

Le syndrome d'Alport

[La maladie](#)

[Le diagnostic](#)

[Les aspects génétiques](#)

[Le traitement, la prise en charge, la prévention](#)

[Vivre avec](#)

[En savoir plus](#)

Madame, Monsieur,

Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome d'Alport. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

● Qu'est-ce que le syndrome d'Alport ?

Le syndrome d'Alport est une maladie familiale (héréditaire) d'évolution progressive qui peut provoquer un mauvais fonctionnement des reins, une surdité et une atteinte de l'œil. Il est dû à l'anomalie d'une structure nécessaire au soutien des cellules : la membrane basale. Dans le syndrome d'Alport, un constituant essentiel de cette membrane basale est affecté : le collagène de type IV.

Ce syndrome a été décrit en 1927 par le Dr Cecil A. Alport chez trois générations d'une famille britannique, d'où son nom.

Dans moins de 5 cas sur 100, le syndrome est associé à des tumeurs bénignes, faites de cellules musculaires lisses (les muscles lisses sont présents dans des organes qui se contractent involontairement, comme par exemple le tube digestif) et qui peuvent apparaître à certains endroits du corps (on parle de léiomyomatose).

● Combien de personnes sont atteintes du syndrome ?

La prévalence (nombre de cas dans une population donnée à un moment précis) n'est pas vraiment connue. Une seule étude rapporte une prévalence d'environ 1 cas pour 5 000.

● Qui peut en être atteint ? Est-il présent partout en France et dans le monde ?

Cette maladie touche les garçons et les filles de façon variable selon le mode de transmission de la maladie (voir « *Les aspects génétiques* »).

Dans 4 cas sur 5, la transmission se fait par le chromosome X, l'un des deux chromosomes sexuels (forme liée à l'X). Dans ce cas, les garçons sont majoritairement touchés et surtout plus gravement que les filles. Seules quelques filles développent une forme sévère de la maladie.

Dans 1 cas sur 5, la transmission se fait par un autre chromosome et affecte alors aussi bien les filles que les garçons (forme autosomique récessive ou dominante).

Le syndrome d'Alport touche toutes les populations du monde.

● A quoi est-il dû ?

Le syndrome d'Alport est dû à une altération (mutation) des gènes *COL4A3*, *COL4A4*, ou *COL4A5*. *COL4A3* et *COL4A4* sont localisés, l'un à côté de l'autre, sur le chromosome 2, et *COL4A5* sur le chromosome X. Ces gènes contiennent les « codes » qui donnent les instructions pour fabriquer trois constituants (protéines) du collagène IV, les chaînes α_3 , α_4 et α_5 . Le collagène IV rentre dans la composition des membranes basales présentes sous des tissus de « revêtement » qui recouvrent la surface intérieure de différents organes (tissu épithélial). Les membranes basales servent à réguler des échanges de substances et jouent le rôle de charpente des tissus.

Trois chaînes α de collagène IV, s'enroulent ensemble pour former des « triple hélices » organisées en réseau. Six chaînes α de collagène IV ont été identifiées (α_1 à α_6) et leur combinaison est différente selon le tissu où est localisée la membrane basale. Les trois chaînes α_3 , α_4 et α_5 s'associent en triple hélice principalement dans le collagène IV présent dans le rein, l'oreille interne et l'œil.

La majorité des mutations des gènes *COL4A3*, *COL4A4* ou *COL4A5* affectent la production des protéines, soit en arrêtant totalement la production de l'une des chaînes, soit en produisant des protéines anormales : l'assemblage et l'enroulement des trois chaînes α_3 , α_4 et α_5 sont affectés, avec pour résultat, soit l'impossibilité de former un réseau de collagène IV, soit d'en former un anormal.

De nombreuses mutations ont été décrites, et on peut considérer qu'il existe presque une mutation différente par famille atteinte du syndrome d'Alport.

La forme du syndrome d'Alport qui est associée à une léiomyomatose est due à une altération du chromosome X qui affecte à la fois le gène *COL4A5* et le gène voisin *COL4A6*. *COL4A6* contient les instructions pour fabriquer la chaîne α_6 de collagène IV présente dans la membrane basale des muscles lisses.

● Est-il contagieux ?

Non, le syndrome d'Alport n'est pas contagieux.

● Quelles en sont les manifestations ?

La principale manifestation de la maladie est l'atteinte des reins (atteinte rénale). Les autres manifestations sont l'atteinte de l'oreille interne (atteinte auditive) et, dans une moindre mesure, des yeux (atteinte oculaire). La sévérité des manifestations varie selon le mode de transmission de la maladie (forme liée à l'X, autosomique récessive ou autosomique dominante, voir « *Les aspects génétiques* »). De manière générale, il faut retenir que les atteintes sont progressives, c'est-à-dire qu'elles s'aggravent au cours du temps.

Atteinte rénale

Cette atteinte se manifeste par :

- une hématurie

C'est souvent la première manifestation : du sang est présent dans les urines mais il ne se

voit pas à l'œil nu, seules des analyses d'urine révèlent sa présence : on parle d'hématurie microscopique. Parfois, l'hématurie est visible à l'œil nu, de façon transitoire, l'urine se colorant en rouge : on parle d'hématurie macroscopique. Cela peut se produire de manière spontanée, après un effort physique important, ou encore après un épisode infectieux, mais ne dure jamais.

- une protéinurie

La présence de protéines dans les urines (plus précisément la présence d'albumine dans les urines, l'albuminurie) est un signe de progression de la maladie : la protéinurie est généralement faible lorsque l'atteinte rénale apparaît et elle augmente quand la maladie progresse.

- une insuffisance rénale chronique

En progressant, la maladie conduit à ce que le rein n'exerce plus complètement sa fonction de filtre (insuffisance rénale chronique). Les conséquences sont nombreuses : fatigue physique (asthénie), diminution de la quantité d'hémoglobine dans le sang (anémie), perte de l'appétit (anorexie), lésions des os (ostéodystrophie), possibilité de développer des crises de goutte (douleurs vives dans les articulations, souvent des pieds, des chevilles ou des genoux, dues à une accumulation d'urée dans le sang), capacités à uriner et à défendre l'organisme contre les infections qui peuvent diminuer. L'insuffisance rénale chronique évolue avec le temps vers l'insuffisance rénale terminale qui nécessite une prise en charge particulière (*voir le chapitre « Le traitement, la prise en charge, la prévention »*).

- des œdèmes

Une prise de poids survient et les membres inférieurs, notamment les chevilles et les pieds, sont gonflés (œdèmes). Ces œdèmes sont la conséquence de la rétention d'eau et de sodium et/ou de la perte d'albumine dans les urines qui accompagne l'insuffisance rénale.

- une hypertension artérielle

Les personnes ont une augmentation de la pression du sang dans les vaisseaux (hypertension artérielle). Cette augmentation est le plus souvent modérée. Toutefois, elle nécessite d'être surveillée correctement car elle peut entraîner des complications au niveau du cœur, du cerveau, de l'œil et du rein.

Chez les garçons atteints de la forme liée à l'X, l'atteinte rénale est généralement découverte vers l'âge de 10 ans. Dans les formes autosomiques, elle touche les filles comme les garçons. Elle est généralement plus sévère dans la forme autosomique récessive et moins sévère dans la forme autosomique dominante.

Atteinte auditive

Tous les niveaux de baisse de l'audition (surdité) sont rencontrés, mais le plus souvent l'atteinte demeure légère à modérée. Elle touche les deux oreilles (surdité bilatérale), souvent de façon symétrique. Les personnes malades n'entendent pas ou peu les sons aigus (fréquences élevées). Chez l'adulte, la surdité se manifeste par des difficultés à comprendre ce que disent les autres, en particulier dans les endroits bruyants, et par une tendance à l'isolement. L'enfant peut également présenter des signes de fatigabilité, d'inattention et des troubles de la compréhension.

Il se peut que les personnes ressentent comme des bourdonnements ou des sifflements à l'intérieur des oreilles (acouphènes).

La surdité n'est jamais présente à la naissance mais survient de façon progressive. Certaines

familles n'en sont pas affectées. La surdité peut apparaître avant ou après l'insuffisance rénale. Les garçons atteints du syndrome d'Alport lié à l'X présentent souvent une surdité avant l'âge de 10 ans (dans un cas sur deux). Quatre hommes sur 5 atteints de cette forme et 2 personnes sur 3 atteints de la forme autosomique récessive ont des problèmes auditifs avant 40 ans. Elle n'apparaît pas toujours chez les personnes atteintes de la forme autosomique dominante et, lorsque c'est le cas, cela arrive tardivement.

