

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1992

THESE N°

1151

**SPECIFICITES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES  
DU SYNDROME D'ALPORT EN POLYNESIE FRANÇAISE.**

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 147189 2

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 17 Avril 1992

par

**Yannick LE MEUR**

Né le 16 Mai 1962 à BREST

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT	- Président
Monsieur le Professeur BONNAUD	- Juge
Monsieur le Professeur BOURDAIS (Papette)	- Juge
Monsieur le Professeur HUGON	- Juge
Madame le Docteur ANTIGNAC (Hôpital Necker)	- Membre invité
Monsieur le Docteur DESCHENES (C.H.U. de Tours)	- Membre invité
Madame le Docteur GUBLER (Hôpital Necker)	- Membre invité

THESE MED. LIMOGES 1992 N° 115

Ex: 1

Sipal: 376456



UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1992

THESE N° 115

**SPECIFICITES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES  
DU SYNDROME D'ALPORT EN POLYNESIE FRANÇAISE.**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 17 Avril 1992

par

**Yannick LE MEUR**

Né le 16 Mai 1962 à BREST

EXAMINATEURS DE LA THESE

<b>Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT</b>	- Président
<b>Monsieur le Professeur BONNAUD</b>	- Juge
<b>Monsieur le Professeur BOURDAIS (Papette)</b>	- Juge
<b>Monsieur le Professeur HUGON</b>	- Juge
<b>Madame le Docteur ANTIGNAC (Hôpital Necker)</b>	- Membre invité
<b>Monsieur le Docteur DESCHENES (C.H.U. de Tours)</b>	- Membre invité
<b>Madame le Docteur GUBLER (Hôpital Necker)</b>	- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

\*\*\*\*\*

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD  
-- ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA  
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

\* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes

LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

**A ma femme, Anne**

pour le bonheur de chaque jour,

pour la vie devant nous.

**A mes deux garçons, Arnaud et Ronan**

avec tout mon amour.

A mes parents,

A ma soeur Dominique,

A mes grands parents,

A toute ma famille,

avec ma profonde affection.

**A mes amis,**

pour toujours.



A la Polynésie,

A ses habitants,

Aux amis qui sont restés,

Aux souvenirs,

Au lagon,

Au soleil,

A jamais.

**A notre Président de Thèse,**

**Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT**

Professeur des Universités de Néphrologie  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de Service.

Votre compétence et votre humanité ont été pour nous des repères. Vous avez toujours su faire preuve à notre égard de beaucoup d'attention et d'amitiés.

Soyez en remercié.

**A notre Directeur de Thèse,**

**Monsieur le Docteur DESCHENES**

Médecin des Hôpitaux.

Tu as été le moteur de ce travail.

Merci de tes connaissances, de ton  
enthousiasme et de ton énergie.

Crois à mon Amitié.

A nos Juges,

**Monsieur le Professeur BOURDAIS**

Professeur Agrégé du Val de Grâce  
Ancien Chef de Service de Néphrologie-Hémodialyse  
du Centre Hospitalier Territorial Mamao à Tahiti.

Vous avez su initier et guider ce travail.

Vous nous avez fait confiance durant les dix  
huit mois de notre séjour en Polynésie et nous  
avez enseigné les difficultés de la Néphrologie  
tropicale.

Nous vous en sommes reconnaissant.

**Monsieur le Professeur BONNAUD**

Professeur des Universités de Pneumologie  
Médecin des Hôpitaux  
Doyen de la Faculté de Médecine.

Vous avez accepté de juger ce travail.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de  
notre gratitude et de notre respect.

**Monsieur le Professeur HUGON**

Professeur des Universités d'histologie-Embryologie-  
Cytogénétique.

Vous nous faites l'amitié de siéger dans ce  
Jury.

Recevez tous nos remerciements.

**Madame le Docteur GUBLER**

Directeur de Recherche  
INSERM U.192, Hôpital Necker.

Vos qualités et vos compétences sont unanimement reconnues.

Vous nous faites honneur en acceptant de juger ce travail auquel vous avez grandement participé.

