules dilatés observés chez des souris mutées COL4A4 et A5. Kyste majoritairement sans conséquence mais peuvent être un marqueur de risque de progression vers l'IRC

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Gross O., 2020, {21}, Allemagne	Evaluer la sécurité et l'efficacité du traitement préemptif par ramipril chez les enfants atteints de syndrome d'Alport	Etude randomisée (avec un bras contrôle ouvert), double aveugle, multi-centrique	Patients pédiatriques âgés de plus de 2 ans atteints de syndrome d'Alport (diagnostic : analyse génétique et/ou biopsie rénale). Les patients éligibles pour la randomisation devaient être dans les stades précoces de la maladie : microhématurie sans microalbuminurie (stade 0) ou microalbuminurie (stade 1) (albuminurie/créatininurie 30-300 mg/mmol) Les patients recevant déjà un traitement par IEC, les patients en stade 2 de la maladie (protéinurie>300 mg/mmol) et les patients ayant refusé la randomisation ont été inclus dans le bras-ouvert.	66 patients éligibles. <u>*bras randomisation</u> -groupe placebo : 10 patients -groupe ramipril : 12 patients <u>*bras-ouvert :</u> -groupe ramipril : 42 patients -groupe contrôle : 28 patients non traités (cohorte américaine) Durée du traitement : 3-6 ans Posologie ramipril : début à 1 mg/m2, augmentation jusqu'à 6 mg/m2	<u>Principal :</u> Sécurité et efficacité du traitement par ramipril avant la progression de la maladie <u>Secondaire :</u> Sécurité et efficacité du traitement par ramipril pendant la durée totale du traitement <u>Evaluation de la progression de la maladie</u> *stade 0 : albuminurie >30 mg/mmol et augmentation x3 de l'albuminurie de base *stade 1 : albuminurie >300 mg/mmol ou	<u>Sécurité :</u> Absence d'effets indésirables significatifs chez les patients randomisés traités par ramipril : 216.4 patients-années ; RR effets indésirables : 1.00 (95% CI ; 0.66-1.53). <u>Efficacité :</u> Absence de différence significative statistiquement mais tendance à une moindre progression de la maladie chez les patients randomisés traités par ramipril (HR 0.51 ; 95% CI 0.12-1.29). Dans le bras randomisation : 3/11 (27.3%) patients traités par ramipril et 5/9 (55.6%) patients traités par placebo ont progressé. Chez les patients non randomisés (bras ouvert) : même tendance

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
					augmentation x2 de l'albuminurie de base *stade 2 : augmentation x2 de l'albuminurie de base	chez les patients traités par ramipril versus les patients contrôles, diminution de la progression de la maladie (HR 0.53 ; 95% CI 0.22-1.29).
Zhang Y., 2021, {66}, Chine-Allemagne	Etudier les corrélations génotype-phénotype et l'efficacité du traitement par IEC/ARA2 chez les patients atteints de syndrome d'Alport autosomique récessif	Etude rétrospective multicentrique	Patients atteints de syndrome d'Alport (diagnostic : analyse génétique et/ou biopsie rénale) Stades de la maladie rénale : -stade 0 : hématurie microscopique isolée -stade I : microalbuminurie -stade II : protéinurie et DFG >60 ml/min/1.73m2 -stade III : DFG <60 ml/min/1.73m2	NA	NA	101 patients inclus (68 chinois, 33 européens). Age médian 15 ans (1.5-46). 13/46 (28%) patients : anomalies ophtalmologiques. 25/51 (49%) patients : surdité. 12/101 (12%) patients ont progressé vers l'insuffisance rénale terminale, à un âge médian de 20.5 ans (12-46). 66/101 patients ont eu une biopsie rénale. En microscopie optique, chez les patients âgés >10 ans, les lésions d'HSF étaient prédominantes.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						79/101 patients ont eu la confirmation du diagnostic par analyse génétique : 58 patients avaient des mutations COL4A3 et 21 patients avaient des mutations COL4A4. <u>Corrélations génotype-phénotype</u> 18 patients avaient 2 variants faux-sens, 20 patients avaient un variant faux-sens et 39 patients n'avaient pas de variant faux-sens. Les patients <u>sans</u> variant faux-sens ont eu une présentation plus sévère de la maladie : âge plus jeune au diagnostic, prévalence plus importante d'une protéinurie de rang néphrotique, des anomalies ophtalmologiques et de la surdité. La progression de la maladie rénale chronique a été plus rapide chez les patients sans mutation faux-sens,

