

# LA DÉTECTION DES MUTATIONS DANS LE SYNDROME D'ALPORT

■ Docteur Laurence HEIDET  
Unité 574 Inserm, Paris.

■ Docteur Roser Torra  
Maladies Rénales Génétiques  
Fondation Puigvert, Barcelone, Espagne.

## La transmission du Syndrome d'Alport

Le syndrome d'Alport peut être transmis de trois façons différentes :

- transmission liée au chromosome X,
- transmission autosomique récessive
- et transmission autosomique dominante.

Des mutations dans le gène *COL4A5* sont la cause de la forme liée au sexe, qui est la plus fréquente (85 % des cas). Des mutations dans les gènes *COL4A3* ou *COL4A4* sont la cause des formes autosomiques du syndrome d'Alport.

## Pourquoi détecter les mutations dans le syndrome d'Alport

La détection de mutation dans les gènes codant pour les chaînes de collagène impliquées dans le syndrome d'Alport peut être une aide précieuse pour :

### Le diagnostic de la maladie

La détection de mutations permet de porter le diagnostic dans des cas difficiles :

- lorsqu'il n'existe pas d'histoire familiale évocatrice,
- et/ou lorsque l'étude de la biopsie rénale en microscopie électronique montre des lésions qui ne sont pas spécifiques de la maladie (par exemple des membranes basales glomérulaires trop minces, ce qui est assez fréquent chez les enfants atteints de syndrome d'Alport).

## Le conseil génétique

La détection de mutations, par exemple, permet de :

- savoir si une femme est transmettrice de la maladie dans la forme liée au chromosome X,
- savoir si l'on peut envisager une transplantation intra-familiale,
- connaître le risque de transmission à ses enfants, pour faire un diagnostic prénatal.

## Les corrélations entre la génétique et la clinique

On peut montrer s'il existe un lien entre le type ou la localisation des différentes mutations et la rapidité d'évolution de la maladie (notion de pronostic).

## Les difficultés de la recherche des mutations

La recherche de mutation demande beaucoup de temps car les gènes en cause sont très grands (il faut étudier 50 exons dans les formes liées au chromosome X, 100 dans les formes autosomiques récessives). En outre, à l'heure actuelle, 50 à 80 % des mutations seulement sont mises en évidence. Mais ce n'est pas le seul problème.

Avant de commencer à étudier un gène, on doit bien connaître la forme de transmission de la maladie.

- Si la maladie est liée au sexe, il faut étudier un seul gène (*COL4A5*).

- Mais si c'est une forme autosomique, il faut en étudier deux (*COL4A3* ou *COL4A4*).
- Et si l'on n'est pas certain du mode de transmission de la maladie dans une famille, il faut étudier les trois gènes, c'est-à-dire plus de 150 exons.

## L'aide apportée par la biopsie cutanée

### Dans le syndrome d'Alport lié au chromosome X

L'étude d'une petite biopsie cutanée en utilisant des anticorps dirigés contre la chaîne 5 du collagène de type IV permet, chez environ trois quart des patients, de faire un diagnostic de certitude en quelques jours.

En effet, cette chaîne (qui est codée par le gène *COL4A5* impliqué dans le syndrome d'Alport lié à l'X) est normalement présente dans la membrane basale de la peau et est souvent absente chez les patients. La distribution des chaînes de collagène IV est également anormale dans la membrane basale des glomérules dans le rein, lorsqu'un examen d'une biopsie rénale avec des anticorps est réalisé.

Lorsque le diagnostic est fait chez un patient dans une famille par cette étude de la peau, on peut parfois réaliser un conseil génétique sans connaître la mutation. On étudie alors, non plus la transmission de la

Pour consulter le site de l'AIRG : <http://www.airg-france.org>

mutation dans la famille, mais la transmission du chromosome X porteur de la mutation. Ceci n'est pas possible dans toutes les familles.

En revanche, lorsque la biopsie cutanée montre une expression normale de la chaîne 5 du collagène de type IV chez un individu chez qui l'on suspecte un syndrome d'Alport lié à l'X, on ne peut ni exclure, ni confirmer le diagnostic.

Récemment, il a été montré par une équipe italienne qu'une technique particulière de microscopie (la microscopie confocale) mettrait en évidence des anomalies chez les patients chez qui la biopsie cutanée semblait normale par une étude en microscopie conventionnelle. Il faudra confirmer ces résultats sur un plus grand nombre de patients.

#### **Dans le syndrome d'Alport autosomique récessif**

En étudiant l'expression des chaînes de collagène à la fois au niveau d'une biopsie rénale et d'une biopsie cutanée on peut faire le diagnostic chez environ trois quart des patients : la chaîne 5 est présente au niveau de la peau, alors que l'expression des chaînes de collagène IV dans la mem-

brane basale des glomérules n'est pas normale. Malheureusement là encore, l'inverse n'est pas vrai, c'est-à-dire qu'une expression normale des chaînes de collagène dans le rein et dans la peau ne permet ni d'exclure ni de confirmer le diagnostic.

#### **La stratégie d'étude**

Etant donné la simplicité et la rapidité de l'étude de la présence des chaînes de collagène à partir d'une biopsie cutanée (parfois accompagnée de l'étude de la biopsie rénale), il s'agit, actuellement, du premier examen réalisé pour faire le diagnostic de syndrome d'Alport.

A l'heure actuelle, la recherche de mutation dans les gènes codant pour les chaînes de collagène de type IV sera réalisée

- si, au terme de l'examen clinique, de l'étude de l'arbre généalogique et de l'étude des biopsies cutanées et rénales, le diagnostic n'est pas certain :
- ou bien s'il existe une demande de conseil génétique pour laquelle l'étude de la transmission des chromosomes dans la famille ne permet pas de donner une réponse.

Cette recherche reste actuellement une approche longue et difficile, qui n'aboutit pas toujours à un résultat.

Actuellement, on peut seulement penser à rechercher des mutations dans le gène COL4A5 puisque c'est la forme d'Alport la plus fréquente. Cela est déjà assez difficile. On est en train de rechercher des mutations à partir de l'ARN, et non de l'ADN, pour diminuer le nombre de réactions (PCR) à faire, et aussi parce que cette approche permet de mettre en évidence certaines mutations qui échappent à l'analyse de l'ADN. Il semble aussi que l'étude de l'ARN à partir de la racine des cheveux donne de meilleurs résultats qu'à partir du sang.

#### **En conclusion**

La détection de mutations dans les formes liées au sexe permet de découvrir les conductrices, de faire un diagnostic pré-symptomatique, un diagnostic prénatal et aussi de diagnostiquer des cas douteux.

Dans le futur, il sera possible de rechercher des mutations dans les trois gènes du syndrome d'Alport et les malades, mais aussi les néphrologues, en tireront un grand bénéfice.



Le docteur Roser Torra et son équipe