**Madame le Docteur ANTIGNAC**

Chargée de Recherche  
INSERM U.192, Hôpital Necker.

Cette étude est aussi la tienne, elle n'est pas finie ...

Courage et sincères amitiés.

**Au personnel du Service de Néphrologie–Hémodialyse  
de l'Hôpital Mamao,**

**A toutes les Infirmières et les Infirmiers,**

**A toutes les "bleues",**

**A Raiti,**

**A Popo et à sa famille pour leur accueil à Rimatara,**

**Aux Docteurs Alain FOURNIER, Emmanuel COUSIN, Alain  
FOREST, Philippe BIARREZ, Patrice REINERT,**

**Au Docteur PEYRAMAUR, Chef de Service  
d'Ophthalmologie, pour son aide précieuse,**

**Aux membres des deux familles étudiées pour leur  
gentillesse,**

**A tous, Merci.**

# Plan

	page
<b>INTRODUCTION</b> .....	14
<b>CHAPITRE I : GENERALITES</b> .....	17
<b>CHAPITRE II : PATIENTS ET METHODES</b> .....	32
<b>CHAPITRE III : RESULTATS</b> .....	38
<b>CHAPITRE IV : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	57
<b>CHAPITRE V : DISCUSSION</b> .....	94
<b>CHAPITRE VI : EPIDEMIOLOGIE DU SYNDROME D'ALPORT EN POLYNESIE</b> .....	105
<b>CONCLUSION</b> .....	109
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	111
<b>ANNEXES</b> .....	131
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	145



# INTRODUCTION

*Le* Syndrome d'Alport est une affection héréditaire définie par l'association d'une hématurie familiale, d'une progression de la néphropathie jusqu'à l'insuffisance rénale terminale et d'une surdité de perception. Le lenticone antérieur, déformation conique de la face antérieure du cristallin, et les modifications rétiniennes maculaires et péri-maculaires sont des anomalies oculaires inconstantes, mais pathognomoniques du syndrome d'Alport. Une cataracte peut être associée à ces lésions, mais n'est pas spécifique de l'affection.

Les modifications ultra-structurales de la membrane basale glomérulaire consistent le plus souvent en un épaississement et un feuilletage de la lamina densa auxquels sont associés des segments anormalement minces. Les techniques d'immuno-histochimie ont parfois permis de mettre en évidence une anomalie de distribution de certaines chaînes protéiques  $\alpha$  constitutives du collagène IV, composant clé de la membrane basale glomérulaire. Le Syndrome d'Alport est actuellement considéré comme une maladie du collagène de type IV.

La majorité des familles atteintes transmet la maladie par le chromosome X. Des études de liaisons à l'aide de sondes génomiques du locus Xq22 ont confirmé ce type de transmission. Les premières mutations du gène de la chaîne  $\alpha 5$  du collagène de type IV ont été mises en évidence dans quelques familles.

Le Syndrome d'Alport tient une place toute particulière en Polynésie Française et est responsable d'un quart des insuffisances rénales terminales. Nous avons étudié une famille de patients connue du Service de Néphrologie Hémodialyse (Pr. A. BOURDAIS) du Centre Hospitalier Territorial (CHT) Mamao à TAHITI. Nous avons essayé d'établir l'épidémiologie de la pathologie, d'en préciser les spécificités cliniques et les conséquences à terme sur l'économie de santé du

territoire. Nous avons été aidé dans cette tâche par les Services de Santé Territoriaux et l'Armée.

En collaboration avec l'équipe INSERM U.192 de l'Hôpital Necker, nous avons également pu mettre en place deux axes de recherche : l'un sur la membrane basale glomérulaire par une étude en microscopie électronique et en immunohistochimie (Dr. M.C. GUBLER), l'autre sur la génétique moléculaire par une étude de liaison et la recherche de mutation (Dr. C. ANTIGNAC).

