

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

Texte du PNDS

Centre de Référence MARHEA

Sous l'égide de la filière ORKiD

Août 2025

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant.....	5
Texte du PNDS	8
1 Introduction.....	8
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	8
3 Diagnostic et évaluation initiale	9
3.1 Objectifs	9
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	9
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	10
3.3.1 Atteinte rénale	10
3.3.2 Atteinte auditive	10
3.3.3 Atteinte ophtalmologique	11
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	11
3.4.1 Atteinte rénale	11
Signes cliniques	11
Diagnostics différentiels	11
3.4.2 Atteinte auditive	12
3.4.3 Atteinte ophtalmologique	13
3.5 Diagnostic génétique	14
Diagnostic moléculaire	15
Corrélation génotype-phénotype	15
3.6 Diagnostic anatomopathologique	16
3.7 Évaluation de la sévérité / bilan d'extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic	17
3.7.1 Évaluation clinique et bilan d'extension de la maladie rénale	17
3.7.2 Évaluation extra-rénale initiale	18
3.7.3 Facteurs de sévérité et évaluation du pronostic rénal	19
► SA lié à l'X (SA-X) chez l'homme	19
► SA lié à l'X (SA-X) chez la femme	19
► SA autosomique récessif (SA-AR)	19
► SA autosomique dominant (SA-AD)	19
3.8 Annonce du diagnostic et information du patient	20
3.9 Conseil génétique	20
3.9.1 Conseil génétique	20
► SA-X	20
► SA-AR	21
► SA-AD	22
3.9.2 Diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire	23
4 Prise en charge thérapeutique.....	25
4.1 Objectifs	25
4.2 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	25
4.2.1 Prise en charge de la MRC	25
4.2.2 Prise en charge de la surdité	27
4.2.3 Prise en charge ophtalmologique	28
4.3 Transplantation rénale dans le SA	29
4.3.1 Transplantation rénale	29
4.3.2 Glomérulonéphrites post-transplantation avec anticorps anti-membrane basale glomérulaire	29

4.3.3	Greffe rénale préemptive et choix d'un donneur vivant	30
4.4	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	30
4.4.1	Atteinte rénale	30
4.4.2	Surdité	31
4.4.3	Atteinte ophtalmologique	31
4.5	Recours aux associations de patients	32
5	Suivi	33
5.1	Suivi néphrologique	33
5.2	Suivi auditif	33
5.2.1	Objectif du suivi	33
5.2.2	Fréquence du suivi	33
5.2.3	Modalités du suivi	34
5.2.4	Transition enfant-adulte	34
5.3	Suivi ophtalmologique	34
5.4	Situation particulière : la grossesse chez une femme avec un SA	35
6	Syndrome d'Alport lié à l'X - léiomyomatose diffuse (SA-X-DL)	35
Annexe 1.	Liste des participants	37
Annexe 2.	Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients.....	38
Annexe 3.	Calculateur hypertension artérielle de l'enfant.....	39
Annexe 4.	Approche Diagnostique devant une hématurie d'origine glomérulaire	40
Annexe 5.	Approche du Dépistage Génétique des Candidats Donneurs Vivants Apparentés du Spectre du Syndrome d'Alport	41
Annexe 6.	Principaux essais cliniques sur le syndrome d'Alport en cours ou finalisés...	42
	Références bibliographiques	43

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	Électrorétinographie
ETP	Programme d'Éducation 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
IgA	Immunoglobuline A
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
NFS	Numération Formule Sanguine
NGS	Next-Generation Sequencing
OCT	Tomographie à Cohérence Optique
OEA	Oto-émissions Acoustiques
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
PAI	Plan d'Accueil Individualisé
PEA	Potentiels Évoqués 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'Éducation Spéciale et de Soins A Domicile
SSEFIS	Service de Soutien à l'Éducation Familiale et à l'Intégration Scolaire
SRA	Système Rénine Angiotensine

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 Récessif (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.

Texte du PNDS

1 Introduction

Le syndrome d'Alport (SA) est une maladie génétique rare, dû à une anomalie du collagène IV, constituant essentiel de la membrane basale glomérulaire.

La maladie se manifeste par une néphropathie glomérulaire caractérisée par la présence d'une hématurie microscopique ou macroscopique, permanente ou intermittente, suivie de l'apparition d'une albuminurie puis d'une MRC. Les chaînes de collagène IV étant également exprimées dans l'oreille interne et l'œil, il est souvent associé à une surdité de perception d'apparition progressive et parfois à des anomalies oculaires pouvant toucher le cristallin, la rétine ou la cornée.

Le SA est hétérogène d'un point de vue clinique et génétique.

La prévalence du syndrome d'Alport dans les formes liées à l'X et autosomiques récessives est variable selon les ethnies, et de moins de 1 pour 5000 individus. Cette maladie serait à l'origine d'environ 2 % des insuffisances rénales terminales en Europe et aux États-Unis, alors que les formes dominantes pourraient concerner 0.5 à 1 % de la population générale.

Il s'agit d'une maladie du collagène IV, liée à des variations pathogènes des gènes (*COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*), codant pour l'une des 3 chaînes α -3, α -4 ou α -5 exprimées principalement dans la membrane basale glomérulaire et dans certaines membranes basales de l'oreille interne et de l'œil.

Les variations pathogènes de *COL4A5* sont associées au SA lié à l'X (SA-X), qui a été longtemps considéré comme la forme la plus fréquente et qui est plus sévère chez le garçon que chez la fille. Les variations pathogènes de *COL4A3* ou *COL4A4* sont associées aux formes autosomiques récessives (SA-AR) ou dominantes (SA-AD).

Un diagnostic à un stade précoce de la maladie permet de mettre en place un traitement néphroprotecteur pour ralentir l'évolution de la maladie.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de SA. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de SA. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence des filières de santé maladies rares concernées (www.filiereorkid.com).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Savoir évoquer un SA et confirmer le diagnostic le plus précocement possible.
- Faire un bilan des atteintes d'organes associées et organiser la prise en charge spécialisée qui en découle (suivi néphrologique, ORL, ophtalmologique, orthophoniste, psychologue, etc.).
- Diagnostiquer la présence d'une atteinte auditive et évaluer son retentissement.
- Annoncer le diagnostic de SA et informer le patient et ses parents, s'il s'agit d'un mineur, dans un langage adapté, sur la maladie et son mode de transmission.
- Mettre en place précocement les traitements symptomatiques.
- Évaluer le retentissement scolaire, socio-professionnel et familial.
- Organiser le dépistage familial.
- Informer de l'existence d'associations de patients.
- Adopter une stratégie de suivi.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Prise en charge multidisciplinaire médicale :

- Médecin traitant, pédiatre, néphrologue pédiatre, néphrologue adulte.
- Oto-rhino-laryngologiste (ORL) : diagnostic initial, prise en charge, suivi.
- Ophtalmologue.
- Audioprothésistes : prise en charge et suivi (adaptation et suivi des appareils auditifs).
- Régleurs d'implants : prise en charge et suivi (dans le cas d'un enfant ou d'un adulte implanté cochléaire).
- Orthophoniste spécialisé dans la prise en charge des surdités : diagnostic initial (chez l'enfant quel que soit le degré de surdité ; chez l'adulte en cas de surdité sévère et profonde), bilan du langage chez l'enfant, rééducation (systématique en cas de retard de langage chez l'enfant ou chez l'adulte en cas d'implant cochléaire).
- Parfois codeur en langage parlé complété : prise en charge chez l'enfant.
- Parfois éducateur et professeurs spécialisés : prise en charge chez l'enfant.
- Assistante sociale : diagnostic initial, prise en charge, suivi.
- Psychologue/psychiatre.

L'ensemble de ces professionnels travaille conjointement avec le médecin référent du patient que ce soit à l'âge pédiatrique ou adulte. Le rôle du médecin généraliste est central dans la coordination du suivi à long terme, notamment chez l'adulte.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

3.3.1 Atteinte rénale

L'anomalie caractéristique du SA est une hématurie de l'enfance. Cette hématurie microscopique asymptomatique peut être isolée, et détectée dès les premiers jours de vie ou dans l'enfance. Le caractère glomérulaire d'une hématurie implique l'absence de caillot, de douleur et d'infection de l'urine. L'hématurie est explicitement glomérulaire si l'examen du culot urinaire détecte des cylindres hématiques ou des hématies déformées. Une hématurie macroscopique peut survenir, souvent avant l'âge de 5 ans, et donner lieu à des récives jusque vers 15 ans, notamment à l'occasion d'infections des voies aériennes supérieures.

Ultérieurement une albuminurie d'abondance croissante peut apparaître, elle est le premier marqueur de progression de la glomérulopathie.

Par la suite le SA peut se manifester par une HTA, un syndrome néphrotique et un déclin de la fonction rénale, dont la vitesse de progression est variable.

Le recueil des informations familiales est important et peut orienter vers un SA : diagnostic de SA établi chez un apparenté, notion d'hématurie microscopique chez un ou plusieurs apparentés, de maladie rénale non étiquetée ayant progressé vers une MRC-5, ou de surdité.

Le diagnostic d'un SA peut notamment être posé à l'occasion d'un dépistage chez un apparenté. Cependant, l'absence d'histoire familiale n'écarte pas l'hypothèse d'un SA, du fait de l'existence de variations *de novo* (15 % des SA-X), ou d'une transmission autosomique récessive.

De plus en plus fréquemment, le diagnostic d'un SA peut être fait après caractérisation anatomopathologique d'une hyalinose segmentaire et focale (HSF) sur une ponction biopsie rénale, impliquant alors la réalisation d'une étude génétique. Un variant pathogène de *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* est une cause fréquente d'HSF, familiale ou non.

Plus rarement, le SA peut être diagnostiqué à l'occasion du bilan génétique d'une néphropathie d'origine indéterminée avec MRC avant 45 ans.

3.3.2 Atteinte auditive

Un SA peut être diagnostiqué lors d'un bilan génétique d'une surdité apparemment isolée apparue pendant l'enfance ou chez un adulte jeune. La présence d'une surdité neurosensorielle bilatérale, prédominant sur les fréquences aiguës et évolutive, est particulièrement évocatrice d'un SA lorsqu'elle est associée à une atteinte glomérulaire avec une forte sensibilité mais elle n'est pas spécifique (diagnostic différentiel du syndrome *MYH9* par exemple).

La recherche d'une hématurie et d'une protéinurie à la bandelette urinaire est souhaitable dans le bilan d'une surdité de perception.

L'atteinte auditive peut être découverte dans plusieurs circonstances :

- Rarement lors d'un dépistage scolaire auditif chez l'enfant
- En cas de signe d'appel (plainte de perte auditive avec gêne à la compréhension, dans le silence ou le bruit, difficultés d'apprentissage chez l'enfant)
- Lors du bilan initial en cas de suspicion de SA du fait d'un autre symptôme (atteinte rénale)
- Lors du dépistage systématique des personnes asymptomatiques avec un variant pathogène du gène du collagène IV identifié.

3.3.3 Atteinte ophtalmologique

L'atteinte ophtalmologique est inconstante et exceptionnellement inaugurale dans le SA. En effet, les manifestations oculaires sont rares chez les enfants et les jeunes patients atteints de SA, notamment avant l'âge de 12 ans. Elles augmentent en fréquence et en sévérité avec l'âge.

Ainsi, la découverte d'une atteinte ophtalmologique est donc, le plus souvent, faite lors du bilan systématique des atteintes extra-rénales, après confirmation ou suspicion d'un SA.

Il est donc indiqué que tout patient même asymptomatique avec un possible SA ait un examen ophtalmologique complet et détaillé de la cornée, du cristallin et de la rétine centrale et périphérique.

Les atteintes cornéennes peuvent être découvertes lors de l'apparition de symptômes comme une douleur oculaire, rougeur, photophobie, sensation de corps étranger, larmoiement ou rarement, d'une baisse d'acuité visuelle, secondaire à la décompensation de l'endothélium cornéen.

Les atteintes cristalliniennes peuvent être découvertes dans le bilan d'une altération de la fonction visuelle, notamment une myopie avec dégradation progressive et graduelle de l'acuité visuelle. Le lenticône antérieur est pathognomonique de la pathologie, fréquent dans les SA-AR et les SA-X chez le garçon. Un lenticône postérieur est aussi rapporté mais est non spécifique.

La cataracte peut se manifester par une baisse de l'acuité visuelle, une difficulté à distinguer les couleurs et une sensibilité accrue à la lumière, surtout la nuit.