Atteinte oculaire

Les anomalies de l'œil sont très discrètes et n'ont, le plus souvent, aucune conséquence sur la vision.

- Lenticône antérieur

Elle correspond à un bombement de la face antérieure du cristallin. En dehors du syndrome d'Alport, le lenticône antérieur est une anomalie très rare (la seule autre forme connue est le lenticône antérieur dû à un traumatisme). Il affecte la capacité à voir nettement les objets éloignés (myopie) ou dans certaines directions (astigmatisme). Le lenticône antérieur est l'anomalie de l'œil la plus fréquente dans le syndrome d'Alport. On le trouve chez environ un homme sur 10 atteint de la forme liée à l'X et une personne sur 3 atteinte de la forme autosomique récessive. Le lenticône antérieur n'a pas été observé chez les personnes atteintes de la forme autosomique dominante.

- Cataracte

Une cataracte est une opacité partielle ou totale de la lentille de l'œil (cristallin) qui permet la formation des images sur la rétine. Cette manifestation est moins fréquente que le lenticône antérieur. Elle entraîne une diminution de la vue, une difficulté à distinguer les couleurs, et une gêne face à la lumière.

- Taches rétinienne

De petits points blancs jaunâtres peuvent apparaître sur la rétine qui est la surface sur laquelle se forment les images au fond de l'œil avant d'être transmises au cerveau : ce sont des taches rétinienne (flecks). Cette atteinte n'altère pas la vision.

- Erosions cornéennes

Dans certains cas très rares, la cornée (qui recouvre la partie antérieure de l'œil) peut être abîmée (érosion) ce qui provoque des douleurs aiguës de l'œil, une crainte extrême de la lumière (photophobie), et un écoulement involontaire de larmes (larmolement).

Manifestations chez les femmes atteintes de la forme liée à l'X

Il existe une différence de manifestations assez nette entre les filles et les garçons atteints du syndrome d'Alport lié à l'X. La plupart des filles sont moins sévèrement touchées que les garçons et pourtant, il existe plusieurs cas de filles qui présentent une forme sévère de la maladie.

Pour ces femmes, l'atteinte rénale est généralement plus tardive que chez le garçon. Elle peut être détectée au moment d'une grossesse.

Une femme sur dix a des problèmes auditifs avant 40 ans. L'atteinte auditive est souvent si faible que sa détection ne se fait que lors d'un audiogramme. Le lenticône antérieur est observé chez 4 % de ces femmes.

Manifestations du syndrome d'Alport associé à une léiomyomatose

De très rares personnes atteintes du syndrome d'Alport lié à l'X ont une léiomyomatose associée. Les manifestations sont les mêmes que dans la forme liée à l'X classique (avec la même distinction entre les filles et les garçons). A cela s'ajoute l'apparition de masses (des tumeurs bénignes appelées léiomyomes) au niveau de la couche musculaire de l'œsophage (conduit qui relie la bouche à l'estomac) ou de la trachée (conduit qui permet le passage de l'air lors de la respiration). Les troubles que la présence de ces tumeurs entraîne apparaissent à un âge variable et se manifestent par une gêne ou une difficulté à avaler (dysphagie) les aliments solides, puis les liquides, ainsi que des douleurs et des vomissements (régurgitations). Si la léiomyomatose atteint la trachée, une toux ou une gêne à la respiration peuvent apparaître. La léiomyomatose est aussi sévère chez les filles que chez les garçons.

● Comment expliquer les manifestations ?

Atteinte rénale

Le collagène IV composé des chaînes $\alpha 3$, $\alpha 4$ et $\alpha 5$ est essentiellement présent dans la membrane basale des glomérules rénaux. Son altération dans le syndrome d'Alport affecte donc le fonctionnement des glomérules rénaux, et plus globalement le fonctionnement des reins.

Un rein est composé d'unités fonctionnelles, les néphrons, présents par millions, qui filtrent le sang pour fabriquer l'urine (*figure 1*). Le néphron est constitué d'un glomérule, qui filtre l'urine, et d'un tube qui transporte l'urine vers l'extérieur (tube urinifère). A l'intérieur d'un glomérule, de très fins vaisseaux sanguins (capillaires) sont en contact avec une barrière, la membrane basale des glomérules rénaux, qui filtre le sang en laissant passer l'eau et des molécules (par exemple des protéines et de minéraux) de manière sélective pour constituer l'urine dite primitive. Celle-ci au fur et à mesure de son trajet dans le tube urinifère, va être transformée en urine dite définitive.

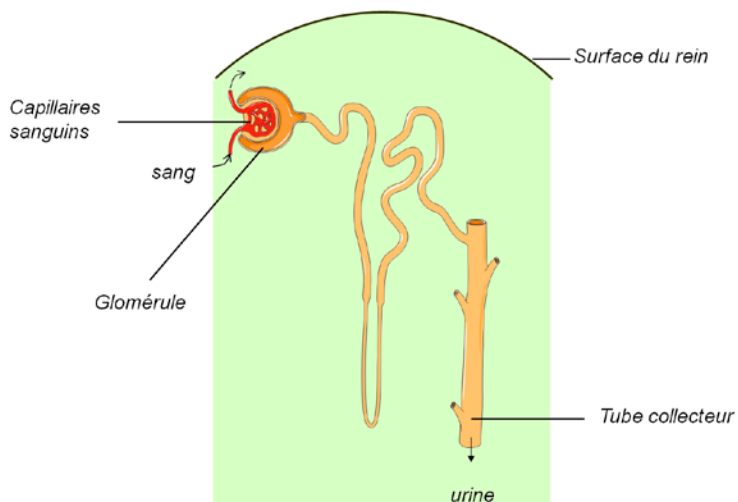


Figure 1 : Schéma de l'unité fonctionnelle du rein, le néphron.

Le sang arrive aux reins par des capillaires très fins dans le glomérule rénal. Par des mécanismes physiques (pression) et biologiques (sélection des molécules qui peuvent passer), le sang est filtré à travers une barrière, la membrane basale du glomérule. Le liquide et les produits qui passent cette barrière constituent une urine (dite primitive) qui sera encore transformée durant tout le trajet dans le néphron. Illustration réalisée grâce à Servier Medical Art.

Si on observe la membrane basale de glomérule rénaux en microscopie électronique (méthode de haute résolution qui permet de visualiser des éléments très petits contenus dans une cellule), on s'aperçoit qu'elle a un aspect différent de la normale : elle est parfois plus épaisse (voir *figure 2*) ou plus mince qu'une membrane basale glomérulaire normale. Ceci affecte la filtration du sang par les reins. Des cellules du sang peuvent passer dans les urines (hématurie), ou bien encore des protéines comme l'albumine (protéinurie ou albuminurie).

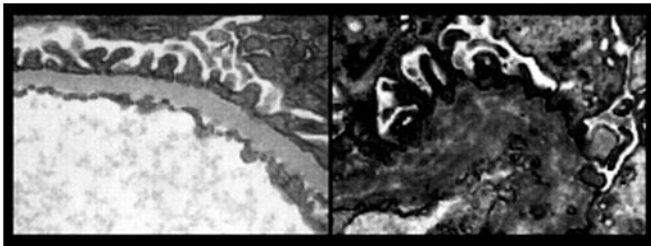
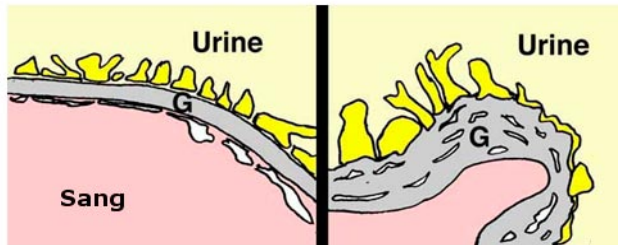


Figure 2 : Image vue d'un microscope électronique (agrandie 100 000 fois) (en haut) et sa représentation schématique (en bas)
Un glomérule sain est présenté à gauche et un autre, d'une personne atteinte du syndrome d'Alport, à droite.



G : membrane basale du glomérule. On observe un épaississement de la membrane basale.