# CHAPITRE I

## GENERALITES

## I. HISTORIQUE DU SYNDROME D'ALPORT EN POLYNESIE

En 1963 des anomalies oculaires attiraient l'attention des ophtalmologistes d'un Centre de Cure de Lépreux à TAHITI. Il s'agissait d'une déformation du cristallin : le lenticone antérieur. Le caractère familial de cette atteinte et l'association à des anomalies rénales permettaient d'évoquer le diagnostic de néphropathie héréditaire. Un grand nombre de malades furent progressivement hospitalisés et suivis au C.H.T. de Mamao dans les Services de Médecine et d'Ophtalmologie. Une surdité était présente chez certains de ces patients complétant ainsi le tableau clinique de Syndrome d'Alport.

En 1978, C. HIGNETTE réalisait un premier travail permettant de montrer (56) :

- ♦ l'existence d'une trentaine de patients suivis pour une pathologie évocatrice de Syndrome d'Alport au C.H.T. de Mamao ;
- ♦ une origine géographique commune de la totalité des malades : l'Ile de Rimatara dans l'Archipel des Australes ;
- ♦ une origine familiale commune : celle d'un marin breton ou normand, Simon L....

C. HIGNETTE organisait également une première mission de dépistage sur l'Ile de Rimatara. A l'époque 106 habitants, sur les 732 examinés, étaient hématuriques à la bandelette.

Son étude permettait de confirmer l'existence d'une importante famille de Syndrome d'Alport en Polynésie Française, et de dresser les premiers arbres généalogiques.

La fréquence et la gravité de l'atteinte oculaire dans cette famille étaient rapportées par GRAVELINES et Coll. en 1985 (43).

## II. L'HISTOIRE DE Simon L... ET DE SA DESCENDANCE

Retracer l'histoire de ce pêcheur de baleine a été pour nous un travail long et difficile. Nous avons à son sujet plusieurs sources d'informations : les plus importantes sont la légende populaire et les souvenirs des anciens de Rimatara. Il existe également de rares ouvrages traitant de l'histoire des familles tahitiennes dont le livre de P. O'REILLY (93).

Enfin, nous avons pu consulter et nous faire traduire un des nombreux livres de généalogies que possèdent les familles de Rimatara et qu'elles conservent précieusement. Ces documents permettent en effet de régler les litiges fonciers dans ces îles où le cadastre n'existe pas.

Né en 1837, il était, selon les sources, d'origine normande ou bretonne. Engagé jeune sur un des nombreux navires baleiniers sillonnant le pacifique en ce milieu du XIX (32), il a connu l'époque des campagnes de pêche de 3 à 4 ans, d'un travail rude et dangereux, des escales dans les îles "hospitalières et ensoleillées" (82). Il fit naufrage peu avant 1870 aux Iles Tuamotu et gagna plus tard l'île de Rimatara. Il s'y fixait définitivement et y vécut comme colon et marchand. Il épousa une indigène Tapaire L... dont il eut quatorze enfants. Ceux-ci prirent des fonctions et un rôle importants dans la société de l'île. On peut lire ainsi «*La famille L... est de beaucoup la plus influente de l'île, tous ses hommes ont quelque charge : chefs, juges, mutoi (gendarmes), diacres; ils font tout marcher*» (Annales du Sacré Coeur 1930, p. 6-11). Très tôt, cependant, l'association entre la famille L... et une mystérieuse maladie allait troubler la population de l'île. Quatre des quatorze enfants de Simon L... allaient transmettre un mal responsable à travers les générations de la mort d'hommes jeunes, curieusement sourds et aveugles. Selon la légende populaire, Simon L... n'aurait pas sacrifié à

son arrivée sur l'île au passage rituel à travers un nuage de fumée "aux vertues purificatrices". Il porterait ainsi la marque d'une sorte de malédiction poursuivant son maléfice sur sa descendance.

Actuellement on peut estimer que 7 générations après, près de 70 % de la population de Rimatara est de près ou de loin liée à la famille L... Néanmoins, malgré ces brassages de populations, seules les familles descendant des 4 enfants atteints de Simon L... ont la maladie. Le nombre important de patients atteints dans ces familles a contribué au développement d'un sentiment de honte et de rejet. De nos jours, de nombreux jeunes hommes des branches atteintes éprouvent des difficultés à se marier sur l'île et doivent s'exiler pour trouver une compagne.

