

CAS CLINIQUE

Collagénopathies - Révision de nos comptes rendus sur les gènes *COL4A3*, *COL4A4* et *COL4A5*

Pourquoi :

La littérature évolue et on trouve plus volontiers le terme de néphropathie de membranes basales fines ou collagénopathie de type IV que syndrome d'Alport, même si ce terme est encore très largement utilisé et ce même dans des grandes revues scientifiques. Ainsi, nous tendons à remplacer le terme syndrome d'Alport par celui de collagénopathie de type IV.

Le syndrome d'Alport correspond historiquement à une triade clinique classique comprenant une atteinte rénale souvent terminale (hématurie, protéinurie, IRC), une surdité neurosensorielle, et une atteinte oculaire (lenticones, anomalies rétinienne). Cependant des variations pathogènes des gènes *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* responsables de ce syndrome peuvent aussi donner des formes moins typiques (exemple : hématurie isolée), s'exprimer de façon dominante ou récessive, mener à une progression plus lente ou sans atteinte extra-rénale. Le terme collagénopathie de type IV permet de couvrir l'ensemble du spectre clinique avec les formes dominantes (souvent exclue historiquement de la définition du syndrome d'Alport), les formes incomplètes, à début tardif, des néphropathies familiales indéterminées..., tout en nommant la cause moléculaire (altération du collagène de type IV, essentiel à la membrane basale glomérulaire). Pour résumer, il existe une hétérogénéité clinique des patients porteurs de variations pathogènes *COL4A3/4/5* qui peuvent ne jamais développer de syndrome complet d'Alport, d'où la nécessité de faire évoluer le terme utilisé.

De plus, ce terme permet de pouvoir être, selon le contexte, rassurant lors de l'annonce car la terminologie de syndrome d'Alport peut ne pas refléter la réalité phénotypique et l'évolution du patient.

(PMID: 33391746, PMID: 19357112, PMID: 35602506, PMID: 36090501, PMID: 39810285)

Notre nouveau format qui sera utilisé pour les patients ne présentant pas un syndrome d'Alport cliniquement démontré :

COL4A3/COL4A4

Conclusion :

Les variations pathogènes du gène *COL4A3/COL4A4* à l'état hétérozygote sont associées à un risque augmenté de pathologie rénale de l'adulte et d'hypertension artérielle précoce (PMID: 33391746, 35602506, 36090501, 39810285). En cas de présentation précoce, une forme récessive peut également être envisagée. Une analyse complémentaire de l'ensemble du gène à la recherche d'un second variant pourra être discutée.

Un dépistage génétique familial est recommandé afin de proposer aux porteurs de cette variation un suivi néphrologique adapté dans l'objectif de mettre en place une stratégie de néphroprotection.

Description clinique :

Les pathologies des gènes *COL4A3*, *COL4A4* sont regroupées sous le terme de collagénopathies. Les formes syndromiques du gène *COL4A3/COL4A4* sont associées à un mode de transmission autosomique récessif avec atteinte précoce (syndrome d'Alport). Des formes non syndromiques, dominantes, sont associées à une atteinte rénale plus tardive mais à risque de développer une insuffisance rénale sévère. Cette atteinte rénale comporte fréquemment, dans un premier temps une hématurie micro ou macroscopique possiblement fluctuante pouvant évoluer vers une protéinurie et le développement d'une hypertension artérielle précoce vers l'âge de 35 ans. Dans un certain nombre de cas (3-30 %), une insuffisance rénale terminale est observée vers l'âge de 50 ans (PMID : 33391746, 35602506, 36090501, 39810285). En revanche, ces patients présentent rarement une atteinte oculaire ou une surdité associée (PMID: 36090501). L'expressivité phénotypique est variable.

COL4A5

Conclusion :

Le syndrome d'Alport lié à l'X (*COL4A5*, OMIM# 301050) se traduit par une insuffisance rénale progressive due à une atteinte de la membrane basale du glomérule.

Description clinique :

Le syndrome d'Alport lié à l'X (*COL4A5*, OMIM# 301050) se traduit par une insuffisance rénale progressive due à une atteinte de la membrane basale du glomérule.

Chez les hommes, l'atteinte clinique peut être très variable. Dans une cohorte de 681 garçons porteurs d'une variation pathogène dans le gène *COL4A5* à l'état hémizygote (PMID: 20378821), une hématurie microscopique est présente chez plus de 90% des patients. Une protéinurie est observée dans 85 % des cas, une hypertension dans environ 50 % des cas et une insuffisance rénale terminale dans 60 % des cas, survenant à un âge moyen de 37 ans, 28 et 25 ans selon le type de variation (faux sens, épissage, tronquant). Un déficit auditif est rapporté chez 67 % des participants et une atteinte oculaire dans 30 % des cas (selon PMID: 20378821).

Chez les femmes porteuses de variation à l'état hétérozygote, l'atteinte est généralement moins sévère, due au phénomène d'inactivation de l'X. Les études génotype-phénotype n'ont pas permis d'établir une corrélation claire avec la progression de la maladie (selon PMID: 36531881).

N'hésitez pas à nous contacter si vous avez des suggestions !