Les atteintes rétinienues sont le plus souvent asymptomatiques. Une baisse d'acuité visuelle peut survenir lors d'une complication rétinienne maculaire par formation d'un trou de pleine épaisseur.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

3.4.1 Atteinte rénale

Signes cliniques

Le phénotype d'un patient atteint d'un SA peut être très hétérogène et diffère en fonction du type de transmission et du sexe du patient. Le diagnostic sera évoqué devant une hématurie persistante isolée ou associée à des signes ophtalmologiques ou auditifs. L'interrogatoire, à la recherche d'antécédents familiaux, est important ainsi que la recherche d'hématurie chez les apparentés.

Le diagnostic d'hématurie se fera sur une analyse du sédiment urinaire. L'hématurie se définit par un nombre de globules rouges $> 10/\text{mm}^3$ et la cytologie confirmera l'origine glomérulaire de l'hématurie. La recherche d'albuminurie est également indispensable ainsi que l'évaluation de la fonction rénale. Une échographie rénale ou un scanner non injecté (chez l'adulte) peuvent être proposés pour étudier la morphologie rénale et rechercher des kystes parfois associés.

La confirmation diagnostique sera faite par l'étude génétique, aujourd'hui considérée comme prioritaire en raison de l'impact sur l'histoire naturelle d'un traitement précoce par inhibiteurs du SRA (+/- biopsie rénale selon le contexte clinique) (voir les chapitres spécifiques).

La biopsie de peau n'est pas un examen de première intention pour confirmer le diagnostic et reste difficile d'interprétation chez les femmes.

Diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel se discute surtout devant une situation d'hématurie microscopique persistante ou d'hématurie macroscopique à répétition, notamment en contexte infectieux.

Il est nécessaire d'éliminer les causes urologiques, lithiases, tumeurs, etc., en analysant le culot urinaire (aspect des hématies, recherche de cylindres, de cellules anormales) et en réalisant une imagerie rénale et des voies urinaires.

Le principal diagnostic différentiel est représenté par la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA, plus fréquente que le SA chez l'adulte. Un examen ORL à la recherche d'une surdité de perception bilatérale (surtout sur les fréquences aiguës), un examen ophtalmologique à la recherche d'une atteinte spécifique (lenticône par exemple), la présence d'une hématurie microscopique chez les parents peuvent orienter plutôt vers le diagnostic de SA et justifier de réaliser l'enquête génétique, avant d'envisager une biopsie rénale. A l'inverse, l'absence de signes évocateurs de SA et la présence d'une protéinurie significative conduiront à la réalisation d'une biopsie rénale d'emblée, pour éliminer une néphropathie à IgA (dépôts mésangiaux diffus d'IgA en immunofluorescence).

Les autres néphropathies glomérulaires se discutent devant une hématurie micro/macroscopique associée à une protéinurie glomérulaire (glomérulonéphrite membrano-proliférative, HSF, ...). Un bilan immunologique de débrouillage puis la biopsie rénale viendront guider le diagnostic.

Une NFS à la recherche de macrothrombopénie et d'inclusions leucocytaires peut orienter vers un syndrome *MYH9*, caractérisé par l'association d'une néphropathie hématurique progressive, d'une surdité et d'une thrombopénie à plaquettes géantes. Le gène *MYH9* code pour une chaîne lourde de myosine non musculaire exprimée en particulier dans le podocyte, les plaquettes et les cellules de l'oreille interne. L'atteinte rénale est donc liée à une anomalie podocytaire et non à un défaut de structure du collagène IV.

Certaines cytopathies mitochondriales, notamment le MELAS, peuvent se révéler par l'association d'une atteinte rénale et d'une surdité de perception (mais associe également un diabète, une cardiopathie, une atteinte neurologique, avec une grande variabilité d'expression et de pénétrance).

Enfin, la maladie de Fabry peut également associer une atteinte auditive et glomérulaire, ainsi que d'autres manifestations tels qu'une hypertrophie ventriculaire gauche, des troubles digestifs, des angiokératomes et des atteintes neurologiques.

3.4.2 Atteinte auditive

L'atteinte auditive du SA est une surdité neurosensorielle ou de perception, endocochléaire habituellement bilatérale et symétrique mais des cas de surdités asymétriques ont été décrits. Elle présente une variabilité individuelle ou intrafamiliale en lien avec le mode de transmission, le type de mutation mais également des facteurs non identifiés. Elle peut précéder les manifestations rénales et donc être révélatrice de la maladie.

La fréquence de la surdité varie selon le mode de transmission. Dans le SA-X, elle est présente chez presque 60 % des hommes. Elle est précoce (décrite à partir de 5 ans) et survient en général avant l'âge de 30 ans ; chez les femmes, elle est plus rare (entre 10 et 25 %) même à l'âge adulte. Dans le SA-AR, la surdité est présente chez presque 75 % des adultes, avec un sexe-ratio de 1/1. Dans le SA-AD, elle est beaucoup plus rare et plus tardive, souvent difficile à distinguer d'une presbycusie.

Cette surdité n'est pas congénitale et n'est donc pas diagnostiquée sur le dépistage néonatal par les oto-émissions acoustiques (OEA) et potentiels évoqués auditifs (PEA). Elle peut apparaître dès la seconde partie de l'enfance (apparition post-linguale) après les premières étapes de mise en place du langage oral avec cependant un retentissement sur les apprentissages.

Elle est évolutive dans le temps, initialement souvent légère ou moyenne. Au cours de l'évolution, tous les degrés de surdité sont possibles de léger à profond. Sa progression peut marquer une pause à l'adolescence.

La surdité est habituellement décrite comme touchant préférentiellement les fréquences aiguës mais l'atteinte d'autres fréquences est possible et peut se modifier avec l'évolution.

La surdité peut être associée à des acouphènes. Par contre, les patients ne décrivent habituellement pas de vertige ni de troubles de l'équilibre.

Aucune anomalie morphologique n'a été décrite en imagerie.

La présence d'une surdité neurosensorielle bilatérale prédominant sur les fréquences aiguës est évocatrice d'un SA-X lorsqu'elle est associée à une atteinte glomérulaire avec une forte sensibilité mais elle n'est pas spécifique (diagnostic différentiel du syndrome *MYH9* par exemple).

Le bilan auditif comportera pour tous les patients :

- Une otoscopie
- Des tests d'audiométrie subjective avec une audiométrie tonale aérienne et osseuse avec masquage contralatéral (ou audiométrie comportementale si nécessaire chez le petit enfant) et une audiométrie vocale (dans le silence voire dans le bruit)
- Si besoin des tests d'audiométrie objective (OEA provoquées, PEA, potentiels évoqués auditifs stationnaires)

La fréquence et les modalités de suivi sont détaillées au chapitre 5.2

Chez l'enfant de moins de 6 ans, un bilan orthophonique doit être systématiquement demandé. Chez l'enfant de plus de 6 ans il sera réalisé en cas de retard de langage, de troubles de l'articulation ou de prononciation, ou de difficultés scolaires.

Chez les patients de moins de 20 ans, l'appareillage auditif de classe 1 bénéficie d'une prise en charge à 100 % dans le cadre du dispositif 100 % Santé (plafond de 1 400 € par oreille). Cette donnée doit être gardée à l'esprit lors de l'élaboration du calendrier de surveillance et de la discussion sur l'initiation d'un appareillage.

3.4.3 Atteinte ophtalmologique

Inconstantes et exceptionnellement inaugurales, les atteintes ophtalmologiques peuvent toucher :

- La cornée par atteinte de la membrane de Bowman avec l'apparition d'érosions algiques récidivantes de l'épithélium cornéen et de la membrane de Descemet conduisant très rarement à une dystrophie cornéenne postérieure polymorphe;
- Le cristallin avec un lenticône antérieur spécifique pouvant se compliquer d'une cataracte;
- La rétine avec des ponctuations ou taches blanches péricentrales sans impact sur l'acuité visuelle.

Les lésions du pôle postérieur et le lenticône antérieur sont associés à un risque plus élevé de progression rapide de la MRC.

Le patient peut être asymptomatique sans baisse d'acuité visuelle.

La baisse d'acuité visuelle peut être secondaire à la décompensation de l'endothélium cornéen, à la perte de transparence du cristallin en regard du lenticône antérieur ou à une complication rétinienne maculaire par formation d'un trou de pleine épaisseur.

Il est donc indiqué que tout patient même asymptomatique sur le plan visuel ait un examen ophtalmologique complet et détaillé de la cornée, du cristallin et de la rétine centrale et périphérique.

Les examens suivants sont réalisés par un ophtalmologiste aidé par un orthoptiste et un interprète en fonction de la surdité.

- Mesure de l'acuité visuelle de loin et de près et de la réfraction qui peut se modifier en cas de lenticône ou de cataracte avec l'apparition ou l'aggravation d'une myopie et d'un astigmatisme.
- Examen à la lampe à fente :

Le lenticône antérieur (amincissement de la capsule cristallinienne dans la zone centrale et antérieure avec un bombement anormal du cristallin vers la chambre antérieure associée ou

non à une cataracte sous capsulaire antérieure à rechercher lors de l'examen à la lampe à fente avec un aspect d'une goutte d'huile centrale (« oil drop »). Le lenticône antérieur est pathognomonique de la pathologie, fréquent dans les SA autosomiques récessives et liés à l'X chez le garçon. Un lenticône postérieur est aussi rapporté mais ici non spécifique.

- Imagerie couleur et par réflectance en infrarouge du pôle postérieur et de la périphérie rétinienne

Au pôle postérieur, de fines ponctuations à disposition annulaire périmaculaire (central flecks retinopathy) sont caractéristiques et notées dans environ la moitié des SA liés à l'X chez le garçon et autosomiques récessifs. Ces lésions très évocatrices du SA ne provoquent pas de baisse de l'acuité visuelle. Elles sont très différentes des lésions maculaires associées aux maladies des dépôts denses. La fovéa cernée à distance par ces fines ponctuations annulaires ou temporales peut avoir une forme en losange et apparaître plus sombre.

L'atteinte rétinienne périphérique peut comporter des lésions plus confluentes.

- Imagerie en SD-OCT (spectral domain-optical coherence tomography)

L'imagerie en OCT comportera un cube maculaire centré sur la fovéa et un second sur le secteur temporal.

Même en l'absence de rétinopathie, il est décrit un amincissement de la rétine temporale et une hyperréflexivité anormale de la membrane limitante interne. La combinaison de ces deux anomalies est très en faveur d'un SA.

- Dépistage de trou maculaire géant

Le trou maculaire est secondaire aux altérations de la membrane limitante interne. Le défaut fovéolaire conduit à une baisse importante de l'acuité visuelle. Il est le plus souvent unilatéral et anormalement large, visible dès l'examen du fond d'œil ou sur les clichés couleurs. L'OCT centrée sur la fovéa vient confirmer la perte complète et centrale du tissu rétinien et permet de mesurer la largeur du trou. Ce trou maculaire géant est une complication sévère, rare mais évocatrice d'un SA.

- L'ERG a un intérêt en cas de doute diagnostique pour éliminer des dystrophies mixtes avec dégénérescence des photorécepteurs.

Les modalités du suivi sont détaillées au chapitre 5.3

3.5 Diagnostic génétique

Le syndrome d'Alport est une maladie monogénique, il existe 3 gènes impliqués dans la survenue d'un SA (*COL4A3*, *COL4A4* et *COL4A5*). Les gènes *COL4A3* et *COL4A4* sont localisés sur le chromosome 2. Les hommes et les femmes portent chacun deux copies du chromosome 2. Les variants dans ces deux gènes peuvent donc être associés à une transmission autosomique récessive ou dominante (associés respectivement à des variations bi-alléliques ou mono-alléliques des gènes *COL4A3* ou *COL4A4*).

A l'inverse, le gène *COL4A5* est situé sur le chromosome X, et les variants dans *COL4A5* sont donc transmis selon un mode dominant lié à l'X, responsable d'une expression différente de la maladie entre les hommes et les femmes.

Dans la plupart des cas, il s'agit d'une forme familiale. Un interrogatoire précis est donc une étape fondamentale du diagnostic et retrouve fréquemment la présence de symptômes chez des apparentés. Du fait de la variabilité d'expression, ces symptômes peuvent parfois être modérés et non connus de la part de l'apparenté (présence d'une hématurie isolée). L'interrogatoire guide le

diagnostic moléculaire, en particulier dans les formes autosomiques dominantes car il permet l'étude de la ségrégation du variant dans la famille. Il existe plus rarement des formes apparemment sporadiques en lien avec des variations *de novo*. Dans ce cas, l'interrogatoire ne retrouve pas d'antécédents familiaux de symptômes en rapport avec un SA.