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						comparé aux patients avec une ou 2 mutations faux-sens. <u>Traitement par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone</u> 79/101 patients ont reçu un traitement par IEC ou ARA2. Parmi les 22 patients non traités : 10 avaient une hématurie microscopique isolée, 6 avaient une maladie rénale terminale au moment du diagnostic et 6 patients avaient un diagnostic récent. L'âge médian de la survenue de l'insuffisance rénale terminale était de 24 ans chez les patients non traités en préalable par IEC/ARA2. L'âge médian de la survenue de l'insuffisance rénale terminale était de 35 ans, chez les patients traités par IEC/ARA2 à partir du stade III de maladie. Les patients en stade I et II de la maladie ont eu

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						aussi une diminution de la progression de la maladie rénale après traitement. Les patients qui n'avaient pas de mutations faux-sens ont progressé plus vite vers la maladie rénale terminale, malgré un traitement par IEC/ARA2.
Jais J.P., 1999, {25}, France	Décrire l'histoire naturelle du syndrome d'Alport lié à l'X chez les hommes, et définir des corrélations génotype-phénotype	Etude rétrospective, multicentrique	Patients de sexe masculin atteints de syndrome d'Alport lié à l'X (12 pays Europe)	NA	NA	401 patients de sexe masculin issus de 195 familles avec mutations COL4A5 retrouvées. <u>Expression clinique de la maladie</u> -tous les patients ont présenté une hématurie microscopique pendant le suivi -62% des patients ont présenté au moins un épisode d'hématurie macroscopique -95% des patients ont développé une protéinurie -79% des patients ont développé une hypoacousie (303

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						patients testés) -35,2% des patients ont présenté des anomalies ophtalmologiques (162 patients testés) : lenticône (13%), maculopathie (13,6%), une association des deux (8,6%) -90% des patients ont développé une insuffisance rénale terminale avant l'âge de 42 ans -le risque de développer une insuffisance rénale terminale à 30 ans et 40 ans était de 70% et 90% respectivement. -le risque de développer une surdité avant l'âge de 40 ans était de 90% <u>Mutations COL4A5</u> Mutations de novo chez 12% des patients. -<u>grandes délétions</u> (un ou plusieurs exons) : 19,5% des patients -<u>mutations ponctuelles</u> : *délétions *insertions *faux-sens

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						*non-sens *par site d'épissage (splice-site) <u>Corrélations génotype-phénotype</u> Le risque de développer une insuffisance rénale terminale avant l'âge de 30 ans était supérieur à 90% chez les patients ayant des grandes délétions ou des mutations ponctuelles provoquant l'apparition d'un codon stop. Le risque de développer une insuffisance rénale terminale avant l'âge de 30 ans était de 70% chez les patients ayant des mutations splice-site. Le risque de développer une insuffisance rénale terminale avant l'âge de 30 ans était de 50% chez les patients ayant des mutations faux-sens. Le risque de développer une surdité avant l'âge de 30 ans était de 60% chez les patients avec des mutations faux-sens,

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						alors qu'il était à 90% pour toutes les autres mutations (y compris splice-site). Les anomalies ophtalmologiques étaient plus fréquentes chez les patients ayant des grandes délétions ou des mutations ponctuelles provoquant l'apparition d'un codon stop. 118 patients ont eu une transplantation rénale. 3/118 patients ont développé des anticorps anti MBG ; ces 3 patients avaient des grandes délétions COL4A5.
Jais J.P., 2003, {26}, France	Décrire l'histoire naturelle du syndrome d'Alport lié à l'X chez les femmes (hétérozygotes), et définir des corrélations génotype-phénotype	Etude rétrospective, multicentrique	Patients de sexe féminin atteints de syndrome d'Alport lié à l'X (12 pays Europe)	NA	NA	349 patientes issues de 195 familles avec mutations COL4A5 retrouvées. <u>Expression clinique de la maladie</u> -95,5% des patientes ont présenté une hématurie microscopique. Parmi les 14 patientes sans hématurie microscopique : 8 étaient asymptomatiques

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						(âge>25 ans), une avait une protéinurie isolée, 2 avaient une maladie rénale chronique et 3 avaient une léiomyomatose -75% patientes testées ont développé une protéinurie -28% des patientes ont développé une surdité -15% des patientes ont présenté des anomalies ophtalmologiques -données de suivi disponibles chez 288 patientes *12% patientes ont développé une maladie rénale chronique *18% ont développé une maladie rénale chronique stade terminal -comparaison avec les hommes de la même cohorte : *le risque de développer une insuffisance rénale terminale à 40 ans était de 12% chez les femmes vs. 90% chez les

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						hommes * le risque de développer une surdité à 40 ans était de 10% chez les femmes vs. 90% chez les hommes ***le risque de développer une insuffisance rénale terminale et une surdité augmentait beaucoup chez les femmes après 60 ans (40% et 20% respectivement) <u>Mutations COL4A5</u> -38 <u>grandes délétions</u> -157 <u>mutations</u> <u>ponctuelles</u> : *31 délétions *9 insertions *75 faux-sens *12 non-sens *30 par site d'épissage (splice-site) <u>Corrélations génotype-phénotype</u> Le moindre risque de progresser vers une insuffisance rénale terminale : mutations faux-sens (mais non