Source : Royal Infirmary of Edinburgh Renal Unit - <http://renux.dmed.ed.ac.uk/EdREN/EdRenINFObits/AlportLong.html>

Le caractère progressif de la maladie pourrait être dû à la multiplication de cicatrices sur les membranes basales des glomérules, conduisant à terme à une insuffisance rénale terminale.

Atteinte auditive

En plus de la membrane basale des glomérules rénaux, le collagène IV formé des chaînes $\alpha 3$, $\alpha 4$ et $\alpha 5$ se trouve dans la membrane basilaire de la cochlée, organe de l'audition qui est localisé dans l'oreille interne (voir figure 3). L'altération de la structure du collagène IV entraîne un durcissement progressif (ou sclérose) de la membrane basilaire et la cochlée ne peut plus jouer son rôle essentiel dans l'audition.

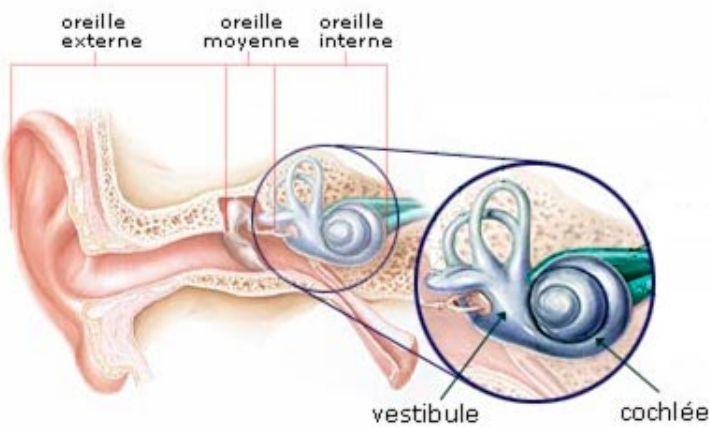


Figure 3 : Schéma d'une oreille.
Une oreille est divisée en trois parties, l'oreille externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne. L'oreille interne contient la cochlée, l'organe de l'audition (permettant de capter et transmettre les sons), et le vestibule, organe impliqué dans l'équilibre.

Source : Passeportsanté.net - Maladie de Ménière
http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=maladie_meniere_pm

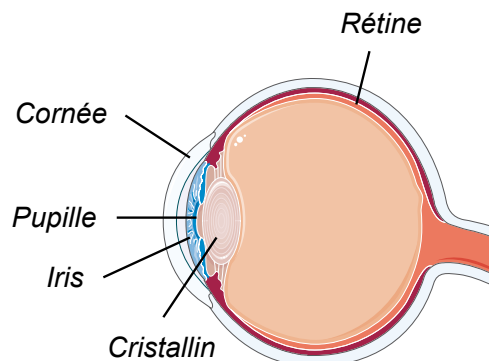


Figure 4 : Schéma anatomique de l'œil
Illustration réalisée grâce à Servier Medical Art

Atteinte oculaire

Les chaînes $\alpha 3$, $\alpha 4$ et $\alpha 5$ sont également normalement présentes dans les membranes basales du cristallin (lentille de l'œil qui sert à voir de façon nette), de la cornée (membrane transparente située à l'avant de l'œil) et de la rétine (surface du fond de l'œil qui reçoit les images et les transmet au cerveau sous forme de signaux électriques) (voir figure 4). Le syndrome d'Alport peut donc affecter le cristallin, la cornée ou la rétine.

● Quelle est son évolution ?

Comme il a déjà été dit, le caractère progressif du syndrome d'Alport est un élément très important de la maladie et la vitesse de progression est très variable d'une famille à l'autre. 80 % des hommes atteints de la forme liée à l'X atteignent le stade de l'insuffisance rénale terminale avant l'âge de 40 ans. Cela concerne également 15 % des femmes atteintes de cette forme.

En cas de forme récessive autosomique (*voir le chapitre « Les aspects génétiques »*), l'évolution est aussi sévère chez les garçons que chez les filles. L'insuffisance rénale terminale survient généralement tôt, parfois avant l'âge de 15 ans. Cependant, elle peut aussi survenir tardivement, jusqu'à 30-35 ans.

Les données manquent pour la forme autosomique dominante, toutefois il semble que l'évolution soit plus lente et que l'insuffisance rénale n'apparaisse souvent qu'à l'âge adulte.

Le diagnostic

● Comment fait-on le diagnostic du syndrome d'Alport ?

Les médecins évoquent le diagnostic de syndrome d'Alport face aux manifestations d'une affection rénale au niveau du glomérule (néphropathie glomérulaire), c'est à dire une hématurie, une protéinurie et toutes les conséquences sur l'organisme d'une insuffisance rénale (*voir le chapitre « Quelles en sont les manifestations ? »*). Le diagnostic sera facilité si des atteintes oculaire et auditive y sont associées (mais cela n'est pas toujours le cas, notamment au début de la maladie), surtout s'il existe d'autres personnes atteintes dans la famille. En cas de suspicion de syndrome d'Alport, une biopsie cutanée sera effectuée, et en fonction de son résultat, une biopsie rénale.

Biopsie cutanée

Un échantillon de peau est prélevé et analysé par une technique appelée immunohistochimie : l'échantillon est « coloré » avec une substance (un anticorps) qui permet de rendre visible spécifiquement les chaînes $\alpha 5$ du collagène, présentes dans la membrane basale de la peau. La production de la chaîne $\alpha 5$ est dépendante du gène *COL4A5*, localisé sur le chromosome sexuel X. Cette technique permet donc, en théorie, de poser le diagnostic d'un syndrome d'Alport lié à l'X (*voir le chapitre « Les aspects génétiques »*) : si la membrane basale n'est pas colorée par cette technique, cela veut dire que le patient est atteint de la forme liée à l'X. Mais si la coloration est normale, cela ne permet pas pour autant d'exclure le diagnostic de la forme liée à l'X : il existe en effet des cas où la membrane basale est colorée normalement alors que le patient est bien atteint de la forme liée à l'X.

Les personnes atteintes par une forme autosomique récessive ou dominante, présenteront une coloration normale de la membrane basale à la biopsie cutanée.

La biopsie cutanée est simple à réaliser, sans aucun danger et ne laisse qu'une infime cicatrice. Elle se fait sous anesthésie locale. La plupart du temps elle se fait à l'aide d'un patch, petit cylindre creux de 4 à 5 mm qui traverse la peau pour extraire une petite quantité de l'épaisseur cutanée.

Biopsie rénale

La biopsie rénale est pratiquée seulement si le diagnostic n'a pas pu être établi de façon claire avec la biopsie cutanée ou si l'on veut préciser la sévérité de l'atteinte du rein. La

biopsie rénale se fait en prélevant, à l'aide d'une aiguille (ponction), un ou plusieurs petits fragments du rein. Avant de l'effectuer, on réalise une prise de sang pour évaluer la faculté du sang à « se solidifier » (coagulation). Le malade est installé à plat ventre sur un plan dur et la ponction se fait sous anesthésie locale. Les fragments recueillis peuvent être examinés par :

- microscopie optique. Au début de la maladie, le rein apparaît normal, mais quand la maladie est à un stade avancé, les lésions sont visibles.
- microscopie électronique quand cela est possible. C'est la seule méthode qui permette de voir la structure des membranes basales des glomérules rénaux. Si une personne est atteinte du syndrome d'Alport, des altérations de la membrane basale glomérulaire sont observées : il s'agit d'épaississements irréguliers et/ou d'amincissements des membranes basales glomérulaires (voir *figure 2*).
- immunohistochimie. Le même examen que celui effectué sur une biopsie de peau est réalisé pour étudier les chaînes α de collagène IV.

Après la ponction, il est nécessaire de rester au lit. Les urines sont recueillies pendant les heures qui suivent et la tension artérielle est surveillée. Pendant quelques jours, il est conseillé d'éviter toute activité physique intense et les longs voyages. L'aspirine est déconseillée avant ou après toute biopsie car elle entraîne un risque de saignement.

Test génétique

Si le diagnostic est suspecté et qu'aucune des biopsies n'a permis de conclure de manière certaine, un test génétique peut être demandé. De même, si le diagnostic est certain mais que le mode de transmission n'est pas connu, il peut être nécessaire de recourir à ce test génétique. Mais la plupart du temps, le mode de transmission est connu grâce à une enquête familiale et/ou grâce à l'étude des biopsies cutanées et rénales en immunohistochimie d'autres membres de la famille. Parfois le test génétique est fait pour répondre à une demande de conseil génétique dans une famille.