Depuis le 14 Juillet 1976, Simon L... repose face au Pacifique dans un des cimetières marins faits de pierres blanches qui jalonnent le pourtour de l'île de Rimatara. A côté de lui repose le père CAPRAIS, un des missionnaires catholiques ayant tenté en vain d'extraire au protestantisme anglais les âmes des habitants. Simon L... avait conservé sa foi, ses descendants peu à peu l'ont abandonnée. Seule une petite croix blanche, au milieu des tombes protestantes, rappelle aux générations présentes qu'un de leur ancêtre est né à 18.000 km de leur rivage et a métissé à jamais son sang au leur.

### **III. LA POLYNESIE, RIMATARA**

La Polynésie Française est un territoire d'outre-mer (TOM) situé dans l'Océan Pacifique entre 70 et 270 degrés de latitude Sud et 134 et 155 de longitude Ouest. Les 130 îles qui la composent sont réparties en cinq archipels : l'Archipel de la Société, des Tuamotu, des

Gambiers, des Marquises, des Australes. L'ensemble du territoire s'étend sur une superficie égale à l'Europe (4 millions de km<sup>2</sup>) (Cf. carte).

Mais, sur cette vaste étendue, la surface émergée ne représente seulement que 1 % (4.000 km<sup>2</sup>).

Tahiti, l'île la plus vaste (1.000 km<sup>2</sup>) se situe à 18.000 km de la France, à 7.000 km de la côte américaine et à 6.000 km de l'Australie. C'est la capitale administrative.

Les Iles polynésiennes présentent un relief très varié : depuis l'île haute jusqu'à l'Atoll. Le climat, variable selon la latitude et le relief, est globalement de type tropical océanique, à la fois chaud et très humide.

La population polynésienne comprend au dernier recensement de 1988 : 192.000 habitants. Près de 75 % de ceux-ci vivent en fait à Tahiti ou sur son île jumelle Moorea. Cette population est actuellement en pleine croissance après la véritable catastrophe démographique du XIX (Figure 1). Cette dépopulation a de multiples causes, mais la plus importante demeure le contact avec la civilisation occidentale : l'apport de maladies jusque là inconnues (dysenterie, rougeole, phtisie, syphilis, variole), l'apport des armes à feu par les navires de la Bounty, de l'alcool, entraînant ainsi la destruction progressive d'un mode de vie ancestral.

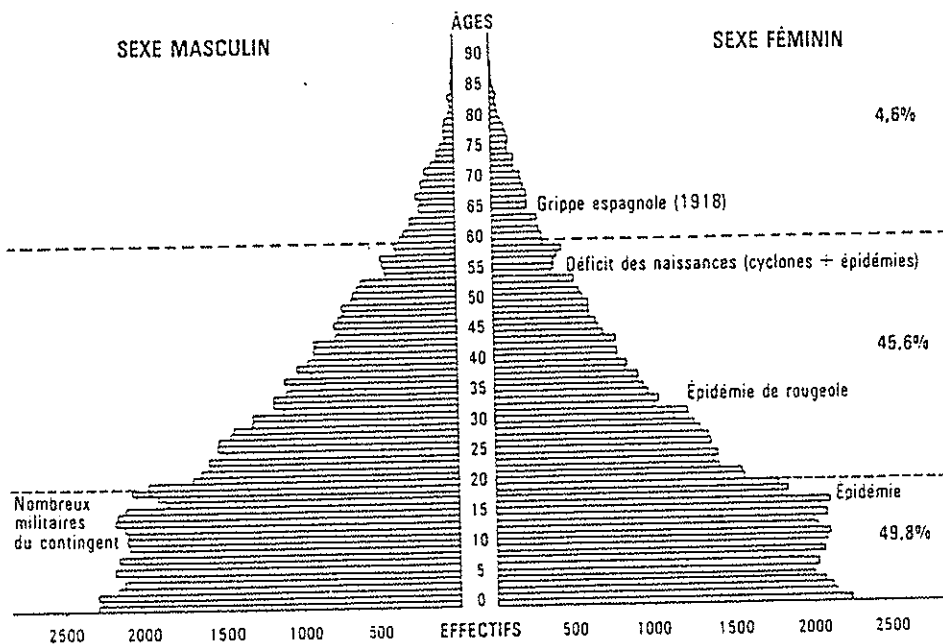
Actuellement, le taux annuel de croissance s'établit à 3 % par an. La pyramide des âges est de type "pays en voie de développement" : base large et s'effilant progressivement vers les sommets (50 % de la population a moins de 20 ans) (Figure 2).