L'analyse génétique est d'emblée proposée :

- Aux enfants et jeunes adultes (en particulier les femmes en âge de procréer) présentant une hématurie glomérulaire persistante (**Annexe 4**) et isolée ou hématurie associée à une microalbuminurie
- Aux patients présentant une hématurie persistante avec antécédents familiaux qui suggèrent le diagnostic de SA (apparenté au 1^{er} ou 2^e degré avec antécédent d'hématurie et/ou d'insuffisance rénale inexplicée)
- Aux patients avec biopsie rénale caractéristique du SA
- Aux patients présentant une hématurie persistante et une surdité neurosensorielle ou certains signes ophtalmologiques (lenticône antérieur par exemple)
- Aux apparentés adultes dans les familles où le(s) variant(s) pathogène(s) de *COL4A3-COL4A4-COL4A5* est/sont déjà identifié(s) : une recherche ciblée est réalisée.

Pour les mineurs asymptomatiques (absence d'hématurie), dans le cadre d'un SA familial, il est conseillé, après conseil génétique, de reporter le dépistage génétique à l'âge adulte. Il faudra, cependant, rechercher régulièrement une hématurie chez tous les enfants nés de patients atteints de SA (qu'il s'agisse d'une forme SA-X, SA-AR, SA-AD sauf chez les garçons nés de pères SA-X).

Le diagnostic est affirmé par l'identification de variant(s) pathogène(s) de *COL4A3-COL4A4-COL4A5*. Un résultat douteux ou négatif ne permet pas d'exclure le diagnostic, puisque certains variants pathogènes peuvent échapper aux techniques de génétique actuellement utilisées en routine. Si ces techniques ne permettent pas d'identifier un variant pathogène ou probablement pathogène, une biopsie rénale doit être considérée.

Diagnostic moléculaire

La majorité des variations pathogènes et des variations du nombre de copies sont identifiées par le séquençage à haut débit des régions codantes. Le rendement diagnostique varie de 60 à 80 % environ selon les critères d'inclusion.

Les variations introniques profondes peuvent être identifiées par séquençage de génome. Leur effet pathogène doit être confirmé par des études d'ARN.

Attention, dans les cas où une seule variation hétérozygote est identifiée (dans les formes autosomiques) il peut parfois être difficile de savoir s'il s'agit d'une forme autosomique récessive avec une variation non identifiée sur l'autre allèle, ou d'une forme autosomique dominante. L'analyse de la famille, du phénotype et de la ségrégation de la variation est alors particulièrement importante.

Corrélation génotype-phénotype

Chez les hommes SA-X, environ 50 % des variants pathogènes de *COL4A5* sont associés à une maladie sévère : néphropathie à début précoce, protéinurie abondante et insuffisance rénale dans la deuxième décennie, avec un déficit auditif et des anomalies ophtalmiques prononcées. Dans des études de cohorte, les variants prédisposant à ce phénotype sévère incluent plus fréquemment les grands réarrangements et les grandes délétions (15 %), les variants tronquants (20 %) et les modifications de site d'épissage (15 %). L'autre moitié des variants pathogènes sont des faux-sens, principalement des substitutions Glycine, qui sont souvent associées à une maladie rénale d'évolution plus lente, une hypoacousie plus tardive ou absente, et des anomalies ophtalmiques plus rares. Chez les femmes SA-X, il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype. Ceci est probablement lié à l'inactivation de l'X au hasard chez les femmes.

3.6 Diagnostic anatomopathologique

La biopsie rénale est indiquée :

- D'emblée en l'absence d'antécédent familial si la néphropathie a une présentation inaugurale sévère (hématurie microscopique associée à une protéinurie abondante, à un syndrome néphrotique ou à une insuffisance rénale), ou qu'un diagnostic alternatif qui nécessiterait un traitement spécifique rapide est envisagé (glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA, glomérulonéphrite à dépôts de C3, hyalinose segmentaire et focale, etc.).
- Si en présence d'une protéinurie, aucun variant pathogène ou probablement pathogène de *COL4A3-COL4A4-COL4A5* n'a été identifié à l'issue de l'étude génétique, afin de déceler les lésions histologiques caractéristiques du SA, notamment en microscopie électronique.
- Une biopsie rénale n'est en général pas indiquée si l'hématurie microscopique est isolée (pas d'albuminurie), même si l'analyse génétique est négative: la surveillance annuelle des paramètres urinaires (recherche d'albuminurie) est plus appropriée que les inconvénients éventuels de la biopsie rénale.
- Par contre, chez la femme en âge de procréer, devant une hématurie isolée persistante, même s'il n'y a pas d'indication à une biopsie rénale, il faut proposer une analyse moléculaire pour rechercher une forme liée à l'X qu'elle pourrait transmettre.

La biopsie rénale doit inclure une étude en microscopie optique, un examen en immunofluorescence incluant l'étude de l'expression des chaînes alpha du collagène IV, et un prélèvement dédié à l'étude en microscopie électronique, examen clé du diagnostic.

Microscopie optique :

La microscopie optique est le plus souvent sans particularité au stade précoce du SA-X. Il n'y a pas d'atteinte spécifique en microscopie optique. Au cours de l'évolution de la maladie, on peut retrouver des lésions non spécifiques de prolifération mésangiale, des lésions de hyalinose segmentaire et focale (HSF), une fibrose interstitielle, une atrophie tubulaire avec une extension variable dépendante en partie de l'ancienneté de la maladie. Il est fréquemment retrouvé la présence de cellules spumeuses interstitielles sans caractère spécifique également, témoignant d'une protéinurie chronique même en l'absence de syndrome néphrotique.

Immunofluorescence :

L'immunofluorescence (IF) standard dirigée contre l'IgA, l'IgG, l'IgM, le C3, le C1q, la chaîne Kappa et Lambda est généralement négative, ce qui aide à exclure d'autres diagnostics.

Cependant, une immunofluorescence ciblée sur les chaînes alpha du collagène de type IV (α -3, α -4, α -5) peut permettre un diagnostic plus spécifique en démontrant un déficit d'expression de ces chaînes.

Dans le SA-X (*COL4A5*), les hommes présentent souvent une absence totale d'expression de l' α -5 au niveau de la membrane basale glomérulaire, tubulaire ou capsule de Bowman. Mais un marquage normal n'élimine pas le diagnostic. Tandis que chez les femmes un mosaïcisme est possible en raison de l'inactivation de l'X.

Dans les formes autosomiques récessives (*COL4A3/COL4A4*): on observe en général une absence complète des chaînes α -3, α -4 et α -5 de la membrane basale glomérulaire et un marquage positif α -5 de la capsule de Bowman et des tubes collecteurs (hétérotrimère α -5-5-6). Mais une expression normale n'élimine pas le diagnostic.

De façon générale, les variants pathogènes qui entraînent une absence d'expression de la chaîne mutée entraînent également une absence d'expression des chaînes avec lesquelles la chaîne mutée s'assemble normalement.

Cependant, tous les variants pathogènes n'entraînent pas une absence d'expression de la chaîne mutée, de sorte qu'une IF normale ne permet pas d'exclure le diagnostic de SA.

Microscopie électronique :

La microscopie électronique est l'examen diagnostique de référence dans le SA. Elle permet une visualisation directe des anomalies structurales de la membrane basale glomérulaire. On peut ainsi retrouver un aspect typiquement irrégulier de la membrane basale glomérulaire, avec une alternance de zones amincies et épaissies. Il est également retrouvé un aspect typique multilamellé, feuilleté et irrégulier de la lamina densa, pouvant prendre un aspect de type « panier en osier ».

Aux premiers stades de la maladie, la membrane basale glomérulaire peut ne présenter qu'un amincissement assez diffus sans irrégularité majeure, peu spécifique. La membrane basale glomérulaire s'épaissit avec le temps jusqu'à donner un aspect épaissi, diffus et fragmenté.

Cependant, les caractéristiques ultrastructurales ne sont pas strictement corrélées au type de mutation, dans la mesure où certains patients présentent des anomalies génétiques majeures sans anomalies ultrastructurales sévères des membranes basales glomérulaires.

De plus, au sein d'une même famille porteuse de la même mutation, les anomalies ultrastructurales peuvent varier significativement et peuvent également évoluer dans le temps.

Le terme de membrane basale fine ou hématurie familiale bénigne ou « TBMN » (thin basement membrane nephropathy) a longtemps été utilisé pour désigner des patients présentant une hématurie isolée avec un aspect aminci de la membrane basale glomérulaire en microscopie électronique. Toutefois, les données récentes issues du séquençage génétique et des études populationnelles, indiquent que la majorité de ces patients sont porteurs d'un variant pathogène hétérozygote dans les gènes *COL4A3* ou *COL4A4*, et que cette condition est loin d'être toujours bénigne.

3.7 Évaluation de la sévérité / bilan d'extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic

3.7.1 Évaluation clinique et bilan d'extension de la maladie rénale

Une évaluation clinique exhaustive des diverses manifestations du SA est indiquée pour estimer la sévérité de la MRC, et des manifestations extra-rénales.

- Mesure de pression artérielle pour dépistage d'une HTA :
 - Utiliser un brassard adapté à la taille de l'enfant ou de l'adulte, dans des conditions standardisées : mesures répétées au cours de la consultation (si possible 3 mesures) et lors de plusieurs consultations, sauf en cas d'hypertension artérielle d'emblée sévère.
 - Compléter éventuellement par l'éducation à l'automesure de la pression artérielle ou la réalisation d'une mesure ambulatoire de pression artérielle (Holter tensionnel).
 - Valeurs de références : chez l'enfant, le pédiatre dispose d'informations propres à l'âge, et distinctes chez les garçons et les filles.
 - Cible tensionnelle : en cas de protéinurie, la pression artérielle doit être < ou = au 50^e percentile chez l'enfant (cf. **Annexe 3** : calculateur), chez l'adulte une pression artérielle < 130/80 mmHg, voire < 120 mmHg pour la systolique.

- Examens d'urines
 - Le dépistage et la quantification de la protéinurie peuvent être effectués sur une miction (au mieux sur la première miction du matin), par mesure du rapport albuminurie/créatininurie ou protéinurie/créatininurie, selon l'abondance de la protéinurie.
 - La valeur normale du rapport albuminurie/créatininurie chez l'enfant après 2 ans et chez l'adulte est $< 3 \text{ mg/mmol}$ ou 30 mg/g .
 - Un recueil urinaire sur 24 heures peut être proposé dans certaines circonstances, notamment en cas d'HTA pour mesurer simultanément la natriurèse/24 heures et ajuster les conseils diététiques si l'apport sodé alimentaire est excessif (surtout si le patient est traité par inhibiteurs du SRA).
- Estimation de la filtration glomérulaire
 - La créatininémie, idéalement mesurée par les techniques enzymatiques traçables IDMS (Isotopic Dilution Mass Spectroscopy), est le marqueur de DFG le plus utilisé en pratique.
 - Sa mesure est complétée par l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe) réalisée avec une formule adaptée :
 - Chez l'enfant, le plus souvent en utilisant la formule de Schwartz révisée en 2009 avec un coefficient unique ($\text{DFGe} = 36,5 \times \text{taille (cm)} / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})$).
 - Chez l'adulte avec la formule CKD-EPI.
 - A tout âge, la sévérité de la MRC s'appuie sur la classification internationale gradée du stade 1 au stade 5. La sévérité de la MRC dépend du DFG et de l'abondance de la protéinurie.
- Une mesure de l'albuminémie est indiquée si la protéinurie est abondante, $> 200 \text{ mg/mmol}$ ou 2 g/g de créatininurie.
- En cas de MRC 3-5, des examens sanguins plus vastes sont indiqués pour le suivi (se reporter au PNDS [Maladie rénale chronique de l'enfant](#) ou au document de la HAS Maladie rénale chronique de l'adulte).

3.7.2 Évaluation extra-rénale initiale

Sont indispensables :

- Une consultation ORL incluant audiogramme pour dépistage d'une surdité bilatérale de perception.
- Un examen ophtalmologique pour dépistage d'une atteinte du cristallin, de la rétine et/ou de la cornée (lenticône antérieur, tâches rétinienne...)