Le test génétique se réalise de deux façons dans des laboratoires très spécialisés : par une recherche directe ou indirecte de la mutation. La recherche indirecte consiste en une étude à l'intérieur de la famille, de la manière dont se transmet le chromosome muté. La recherche directe quant à elle, correspond à une recherche précise du gène muté chez un individu. Cette recherche est chère, longue, particulièrement difficile et parfois infructueuse. Les études indirectes sont beaucoup plus faciles à réaliser mais il est nécessaire de connaître déjà le mode de transmission de la maladie et de posséder l'ADN d'au moins deux membres atteints de la famille. Il arrive que, dans certaines familles, cette méthode ne donne aucune information sur la présence de la mutation génétique.

● Quels sont les autres examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Une fois le diagnostic établi, il est important d'évaluer précisément le niveau d'atteinte des reins, de l'ouïe et, dans une moindre mesure, de la vue, que le malade soit à un stade précoce ou avancé de la maladie. Cette évaluation permettra une prise en charge adaptée à chaque cas.

Atteinte rénale

Une analyse d'urine permettra de mettre en évidence une hématurie et/ou une protéinurie. L'hématurie est recherchée dans un échantillon de la première urine du matin, tandis que la protéinurie se réalise généralement en recueillant les urines pendant 24 heures (elle peut

aussi être mesurée sur un échantillon).

Les examens les plus importants visent à déterminer la capacité du rein à fonctionner. Cela se fait par le dosage de la créatinine dans le sang (créatininémie) et par le calcul de l'élimination (clairance) de créatinine. La créatinine est produite par les muscles et éliminée par les reins dans les urines. Le taux de créatinine dans le sang augmente quand il y a insuffisance rénale. La capacité du rein à fonctionner peut aussi se faire par le dosage de l'urée dans le sang (urémie). L'urémie augmente quand les reins ne fonctionnent pas.

Atteinte auditive

L'atteinte auditive peut être décelée à l'aide de tests d'audition pratiqués chez un oto-rhino-laryngologiste (ORL).

- Audiométrie tonale

Cet examen se déroule en cabine insonorisée. Le malade met un casque pour entendre des sons de fréquence (sons aigus ou graves) et d'intensité (faible ou forte) définies. Ceci permet au médecin d'établir un audiogramme qui montre de quel type de surdité et à quel degré la personne est atteinte.

- La mesure des potentiels évoqués auditifs (PEA)

Cette mesure permet de suivre l'activité électrique du cerveau en réponse à un signal sonore. Pour cet examen, la personne porte des écouteurs. Des sons brefs sont émis et on enregistre la réaction du cerveau grâce à des électrodes placées sur le cuir chevelu (au sommet du crâne et sur les lobes des oreilles).

- Audiométrie vocale

Le médecin va chuchoter ou, au contraire, parler très fort. La capacité du patient à comprendre les mots prononcés par le médecin est ainsi examinée.

Atteinte oculaire

L'ophtalmologue réalise un examen qui comprend différents tests. Le cristallin est observé avec une lampe à fente qui est une sorte de microscope qui émet une source lumineuse qui bouge. Cet examen indolore permet de diagnostiquer un lenticône antérieur. Il se pratique après avoir dilaté la pupille à l'aide d'un collyre (gouttes). Un fond d'œil, un examen qui permet d'observer l'intérieur du globe oculaire directement, sera fait pour détecter d'éventuelles taches rétinienne.

Suspicion de léiomyomes

Des examens radiologiques et endoscopiques (réalisés à l'aide d'un tube passé à travers la bouche) permettent le diagnostic des tumeurs bénignes parfois associées au syndrome d'Alport, les léiomyomes.

● Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Le syndrome d'Alport peut être confondu avec l'hématurie familiale bénigne, une maladie due aussi à une altération de la membrane basale des glomérules. Dans ces deux maladies, les personnes atteintes ont du sang dans les urines (hématurie). L'aspect de membranes basales minces retrouvé en microscopie électronique dans les cas d'hématurie familiale bénigne peut également être observé chez les personnes atteintes du syndrome d'Alport, en particulier chez les enfants. Cette maladie se transmet selon un mode autosomique dominant et est liée à la mutation d'un des deux gènes *COL4A3* ou *COL4A4*. Elle est donc, de ce

point de vue, très similaire à la forme autosomique dominante du syndrome d'Alport. Mais elle n'évolue jamais vers une protéinurie ou vers une insuffisance rénale comme dans le cas du syndrome d'Alport. L'histoire familiale, si elle est bien renseignée, est un bon indicateur pour faire la différence : une hématurie qui ne progresse pas jusqu'à un âge avancé chez plusieurs membres de la famille fera penser à une hématurie familiale bénigne.

Autrefois, lorsqu'une maladie entraînait des anomalies de la coagulation du sang (baisse du nombre de plaquettes et augmentation de leur taille), une atteinte rénale qui évoluait vers l'insuffisance rénale terminale et une baisse de l'audition, on parlait de syndrome d'Alport. En réalité, cette maladie correspond au syndrome de Fechtner (ou encore d'Epstein, de Sebastian, ou anomalie de May-Hegglin) et n'est pas liée au collagène de type IV. Le gène responsable qui a été identifié s'appelle *MYH9*. Le test génétique permet donc, en théorie, de faire le diagnostic, mais ce n'est pas toujours le cas. Les lésions rénales visibles à la biopsie sont souvent différentes de celles du syndrome d'Alport.

● **Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?**

En théorie, le test diagnostique génétique permet de dépister la maladie chez les personnes à risque (parents proches de la personne atteinte). Il est toutefois assez compliqué à mettre en œuvre et ne donne pas toujours une réponse concluante. En tout état de cause, ce diagnostic prédictif ou pré-symptomatique ne doit se faire qu'en respectant un certain nombre de principes. Le candidat au test doit donner un consentement éclairé, c'est-à-dire donner son accord après avoir reçu toutes les informations nécessaires sur le déroulement du test, ses conséquences et les alternatives possibles. Les résultats doivent être confidentiels et n'être rendus qu'à l'intéressé. Le candidat au test doit attendre un certain temps avant d'avoir le résultat du test et peut à chaque étape renoncer à avoir ce résultat. Toutes ces précautions sont prises afin que le candidat ait le temps de réfléchir et de mesurer toutes les conséquences de cet examen puisqu'aucun traitement préventif n'est disponible à ce jour pour éviter l'apparition de la maladie.

Chez les mineurs, le dépistage génétique ne sera proposé que si l'enfant peut en retirer un bénéfice (meilleur suivi permettant un meilleur traitement).

Une enquête familiale poussée peut déjà renseigner sur le mode de transmission du syndrome et donc aider à estimer les risques pour les frères et sœurs d'une personne malade. Si un risque existe, il est facile de rechercher une hématurie chez la personne à risque.

Les aspects génétiques

● **Quels sont les risques de transmission aux enfants ?**

La transmission du syndrome d'Alport se fait dans 4 cas sur 5 selon le mode dominant lié au chromosome X. La transmission est autosomique récessive dans 1 cas sur 5 et autosomique dominante dans de rares cas.

Dans environ 1 cas sur 10, la mutation apparaît très tôt au cours du développement de l'embryon sans être issue d'une transmission familiale. On parle alors de mutation « *de novo* ». Ces personnes peuvent transmettre à leur tour le gène muté à leur enfant selon les modes décrits ci-dessous.

Transmission dominante liée à l'X

Les chromosomes X et Y déterminent le sexe d'un individu (chromosomes sexuels). Les femmes possèdent deux chromosomes X (XX) et les hommes un chromosome X hérité de leur mère et un chromosome Y hérité de leur père (XY). Lorsque la maladie est dite dominante liée au chromosome X, cela signifie qu'elle touche les garçons et les filles mais la sévérité de la maladie est souvent moindre pour les filles.

Une femme atteinte de la forme dominante liée à l'X du syndrome a 50 % de risque, à chaque grossesse, de transmettre la maladie à son fils ou à sa fille (figure 5).