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						significatif statistiquement). Au total, absence de corrélation génotype-phénotype. Grande variabilité intrafamiliale. Facteurs pronostics : la progression de la maladie rénale est difficile à anticiper chez les femmes. Le risque de progression est plus important en cas de protéinurie persistante et de surdité associée.
Barozzi S., 2020, {3}, Italie,	Investiguer les fonctions auditive et vestibulaire chez les patients atteints de syndrome d'Alport	Etude prospective ouverte, monocentrique	17 patients -15 patients atteints d'Alport lié à l'X (4 hommes et 11 femmes) -2 patientes atteintes d'Alport autosomique dominant	Examens cliniques et paracliniques auditifs et vestibulaires	NA	<u>Patients de sexe masculin atteints de syndrome d'Alport lié à l'X (4 patients : 2 garçons de 12 et 14 ans et 2 hommes de 20 et 52 ans)</u> *examens auditifs -audiométrie tonale : surdité chez un patient sur les 4 -audiométrie vocale : normale chez tous les patients - otoémissions acoustiques provoquées : pathologiques chez ¾ patients

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						*examens vestibulaires -tous les patients étaient asymptomatiques -video head impulse test : pathologique chez un patient - vidéonystagmographie épreuve rotatoire : pathologique chez ¾ patients - potentiels évoqués myogéniques : pathologiques chez ¾ patients <u>Patientes atteintes de syndrome d'Alport lié à l'X (11 patientes)</u> *examens auditifs -audiométrie tonale : 3/11 patientes avaient une surdité -audiométrie vocale : normale chez toutes les patientes - otoémissions acoustiques provoquées : pathologiques chez 3 patientes *examens vestibulaires - toutes les patientes étaient asymptomatiques -video head impulse test :

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						4 patientes avaient des résultats pathologiques - vidéonystagmographie épreuve rotatoire : 5 patientes avaient des résultats pathologiques - potentiels évoqués myogéniques : 3 patientes avaient des résultats pathologiques <u>2 patientes atteintes de syndrome d'Alport autosomique dominant</u> Tests auditifs et vestibulaires normaux Au total : présence d'une dysfonction vestibulaire périphérique chez 75% des patients de sexe masculin et chez 45% des femmes ayant un syndrome d'Alport lié à l'X. Tous les patients étaient asymptomatiques. Même en l'absence de symptômes vestibulaires, il est important d'identifier les patients ayant une dysfonction vestibulaire afin de pouvoir intervenir

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						rapidement en cas d'apparition des symptômes.
Sa M.J.N., 2013, {50}, Portugal	Rapporter le premier cas de syndrome d'Alport lié à l'X-léiomyomatose diffuse avec mutation COL4A5 et <u>sans</u> mutation COL4A6	Rapport de cas	Patients atteints de syndrome d'Alport lié à l'X avec léiomyomatose diffuse	NA	NA	<i>Chez les patients atteints de syndrome d'Alport lié à l'X ayant une léiomyomatose, la mutation est particulière : il s'agit d'une délétion qui enlève une partie du gène COL4A5, ce qui explique les manifestations rénales du syndrome d'Alport, <u>et</u> aussi une partie du gène COL4A6 (mutation qui implique l'exon 1 de COL4A5, la région promotrice commune qui régule l'expression des gènes COL4A5 et COL4A6, ainsi que les deux premiers exons du gène COL4A6). A ce jour, tous les patients atteints de syndrome d'Alport lié à l'X-léiomyomatose diffuse présentés dans la littérature avaient une délétion contiguë impliquant les 2 gènes.</i>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						Famille décrite dans cet article : mère + 2 enfants (garçon, fille) atteints de syndrome d'Alport lié à l'X-léiomyomatose diffuse : absence de mutation COL4A6 ou au niveau de la région promotrice commune ; délétion COL4A5 isolée. -mère : hématurie microscopique, surdité, atteinte œsophagienne, rectale et du colon (megacolon) -fils : insuffisance rénale terminale à 20 ans, surdité, atteinte œsophagienne -fille : hématurie macroscopique, insuffisance rénale stade III à 19 ans, atteinte œsophagienne
Barozzi S., 2020, {3}, Italie	Evaluation de la fonction auditive et vestibulaire dans un groupe de patients Alport	Etude de cohorte prospective monocentrique non contrôlée	Sujets porteurs d'un syndrome d'Alport, 6 enfants et 12 adultes	Test audiologiques (audiométrie, émissions otoacoustiques) et testing vestibulaire	Non adapté	4 hommes et 13 femmes, 15 Alport liés à l'X, 2 Alport autosomiques dominant. Perte d'audition constatée chez 25 % des