3.7.3 Facteurs de sévérité et évaluation du pronostic rénal

L'histoire naturelle dépend des caractéristiques génétiques du SA (mode de transmission génétique et nature du variant pathogène), et de l'abondance de la protéinurie.

► SA lié à l'X (SA-X) chez l'homme

Chez les hommes SA-X, l'hématurie microscopique est une anomalie constante. Elle peut être détectée dès les premiers jours de vie ou dans l'enfance. Une albuminurie pathologique apparaît à un âge variable, elle peut être initialement intermittente. Son abondance s'accroît avec l'âge. En l'absence de traitement, un syndrome néphrotique peut survenir après l'âge de 10 ans. L'HTA est souvent tardive dans le SA. Tous les hommes SA-X développent une MRC progressive, dont la rapidité est variable : le stade 5 survient à un âge médian de 25-35 ans selon les séries, exceptionnellement avant 10 ans, et concerne 80 % des patients à 40 ans. Les facteurs de risque de progression incluent la coexistence d'une protéinurie ou d'une surdité, l'extension marquée des aspects de lamellation et d'épaississement de la membrane basale glomérulaire à l'examen microscopique de la biopsie rénale et l'absence d'expression de la chaîne α -5 dans la peau ou le rein. Les variants tronquants sont associés à une progression plus précoce vers la MRC-5. L'âge médian de MRC-5 a été différé d'environ 10 à 20 ans pendant les trois dernières décennies, possiblement en partie dû à la précocité diagnostique et à l'usage des inhibiteurs du SRA.

► SA lié à l'X (SA-X) chez la femme

L'impact rénal est plus tardif que chez les sujets masculins. Une hématurie microscopique intermittente ou permanente est observée chez 95 % des patientes, parfois dès l'âge de 2 ans. Une protéinurie survient chez 75 % des patientes. Son apparition précoce (<15 ans) est associée à un risque plus élevé de progression vers la MRC-5. La MRC-5 est plus tardive que chez les hommes (1 % à 20 ans, environ 10 % à 40 ans), mais atteint 40 % à 75 ans, dans une cohorte européenne rétrospective avec de probables biais de sélection. Cependant, ce risque est considérablement réduit (diminution de 10% à 60 ans) par les mesures de néphroprotection et l'usage précoce des inhibiteurs du SRA. Chez les femmes SA-X, la corrélation entre génotype et phénotype rénal est absente, imputé à l'inactivation au hasard du chromosome X. Les tentatives de corrélation entre inactivation de l'X estimée dans le sang périphérique et pronostic rénal n'ont pas permis de conclure.

► SA autosomique récessif (SA-AR)

L'atteinte rénale a, dans les deux sexes, des caractéristiques similaires à celles du SA-X chez l'homme. L'hématurie est constante. En l'absence de traitement, la MRC-5 est atteinte entre la deuxième et troisième décennie de vie (50 % à 30 ans). La sévérité de l'atteinte rénale est prédite par l'abondance de la protéinurie, et par la génétique. Dans les études de cohortes, les patients avec deux variations tronquantes ont un risque de MRC-5 précoce (avant 30 ans) plus élevé que ceux n'ayant qu'une variation tronquante et un variant faux-sens. Les patients avec deux variations faux sens ont l'évolutivité rénale la plus lente.

► SA autosomique dominant (SA-AD)

Les individus concernés ont un variant pathogène hétérozygote de *COL4A3* ou de *COL4A4*. Le spectre clinique s'étend de l'absence complète de symptôme (pas d'hématurie), inclut ce qui était auparavant appelé hématurie familiale bénigne (hématurie, jamais d'évolution vers une albuminurie/insuffisance rénale) et s'étend jusqu'à une néphropathie progressive. L'évolution vers une MRC-5 est possible, même si elle semble survenir à un âge avancé, et nécessite donc que ces patients soient suivis régulièrement.

3.8 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée au cours de laquelle le médecin délivre une information compréhensible et adaptée au patient, et si celui-ci est mineur, à ses parents, conformément à la législation sur le droit à l'information (L.1131-1-3 du code de la santé publique). Cette annonce diagnostique doit être formulée par un médecin expérimenté, néphrologue pédiatre, néphrologue d'adulte, idéalement avec un généticien, et suivre les recommandations de bonne pratique existantes.

Il s'agit d'une triple annonce : celle de la maladie rénale chronique, celle du handicap auditif potentiel, et celle de l'origine génétique.

Le temps dédié doit permettre :

- ▶ D'expliquer la maladie, son histoire naturelle et son pronostic ;
- ▶ D'expliquer la prise en charge médicale et le suivi ultérieur ;
- ▶ D'organiser une consultation génétique ;
- ▶ De présenter à cette occasion les associations de patients ;

Ce temps d'information du diagnostic constitue une annonce de mauvaises nouvelles. Il nécessite une adaptabilité afin de prendre en considération la temporalité et les réactions du patient et de son entourage. Pour rendre ce moment le moins douloureux possible, un temps long pour l'annonce et le dialogue qui s'ensuit est nécessaire. La rupture temporelle émergeant dans l'existence du patient peut entraîner des conséquences affectives, sociales, scolaires et professionnelles, personnelles ou familiale. Une écoute active de l'équipe médicale et un accompagnement par un psychologue peuvent aider la personne concernée et sa famille à faire face en développant une stratégie d'adaptation. Il est parfois utile de revoir le patient, et ses parents quand il s'agit d'un enfant, dans un deuxième temps pour répondre de nouveau à leurs interrogations.

Le médecin généraliste peut participer à ce temps d'échange, pour assurer la continuité et l'accompagnement du patient dans la durée.

3.9 Conseil génétique

3.9.1 Conseil génétique

▶ SA-X

Il est secondaire à des variations pathogènes dans le gène *COL4A5*.

Les arguments en faveur de ce mode de transmission sont (1) une différence de sévérité dans le phénotype entre les hommes et les femmes (maladie plus sévère chez les hommes avec une pénétrance complète) et (2) l'absence de transmission d'un père à son fils.

L'hérédité est représentée par la **Figure 1**.

Globalement on retrouve :

- Pour un homme atteint :
 - Toutes ses filles portent la variation à l'état hétérozygote et sont atteintes d'une forme liée à l'X
 - Les fils ne sont jamais atteints
 - Les sœurs du père atteint ont 50 % de risque de porter la variation (sauf forme *de novo* chez leur frère)

- Pour une femme atteinte :
 - Ses fils et ses filles ont 50 % de risque de porter la mutation et de présenter un SA-X avec un phénotype plus sévère chez les garçons.
 - Le risque chez les frères et sœurs d'une mère atteinte dépend de quel grand-parent a transmis le variant à la mère (sauf forme *de novo* chez leur sœur)

Dans les familles avec uniquement des femmes avec un SA-X, ce mode de transmission peut être difficile à distinguer d'un SA-AD.

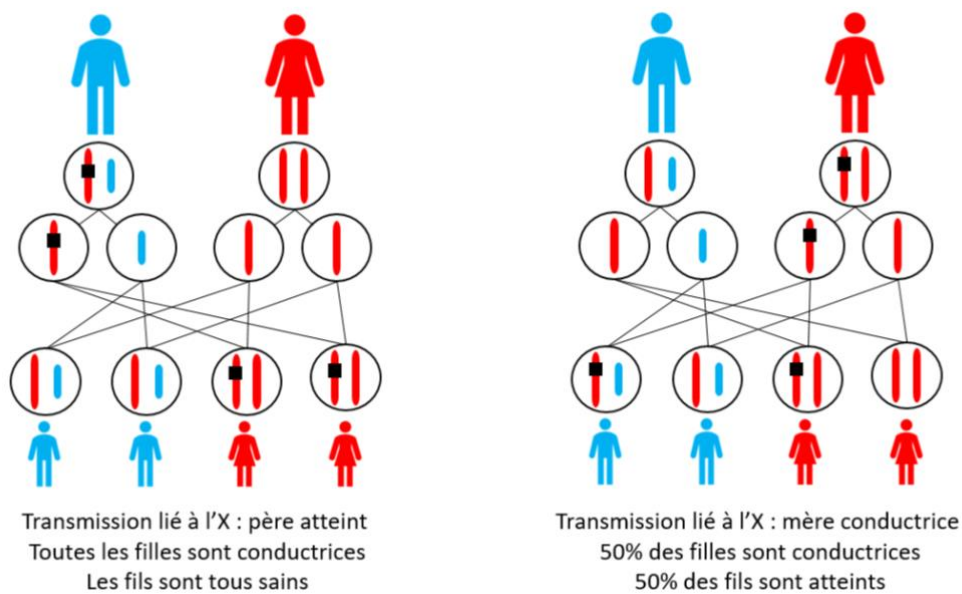


Figure 1 – Transmission d'une hérédité liée au chromosome X

► SA-AR

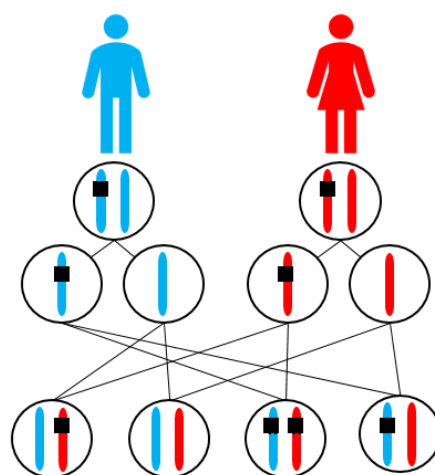
Comme toutes les maladies récessives, il est favorisé par la consanguinité. Il est secondaire à des variations bi-alléliques dans les gènes *COL4A3* ou *COL4A4*.

L'enquête familiale précise est fondamentale pour établir le phénotype des ascendants porteurs de la variation à l'état hétérozygote. L'aide d'un centre de référence est indispensable.

L'hérédité des formes AR est représentée sur la **Figure 2**.

Globalement pour un patient atteint d'une forme récessive :

- Les parents des patients atteints sont quasi-constamment porteurs d'une variation *COL4A3* ou *COL4A4* à l'état hétérozygote.
- 50 % des frères/sœurs ont un risque d'être porteur hétérozygote d'un des deux variant parentaux
- 25 % des frères/sœurs ont une chance de n'être porteur d'aucun variant
- Le risque de récurrence, pour un couple ayant déjà un premier enfant atteint, est de 25 % à chaque grossesse du couple.



Transmission autosomique récessive
50% des enfants sont hétérozygotes
25% des enfants sont atteints
Pas de prédominance de sexe

Figure 2– Transmission d'une hérédité autosomique récessive

► SA-AD

Il s'agit d'une situation clinique fréquente et de plus en plus identifiée, causée par des variations hétérozygotes dans les gènes *COL4A3* ou *COL4A4*.

Des données de population, issues de plusieurs bases de données de séquençage, suggèrent qu'environ 1 individu sur 100 à 200 est porteur d'un variant pathogène hétérozygote dans les gènes *COL4A3* ou *COL4A4*.

L'impact clinique de tels variants semble très variable selon les individus et au sein d'une même famille : de l'absence complète de symptôme (pas d'hématurie) à une néphropathie pouvant progresser vers la MRC stade 5.

La protéinurie survient plus tardivement à l'âge adulte et reflète une atteinte progressive de la MBG. Le déclin du DFG est lent, mais peut être accéléré en présence de mutations particulières ou de facteurs environnementaux (avec parfois une MRC sévère chez des individus de 50 ans). L'hypertension artérielle apparaît tardivement, vers la 4^e ou 5^e décade.

La sévérité du phénotype semble être influencée par le type de variant, la localisation du variant (résidus glycine dans les exons distaux du domaine collagénique), la nature de l'acide aminé substitué, ainsi que par la présence de modificateurs génétiques, ou de formes digéniques, désormais bien décrites.

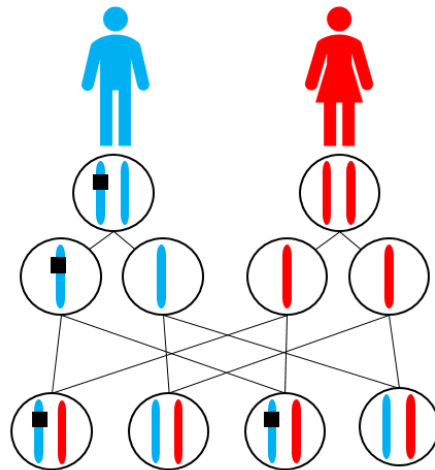
L'étude de la co-ségrégation de la variation dans la famille, en particulier chez des individus plus âgés, associée à la caractérisation du phénotype de ces individus sera déterminante pour mieux classer la variation et son lien de causalité avec la maladie rénale. L'avis d'un centre expert est indispensable.

