

Synthèse à destination du médecin traitant

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

Août 2025

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome d'Alport (SA) est une pathologie héréditaire caractérisée par l'association d'une néphropathie hématurique et d'une surdité de perception d'aggravation, toutes deux, progressive, et parfois d'anomalies oculaires.

La prévalence du SA dans les formes liées à l'X et autosomiques récessives est variable selon les ethnies, mais inférieure à 1/5 000 individus (et non évaluée dans les formes autosomiques dominantes). Le SA est hétérogène d'un point de vue clinique et génétique. C'est une maladie du collagène IV, principal constituant des membranes basales, liée à des variations pathogènes dans les gènes codant pour l'une des trois chaînes du collagène IV (IV) α -3, α -4 ou α -5, exprimées dans la membrane basale glomérulaire et dans certaines membranes basales de l'oreille interne et de l'œil.

L'atteinte rénale est caractérisée initialement par la présence d'une hématurie microscopique le plus souvent permanente mais qui peut être intermittente (pouvant être dépistée sur une bandelette urinaire). Des épisodes d'hématurie macroscopique peuvent survenir spontanément ou à l'occasion d'un effort ou d'une maladie infectieuse. L'évolution se fait vers l'apparition d'une albuminurie de faible débit (qui peut être intermittente au début) puis d'une protéinurie plus importante, parfois de rang néphrotique (RPC > 300 mg/mmol ou 3 g/g chez l'adulte, > 200 mg/mmol ou 2 g/g chez l'enfant), d'une hypertension artérielle et d'une maladie rénale chronique (MRC). La rapidité d'évolution vers la MRC stade 5 (MRC-5) est variable. Elle dépend notamment du mode de transmission de la maladie (beaucoup plus lente dans les formes dominantes de la maladie) et du sexe, mais peut également varier au sein d'une même famille.

La surdité est inconstante ; elle n'est pas congénitale mais l'hypoacousie apparaît fréquemment avant l'âge de 10 ans, pouvant être la source d'une gêne scolaire. Il s'agit d'une surdité de perception qui porte d'abord sur les fréquences élevées puis s'étend aux zones conversationnelles. L'atteinte est bilatérale, souvent progressive, pouvant aboutir à une surdité complète. Elle n'est jamais observée en l'absence de néphropathie.

L'atteinte oculaire est moins fréquente mais spécifique et concerne le cristallin, la rétine et/ou la cornée. Au niveau du cristallin, on observe un lenticône antérieur ou protrusion conique de la face antérieure. Il s'accompagne parfois d'un lenticône postérieur et d'opacités cristalliniennes, et peut être responsable d'une myopie. Les anomalies rétinienues sont plus rares. Elles sont caractérisées par une image en cocarde de la région maculaire, comportant un aspect rouge foncé de la macula, entourée d'une zone grisâtre périfovéale et d'une couronne périphérique de granulations blanchâtres situées dans la partie la plus superficielle de la rétine. Chez l'enfant, les lésions peuvent être plus discrètes : disparition du reflet maculaire normal, extension ou modification de la pigmentation de la macula. La survenue d'érosions cornéennes récidivantes a été décrite plus rarement.

Le mode de transmission de la maladie peut être :

- **Dominant lié à l'X (SA-X)**: il s'agit de la **forme qui a été longtemps considérée comme la plus fréquente**. Elle est associée à des variations pathogènes touchant le gène *COL4A5*, localisé sur le chromosome X et codant pour la chaîne α 5 du collagène de type IV. La pathologie est plus sévère chez les garçons que chez les filles. Selon les séries, avant l'utilisation précoce des inhibiteurs du système rénine angiotensine (SRA) l'âge moyen de la MRC-5 se situait vers 25 ans chez les hommes. On note un recul de la MRC-5 de 5 à 10 ans depuis 2005, lié au traitement plus précoce et à la probable amélioration du dépistage. Les femmes peuvent également progresser vers une MRC de façon plus lente (environ 20% de MRC-5 à l'âge de 60 ans chez les femmes non traitées et 10% avec des stratégies de néphroprotection adéquates). Chez les patients de sexe masculin, la surdité est retrouvée chez 65 à 80% des cas et les anomalies oculaires chez 35% des cas.

- **Autosomique Recessif (SA-AR):** cette forme est plus rare et associée à des variations pathogènes bi-alléliques (à la fois sur l'allèle d'origine maternel et sur l'allèle d'origine paternel) touchant le gène *COL4A3* ou le gène *COL4A4* codant respectivement pour la chaîne $\alpha 3$ (IV) et $\alpha 4$ (IV). La pathologie est aussi sévère chez les filles que chez les garçons. En l'absence de traitement, les patients développent une MRC-5 au cours de la deuxième ou troisième décennie de leur vie. Les atteintes auditives et oculaires sont fréquentes. Comme dans toutes les maladies autosomiques récessives, la maladie est plus fréquente dans les familles avec consanguinité.
- **Autosomique Dominant (SA-AD):** cette forme, plus fréquente qu'on ne le pensait il y a quelques années (avant l'ère du séquençage haut débit), pourrait concerner entre 0.5 à 1% de la population générale. Elle est associée à des variations hétérozygotes (sur un seul des deux allèles) du gène *COL4A3* ou du gène *COL4A4*, codant respectivement pour la chaîne $\alpha 3$ (IV) et $\alpha 4$ (IV). Cette forme est moins sévère, n'impliquant souvent qu'une atteinte rénale isolée et peut donc passer inaperçu durant les 20 premières années de vie. Les individus porteurs de ces variations peuvent développer une hypertension artérielle, une protéinurie voire une MRC, parfois sévère, à l'âge adulte. Il ne semble pas y avoir de différence entre les sexes.