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						hommes et 27,3% des femmes Alport liés à l'X 50 % des hommes et 45,4% des femmes avaient une altération de l'audition pour les hautes fréquences. Les émissions otoacoustiques étaient absentes chez 1/3 des individus Dysfonction vestibulaire retrouvée chez 75% des hommes et 45,4% des femmes mais sans symptômes de vertiges. Les anomalies vestibulaires étaient compensées. Asymétrie du réflexe oculo-vestibulaire plus marquée pour des vitesses inférieures sur la chaise rotatoire. Hypofonction vestibulaire chez tous les sujets ayant une altération de l'audition, mais également retrouvée chez des sujets sains. Une hypothèse peut être une lésion du labyrinthe postérieur chez les patients sans symptômes

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						auditifs ou sans insuffisance rénale
Ahmed F., 2013, {1}, USA	Description des données Tomographie à Cohérence Optique (OCT) sur la présence et la sévérité de l'aminicissement maculaire temporal chez des patients porteurs d'un Alport lié à l'X	Etude de cohorte monocentrique prospective	32 patients Alport lié à l'X issus de 24 familles (mutation de COL4A5 chez tous les patients)	OCT avec mesure de l'épaisseur maculaire temporale (comparaison avec une base de données normative publiée)	Epaisseur maculaire temporale	11 patients / 32 soit 34% porteurs de la mutation L1649R. 63 yeux analysés par OCT (1 échec sur un œil). 44 OCT soit 70% montraient un aminicissement maculaire temporal sévère. La mutation L1649R était associée à un moindre aminicissement maculaire et à l'apparition plus tardive d'une insuffisance rénale par rapport aux autres mutations analysées.
Gubler M.C., 1995, {22}, France	Description de la distribution des chaînes $\alpha 3$ et $\alpha 5$ du collagène IV dans les membranes basales glomérulaires et épidermiques chez des patients porteurs d'un Alport autosomique	Etude de cohorte multicentrique	Patients porteurs d'un alport autosomique récessifs (12 patients issus de 11 familles). Caractère récessif démontré par	Immunohistochimie sur biopsie rénale et cutanée pour les chaînes $\alpha 3$ et $\alpha 5$ du collagène IV	Non adapté	La distribution rénale et cutanée des chaînes $\alpha 3$ et $\alpha 5$ du collagène IV était normale chez un patient présentant une mutation COL4A4. Distribution particulière chez les autres patients pour les chaînes $\alpha 3$ et $\alpha 5$: absence des 3 chaînes $\alpha 3$ $\alpha 4$ et $\alpha 5$ du collagène IV dans la membrane basale

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	récessif					glomérulaire , la chaîne $\alpha 5$ en revanche était présente dans plusieurs membranes basales extra-glomérulaires : capsules, tube collecteur et membrane basale épidermique. Répartition jamais observée dans l'Alport lié à l'X lié à l'X, probable marqueur utile au diagnostic de l'Alport récessif.
Boeckhaus J., 2020, {5}, Allemagne	Evaluer la perte auditive dans le temps sur une cohorte d'enfants atteints de syndrome d'Alport	Partie de l'étude prospective randomisée EARLY PRO-TECT visant à évaluer l'introduction précoce des bloqueurs du système rénine chez des enfants porteurs d'alport. Dans cette étude description d'un critère secondaire de l'essai randomisé : l'évolution de la fonction auditive	51 patients parmi 66 randomisés pour EARLY PROTECT pour lesquelles données de suivi auditives étaient disponibles. 2 filles et 49 garçons	Suivi des audiogrammes		51 patients, 82% d'Alport lié à l'X. 18/51 rapportaient une baisse d'audition, confirmé chez 9 patients, 6 liés à l'X et 3 autosomiques récessifs. Corrélation entre perte d'audition et albuminurie ($-p < 0,05$). 47 audiogrammes analysés chez 30 patients sur 6 ans. Pourcentage de perte d'audition passant de 9 à 18 % à la fin de l'étude avec augmentation de la sévérité dans le temps pour les patients atteints notamment pour les fréquences 1-3 kHz.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						Nécessité d'une surveillance répétée de l'audiogramme au cours du développement
Furlano M., 2021, {16}, Espagne	Evaluer les caractéristiques génétiques et phénotypique d'une cohorte de patient syndrome d'Alport autosomique dominant en Espagne	Etude rétrospective de cohorte	252 patients issus de 82 familles espagnoles	Non adapté	Non adapté	252 patients dont 142 femmes, âge 33.6 ± 17.1 ans. 92,1% d'hématurie, 65,2% de protéinurie. Aucun patient non protéinurique n'a évolué vers la dialyse contre 38,9% des patients protéinuriques. Survie rénale globale à 67 ans (95% CI, 58-76) contre 58 ans en cas de protéinurie. Protéinurie = augmentation du risque de dialyse/greffe : hazard ratio, 5.57 [95% CI, 2.68-11.60]; $P < 0.001$. 24,2% des patients auront besoin du traitement de suppléance, âge moyen de 54.0 ± 12.2 ans. Pas de différence sur la décroissance du DFG entre COL4A3 et COL4A4. 131 patients ont eu une audiométrie, 35,9% anormales mais seulement 8,4% ont une