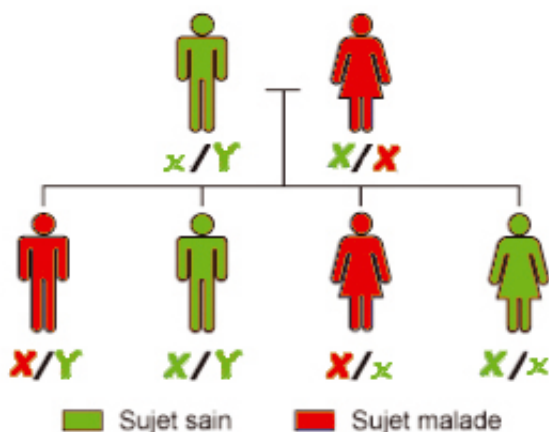


Figure 5 : Illustration de la transmission dominante liée à l'X : cas d'une mère malade et d'un père sain
Chacun des enfants d'une femme malade, garçon ou fille, a un risque de 1 sur 2 de recevoir le chromosome X muté de sa mère. Les garçons ont un risque de 1 sur 2 d'être atteints puisque la maladie est dominante et les filles ont un risque de 1 sur 2 d'être malade. Le père en donnant soit X, soit Y, déterminera le sexe de l'enfant.
Source : Orphaschool. Transmission des maladies génétiques (<http://www.orpha.net/orphaschool/elearn1.htm>)

Un homme malade transmettra obligatoirement son gène X altéré à sa fille (figure 6), celle-ci sera donc malade. En revanche, ses fils seront sains car ils recevront le chromosome Y de leur père.

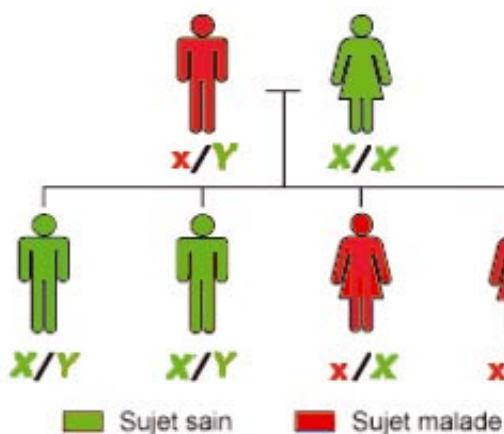


Figure 6 : Illustration de la transmission dominante liée à l'X : cas d'un père malade et d'une mère saine
Toutes les filles d'un homme malade reçoivent de leur père le chromosome X qui porte le gène muté. Etant hétérozygotes elles seront conductrices de la maladie et pourront transmettre la maladie à leurs enfants. Aucun des fils d'un homme malade n'est atteint car ils reçoivent de leur père le chromosome Y qui n'est pas impliqué dans la maladie. Ces garçons n'auront donc aucun risque de transmettre la maladie à leur descendance.
Source : Orphaschool. Transmission des maladies génétiques (<http://www.orpha.net/orphaschool/elearn1.htm>)

Transmission de type autosomique récessif

Le syndrome d'Alport peut se transmettre sur un mode autosomique récessif. Le terme « autosomique » signifie que le gène en cause dans la maladie (ici *COL4A3* ou *COL4A4*) n'est pas situé sur les chromosomes sexuels, X et Y. La transmission « récessive » signifie que les parents ne sont pas malades, mais qu'ils sont tous les deux porteurs d'un exemplaire du gène défectueux (figure 7). Seuls les enfants ayant reçu le gène défectueux (muté), à la fois de leur père et de leur mère, sont atteints. Dans ce cas, la probabilité d'avoir un enfant atteint du syndrome d'Alport est de 1 sur 4 à chaque grossesse.

Transmission de type autosomique dominant

Lorsque la maladie est dite autosomique dominante, cela signifie qu'elle peut se transmettre de génération en génération. Une personne atteinte a un risque sur deux de transmettre la maladie à ses enfants à chaque grossesse et quel que soit leur sexe (figure 8). Un seul

exemplaire du gène muté transmis soit par la mère soit par le père, entraîne l'apparition de la maladie.

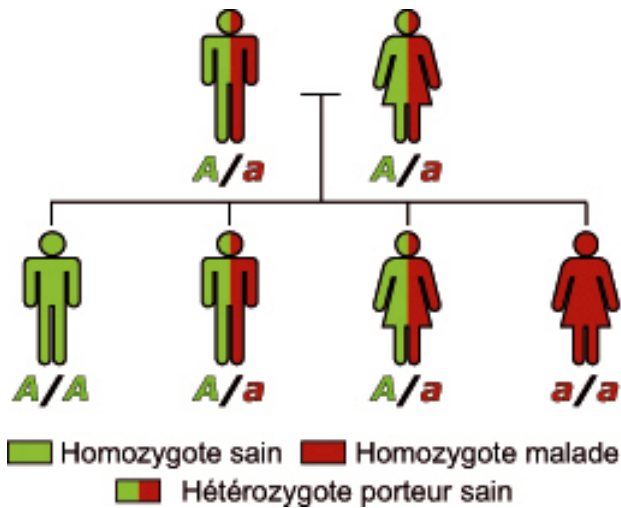


Figure 7 : Illustration de la transmission autosomique récessive.

Les deux parents portent le gène muté (« a »), mais ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes). L'enfant a/a a hérité de chacun des gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de du syndrome d'Alport (on dit qu'il est homozygote). Les enfants A/a ne sont pas malades mais sont porteurs du gène muté et risquent de le transmettre à leur descendance. Ils sont « hétérozygotes porteurs sains ».

Source : Orphaschool. Transmission des maladies génétiques (<http://www.orpha.net/orphaschool/learn1.htm>)

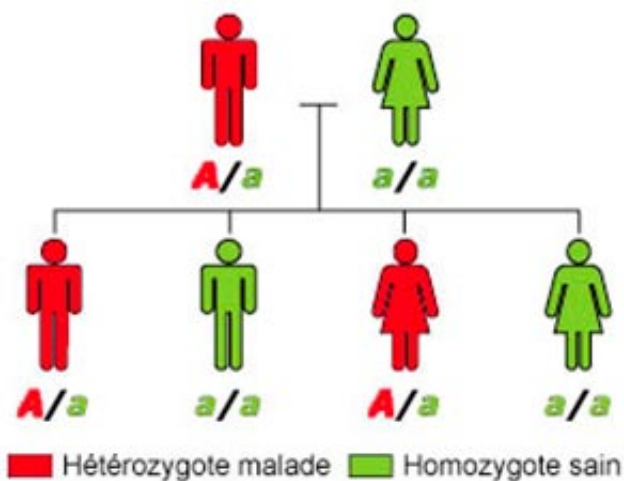


Figure 8 : Illustration de la transmission autosomique dominante

Un des parents possède une copie mutée du gène (A) et est atteint de la maladie, tout comme son enfant A/a. A chaque grossesse, le risque qu'un enfant d'une personne A/a soit malade est de 50%. Les enfants a/a ne sont pas malades et ne peuvent pas transmettre la maladie (ils portent deux copies normales du gène a/a).

Source : Orphaschool. Transmission des maladies génétiques (<http://www.orpha.net/orphaschool/learn1.htm>)

Dans tous les cas, il convient de consulter dans un service de génétique pour évaluer précisément le risque de transmission au sein de la famille.

Pourquoi les filles peuvent être atteintes de la forme liée à l'X ?

Ceci se comprend si l'on regarde le problème au niveau de l'information génétique. Les garçons atteints de la forme liée à l'X ont seulement l'exemplaire muté du gène *COL4A5* dans toutes leurs cellules, parce qu'ils ont un seul chromosome X. Pour les filles, la situation est différente. Elles ont deux chromosomes X, l'un portant le gène *COL4A5* normal, l'autre le gène *COL4A5* muté. Toutefois, un phénomène d'inactivation « au hasard » de l'un des deux chromosomes X s'opère dans chaque cellule de l'organisme pendant le développement de l'embryon. Cette inactivation est transmise aux cellules filles. Ainsi, une fille est en quelque sorte une mosaïque de cellules : pour certaines cellules la production de la chaîne $\alpha 5$ est normale, pour d'autres, cette production est affectée. Dans la majorité des cas, il y a un nombre suffisant de cellules des glomérules rénaux qui produisent la chaîne $\alpha 5$ normalement et l'atteinte de la fonction rénale est modérée. Mais il existe quelques cas où la plupart des cellules ne produisent pas normalement la chaîne $\alpha 5$: la fille est alors atteinte d'une forme presque aussi sévère que celle d'un garçon.

● Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Si un couple a déjà eu un enfant atteint du syndrome d'Alport, il est parfois possible de faire un diagnostic prénatal pour les grossesses suivantes. Le but du diagnostic prénatal est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître est atteint ou non de la maladie. Il consiste à rechercher l'anomalie génétique (si elle est connue chez l'un des membres de la famille) en faisant un prélèvement de villosités choriales ou une amniocentèse. Si la transmission est liée à l'X, le diagnostic prénatal ne sera proposé que pour les fœtus de sexe masculin.

Le prélèvement de villosités choriales (biopsie du trophoblaste) a l'avantage de se pratiquer tôt au cours de la grossesse : il consiste à prélever une très petite quantité de tissu à l'origine du placenta (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le prélèvement se fait par voie vaginale (un « tube » est introduit dans le vagin, comme lors d'un frottis) ou à travers la paroi abdominale de la mère, selon la position du placenta. Le test est généralement réalisé entre la 10^e et la 12^e semaine d'aménorrhée (absence de règles).

L'amniocentèse permet d'examiner les cellules flottant dans le liquide entourant le fœtus (liquide amniotique) afin de rechercher l'anomalie génétique à l'origine de la maladie. Le prélèvement se fait à travers la paroi abdominale de la mère. Cet examen est proposé vers la 16^e semaine d'aménorrhée.

Ces examens entraînent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la technique de prélèvement, qu'il convient de discuter en consultation au préalable. Ils sont réalisés dans le cadre de consultations pluridisciplinaires regroupant des généticiens, des néphrologues, des psychiatres et des psychologues.

Ils sont réalisés sous échographie afin de guider le médecin et aucun prélèvement n'est réalisé directement sur le fœtus. Le résultat est connu en une ou deux semaines.

● Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Plusieurs cas se présentent. Si le mode de transmission n'est pas connu, il est difficile de dire quels sont les risques d'être atteint du syndrome d'Alport pour les frères et sœurs du malade. Une enquête familiale poussée pourra souvent permettre de déterminer le mode de transmission.

Si un garçon est atteint de la forme liée à l'X, alors ses frères et sœurs ont 50 % de risque d'en être atteints (sauf dans le cas d'une mutation « *de novo* », c'est-à-dire lorsque c'est le premier cas dans la famille, où le risque est très faible). Si une fille est atteinte de la forme liée à l'X et que son père est malade, alors toutes ses sœurs seront malades, et tous ses frères seront sains. En revanche, si c'est sa mère qui est malade, alors ses frères et sœurs ont 50 % de risque d'être malades.

Les frères et sœurs d'une personne atteinte de la forme autosomique récessive ont 25 % de risque d'être malades. Les frères et sœurs d'une personne atteinte de la forme autosomique dominante ont 50 % de risque d'être malades.

En raison de la complexité du calcul de risque pour les autres membres de la famille, il est recommandé de s'adresser à une consultation de génétique.

● Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique qui empêcherait le développement de l'insuffisance rénale chez les personnes atteintes du syndrome d'Alport. De ce fait, la transplantation rénale reste le traitement de choix lorsque le stade d'insuffisance rénale terminale est atteint, parfois après une période de dialyse (rein artificiel).

Traitement de l'insuffisance rénale avec des médicaments

Le but du traitement est de limiter la protéinurie. Deux classes de médicaments de la famille des antihypertenseurs (destinés à faire baisser la tension artérielle), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ralentissent la dégradation de la fonction rénale (notamment en diminuant la protéinurie) dans d'autres maladies du rein (néphropathie diabétique et néphropathie à IgA). Bien que leur efficacité n'ait été clairement démontrée que dans des modèles animaux du syndrome d'Alport, ils sont quand même prescrits.

Traitement par transplantation

Lorsque l'insuffisance rénale progresse et que les reins n'assurent que 10 à 15 % de leur activité normale, les médicaments ne suffisent plus. La transplantation est recommandée car les personnes atteignent souvent le stade de l'insuffisance rénale terminale à un jeune âge, ce qui laisse espérer de bonnes chances de réussite, sur le long terme, de cette opération. La transplantation est effectuée prioritairement ou bien une dialyse (voir plus loin) est effectuée transitoirement en attendant la transplantation. La transplantation consiste à remplacer les reins du malade par les reins d'un donneur sain. Elle permet de retrouver une autonomie complète mais nécessite un traitement « anti-rejet » à vie (*voir « Quels sont les risques des traitements ? »*).

Deux méthodes sont discutées avec le malade et sa famille : la transplantation par rein de personne décédée (la plus fréquente) ou la transplantation de rein de donneur vivant. Quelle que soit la méthode choisie, de nombreux contrôles sont effectués avant l'opération afin de s'assurer des chances de réussite : le donneur est choisi pour être compatible avec le receveur, c'est-à-dire que leurs systèmes immunitaires doivent être les plus semblables possibles afin d'éviter le risque de rejet du rein par le receveur (son système immunitaire reconnaîtrait le rein comme étranger et chercherait à le détruire).

Il arrive très rarement qu'un receveur développe des anticorps contre la chaîne α du collagène IV qu'il n'a pas et qui est présente dans le rein du donneur, ce qui peut provoquer la destruction du greffon (moins de 5 transplantations sur 100).

L'anomalie propre au syndrome d'Alport ne réapparaît pas sur le rein greffé.

Traitement de l'insuffisance rénale par dialyse

Il s'agit d'une filtration artificielle du sang effectuée régulièrement par une machine qui éliminera les déchets de l'organisme à la place du rein. La dialyse peut être effectuée pendant des années. En fonction de l'âge, de l'état et du mode de vie du malade, il est nécessaire de choisir avec le médecin la structure dans laquelle s'effectuera la dialyse (hôpital, centre de dialyse, domicile, unité d'autodialyse (prise en charge par le patient)) et la méthode de dialyse : hémodialyse ou dialyse péritonéale (s'effectuant au niveau de l'abdomen).

L'hémodialyse utilise une machine (dialyseur) pour purifier le sang du malade. Une veine

du bras est préalablement reliée à une artère, ce qui va permettre à la veine de grossir et d'être utilisée facilement. Cette liaison artério-veineuse (fistule) est créée chirurgicalement plusieurs semaines avant son utilisation. Les séances d'hémodialyse sont réalisées le plus souvent trois fois par semaine et durent alors quatre heures au minimum.

La dialyse péritonéale, quant à elle, utilise une membrane naturelle, le péritoine (membrane qui recouvre les organes à l'intérieur de l'abdomen), pour purifier le sang. Elle est pratiquée à domicile par le malade et ne nécessite pas d'appareillage sophistiqué mais un apprentissage rigoureux. On distingue la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) qui se pratique le jour, de la dialyse péritonéale automatisée (DPA) qui se pratique la nuit. Un tube souple (cathéter) est introduit chirurgicalement dans la cavité délimitée par le péritoine. Le cathéter ressort par un petit trou (généralement sous le nombril). A cette extrémité est fixé un système qui permet le branchement de poches contenant un liquide appelé dialysat utilisé pour remplir l'abdomen (infusion) et d'autres vides servant à recueillir les déchets (drainage). Pour une DPCA, infusion et drainage sont espacés de quelques heures et sont répétées 2 à 4 fois par jour, 7 jours sur 7. Entre chaque infusion et drainage, le malade peut pratiquer normalement une activité physique s'il n'y a pas d'autres contre-indications. Une DPA quant à elle dure de 8 à 12 heures et se fait généralement 7 nuits par semaine. Le malade doit brancher les poches sur le cathéter avant de se coucher.

● Quels bénéfices attendre des traitements ?

La dialyse permet de remplacer les fonctions vitales que les reins ne sont plus capables d'assurer : la qualité de vie est améliorée à condition de bien suivre les consignes d'hygiène de vie et le régime prescrit par le médecin. La transplantation permet une meilleure qualité de vie si le traitement « anti-rejet » (*voir plus loin*) est bien suivi.

● Quels sont les risques des traitements ?

Les antihypertenseurs inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont relativement bien tolérés par la plupart des malades mais présentent parfois des effets indésirables qui empêchent certaines personnes d'en prendre. Ils ne sont pas prescrits aux femmes enceintes. Les effets indésirables les plus fréquents sont une toux, une trop forte baisse de la tension artérielle (hypotension), des étourdissements, des maux de tête, une somnolence, une fatigue, des troubles du goût (métallique ou salé) et des éruptions cutanées. De plus, ils entraînent l'augmentation du niveau de potassium dans le sang ainsi que celle de la créatinine, ce qui peut faire croire que l'insuffisance rénale progresse alors que ce n'est pas nécessairement le cas. Les événements secondaires les plus graves, mais aussi les plus rares, sont des réactions allergiques, une diminution des globules blancs, des gonflements de la peau et des tissus (angio-œdème).