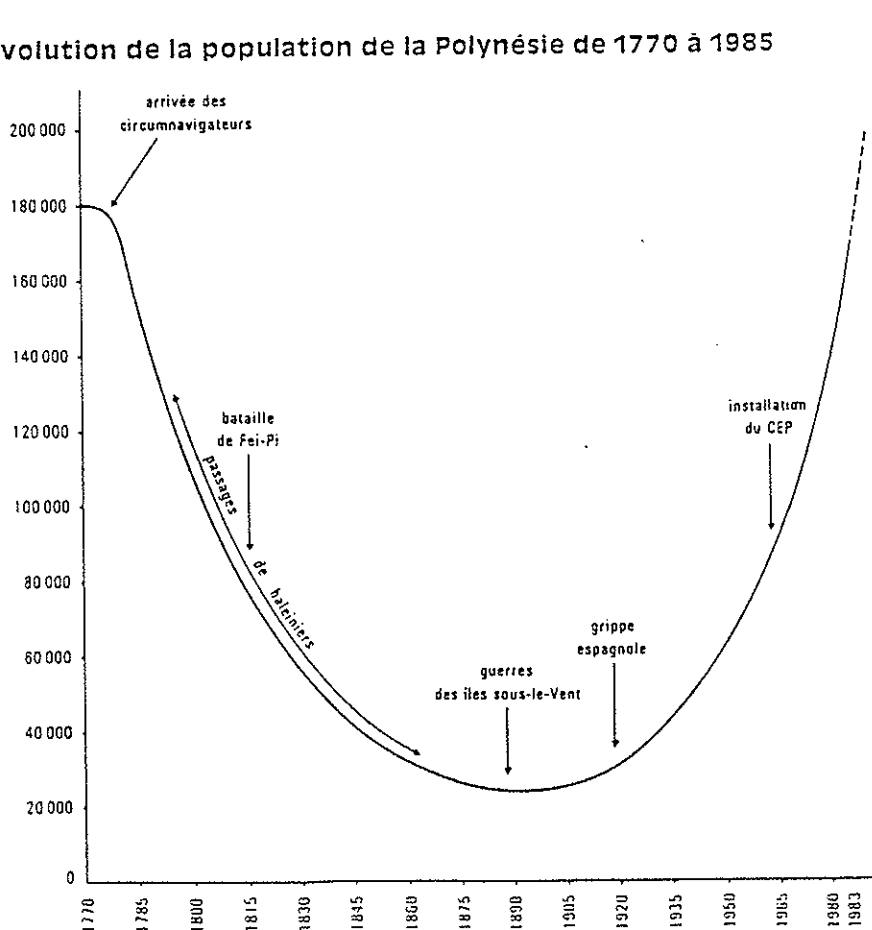


# Figures 1 et 2 : DEMOGRAPHIE DE LA POLYNÉSIE FRANÇAISE

## Pyramide des âges de la population de la Polynésie (octobre 1983)



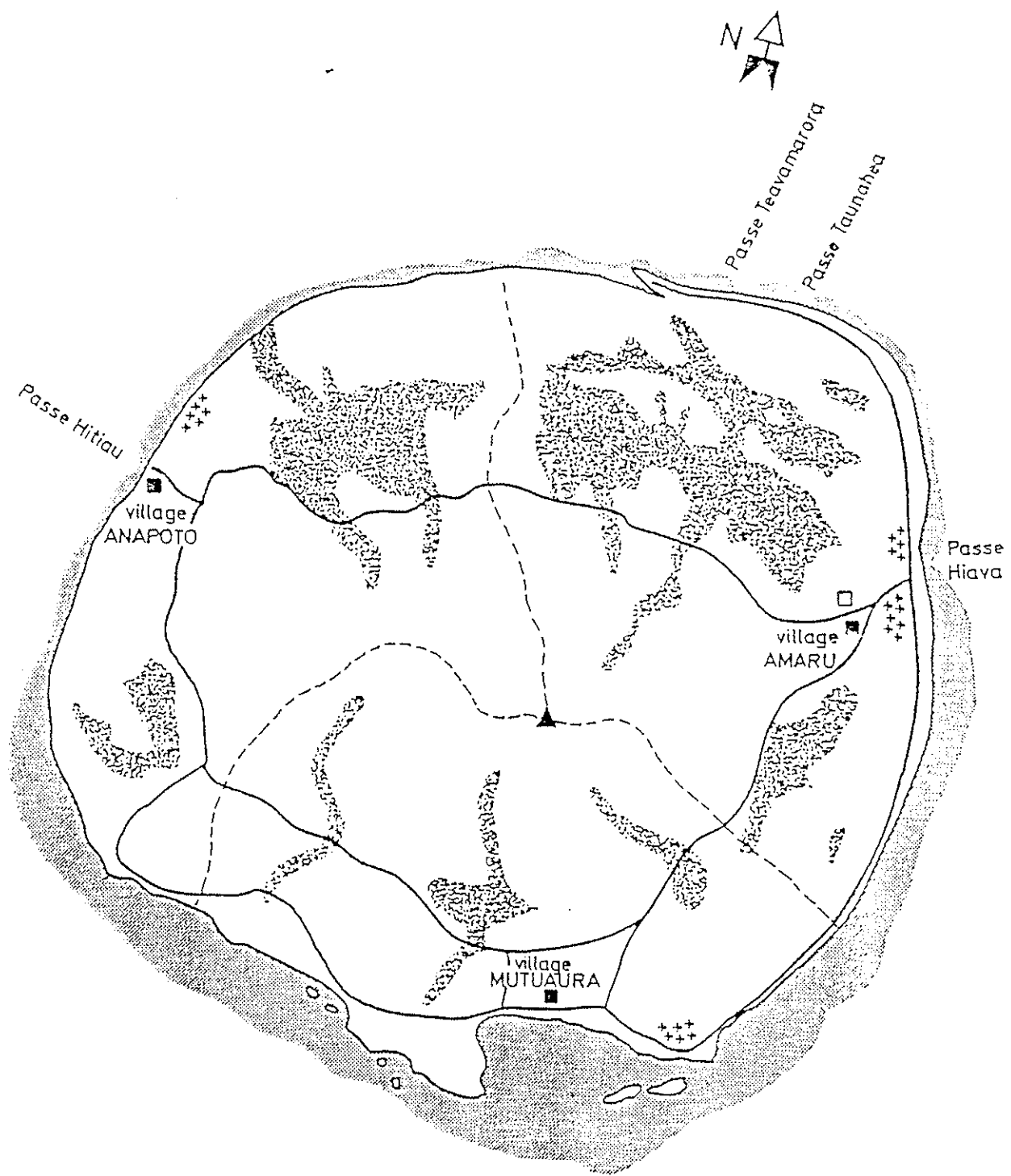
## Évolution de la population de la Polynésie de 1770 à 1985



Trois ethnies forment la société polynésienne : les Polynésiens, venus d'Australasie, après de longues migrations ont colonisé progressivement la Polynésie à partir des Iles Marquises (13) ; les Européens, navigateurs, aventuriers, missionnaires, colons, mais surtout aujourd'hui employés de l'Administration en poste temporaire sur le territoire ; les Chinois, arrivés fin du XIX comme coolies pour la culture de la canne à sucre. La proportion de ces différentes ethnies est variable selon les îles. Tahiti, capitale et lieu de brassage, offre l'image d'un "melting pot" réussi où émerge une population métis de plus en plus importante (94).