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						atteinte sévère. Test génétique disponible pour 216 patients, COL4A3 dans 35 familles et COL4A4 dans 43 familles. Variants faux-sens majoritaires (>50% des patients) Pas de différence d'évolution du DFG en fonction du gène atteint. Pas de différence entre mutation troncante ou non troncante quelque soit le gène
Heidet L., 2001, {23}, France	Screening complet exon et intron de la structure du gène COL4A3 et screening de 52 exons parmi 41 patients atteinte d'un Alport autosomique dominant	Non adapté	Patients porteurs d'un syndrome d'alport autosomique dominant	Sequençage gène COL4A3 complet intron/exon	Non adapté	Identification de 21 mutations probablement impliquées. Les mutations faux sens sont associés à des phénotypes différents allant de l'hématurie familiale bénigne à une authentique néphropathie
Mazzuco G., 1998, {39}, Italie	Etude de la relation entre les modifications ultra-structurale de la membrane basale glomérulaire et le	Etude rétrospective observationnelle	108 patients issus de 97 Familles de syndrome d'Alport	Etude génétique de COL4, microscopie électronique revue par 4 pathologistes pour étude de la MBG. Immunohistochimie pour les chaînes alpha	Non adapté	75 patients / 108 Alport lié à l'X donc COL4A5. Modifications ultra-structurales de la MBG : compatible avec syndrome d'Alport pour 66 patients, douteux pour

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	génotype dans une cohorte de patients Alport			du COL4		20 et non significatif pour 22 patients. Absence de corrélation entre les modifications ultra-structurales et le type de mutation (lié à l'X, et sporadique). Pas de corrélation entre la « gravité » de la mutation et l'ultrastructure (grand réarrangement chez un patient avec lésions non significatives, ultrastructures différentes au sein d'une même famille). Association de la génétique et de la microscopie permet un diagnostic dans 92% des cas de la cohorte.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données :PUBMED Sites internet :PUBMED
Période de recherche	1990-2025
Langues retenues	Français - Anglais
Mots clés utilisés	
Nombre d'études recensées	
Nombre d'études retenues	67

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Laurence HEIDET et Pr Bertrand KNEBELMANN, Centre de référence maladies rares MARHEA de l'hôpital Necker—Enfants malades.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Bertrand Knebelmann, spécialité, Paris
- Dr Laurence Heidet, spécialité, Paris
- Pr Bruno Moulin, néphrologue adulte, Strasbourg
- Dr Sandrine Marlin, pédiatre généticienne, Paris
- Dr Catherine Blanchet, ORL chirurgie cervico-faciale, Montpellier
- Pr Isabelle Meunier, ophtalmologiste, Montpellier
- Pr Jérôme Harambat, néphropédiatre, Bordeaux
- Pr Dominique Chauveau, néphrologue adulte, Toulouse
- Dr Pierre Isnard, anatomie et cytologie pathologiques, Paris
- Dr Gwenaëlle Roussey-Kesler, néphropédiatre, Nantes
- Pr Sandrine Lemoine, néphrologue adulte, Lyon,
- Dr Guillaume Dorval, néphropédiatre, Paris
- Dr Julie Tenenbaum, pédiatre, Montpellier
- Dr Alexandra Bruel-Tessoulin, pédiatre, Nantes
- Dr Marina Avramescu, néphropédiatre, référente PNDS, Paris,
- Dr Guillaume Jantet, néphrologue adulte, référent PNDS, Montpellier
- Dr Floriane Hemery, néphropédiatre, référente PNDS, Montpellier
- M^r Tarik Attout, chargé de mission de coordination, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Aurélie Bertholet-Thomas, néphropédiatre, Lyon
- Dr François Nobili, néphropédiatre, Besançon
- Dr Elodie Merieau, néphropédiatre, Tours
- Dr Romain Luscan, ORL et chirurgien cervico-facial pédiatrique, Paris
- Mme Marie-Paule Dousseaux, diététicienne, Paris
- Mme Sandra Lawton, présidente AIRG-France
- Dr Pierre Bataille, néphrologue, Boulogne-sur-Mer
- Pr Gabriel Choukroun, néphrologue, Amiens
- Dr Dorian Oana, médecin généraliste, Forbach
- Dr Thomas Robert, néphrologue, Marseille
- Pr Laurent Mesnard, néphrologue, Paris
- Dr Férielle Louillet, néphropédiatre, Rouen
- Dr Géraldine Résin, pédiatre de ville, Bagnolet