La reclassification génétique d'un nombre croissant de patients avec néphropathie indéterminée chez l'adulte vers un diagnostic de SA-AD est donc une évolution majeure et permettra d'affiner la description de cette nouvelle entité.

La mise en évidence d'un tel variant nécessite une prise en charge néphrologique adaptée, incluant un dépistage de la protéinurie, un traitement par inhibiteurs du SRA, un suivi familial et le recours à un conseil génétique, y compris en l'absence d'atteinte extra-rénale.

L'hérédité des SA-AD est représentée sur la **Figure 3** (père porteur de SA-AD dans l'exemple).

Globalement tous les enfants d'un individu atteint ont 50% de risque d'avoir hérité du variant.



Transmission autosomique dominante
50% des enfants sont atteints
Pas de prédominance de sexe

Figure 3 – Transmission d'une hérédité autosomique dominante

3.9.2 Diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire

Dans certains cas (risque de transmission à la descendance d'une maladie d'une particulière gravité), le diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI) est considéré comme recevable, après avis d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) spécialisé. Leur pratique est très encadrée par la loi. Chaque demande est discutée au cas par cas.

Dans la mesure du possible, la consultation de conseil génétique pendant laquelle le couple ou la femme est informé sur le risque d'avoir un enfant atteint et les possibilités existantes pour ne pas avoir d'enfant atteint d'une maladie d'une particulière gravité doit avoir lieu avant la mise en route d'une grossesse. Lors de la consultation, le généticien leur apporte les éléments permettant de bien comprendre la situation afin qu'ils puissent prendre les décisions qui leur conviennent le mieux.

Le **diagnostic prénatal** invasif est basé sur la recherche du ou des variant(s) responsable du SA sur les cellules fœtales, à partir de la 11^e semaine de grossesse, soit par biopsie de trophoblaste, soit par ponction de liquide amniotique. Le laboratoire donne en général une réponse en 10-15 jours. Ceci permet, dans le cas où le fœtus est atteint et si les parents le souhaitent, d'accéder à une demande d'interruption médicale de grossesse (sans limite de terme).

- Dans le cas de SA-X, lorsqu'une demande de diagnostic prénatal a été acceptée en cas de fœtus atteint de sexe masculin, un diagnostic de sexe fœtal peut être proposé à partir de 10 semaines d'aménorrhée sur un prélèvement du sang de la mère. Le diagnostic prénatal invasif n'est ensuite réalisé que si le fœtus est de sexe masculin.

- Dans le cas de SA-AD, la maladie étant jugée peu sévère, elle ne justifie habituellement pas de l'indication d'un diagnostic prénatal.
- Dans le cas de SA-AR : lorsque le variant d'origine paternel est différent du variant d'origine maternel une première étape du diagnostic prénatal peut être faite de façon non invasive à partir d'un prélèvement sanguin maternel.

Le **diagnostic préimplantatoire** est une alternative au diagnostic prénatal. En France, la législation encadrant le DPI est la même que celle encadrant le DPN.

Il consiste à rechercher le ou les variant(s) responsables du SA dans la famille sur des embryons obtenus par fécondation in vitro. Les embryons non atteints sont transférés dans l'utérus de la mère. Il ne peut être proposé que dans certaines conditions particulières. C'est une procédure complexe et difficile à réaliser dont le taux d'échec reste très important.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Débuter précocement un traitement des atteintes associées à la maladie : atteinte rénale, ORL, ophtalmologique ;
- Prévenir et traiter les complications des différentes atteintes d'organes ;
- Ralentir la progression de la maladie ;
- Informer le patient (et ses parents le cas échéant) des conséquences de la maladie ;
- Éduquer le patient (et ses parents le cas échéant) pour la surveillance et le traitement ;

Pour l'atteinte rénale :

- Éduquer le patient aux règles de néphroprotection ;
- Débuter précocement un traitement visant à ralentir la progression de l'atteinte rénale ;
- Discuter la mise en place d'autres traitements en fonction des résultats des études en cours ;
- Adapter la prise en charge en fonction du stade de la MRC (cf. PNDS maladie rénale chronique de l'enfant ou document de la HAS Maladie rénale chronique de l'adulte)

Pour la surdité :

- Organiser le suivi audiolologique et la prise en charge :
- Réhabilitation auditive
- Rééducation orthophonique
- Soutien des apprentissages chez l'enfant

4.2 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

4.2.1 Prise en charge de la MRC

En l'absence de traitement curatif ou spécifique du SA, la prise en charge de la MRC, souvent évolutive et invalidante, repose sur les médicaments à visée préventive et symptomatique.

Un suivi multidisciplinaire est indiqué. Le suivi doit également assurer, si besoin, la transition du secteur pédiatrique vers le secteur d'adulte.

Mesures de néphroprotection

Elles sont identiques à celles préconisées dès la prise en charge de l'ensemble des pathologies rénales chroniques :

- Éviter certains traitements potentiellement néphrotoxiques et l'automédication en particulier par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Adapter la posologie de certains médicaments à la fonction rénale (Vidal, GPR : www.sitegpr.com)

- Éviter la consommation de tabac
- Favoriser une activité physique régulière
- Lutter contre le surpoids et l'obésité
- Privilégier une alimentation de type méditerranéen, adaptée en protéines en fonction du stade de la MRC, du poids, de l'âge, de l'état nutritionnel, de l'éventuelle protéinurie et de la croissance chez l'enfant. Les apports de sel sont limités à 5 g/jour. En cas d'HTA > 95^e percentile, ils doivent être limités d'avantage. Les apports personnalisés en énergie, vitamines et minéraux permettent un bon état nutritionnel. La prise en charge doit être faite par un diététicien nutritionniste expert en néphrologie ([Guide de pratique clinique KDOQI pour la nutrition dans l'IRC : mise à jour 2020](#)).

Traitement médicamenteux

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il n'existe pas, à ce jour, de prise en charge spécifique de la MRC dans le SA.

Les seuls traitements ayant fait la preuve de leur efficacité dans la prise en charge de l'atteinte rénale du syndrome d'Alport sont les inhibiteurs du SRA, en première intention les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Les données les plus probantes chez l'adulte, en termes d'efficacité et d'innocuité, concernent le Ramipril. Néanmoins il s'agit probablement d'un effet classe et toutes les molécules peuvent être utilisées.

Ils permettent de diminuer la protéinurie ou de prévenir son apparition, de contrôler l'hypertension artérielle, si existante, et de freiner l'évolution de la MRC.

Il est recommandé de débiter un traitement par IEC (sous couvert d'une bonne tolérance tensionnelle) dès le dépistage d'une albuminurie significative (> 3 mg/mmol ou 30 mg/g de créatinine urinaire), d'HTA ou d'IRC.

Il est également suggéré de débiter dès le diagnostic (après l'âge de 2 ans), et même en l'absence d'albuminurie, un traitement par IEC dans les formes avec risque d'évolution plus rapide de la MRC (hommes SA-X, hommes et femmes SA-AR), si le rapport bénéfice/risque est favorable à l'instauration du traitement.

Chez l'enfant, on instaure un traitement par l'un des IEC à doses très progressives jusqu'à obtenir une albuminurie non significative (RAC < 3 mg/mmol ou 30 mg/g) :

- Captopril (comprimés 25 mg, 50 mg sécables ou Noyada® *hors AMM* en suspension buvable 5 mg/5 ml ou 25 mg/5 ml, si la prise de comprimés est impossible). Dose initiale : 0,1 à 0,5 mg/kg/jour en 3 prises jusqu'à 6 mg/kg/jour
- Enalapril (*hors AMM*, comprimés 5 mg ou 20 mg, sécables). Dose initiale : 0,05 à 0,1 mg/kg/jour jusqu'à 0,6 mg/kg/jour en 1 à 2 prises.
- Ramipril (*hors AMM*, comprimés 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg). Dose initiale : 1 à 2 mg/m²/jour, sans dépasser 6 mg/m²/jour.
- On propose une surveillance régulière de la pression artérielle (risque d'hypotension artérielle, asthénie, malaise), du ionogramme sanguin (kaliémie) et de la fonction rénale (créatininémie).
- En cas de mauvaise tolérance ou d'effets secondaires du traitement (en particulier toux et céphalées) ou si l'albuminurie persiste sous IEC à dose optimisée, il est possible de

remplacer ou d'ajouter prudemment un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2) à dose progressive. Par exemple le Losartan, à débiter à 12,5 mg/m²/jour, sans dépasser 50 mg/m²/jour. Une surveillance rapprochée de la fonction rénale et de la kaliémie est indiquée.

Chez l'adulte, on instaure un traitement par IEC (hors AMM). Toutes les molécules peuvent être utilisées, en fonction des habitudes du clinicien, à dose progressive et à la posologie maximale tolérée notamment sur le plan tensionnel pour obtenir l'effet antiprotéinurique maximal.

Les cibles de pression artérielle chez l'adulte sont celles retenues pour les néphropathies protéinuriques chez les sujets jeunes, à savoir une pression systolique inférieure à 130 mmHg et si bien tolérée 120 mmHg.

Une surveillance rapprochée de la fonction rénale et de la kaliémie est indiquée.

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2i) bloquent la réabsorption du glucose au niveau de ce co-transporteur situé au pôle apical de la cellule tubulaire proximale. L'effet néphroprotecteur des SGLT2i dans la MRC a été démontré dans deux grands essais : DAPA-CKD (Dapagliflozine) et EMPA-KIDNEY (Empagliflozine) incluant un faible nombre de patients SA. Gross *et al.* ont décrit quelques cas de SA ayant une baisse de la protéinurie sous SGLT2i.

Ainsi, chez l'adulte atteint de SA et de MRC stade 2 ou plus, chez qui une albuminurie persiste sous inhibiteurs du SRA, l'ajout d'un inhibiteur du SGLT2 peut être envisagé avec prudence, même si des études supplémentaires semblent nécessaires :

- Dapagliflozine (cp 10 mg) : 1 fois par jour
- Empagliflozine (cp 10 mg) : 1 fois par jour

Par contre, leur utilisation seule, sans blocage sous-jacent du SRA n'est pas recommandée.

Chez l'enfant, les données sont insuffisantes actuellement, mais l'utilisation chez l'adolescent se discute.

Un essai est en cours pour combler ce manque de données, il s'agit de l'essai DOUBLE PRO-TECT Alport (NCT05944016), incluant des patients à un stade précoce (DFG > 60 ml/min/1,73m²).

Par ailleurs, plusieurs essais thérapeutiques ont été menés ou sont actuellement en cours chez l'adulte et/ou l'enfant, utilisant les antagonistes de l'endothéline (AFFINITY avec l'Atrasentan, EPPIK avec le Sparsentan), ou des immunomodulateurs (essai CHXLAS, hydroxychloroquine). A ce jour, aucun traitement n'a fait la preuve suffisante de son efficacité, sans effets secondaires significatifs.

Enfin, des thérapies telles que les molécules chaperonnes ou la thérapie génique (système CRISPR/Cas9, oligonucléotides antisens (ASO), read through therapy : ELX-02) sont encore à l'état expérimental dans le SA.

Voir en **Annexe 6**, les principales études concernant le SA, en cours ou terminées.

4.2.2 Prise en charge de la surdité

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de traitement médicamenteux pour la prise en charge de la surdité.

Du fait du degré de surdité et de l'âge de survenue, le mode de communication très majoritaire sera en langue française orale avec ou sans appui de la Langue française Parlée Complétée (LfPC).

Une réhabilitation auditive à type d'appareillage en conduction aérienne bilatérale est le plus souvent adaptée mais une implantation cochléaire peut être nécessaire en cas de surdité sévère ou profonde (Haute Autorité de Santé 2012).

Les modalités de prescription des prothèses auditives conventionnelles sont rapportées dans l'arrêté du 14 novembre 2018 (Ministère des solidarités et de la santé 2018).

Le remboursement des prothèses auditives a été modifié par le forfait 100% santé.

Chez l'enfant et jusqu'à l'âge de 19 ans révolu, les prothèses auditives restent prises en charge quelle que soit la classe de l'aide auditive.