Le territoire polynésien est doté depuis 1984 d'un statut d'autonomie interne. Le pouvoir législatif est confié à une Assemblée Territoriale élue au suffrage universel. L'Assemblée désigne le Président du Gouvernement qui choisit les Ministres. La république est représentée par le Haut Commissaire, Chef des Services d'Etat, au pouvoir toujours considérable. Moteur de ce territoire, Papeete ressemble à toutes les capitales tropicales chaude, bruyante, colorée et contrastée.

Rimatara, située à 650 km au sud de Tahiti dans l'Archipel des Australes, est une petite île de 12 km de circonférence (Cf. carte). Perdue dans le Pacifique, ne présentant aucune passe dans sa barrière de corail, ses communications avec le reste du monde furent de tout temps espacées et dangereuses.



ECHELLE 1/20 000

- Route ou piste
- ▲ Mont UAHU 93,16 m
- Temple
- Gendarmerie
- +++ Cimetière
- ███ Marécage
- ███ Lagon

# RIMATARA

En 1992, il n'y a toujours pas de piste d'aviation. Le seul lien est un cargo mixte assurant le ravitaillement et le transport des personnes. Celui-ci doit mouiller au large, et marchandises et passagers sont débarqués sur de petites baleinières à fond renforcé qui passent à travers la barrière de corail sur les vagues de récif. La vie de l'île est rythmée par l'arrivée de ce bateau à peu près toutes les trois semaines.

Cette île, au relief aplati (sommet 83 m), comporte trois villages : Anapoto, Mutuaura, Amaru. La population comprend actuellement 1.000 personnes domiciliées dont près de 200 vivent à Tahiti dans le quartier "Rimatara". Une centaine d'enfants sont scolarisés dans les îles avoisinantes : Rurutu, Tubuai (capitale administrative des Iles Australes).

Les habitants de Rimatara vivent de la pêche et de la culture du taro. Le tourisme est inexistant. L'habitat reste encore traditionnel : maison de bois au toit de tôles. Des sources d'eau douce et un système de citerne pour l'eau de pluie permettent d'alimenter chaque maison en eau courante.

Rimatara est l'exemple de ces îles isolées, où la vie s'écoule paisible, loin des attraits de la civilisation moderne.

#### **IV. LE SYSTEME DE SANTE EN POLYNESIE FRANCAISE**

Jusqu'en 1962, date à partir de laquelle la Polynésie commence à bénéficier de considérables investissements publics métropolitains, les infrastructures de santé étaient modestes. Actuellement le territoire bénéficie d'une des meilleures couvertures

médicales du Pacifique Sud. L'ensemble du dispositif de santé s'organise de la façon suivante :

- ♦ **L'Hôpital de Mamao** : Centre Hospitalier territorial comprend 429 lits et emploie plus de 1.000 personnes. Toutes les spécialités médicales et chirurgicales courantes y sont représentées. Près de 40 médecins titulaires y travaillent aidés par de nombreux VAT (médecin volontaire de l'aide technique : service national civil).

Le plateau technique est comparable à celui d'un hôpital général de métropole : Service de Réanimation, scanner, biologie ...

- ♦ **Les dispensaires** A l'autre extrémité de la chaîne médicale sont gérés par un médecin pour les îles les plus peuplées. Souvent pourvus de moyens financiers limités, ces infirmeries assurent tant bien que mal une médecine quotidienne et préventive. Elles côtoient une médecine traditionnelle fortement ancrée dans la population : celle du "Tahua" (guérisseur) et du "Raau Tahiti" (médication traditionnelle).
- ♦ **Quelques hôpitaux de structure intermédiaire** sont installés dans les îles principales des Archipels : Raiatea, Nukuhiva, Tubuai.
- ♦ **Une médecine privée** s'est affirmée à Tahiti et a proliféré ces dernières années : une cinquantaine de généralistes, 38 chirurgiens dentistes, 2 cliniques amènent la densité du personnel médical à un niveau élevé : 1 médecin pour 920 habitants contre 1/460 en France.