Les antihypertenseurs antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II entraînent moins souvent de la toux que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Les effets indésirables les plus graves (mais rares) sont des affections du foie (insuffisance hépatique), des réactions allergiques, une diminution des globules blancs et un angio-œdème. Ces médicaments ne sont jamais prescrits chez les femmes enceintes car ils peuvent causer des malformations chez l'enfant à naître.

Le malade peut se déshydrater lors de fortes chaleurs ou des épisodes de diarrhées et/ou de vomissements. Dans ce cas, il est primordial d'arrêter le traitement par hypertenseurs (IEC ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) car ils augmentent alors le risque d'insuffisance rénale.

Des complications peuvent survenir lors de la dialyse. Lors d'une séance d'hémodialyse, des baisses de la tension artérielle et des crampes peuvent se produire. Au cours d'une dialyse péritonéale, le principal risque est l'infection du liquide de dialyse. En outre, les échanges par le péritoine peuvent perdre en efficacité avec le temps.

Il existe un risque de rejet des reins transplantés par le système immunitaire du receveur, particulièrement dans l'année qui suit l'opération. Afin de limiter ce risque, la personne se voit obligée de prendre toute sa vie des médicaments immuno-suppresseurs (c'est-à-dire qu'ils diminuent la capacité de l'organisme à combattre les éléments étrangers). Ces médicaments diminuent de fait les défenses de l'organisme et la personne est alors plus sensible aux infections.

● **Quelles seront les conséquences des traitements pour la vie quotidienne ?**

La transplantation améliore considérablement la qualité de vie mais impose un traitement anti-rejet (avec des immunosuppresseurs) à vie qui est contraignant car il nécessite la prise régulière de médicaments et peut augmenter le risque d'infections.

Si la personne est sous dialyse, alors les séances régulières de dialyse rythment la vie. Cependant, en dehors de ces séances, la vie quotidienne peut être tout à fait normale à l'exception d'un régime particulier et de la prise régulière de médicaments. La dialyse est un traitement très contraignant, c'est pour cela que la transplantation lui est préférée.

● **Quelles sont les autres modalités de traitement du syndrome d'Alport ?**

Atteinte auditive

L'ORL évalue les répercussions de la déficience auditive. Un appareillage auditif est souvent prescrit, associé si nécessaire à une rééducation orthophonique. En cas d'atteinte bilatérale, les deux oreilles doivent être appareillées et l'appareillage doit être porté en continu afin de permettre une bonne adaptation et que la personne s'habitue à le porter.

Atteinte oculaire

Les lenticônes antérieurs sont rarement graves et ne nécessitent pas de traitement particulier. Les cataractes peuvent être traitées par chirurgie afin d'extraire le cristallin et de le remplacer par un cristallin artificiel. La technique utilisée de nos jours fait appel à un appareil qui émet des sons appelés ultrasons. C'est la phakoémulsification. Cette technique diminue considérablement la taille de l'incision (3 mm environ) et augmente la vitesse de la récupération visuelle. L'acuité visuelle est satisfaisante dès les premiers jours qui suivent l'opération.

Les lésions de la cornée qui réapparaissent sont traitées par des lentilles de contact thérapeutiques ou des gouttes contenant des préparations pharmaceutiques (collyres). Des lunettes protectrices sont indiquées dans certaines circonstances.

Traitement des léiomyomes

La suspicion de léiomyomes impose des examens radiologiques et endoscopiques (introduction d'une caméra (ou endoscope) par la bouche pour visualiser l'intérieur de l'œsophage). Les plus volumineux doivent être enlevés par chirurgie. Il peut alors être nécessaire de retirer une partie de l'œsophage, qui peut être remplacé par un morceau d'intestin (côlon) : cette opération est une œsophagocoloplastie.

● Un soutien psychologique est-il souhaitable ?

Comme pour toute maladie chronique, il peut être souhaitable de se faire aider par un psychologue. Ce soutien sera particulièrement nécessaire pour aider le malade à mieux vivre avec sa maladie dès l'annonce du diagnostic. En effet, le fait qu'il ne soit pas toujours possible de prévoir l'évolution de la maladie peut être source d'anxiété.

L'annonce du diagnostic en elle-même est un bouleversement. Il est important que le malade puisse exprimer, s'il le souhaite, ses peurs et ses attentes et qu'il puisse parler de sa maladie. La maladie d'un enfant peut être également très perturbante pour ses frères et sœurs qui ressentent souvent un mélange de culpabilité et de jalousie. Eux aussi doivent pouvoir exprimer librement leur ressenti face à la maladie.

● Que peut-on faire soi-même pour se soigner ou soigner son enfant ?

Les personnes atteintes du syndrome d'Alport doivent éviter les médicaments toxiques ou nocifs pour le rein. Les médicaments en question incluent les anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'aspirine, l'ibuprofène et le naproxène. Le néphrologue prodiguera des conseils sur les médicaments à éviter.

Un régime alimentaire sans sel renforce l'effet des antihypertenseurs et permet de diminuer la pression artérielle et la protéinurie. En cas d'insuffisance rénale, un régime restreint en potassium sera mis en place avec un diététicien et, si l'insuffisance rénale est avancée, un régime pauvre en protéines sera prescrit (pas ou peu de viandes, œufs, ...).

Il est conseillé de ne pas fumer et de ne pas prendre de poids pour contrôler au mieux la tension artérielle.

Enfin, lorsque la personne est en insuffisance rénale et qu'elle est atteinte d'une autre affection, certains médicaments (qui seraient prescrits pour soigner cette affection) sont contre-indiqués. Il faut donc signaler aux médecins que l'on est atteint d'une insuffisance rénale afin qu'ils prescrivent des médicaments adaptés.

● Comment se faire suivre ?

La prise en charge se fait par un néphrologue (médecin spécialiste des maladies du rein) dans un service spécialisé dans les maladies rénales rares. Leurs coordonnées se trouvent sur le site Orphanet (www.orphanet.fr). Des examens réguliers sont nécessaires pour suivre l'évolution de la maladie. Leur fréquence est établie par l'équipe médicale en fonction du développement de la maladie.

- Atteinte rénale

Une personne qui n'a pas développé d'atteinte rénale doit être suivie tous les ans. Les personnes présentant une fonction rénale modérément altérée doivent être surveillées tous les 6 mois et celles présentant une insuffisance rénale à un stade avancé doivent être surveillées tous les 1 à 3 mois. La présence de sang dans les urines doit toujours inciter à consulter.

- Atteinte auditive

Chez l'enfant, lorsque le diagnostic est suspecté, un examen de l'audition doit être fait dès l'âge de 3 ans, puis avant l'entrée au CP, puis tous les 2 à 3 ans avant l'entrée en sixième, puis au lycée. Chez l'adulte, les examens peuvent être espacés tous les 5 à 10 ans.

Que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte, une fois le diagnostic de surdité établi, une surveillance annuelle doit être mise en place.

- Atteinte oculaire

Aucun suivi particulier n'est nécessaire pour l'atteinte oculaire. Les examens ophtalmologiques vont surtout aider à faire le diagnostic de syndrome d'Alport. Chez l'enfant, on peut proposer, comme pour tout suivi ophtalmologique classique, un examen avant l'âge de 3 ans, un avant l'entrée au CP, puis des examens réguliers.

● **Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?**

En cas d'urgence, il est impératif d'informer l'équipe soignante du diagnostic de la maladie et de signaler les traitements médicamenteux en cours car ils peuvent interagir avec d'autres médicaments. Pour les malades possédant une carte personnelle de soins et d'urgence, il est recommandé de la présenter au personnel soignant des urgences.

Il existe un risque en cas d'anesthésie pour les personnes qui présentent une léiomyomatose, si la tumeur est localisée dans la trachée. Il est donc important de signaler la maladie avant toute intervention chirurgicale nécessitant une anesthésie.

● **Peut-on prévenir cette maladie?**

Non, il n'y a aucun moyen de prévenir cette maladie.