Les adultes peuvent désormais bénéficier de prothèses auditives sans reste à charge (sous réserve de souscription d'un contrat de mutuelle ou de complémentaire santé).

Le renouvellement des prothèses auditives ne peut être remboursé que tous les 4 ans sauf évolution de la surdité. Il est conseillé au patient de souscrire une assurance spécifique pour ces aides auditives (comme pour les parties externes d'implants cochléaires) couvrant la perte ou les dégradations accidentelles.

Des aides techniques peuvent être proposées (microphones déportés, appareils connectés à la télévision ou au téléphone, boucle magnétique...), qui ne sont pas remboursées par la Sécurité sociale.

Une aide financière peut être obtenue via la maison départementale des personnes handicapées (MDPH) au titre de l'aide technique ou chez l'adulte en activité professionnelle via l'Association de gestion du fonds pour l'insertion des personnes handicapées (AGEFIPH, secteur privé) ou le Fond pour l'insertion des personnes handicapées dans la fonction publique (FIPHFP, secteur public).

Une prise en soin orthophonique (entraînement auditif, suppléance mentale, voire lecture labiale) pourra être proposée quel que soit l'âge du patient. Une prise en soin orthophonique du langage chez l'enfant sera réalisée en cas retard de langage, de trouble de l'articulation ou de prononciation, et/ou de difficultés scolaires.

Chez l'enfant, la scolarisation sera le plus souvent individuelle en classe ordinaire. Des aménagements pourront être proposés : placement dans la classe adapté (proche de l'enseignant, du tableau, dans des conditions d'éclairage optimisées), dictées aménagées, supports écrits, appui de la LfPC. Un plan personnalisé de scolarisation pourra être réalisé après décision de la MDPH pour les définir, réévalué tous les ans. En cas de retentissement important sur les apprentissages le soutien de service pourra également être demandé via la MDPH : Service d'Éducation Spécialisée et de Soins A Domicile (SESSAD) de type Service de soutien familial et à l'intégration scolaire pour la surdité (SSEFIS).

4.2.3 Prise en charge ophtalmologique

Des atteintes cornéennes

Les érosions cornéennes sont traitées par des collyres ou pommades cicatrisantes et un collyre antiseptique ou antibiotique. En cas de dystrophie polymorphe postérieure avec atteinte de la vision centrale, une greffe de cornée peut être indiquée.

De la cataracte

Une chirurgie du cristallin est à proposer si les opacités impactent l'acuité visuelle ou si la photophobie est invalidante. Il existe une fragilité anormale de la capsule rendant plus difficile le capsulorhexis chez ces patients.

De la photophobie

Des verres filtrants peuvent améliorer le confort visuel du patient. Les montures doivent être couvrantes. Le port de chapeaux ou casquettes est utile en complément.

Des atteintes rétinien

Il n'y a pas de traitement des ponctuations qui n'ont pas d'impact sur l'acuité visuelle. La chirurgie des trous maculaires géants est difficile car la membrane limitante interne est altérée, fragile, déhiscente et difficile à cliver. Le pronostic visuel sera ici plus réservé.

4.3 Transplantation rénale dans le SA

4.3.1 Transplantation rénale

L'âge auquel les patients nécessitent un traitement de suppléance est fortement influencé par le sexe et le type de mutation. L'âge médian à la première transplantation rénale se situe entre 25 et 30 ans pour les hommes SA-X, entre 20 et 30 ans pour les patients SA-AR et aux alentours de 70-80 ans pour la minorité de patients SA-AD qui auront besoin d'une greffe. En ce qui concerne les femmes SA-X, 20 % environ auraient besoin d'un traitement de suppléance à l'âge de 60 ans.

Le pronostic après transplantation rénale chez les patients SA est bon avec une survie des greffons et des patients qui est similaire ou meilleure selon les cohortes, en comparaison avec les autres causes d'insuffisance rénale terminale. Les causes de perte de greffon ou de décès ne diffèrent pas de celles retrouvées chez les autres patients transplantés. La médiane de survie du greffon chez les hommes transplantés pour un SA était de 19 ans en 2012 dans le registre ERA-EDTA. La survie du greffon et l'évolution de la transplantation ne semblent pas varier selon le type de mutation.

4.3.2 Glomérulonéphrites post-transplantation avec anticorps anti-membrane basale glomérulaire

La glomérulonéphrite à anticorps anti-MBG est une complication devenue exceptionnelle de la transplantation rénale chez les patients pris en charge pour un SA. Ces patients, qui sont naïfs pour une chaîne α du collagène IV, peuvent s'immuniser après la transplantation rénale avec l'apparition, de novo, d'anticorps anti-MBG. Cette complication a été décrite principalement chez les hommes avec une variation tronquante du gène *COL4A5* ou une grande délétion emportant ce gène, mais aussi chez quelques patients avec une mutation autosomique récessive du gène *COL4A3*.

Des dépôts d'IgG linéaires le long de la membrane basale glomérulaire peuvent être retrouvés à la biopsie du greffon chez environ 10-20 % des patients transplantés pour un SA, mais les patients présenteront exceptionnellement une glomérulonéphrite associée à ces anticorps.

La glomérulonéphrite à anticorps anti-MBG survient la plupart du temps dans la première année suivant la transplantation. Elle est associée à un mauvais pronostic avec un risque important de perte du greffon dans les mois suivant le diagnostic, malgré une prise en charge thérapeutique par échanges plasmatique et cyclophosphamide, et un risque très élevé de récurrence après une autre transplantation.

Les anticorps retrouvés dans la glomérulonéphrite post-transplantation ne reconnaissent pas les mêmes épitopes que ceux associés au syndrome de Goodpasture et peuvent ne pas être mis en évidence par les dosages habituels. C'est l'histologie avec IF anti-collagène IV qui affirme le diagnostic.

4.3.3 Greffe rénale préemptive et choix d'un donneur vivant

Les patients ayant un SA, sont de bons candidats à une greffe préemptive avec un donneur vivant. Dans le cadre d'un don familial, il est important de réaliser une étude familiale approfondie avec une analyse moléculaire des donneurs potentiels.

Les personnes présentant une mutation hétérozygote des gènes *COL4A3* ou *COL4A4*, et les femmes ayant une mutation du gène *COL4A5* présentent un risque de MRC à long terme et devraient être considérés comme la dernière ressource possible pour un don de rein vivant. Toutefois, pour les apparentés porteurs d'une variation hétérozygote *COL4A3* ou *COL4A4*, l'étude de la co-ségrégation de la variation dans la famille, en particulier chez des individus plus âgés, associée à la caractérisation du phénotype de ces individus (fonction rénale, protéinurie, hématurie, éventuellement biopsie rénale...) sera déterminante pour mieux classer la variation et son lien de causalité avec la maladie rénale. L'avis d'un centre expert est indispensable. Des recommandations plus précises peuvent être consultées sur le document suivant :

[Recommandations d'aide à la pratique clinique pour le don de rein du vivant \(argumentaire\) – 2024 \(5.3.3. Syndrome d'Alport et don du vivant apparenté\) sur le site de l'agence de la biomédecine \(https://www.agence-biomedecine.fr/Recommandations-formalisee](https://www.agence-biomedecine.fr/Recommandations-formalisee)

(Annexe 5)

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

4.4.1 Atteinte rénale

L'éducation thérapeutique doit pouvoir être débutée le plus tôt possible. Le but est de permettre au patient de bien comprendre sa maladie et de dialoguer, lors des consultations futures, avec son médecin, en particulier sur certains aspects liés à la prise en charge thérapeutique et au suivi de sa maladie.

Les parents ou l'entourage peuvent être associés, avec l'accord du patient, au programme d'éducation thérapeutique. En effet, ce sont souvent des personnes ressources sur lesquelles il est important de s'appuyer pour aider les patients.

Dans le cadre du SA, il existe **plusieurs objectifs** :

- Une meilleure compréhension de la maladie, des complications à long terme et de leur surveillance
- Une meilleure adhésion au traitement
- Une meilleure optimisation des règles hygiéno-diététiques.

La prise en charge du patient doit être globale en tenant compte de son niveau économique et social et dans le respect de sa culture, son environnement affectif et ses croyances.

Les spécificités pédiatriques à prendre en compte sont : la croissance staturopondérale, le développement psychomoteur du jeune enfant, la scolarité, la famille, ainsi que le développement psychoaffectif de l'enfant quel que soit son âge. La mise en place d'un accompagnement et d'un soutien psychologique auprès de l'enfant et de sa famille, parents et fratrie, est recommandé dès l'annonce de la maladie, en vue de verbaliser, d'élaborer et d'accompagner le vécu de la maladie.

Il est recommandé que le néphrologue pédiatre fasse la demande de prise en charge à 100% (ALD) par la CPAM dès l'annonce de la maladie, et que selon la lourdeur de la maladie, le contexte familial et socio-économique, il organise rapidement une rencontre avec une assistante sociale pour la mise en place, si besoin, des aides disponibles telles que Maison départementale pour le handicap (MDPH), allocations journalières de présence parentale, aménagement du temps de travail...

L'accès à l'information des familles doit être facilité en leur remettant des documents quand ils existent, et en leur indiquant les noms d'associations, sites internet et forums de discussion.

Il est recommandé, particulièrement pour le jeune enfant, une évaluation régulière des acquisitions avec, selon les cas, un bilan orthophonique et psychomoteur. En cas de trouble des apprentissages, une prise en charge multidisciplinaire est organisée rapidement afin de favoriser le développement de l'enfant, par exemple dans le cadre d'un CAMSP avant l'âge de 6 ans. La réalisation d'un dossier auprès de la MDPH est nécessaire. Dès l'entrée à l'école, en cas de difficultés rencontrées par l'enfant et par l'enseignant, la mise en place d'une AESH peut être demandée.

Pour l'adolescent, la prise en compte des projets scolaires et professionnels est indispensable dans le suivi.

Ces éléments peuvent faire l'objet d'un projet personnalisé de scolarité, ou plan d'accueil individualisé (PPS/PAI). Parfois, une scolarité adaptée est nécessaire (exemple : CLIS).

Une adaptation des soins à la scolarité est recommandée, et non le contraire, dans la limite de l'état de santé du patient.

La mise en place des programmes d'éducation thérapeutique (ETP) est recommandée, afin que le patient soit acteur de sa prise en charge, afin de renforcer ou développer chez le patient des compétences de savoir (compréhension, connaissances), savoir-faire (adaptation aux situations, autonomie dans la prise de décisions, auto-soins) et savoir-être (gestion du stress, expression, communication). Ces programmes d'ETP sont soumis à une autorisation de l'Agence Régionale de la Santé ainsi qu'à un processus d'évaluation.

4.4.2 Surdité

Des précautions sont à prendre pour limiter l'aggravation de la surdité du fait de facteurs environnementaux. Le patient doit prévenir tout médecin de sa pathologie, car les médicaments toxiques pour l'oreille doivent être évités sauf absence d'alternative. Les traumatismes sonores doivent être évités (protections auditives).

L' ducation thérapeutique concerne également la réhabilitation auditive, avec comme points communs pour les prothèses et les implants: nécessité d'un entretien et de contrôle régulier du matériel (audioprothésiste ; centre implant), importance d'un port régulier des aides auditives et de la nécessité d'un suivi au long cours et régulier (ORL) +/- la rééducation orthophonique.

La surdité peut retentir sur la vie professionnelle et être source d'invalidité selon le degré de surdité (carrières militaires par exemple). De plus amples informations sont disponibles sur le site : www.surdi.info

4.4.3 Atteinte ophtalmologique

L' ducation thérapeutique repose sur certaines mesures de prévention afin de limiter les crises d'érosions cornéennes parfois récidivantes.

Les crises peuvent être déclenchées par le travail sur ordinateur, la lecture prolongée, l'exposition au vent ou au froid, le sommeil insuffisant, le port de lentille de contact.

Des lunettes protectrices peuvent être nécessaires dans certaines circonstances.

En cas d'altération de la fonction visuelle, il peut y avoir un retentissement sur l'activité professionnelle avec adaptations de postes nécessaires voire invalidité.

Le port de lunettes de soleil est recommandé ainsi que l'éviction du tabac.