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de la Filière ORKiD (www.filiereorkid.com).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physique, visioconférence ou e-meeting

Références bibliographiques

1. Ahmed F, Kamae KK, Jones DJ, Deangelis MM, Hageman GS, Gregory MC, et al. Temporal macular thinning associated with X-linked Alport syndrome. *JAMA Ophthalmol.* juin 2013;131(6):777-82.
2. Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, Gerken SC, et al. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science.* 8 juin 1990;248(4960):1224-7.
3. Barozzi S, Soi D, Intieri E, Giani M, Aldè M, Tonon E, et al. Vestibular and audiological findings in the Alport syndrome. *Am J Med Genet A.* oct 2020;182(10):2345-58.
4. Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, McFann K, Shamshirsaz AA, Masoumi A, et al. Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* mai 2010;21(5):876-83.
5. Boeckhaus J, Strenzke N, Storz C, Gross O, On Behalf Of The Gpn Study Group, Early Pro-Tect Alport Investigators. Characterization of Sensorineural Hearing Loss in Children with Alport Syndrome. *Life (Basel).* 18 déc 2020;10(12):360.
6. Boye E, Mollet G, Forestier L, Cohen-Solal L, Heidet L, Cochat P, et al. Determination of the genomic structure of the COL4A4 gene and of novel mutations causing autosomal recessive Alport syndrome. *Am J Hum Genet.* nov 1998;63(5):1329-40.
7. Browne G, Brown PAJ, Tomson CRV, Fleming S, Allen A, Herriot R, et al. Retransplantation in Alport post-transplant anti-GBM disease. *Kidney Int.* févr 2004;65(2):675-81.
8. Caliskan Y, Lentine KL. Approach to genetic testing to optimize the safety of living donor transplantation in Alport syndrome spectrum. *Pediatr Nephrol.* sept 2022;37(9):1981-94.
9. Cambier A, Robert T, Hogan J, Rabant M, Peuchmaur M, Boyer O, et al. Rare Collagenous Heterozygote Variants in Children With IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep.* mai 2021;6(5):1326-35.
10. Chavez E, Rodriguez J, Drexler Y, Fornoni A. Novel Therapies for Alport Syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:848389.
11. Chen Y, Colville D, Ierino F, Symons A, Savage J. Temporal retinal thinning and the diagnosis of Alport syndrome and Thin basement membrane nephropathy. *Ophthalmic Genet.* avr 2018;39(2):208-14.
12. Cicinelli MV, Ritter M, Ghossein C, Aschauer C, Laccone F, Nagel M, et al. THE SPECTRUM OF INTERNAL LIMITING MEMBRANE DISEASE IN ALPORT SYNDROME: A Multimodal Imaging Study. *Retina.* 1 févr 2022;42(2):274-82.
13. Dagher H, Yan Wang Y, Fassett R, Savage J. Three novel COL4A4 mutations resulting in stop codons and their clinical effects in autosomal recessive Alport syndrome. *Hum Mutat.* oct 2002;20(4):321-2.
14. Doreille A, Lombardi Y, Dancer M, Lamri R, Testard Q, Vanhoye X, et al. Exome-First Strategy in Adult Patients With CKD: A Cohort Study. *Kidney Int Rep.* mars 2023;8(3):596-605.
15. Fallerini C, Dosa L, Tita R, Del Prete D, Feriozzi S, Gai G, et al. Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome in a relevant fraction of cases. *Clin Genet.* sept 2014;86(3):252-7.
16. Furlano M, Martínez V, Pybus M, Arce Y, Crespi J, Venegas MDP, et al. Clinical and Genetic Features of Autosomal Dominant Alport Syndrome: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* oct 2021;78(4):560-570.e1.
17. Gibson J, Fieldhouse R, Chan MMY, Sadeghi-Alavijeh O, Burnett L, Izzi V, et al. Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic COL4A3-COL4A5 Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* sept 2021;32(9):2273-90.
18. Gibson J, Fieldhouse R, Chan MMY, Sadeghi-Alavijeh O, Burnett L, Izzi V, et al. Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic COL4A3-COL4A5 Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* sept 2021;32(9):2273-90.
19. Gillion V, Dahan K, Cosyns JP, Hilbert P, Jadoul M, Goffin E, et al. Genotype and Outcome After Kidney Transplantation in Alport Syndrome. *Kidney Int Rep.* mai 2018;3(3):652-60.
20. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med.* 10 janv 2019;380(2):142-51.
21. Gross O, Tönshoff B, Weber LT, Pape L, Latta K, Fehrenbach H, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. *Kidney Int.* juin 2020;97(6):1275-86.
22. Gubler MC, Knebelmann B, Beziau A, Broyer M, Pirson Y, Haddoum F, et al. Autosomal recessive Alport syndrome: immunohistochemical study of type IV collagen chain distribution. *Kidney Int.* avr 1995;47(4):1142-7.
23. Heidet L, Arrondel C, Forestier L, Cohen-Solal L, Mollet G, Gutierrez B, et al. Structure of the human type IV collagen gene COL4A3 and mutations in autosomal Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* janv 2001;12(1):97-106.
24. Hess K, Pfau M, Wintergerst MWM, Loeffler KU, Holz FG, Herrmann P. Phenotypic Spectrum of the

Foveal Configuration and Foveal Avascular Zone in Patients With Alport Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 7 févr 2020;61(2):5.

25. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, Marchi MD, Rizzoni G, Renieri A, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol.* avr 2000;11(4):649-57.

26. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, 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.* oct 2003;14(10):2603-10.

27. Kashtan CE. Alport syndrome. In: : Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022;

28. Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome: patient selection, outcomes, and donor evaluation. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:267-70.

29. Kashtan CE. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *Am J Kidney Dis.* févr 2021;77(2):272-9.

30. Kashtan CE. What the Adult Nephrologist Should Know About Alport Syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis.* mai 2022;29(3):225-30.

31. Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults-an update for 2020. *Pediatr Nephrol.* mars 2021;36(3):711-9.

32. Lee JM, Nozu K, Choi DE, Kang HG, Ha IS, Cheong HI. Features of Autosomal Recessive Alport Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Med.* 3 févr 2019;8(2):178.

33. Lemmink HH, Mochizuki T, van den Heuvel LP, Schröder CH, Barrientos A, Monnens LA, et al. Mutations in the type IV collagen alpha 3 (COL4A3) gene in autosomal recessive Alport syndrome. *Hum Mol Genet.* août 1994;3(8):1269-73.

34. Longo I, Porcedda P, Mari F, Giachino D, Meloni I, Deplano C, et al. COL4A3/COL4A4 mutations: from familial hematuria to autosomal-dominant or recessive Alport syndrome. *Kidney Int.* juin 2002;61(6):1947-56.

35. Longo I, Scala E, Mari F, Caselli R, Pescucci C, Mencarelli MA, et al. Autosomal recessive Alport syndrome: an in-depth clinical and molecular analysis of five families. *Nephrol Dial Transplant.* mars 2006;21(3):665-71.

36. Mallett A, Tang W, Clayton PA, Stevenson S, McDonald SP, Hawley CM, et al. End-stage kidney

disease due to Alport syndrome: outcomes in 296 consecutive Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry cases. *Nephrol Dial Transplant.* déc 2014;29(12):2277-86.

37. Massella L, Rizzoni G, De Blasis R, Barsotti P, Faraggiana T, Renieri A, et al. De-novo COL4A5 gene mutations in Alport's syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(10):1408-11.

38. Matthaiou A, Poulli T, Deltas C. Prevalence of clinical, pathological and molecular features of glomerular basement membrane nephropathy caused by COL4A3 or COL4A4 mutations: a systematic review. *Clin Kidney J.* déc 2020;13(6):1025-36.

39. Mazzucco G, Barsotti P, Muda AO, Fortunato M, Mihatsch M, Torri-Tarelli L, et al. Ultrastructural and immunohistochemical findings in Alport's syndrome: a study of 108 patients from 97 Italian families with particular emphasis on COL4A5 gene mutation correlations. *J Am Soc Nephrol.* juin 1998;9(6):1023-31.

40. Nomura S, Naito I, Fukushima T, Tokura T, Kataoka N, Tanaka I, et al. Molecular genetic and immunohistochemical study of autosomal recessive Alport's syndrome. *Am J Kidney Dis.* juin 1998;31(6):E4.

41. Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, Udagawa T, Okada S, Okamoto T, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol.* févr 2019;23(2):158-68.

42. Oka M, Nozu K, Kaito H, Fu XJ, Nakanishi K, Hashimura Y, et al. Natural history of genetically proven autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* sept 2014;29(9):1535-44.

43. Omachi K, Miner JH. Alport Syndrome Therapeutics: Ready for Prime-Time Players. *Trends Pharmacol Sci.* nov 2019;40(11):803-6.

44. Pagniez MS, Fages V, Gatinois C, Larrue R, Pottier N, Laboux T, et al. Exon location of glycine substitutions impacts kidney survival in autosomal dominant Alport Syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 14 janv 2025;gfa011.

45. Pagniez MS, Lombardi Y, Fages V, Larrue R, Laboux T, Gatinois C, et al. Challenging the narrative of alport syndrome spectrum: no link with cystic phenotype. *Nephrol Dial Transplant.* 18 déc 2024;gfae290.

46. Pierce CB, Muñoz A, Ng DK, Warady BA, Furth SL, Schwartz GJ. Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. *Kidney Int.* avr 2021;99(4):948-56.