Circonstances du diagnostic

Le diagnostic est le plus souvent évoqué devant la découverte d'une hématurie. Il peut également s'agir de la découverte d'une protéinurie ou d'une MRC. Chez les femmes, il s'agit souvent de la découverte d'une protéinurie pendant la grossesse. Le diagnostic est parfois fait dans le cadre d'une enquête familiale et peut être porté à l'âge adulte.

Diagnostic différentiel

Les hématuries macroscopiques, éventuellement récidivantes, font d'abord penser aux causes urologiques, lithiases, tumeurs, etc. Ces causes étant exclues, on discute surtout, parmi les néphropathies glomérulaires hématuriques, avec ou sans protéinurie, la maladie de Berger ou glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA, fréquente. Cette néphropathie, exceptionnellement familiale, se manifeste deux fois sur trois chez l'enfant et dans 10 à 15% chez l'adulte, par des hématuries macroscopiques récidivantes. Elle ne s'accompagne pas de surdité. L'association d'une microalbuminurie et d'une hématurie microscopique sur un examen de dépistage, ou le bilan d'une hypertension artérielle, ou encore la découverte d'une insuffisance rénale à un stade avancé, sont également des modes de révélation fréquents chez l'adulte. Son diagnostic repose sur la constatation à l'examen de la biopsie rénale en immunofluorescence de dépôts mésangiaux diffus d'IgA.

Prise en charge et traitements

Une fois le diagnostic posé, le suivi du patient doit s'organiser autour d'un réseau multidisciplinaire ville-hôpital : néphrologues pédiatres ou adultes, médecin de ville, ORL et ophtalmologues. Les enfants peuvent mener une vie et une scolarité normales, et être vaccinés selon le calendrier habituel en vigueur.

La scolarité et l'orientation professionnelle devront tenir compte du handicap auditif et de la MRC.

Le suivi clinique et biologique est adapté à chaque patient selon la forme présentée, le stade de la maladie rénale chronique et l'évolutivité.

Le traitement symptomatique d'une albuminurie débutante de faible débit significative ($RAC > 3$ mg/mmol ou 30 mg/g) ou dès le diagnostic pour les formes à risque d'évolution plus rapide vers la MRC, est actuellement basé sur les bloqueurs du système rénine angiotensine (SRA) sous couvert de la tolérance tensionnelle. Par la suite, la prise en charge d'un syndrome néphrotique, d'une hypertension artérielle (HTA), d'une MRC, ne diffère pas des traitements habituels en pareil cas. L'apparition d'une hématurie macroscopique n'impose aucune mesure supplémentaire.

L'appareillage auditif doit être proposé précocement, en règle générale à partir de 35 décibels de perte, pour prévenir la dégradation des centres auditifs nerveux.

Les altérations du cristallin doivent être dépistées et compensées.

Plusieurs essais thérapeutiques sont actuellement en cours chez l'adulte et/ou l'enfant et peuvent être consultés sur le site clinicaltrials.gov (cf. **Annexe 6**)

Particularités pour la transplantation

Après transplantation rénale, il n'y a pas de récurrence de la néphropathie sur le greffon mais des glomérulonéphrites rapidement progressives, liées à des anticorps anti-membrane basale glomérulaire, ont été observées chez environ 3% des patients transplantés. Elles semblent de plus en plus rares.

Lorsqu'un individu apparenté à un patient atteint de SA est candidat pour un don de rein de son vivant, il est particulièrement important de connaître le mode de transmission de la maladie et la ou les variations pathogènes responsables de la maladie chez le cas index.

Enquête familiale et conseil génétique

Le diagnostic de SA doit conduire à une enquête familiale et à un conseil génétique. Celui-ci sera réalisé par un généticien qui dressera un arbre généalogique, expliquera le mode de transmission de la pathologie et le risque de transmission à la descendance. L'interprétation des variations hétérozygotes dans les gènes *COL4A3* ou *COL4A4* requiert en général l'aide d'un laboratoire de référence. En effet, le lien de causalité entre une telle variation et une insuffisance rénale de cause indéterminée chez un adulte à un âge avancé peut-être difficile et nécessiter des études familiales (de ségrégation) et le conseil de laboratoire de génétique moléculaire ayant déjà rassemblé un grand nombre de familles et d'allèles.