4.5 Recours aux associations de patients

Les associations de patients ont plusieurs rôles :

- Organiser l'information des patients et de leurs proches en publiant des documents et revues d'information, en organisant des réunions d'information avec des professionnels partout en France, en participant ainsi à l'éducation thérapeutique.
- Partager leur quotidien et leur expérience (comment participer aux sorties scolaires...).
- Créer une solidarité entre les patients (et leurs familles) et des espaces de rencontre, leur permettant d'échanger leurs expériences.
- Œuvrer auprès des pouvoirs publics afin d'améliorer la prise en charge des patients et leur qualité de vie.
- Représenter les patients dans les diverses institutions dédiées à la santé.
- Stimuler et financer la recherche sur les maladies et les traitements.
- Informer les adultes malades et les parents d'enfants malades de leurs droits sociaux et les soutenir dans leurs démarches administratives.

Plusieurs associations peuvent fournir des informations sur le SA et soutenir les familles: l'Association pour l'Information et la Recherche sur les maladies Rénales rares Génétiques AIRG (www.airg-france.fr) auprès de laquelle un livret spécifique est disponible [Livret syndrome d'Alport](#), ainsi que France REIN (www.francerein.org) ou encore l'organisation Alport UK (www.alportuk.org), dirigée par des patients et dédiés aux familles atteintes du SA. Un livret d'information orphanet est également disponible ([Fiche d'information sur le SA](#))

Par ailleurs, pour la surdité, des informations sont disponibles sur Surdi info (www.surdi.info), sur le site de la filière Sensgène (www.sensgene.com/) et sur le site de l'association de patients implantés cochléaires Cisic : <https://www.cisic.fr/>. De plus, il existe un numéro d'urgence pour sourds et malentendants : 114 (www.info.urgence114.fr)

Voir **Annexe 2**.

5 Suivi

5.1 Suivi néphrologique

La surveillance du patient avec MRC doit être clinique et biologique. Le rythme des consultations de néphrologie est guidé par le stade de la MRC et les comorbidités.

Au stade 1 et 2 de la MRC (DFG > 60 ml/min/1,73m²) une consultation annuelle est suffisante. Lorsque le patient est traité par IEC, le suivi nécessite une quantification de l'albuminurie (rapport albuminurie/créatininurie) tous les 3 mois et une mesure de la créatininémie pour estimation du DFG avec surveillance de la kaliémie tous les 6 à 12 mois.

Aux stades plus avancés de la MRC (stades 3 à 5), la fréquence des consultations est adaptée à la sévérité de l'insuffisance rénale et aux nécessités d'information et de préparation éventuelle à un traitement de suppléance rénale au mieux par transplantation, à défaut par dialyse (voir le PNDS Maladie rénale chronique de l'enfant et le document HAS Maladie rénale chronique de l'adulte).

L'information des patients, enfant ou adulte, et de l'entourage inclut la nécessité d'un suivi régulier et la planification des examens nécessaires au diagnostic, au suivi de la maladie ou au dépistage des complications éventuelles,

Il faudra ensuite organiser et préparer l'enfant et sa famille à la transition vers l'équipe de néphrologie adulte.

Le processus de transition commence tôt, dès la préadolescence. On peut proposer aux jeunes de faire une partie de la consultation sans leurs parents, notamment l'examen clinique et une partie de l'interrogatoire. Progressivement, l'équipe essaie d'apprécier la compréhension de la pathologie et le degré d'autonomie dans la prise des médicaments, le régime, la gestion des complications, des rendez-vous (voir le PNDS Maladie rénale chronique de l'enfant, le document HAS Maladie rénale chronique de l'adulte et le programme de transition de la filière ORKiD « à vos marques, prêts, partez » [Programme-transition-complet.pdf](#)).

5.2 Suivi auditif

5.2.1 Objectif du suivi

- Repérage précoce de l'apparition d'une surdité en cas de SA (ou de variants pathogènes) chez les patients normo-entendants et mise en place de la prise en charge.
- Evaluation de la progression de la surdité en cas de surdité déjà diagnostiquée et adaptation de la prise en charge.

5.2.2 Fréquence du suivi

Un suivi ORL régulier est nécessaire :

1. Pour les patients SA-AR et les hommes SA-X normo-entendants : 1^{re} évaluation à 4 ans puis une fois par an jusqu'à l'âge adulte. Chez les adultes : une fois tous les 3 ans et jusqu'à l'âge de 50 ans si asymptomatique.
2. Pour les femmes SA-X normo-entendantes : évaluation au diagnostic puis tous les 5 ans si asymptomatique.

3. Pour les patients SA-AD normo-entendants : test auditif aux personnes symptomatiques uniquement (baisse d'audition subjective).
4. Tous les ans chez les patients présentant un SA chez qui une surdité a été diagnostiquée.

5.2.3 Modalités du suivi

Au cours de la consultation de suivi ORL, l'ORL vérifiera :

- L'examen otoscopique bilatéral, sous microscope chez l'enfant
- L'audiogramme avec une technique adaptée à l'âge du patient (champ libre, tonale, vocale), avec et sans appareillage, à comparer aux audiogrammes précédents. Avec appareillage, des tests de spatialisation et perception de la parole dans le bruit seront utiles pour adapter la réhabilitation auditive.

Le recours à une évaluation orthophonique peut aider l'ORL à vérifier le développement du langage oral, l'efficacité de la réhabilitation auditive, la pertinence du projet socio-éducatif et pourra aider à orienter le patient vers des équipes adaptées.

Les modalités du suivi audioprothétique sont définies par l'arrêté du 14 novembre 2018 pour les prothèses conventionnelles (Ministère des solidarités et de la santé 2018). Le suivi en cas d'implantation cochléaire est défini par l'équipe multidisciplinaire du Centre d'Implantation Cochléaire

5.2.4 Transition enfant-adulte

Les ORL ne sont pas à proprement parler pédiatres. Cependant, certains d'entre eux ont une activité exclusivement pédiatrique. Une orientation vers les spécialistes d'organes « adulte » sera alors nécessaire après l'adolescence dans ce cas. Cette transition d'équipe médicale sera également associée à la transition de l'accompagnement médico-social et l'orientation professionnelle à la sortie de la scolarisation.

Lorsque le patient devient adulte, il est important de reprendre avec lui l'information sur l'évolution de la surdité et la nécessité d'un suivi à long terme et la prévention de l'aggravation de la surdité liée à l'exposition de toxiques (médicamenteux, bruit...).

Le dossier du patient sera transmis au service adulte, reprenant l'histoire de la surdité, l'âge et circonstances de diagnostic (comptes-rendus des examens audiométriques subjectifs et objectifs, des examens vestibulaires, et imageries si réalisées), les modalités de réhabilitation auditive, le projet de prise en charge et linguistique.

Une nouvelle évaluation audiométrique subjective sera réalisée dans le service adulte. Les modalités du suivi ORL régulier seront expliquées, ainsi que les aides financières et démarches sociales. L'organisation du suivi rééducatif (orthophonie) et médico-sociale sera réévaluée et adaptée pour soutenir le jeune adulte dans son projet de vie (privé comme professionnel).

5.3 Suivi ophtalmologique

Le patient sera informé de la nécessité d'un suivi car les atteintes ophtalmologiques peuvent apparaître avec le temps.

Un examen ophtalmologique complet, comprenant un fond d'œil dilaté, devra être réalisé au diagnostic, puis régulièrement (environ tous les 3 ans) si le patient est asymptomatique. Il devra consulter rapidement en cas de douleurs ou de baisse d'acuité visuelle sur un ou les deux yeux.

5.4 Situation particulière : la grossesse chez une femme avec un SA

La grossesse peut être une circonstance de découverte de la maladie glomérulaire.

Il est admis que les risques maternels et fœtaux sont similaires à ceux des patientes avec maladie glomérulaire chronique, et d'autant plus élevés que la protéinurie est abondante, qu'une HTA existe avant la grossesse, et que le DFG est diminué.

Il peut y avoir chez la femme enceinte avec SA une aggravation de l'HTA et de la protéinurie, l'apparition d'un syndrome néphrotique, d'une pré-éclampsie, une détérioration accélérée du DFG et pour le fœtus un risque d'accouchement prématuré et un retard de croissance, semblant plus important chez les femmes SA-AR.

En amont de la grossesse, le conseil génétique pré-conceptionnel est recommandé.

Le traitement par IEC et/ou ARA2 doit être interrompu dès la connaissance de la grossesse au 1^{er} trimestre (ils sont formellement contre-indiqués aux 2^e et 3^e trimestre).

La grossesse doit être suivie dans une maternité dotée des ressources utiles pour la mère et le fœtus si la néphropathie maternelle est prononcée.

En cas d'HTA pré-existante à la grossesse, un traitement compatible avec celle-ci (labétalol, méthildopa ou nifédipine) sera débuté avant la conception.

Si les éléments de pronostic materno-fœtal sont particulièrement défavorables (DFG < 30 ml/min, protéinurie néphrotique, HTA pré-gravidique nécessitant une bithérapie ou davantage), il est avisé de recommander de différer le projet de grossesse après une greffe rénale.

En ce qui concerne l'allaitement, la reprise d'un inhibiteur du SRA n'est pas contre-indiqué (en particulier l'énalapril, cf. site du CRAT : www.lecrat.fr).

6 Syndrome d'Alport lié à l'X - léiomyomatose diffuse (SA-X-DL)

Il s'agit de l'association du SA-X et de la prolifération bénigne des cellules des muscles lisses du système gastro-intestinal, respiratoire et, chez la femme, du système génital.

Le SA-X-DL est dû à une délétion contiguë impliquant les gènes *COL4A5* et *COL4A6* situés au niveau du chromosome X. Le gène *COL4A6* est situé à côté du gène *COL4A5* sur le chromosome X et code pour la chaîne $\alpha 6$ qui participe à la formation du réseau de collagène IV ($\alpha 5\alpha 5\alpha 6$) qui n'est pas présent au niveau de la membrane basale glomérulaire, mais qui est présent dans la membrane basale des cellules musculaires lisses de certains tissus.

Chez les patients SA-X ayant une léiomyomatose, la mutation est particulière : il s'agit d'une délétion qui emporte non seulement tout ou partie du gène *COL4A5*, ce qui explique les manifestations du SA, mais aussi les deux premiers exons du gène *COL4A6* et la région intergénique. La transmission est dominante liée au chromosome X.

La léiomyomatose diffuse est aussi sévère chez les femmes que chez les hommes.

Au niveau gastro-intestinal, elle touche généralement l'œsophage. Il s'agit d'un épaississement circonférentiel des couches musculaires lisses de l'œsophage. Les principaux symptômes sont une dysphagie, des douleurs rétro-sternales et épigastriques, des vomissements post-prandiaux.

De rares patients atteints de léiomyomes péri-rectaux et périnéaux ont été décrits, avec constipation sévère.

L'imagerie (scanner, IRM) est indispensable dans la démarche diagnostique, permettant d'identifier et de localiser les lésions. Le diagnostic de certitude de la léiomyomatose nécessite la biopsie du tissu affecté. Chez les patients symptomatiques, le léiomyome œsophagien doit être enlevé chirurgicalement. La résection chirurgicale complète dépend de l'étendue et repose sur l'œsophagectomie ou l'œsophagogastrectomie. La morbi-mortalité étant élevée, la procédure se doit d'être effectuée dans des centres de référence.

Au niveau respiratoire, la léiomyomatose touche généralement la trachée et les bronches et peut entraîner une dyspnée, une toux chronique, un stridor, des infections pulmonaires à répétition.

Les femmes atteintes de SA-X-DL peuvent présenter une hypertrophie du clitoris et/ou des léiomyomes au niveau vulvaire et utérin.

Annexe 1. 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 Sarthou-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).

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Centres de référence :

- **MAREGE**
Responsables : Pr Aurélia Bertholet-Thomas (néphrologie pédiatrique) / Pr Sandrine Lemoine (néphrologie adulte)
Néphrologie pédiatrique - Hôpital Femme Mère Enfant 59, Boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex
Tel : 04 72 11 93 38 - Fax : 04 27 85 67 68
- **SORARE**
Responsable : Pr Stéphane Decramer
330, avenue de Grande-Bretagne - 31059 TOULOUSE Cedex 09
Tel : Enfants : 05 34 55 85 39 Tel : Adultes : 05 61 32 32 83
Fax : 05 34 55 86 00 Email : nephrohe.consult@chu-toulouse.fr
- **MARHEA**
Responsable : Dr Laurence Heidet
Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades
149, rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15
Tel : 01 44 49 43 82
Email : centre.marhea@nck.aphp.fr

Centres de compétence et autres :

- Coordonnées du centre le plus proche sur le serveur : www.orpha.net
- Filière de santé maladies rénales rares **ORKiD** : www.filiereorkid.com
- Filière Sensgène : www.sensgene.com
- Coordonnées des associations de professionnels :
APNP : Association des Personnels de Néphrologie Pédiatrique Site : <http://www.apnp-association.com/> Mail : mail.apnp@gmail.com
SNP : Société de Néphrologie Pédiatrique : www.sfndt.org
SFNDT : Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (<https://www.sfndt.org/>)

Maladies Rares Info Services : 0 810 63 19 20

Surdi info : www.surdi.info

Associations de patients

France REIN : www.francerein.org

AIRG-France : Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales rares Génétiques : www.airg-france.fr

Organisation Alport UK : www.alportuk.org

Association de patients implantés cochléaires Cisis : www.cisis.fr

[Livret syndrome d'Alport](#)

[Fiche d'information sur le SA](#)

Annexe 3. Calculateur hypertension artérielle de l'enfant.