Vivre avec

● **Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?**

Les conséquences du syndrome d'Alport sur la vie quotidienne dépendent de la sévérité de l'insuffisance rénale. Quand l'insuffisance rénale est à un stade avancé et qu'elle nécessite un traitement par dialyse, cela a beaucoup de conséquences sur la vie familiale, professionnelle et sociale étant donnée la contrainte liée au traitement.

La surdité bilatérale, qui apparaît durant l'enfance, peut devenir handicapante et perturber la scolarité ou la vie professionnelle du malade. Près de 40% des personnes (les hommes atteints de la forme liée à l'X et la plupart des hommes et des femmes atteints de la forme autosomique récessive) ont perdu une partie de leur audition à l'âge de 25 ans et le port de prothèses auditives est fréquent.

En France, pour les enfants ou adolescents atteints du syndrome d'Alport, la scolarité peut être perturbée. A la demande des parents, le chef d'établissement peut mettre en place un Projet d'accueil individualisé (PAI) en concertation avec le médecin scolaire, l'équipe enseignante et le médecin de l'enfant. Il permet d'organiser l'accueil de l'enfant dans des bonnes conditions.

Pour les enfants reconnus « handicapés » par la Commission des Droits et de l'Autonomie (CDA) qui relève de la Maison Départementale des personnes handicapées (MDPH, voir « *Les prestations sociales en France* »), les parents peuvent faire une demande de Projet personnalisé de scolarisation (PPS). Les mesures supplémentaires nécessaires à la scolarisation de l'enfant (par exemple demander un accompagnement par un auxiliaire de vie scolaire...)

sont alors définies par la MDPH.

Dans certains cas, les absences fréquentes ou prolongées peuvent perturber l'intégration et le bien-être de l'enfant à l'école, d'où l'importance de bien informer les professeurs et les autres élèves sur la maladie. Une bonne information aux parents et à l'enfant sur la maladie et les médicaments les aide à agir ensemble pour que les contraintes liées aux régimes et aux traitements soient acceptées sans vraies difficultés.

Aucune activité sportive, aucun métier n'est contre-indiqué par les anomalies urinaires ou par l'insuffisance rénale. Cependant, un avis médical doit être donné au préalable. L'atteinte de l'audition peut limiter la pratique de certaines activités (tir, ball-trap, discothèques, baladeurs...) et de certains métiers (aviation en qualité de pilote, plongée sous-marine, métiers exposant à des postes bruyants). Cependant, ces contre-indications peuvent être discutées au cas par cas lorsqu'il s'agit des diverses activités de divertissement, d'autant plus qu'il existe des moyens de se protéger (bouchons, casque anti-bruit).

Le syndrome d'Alport est rarement un obstacle à un projet de grossesse. La surveillance régulière de la grossesse doit être organisée avec un obstétricien qui travaille dans une maternité familière des « grossesses à risque ». Chez quelques femmes, au-delà de 30-35 ans, la présence d'une insuffisance rénale précoce ou d'une hypertension artérielle sévère rend la grossesse difficile. L'évolution de l'atteinte rénale peut être accélérée en cas de grossesse à un stade avancé de la maladie.

La personne dialysée doit respecter les consignes d'hygiène qui lui sont données. Il est possible et souhaitable qu'elle maintienne des activités physiques et professionnelles compatibles avec la dialyse. Des sports d'endurance sont à privilégier par rapport aux sports qui nécessitent des efforts brefs et intenses. Un réaménagement du temps de travail est parfois nécessaire.

● ● ● En savoir plus

● Où en est la recherche ?

Plusieurs équipes de chercheurs tentent de comprendre les mécanismes du syndrome d'Alport au niveau moléculaire en étudiant la maladie sur des animaux. Des chiens qui développent spontanément une maladie rénale (notamment les chiens samoyèdes) et, plus récemment, des souris dont l'ADN a été modifié, sont utilisés pour ces recherches.

Les recherches progressent également sur le plan thérapeutique :

- Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion administrés à des souris avant l'apparition de la protéinurie augmentent leur espérance de vie et un effet bénéfique de ces médicaments a été rapporté chez quelques malades. Des recherches à ce sujet sont actuellement en cours.

- Un médicament qui diminue les défenses de l'organisme, la cyclosporine (médicament immunosuppresseur) a démontré, il y a quelques années, une capacité à stabiliser l'atteinte rénale chez quelques patients. Cependant, ces observations n'ont jamais été confirmées par d'autres études et ce médicament n'est pas actuellement recommandé, d'autant qu'il peut avoir des effets toxiques pour le rein (néphrotoxicité).

- Une autre piste consiste à tester l'efficacité de certaines molécules chez l'homme pour empêcher la formation de cicatrices (fibrose) au niveau des glomérules du rein. Plusieurs

travaux récents ont montré que ces molécules, données à des souris malades avant l'apparition de la protéinurie, entraînaient une amélioration de l'espérance de vie.

- Parmi les différentes pistes envisagées, l'utilisation de cellules souches semble prometteuse. Lorsque ces cellules sont transplantées chez des souris malades, on a pu observer une amélioration de la fonction rénale mais surtout une réapparition de la chaîne de collagène.

L'option de la thérapie génique, c'est-à-dire l'introduction du gène normal dans les cellules malades, n'est malheureusement pas envisageable pour le moment dans les maladies rénales à cause des difficultés considérables à résoudre pour réussir à introduire le matériel génétique modifié (transgène) dans les cellules rénales.

Des recherches sont également menées afin de mieux comprendre les mécanismes de la perte d'audition, empêcher sa progression et développer des alternatives thérapeutiques aux prothèses auditives utilisées actuellement.

● Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées aux maladies rénales. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 01 56 53 81 36 (Appel non surtaxé) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

● Les prestations sociales en France

Il est important de trouver les bons interlocuteurs pour se faire aider dans les démarches administratives. Des conseils précieux peuvent être fournis d'une part par les assistantes sociales à l'hôpital et, d'autre part, par les associations de malades qui connaissent la législation et les droits.

La prise en charge par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux est de 100 %. En pratique, c'est le médecin traitant qui remplit et signe le formulaire de demande de prise en charge à 100%, appelé protocole de soins. Un volet est adressé au médecin conseil de l'Assurance Maladie qui donne son accord pour la prise en charge à 100% d'une partie ou de la totalité des soins. Le médecin remet ensuite (lors d'une consultation ultérieure), le volet du protocole de soin, en apportant toutes les informations utiles. Le protocole de soins est établi pour une durée déterminée fixée par le médecin conseil de l'Assurance Maladie.

Les personnes en situation de handicap dans leur vie quotidienne peuvent s'informer sur leurs droits et les prestations existantes auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) de leur département. Celle-ci centralise toutes les démarches liées au handicap (demande de prestations - aide humaine, aide technique, aménagement du logement et du véhicule, ... - demande relative au travail, à l'emploi et à la formation professionnelle, aides financières, ...). Elle instruit les dossiers de demande d'aide, les transmet à la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) et assure le suivi de la mise en œuvre des décisions prises. Par exemple, suivant leur état, une prestation de compensation du handicap (PCH) peut être allouée aux personnes atteintes. Les familles peuvent, en cas de besoin, obtenir une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) pour les enfants atteints ou une allocation d'adulte handicapé (AAH) en faisant une demande auprès de la MDPH. Les parents d'enfants scolarisés atteints du syndrome d'Alport, peuvent solliciter un Projet personnalisé de scolarisation (PPS) (voir

« Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ? ». Plusieurs demandes d'allocations peuvent être faites, mais, la plupart du temps, elles ne sont pas compatibles entre elles. Il est donc important de faire une demande adaptée à sa situation. Enfin, la MDPH assure l'accompagnement de la personne sur la durée.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « [Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations](#) », qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 01 56 53 81 36
(Appel non surtaxé)

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Laurence Heidet

Centre de référence des Maladies
Rénales Héritaires de l'Enfant et de
l'Adulte (MARHEA)
Service de néphrologie pédiatrique,
Hôpital Necker, Paris

Docteur François Bouissou

Centre de référence des Maladies
rénales rares Sud-Ouest (SORARE)
Service de néphrologie pédiatrique,
CHU Hôpital des enfants, Toulouse

*Association Française des Conseillers
en Génétique (AFCG)*



Association pour l'Information et la
Recherche sur les maladies Rénales
Génétiques
(AIRG)



Association Nationale de Parents
d'Enfants Déficieux Auditifs
(ANPEDA)