47. Quinlan C, Rheault MN. X-Linked Kidney Disorders in Women. *Semin Nephrol.* mars 2022;42(2):114-21.

48. Riedhammer KM, Simmendinger H, Tasic V, Putnik J, Abazi-Emini N, Stajic N, et al. Is there a dominant-negative effect in individuals with

heterozygous disease-causing variants in COL4A3/COL4A4? Clin Genet. avr 2024;105(4):406-14.

49. Robert T, Greillier S, Torrents J, Raymond L, Dancer M, Jourde-Chiche N, et al. Diagnosis of Kidney Diseases of Unknown Etiology Through Biopsy-Genetic Analysis. Kidney Int Rep. oct 2023;8(10):2077-87.

50. Sá MJN, Fieremans N, de Brouwer APM, Sousa R, e Costa FT, Brito MJ, et al. Deletion of the 5'exons of COL4A6 is not needed for the development of diffuse leiomyomatosis in patients with Alport syndrome. J Med Genet. nov 2013;50(11):745-53.

51. Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. J Am Soc Nephrol. févr 2013;24(3):364-75.

52. Savige J, Harraka P. Pathogenic Variants in the Genes Affected in Alport Syndrome (COL4A3-COL4A5) and Their Association With Other Kidney Conditions: A Review. Am J Kidney Dis. déc 2021;78(6):857-64.

53. Savige J, Huang M, Croos Dabrera MS, Shukla K, Gibson J. Genotype-Phenotype Correlations for Pathogenic COL4A3-COL4A5 Variants in X-Linked, Autosomal Recessive, and Autosomal Dominant Alport Syndrome. Front Med (Lausanne). 2022;9:865034.

54. Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Mari F, et al. Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. janv 2022;17(1):143-54.

55. Savige J, Liu J, DeBuc DC, Handa JT, Hageman GS, Wang YY, et al. Retinal basement membrane abnormalities and the retinopathy of Alport syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. mars 2010;51(3):1621-7.

56. Savige J, Sheth S, Leys A, Nicholson A, Mack HG, Colville D. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. Clin J Am Soc Nephrol. 7 avr 2015;10(4):703-9.

57. Savige J, Storey H, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Renieri A, et al. Consensus statement on standards and guidelines for the molecular diagnostics of Alport syndrome: refining the ACMG criteria. Eur J Hum Genet. août 2021;29(8):1186-97.

58. Solanki KV, Hu Y, Moore BS, Abedi V, Avula V, Mirshahi T, et al. The Phenotypic Spectrum of COL4A3 Heterozygotes. Kidney Int Rep. oct 2023;8(10):2088-99.

59. Storey H, Savige J, Sivakumar V, Abbs S, Flinter FA. COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome. J Am Soc Nephrol. déc 2013;24(12):1945-54.

60. Temme J, Kramer A, Jager KJ, Lange K, Peters F, Müller GA, et al. Outcomes of male patients with Alport syndrome undergoing renal replacement

therapy. Clin J Am Soc Nephrol. déc 2012;7(12):1969-76.

61. Torra R, Badenas C, Cofán F, Callis L, Pérez-Oller L, Darnell A. Autosomal recessive Alport syndrome: linkage analysis and clinical features in two families. Nephrol Dial Transplant. mars 1999;14(3):627-30.

62. Torra R, Furlano M. New therapeutic options for Alport syndrome. Nephrol Dial Transplant. 1 août 2019;34(8):1272-9.

63. van der Loop FT, Heidet L, Timmer ED, van den Bosch BJ, Leinonen A, Antignac C, et al. Autosomal dominant Alport syndrome caused by a COL4A3 splice site mutation. Kidney Int. nov 2000;58(5):1870-5.

64. Wang Y, Sivakumar V, Mohammad M, Colville D, Storey H, Flinter F, et al. Clinical and genetic features in autosomal recessive and X-linked Alport syndrome. Pediatr Nephrol. mars 2014;29(3):391-6.

65. Zhang X, Zhang Y, Zhang Y, Gu H, Chen Z, Ren L, et al. X-linked Alport syndrome: pathogenic variant features and further auditory genotype-phenotype correlations in males. Orphanet J Rare Dis. 22 déc 2018;13(1):229.

66. Zhang Y, Böckhaus J, Wang F, Wang S, Rubel D, Gross O, et al. Genotype-phenotype correlations and nephroprotective effects of RAAS inhibition in patients with autosomal recessive Alport syndrome. Pediatr Nephrol. sept 2021;36(9):2719-30.

67. Torra R, Lipska-Zietkiewicz B, Acke F, et al. Diagnosis, management and treatment of the Alport syndrome - 2024 guideline on behalf of ERKNet, ERA and ESPN. Nephrol Dial Transplant. 2025;40(6):1091-1106. doi:10.1093/ndt/gfae265.