Disponible sur le site internet suivant :

<https://maladiesrares-necker.aphp.fr/calculatrice-ta-pediatrique/>

Sexe : ☐ Fille ☐ Garçon

Âge :

Choisissez un âge ▾

 Taille :

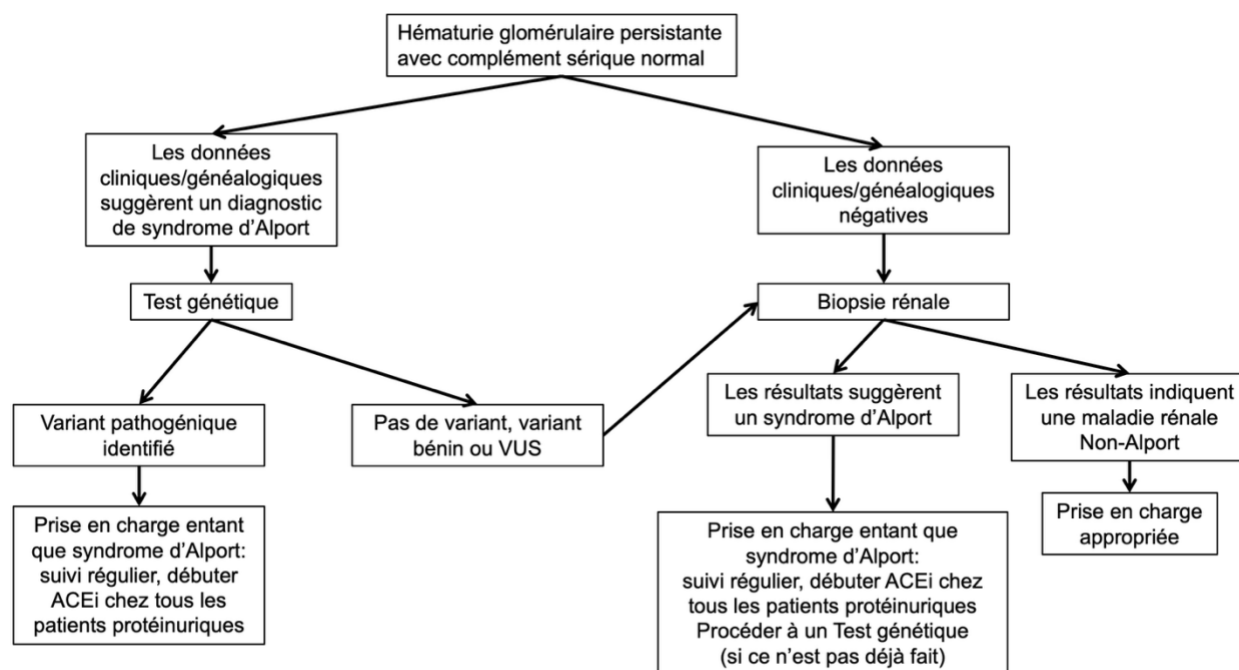
en cm

Tension artérielle systolique : Tension artérielle diastolique :

Calculer

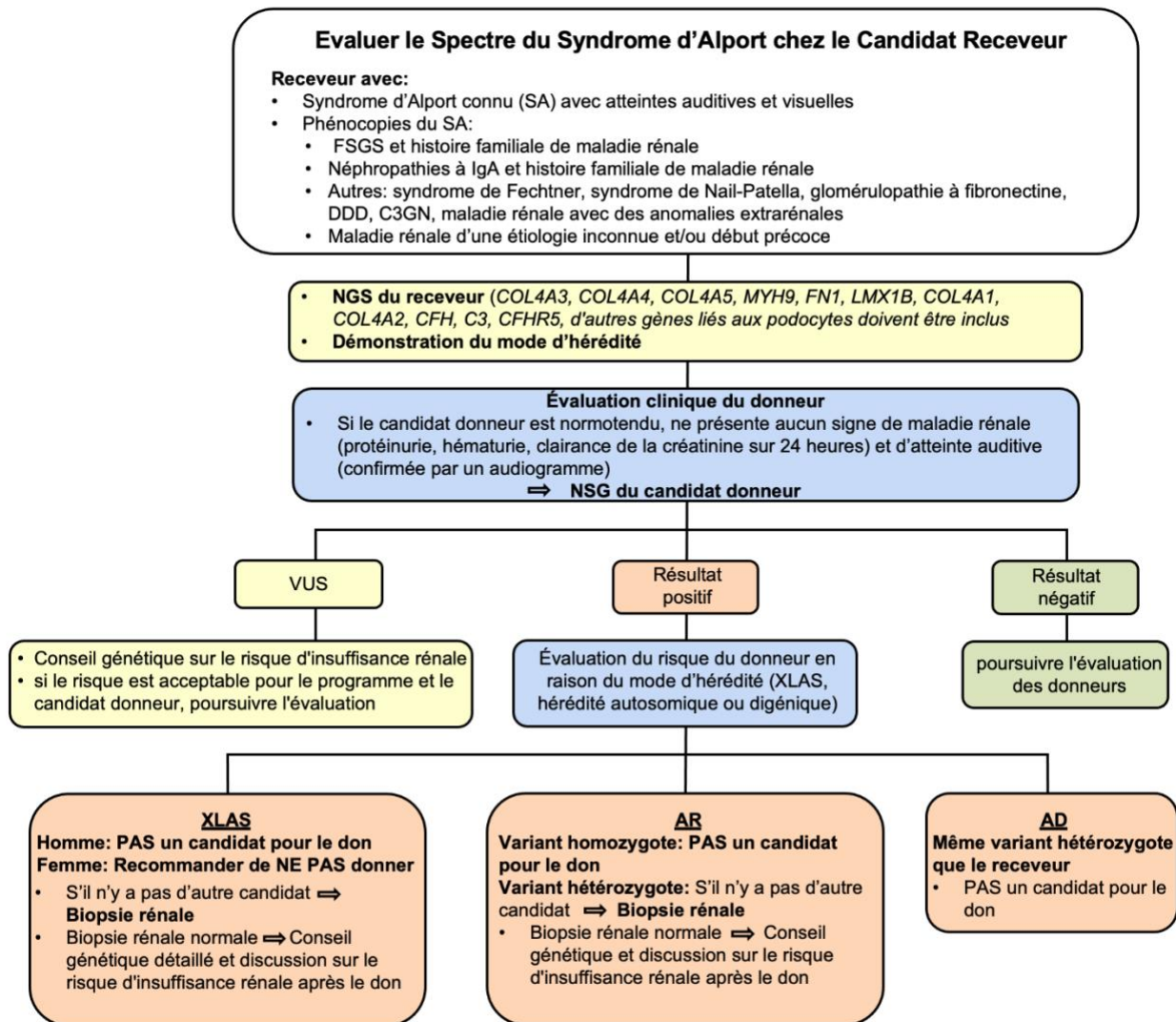
Réinitialiser les données

Annexe 4. Approche Diagnostique devant une hématurie d'origine glomérulaire



D'après Kashtan AJKD, 2021

Annexe 5. Approche du Dépistage Génétique des Candidats Donneurs Vivants Apparentés du Spectre du Syndrome d'Alport



Annexe 6. Principaux essais cliniques sur le syndrome d'Alport en cours ou finalisés

Acronyme	Titre	Sponsor	ClinicalTrials.gov ID	Lien vers site internet ClinicalTrials.gov	ClinicalTrials.gov Status
RaDiCo-EURBIO-Alport	RaDiCo-EURBIO-Alport-Syndrome d'Alport : Cohorte et base de donnée européenne et recherche de biomarqueurs pronostiques	RADICO	NCT05927467	Study Details Eurbio-Alport (RaDiCo Cohort) (RaDiCo Eurbio-Alport) ClinicalTrials.gov	Recruiting
RIVER-3	A Phase II, Multi-center, Open-Label Study to Assess Safety, Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of R3R01 in Alport Syndrome Patients with Uncontrolled Proteinuria on ACE/ARB Inhibition and in Patients with Primary Steroid-Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis	River 3 Renal Corp.	NCT05267262	Study Details Study to Evaluate R3R01 in Patients With Alport Syndrome and Patients With Focal Segmental Glomerulosclerosis ClinicalTrials.gov	Active, not recruiting
Alpestria-1 study	Vonafexor fixed dose-escalation safety and proof-of-concept study in patients with at risk of progression Alport syndrome-Phase 2	ENYO Pharma	NCT06425055	Study Details Vonafexor ALPort Syndrome Efficacy & Safety TRIAL-1 (ALPESTRIA-1) ClinicalTrials.gov	Active, not recruiting
GSN000500	Phase 2a, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the NOX1/4 Inhibitor Setanaxib in Patients with Alport Syndrome	Calliditas Therapeutics Suisse SA	NCT06274489	Study Details A Study to Evaluate Setanaxib in Patients With Alport Syndrome ClinicalTrials.gov	Active, not recruiting
CARDINAL	ÉTUDE DE PHASE 2/3 VISANT À ÉVALUER L'EFFICACITÉ ET L'INNOCUITÉ DU BARDOXOLONE MÉTHYL CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SYNDROME D'ALPORT	REATA	NCT03019185	Study Details A Phase 2/3 Trial of the Efficacy and Safety of Bardoxolone Methyl in Patients With Alport Syndrome - CARDINAL ClinicalTrials.gov	Completed
HERA	Study of SAR339375 in Patients With Alport Syndrome (HERA)	Sanofi	NCT02855268	Study Details Study of Lademirsen (SAR339375) in Patients With Alport Syndrome ClinicalTrials.gov	Terminated
EAGLE	An Extended Access Program for Bardoxolone Methyl in Patients With CKD (EAGLE) (EAGLE)	REATA	NCT03749447	Study Details An Extended Access Program for Bardoxolone Methyl in Patients With CKD (EAGLE) ClinicalTrials.gov	Terminated
ATHENA	ATHENA: Natural History of Disease Study in Alport Syndrome Patients	REATA	NCT02136862	Search for: alport. Other terms: athena Card Results ClinicalTrials.gov	Completed
None	A Study of ELX-02 in Patients With Alport Syndrome (Phase 2a)	ELOXX	NCT05448755	Study Details Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneously Administered ELX-02 in Patients With Alport Syndrome With Col4A5 and Col4A3/4 Nonsense Mutation ClinicalTrials.gov	Unknown
DOUBLE_PROTECT	Phase 3 Clinical Trial with Dapagliflozin in Chronic Kidney Disease in Adolescents and Young Adult Patients (DOUBLE_PROTECT)	University Hospital Goettingen	NCT05944016	Study Details Trials to Assess the Effect of Dapagliflozin on the Progression of Chronic Kidney Disease in Adolescents and Young Adult Patients with Alport Syndrome ClinicalTrials.gov	Recruiting
EPPIK	Sparsentan Treatment in Pediatrics With Proteinuric Glomerular Diseases (EPPIK) (AS and IgAN)	Travere	NCT05003986	Study Details Study to evaluate the safety, efficacy and tolerability of sparsentan oral suspension and tablets, and assess changes in proteinuria after once-daily dosing over 108 weeks ClinicalTrials.gov	Recruiting
AFFINITY	Atrasentan in Patients With Proteinuric Glomerular Diseases (AFFINITY)	Chinook/Novartis	NCT04573920	Study Details Study to evaluate the efficacy and safety of atrasentan in patients with proteinuric glomerular disease who are at risk of progressive loss of renal function ClinicalTrials.gov	Active, not recruiting

Terminé; pas de suite

Inclusions terminées; suivi en cours

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, Savige 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, Savige 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.