♦ **D'autres structures** ont contribué au progrès du niveau de santé :

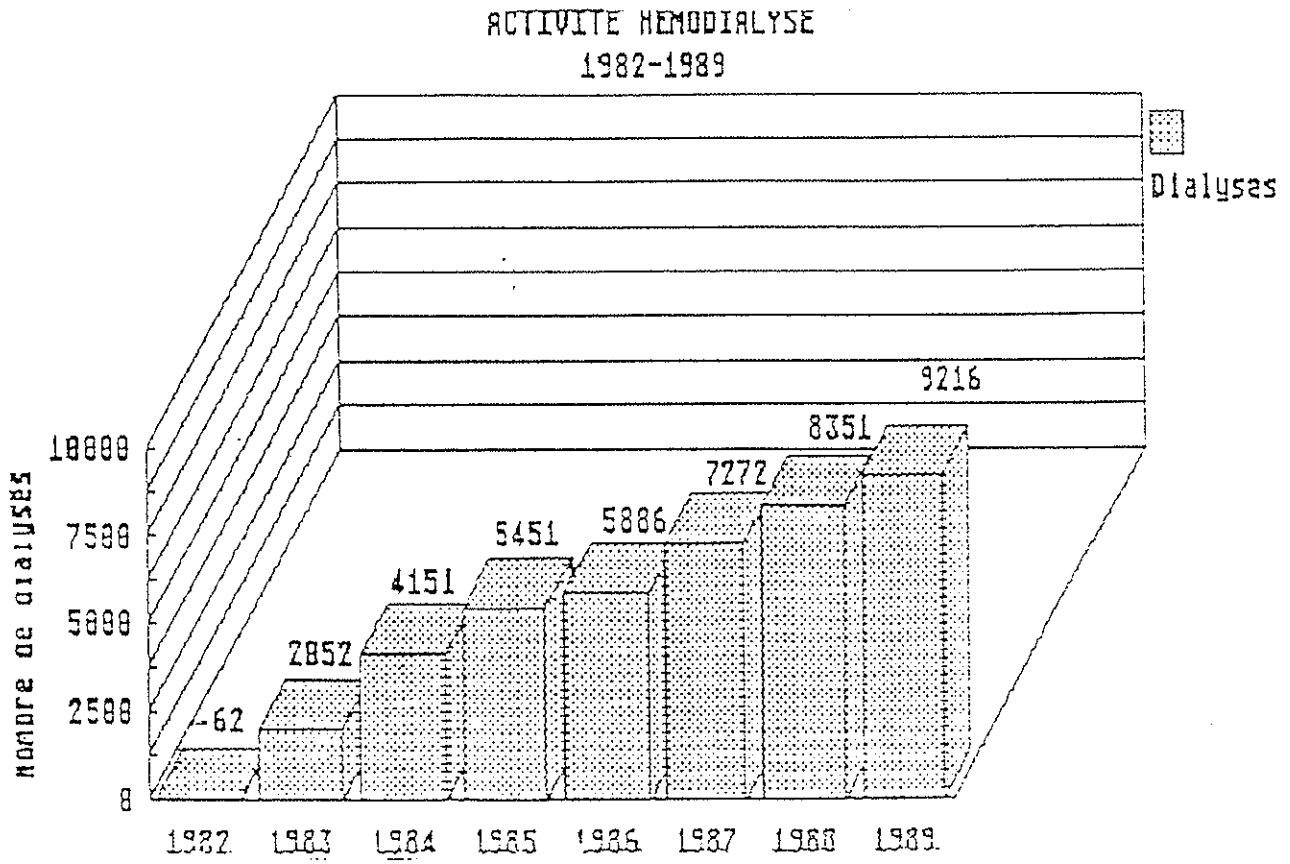
- le centre du RAA (Rhumatisme Articulaire Aigu) a permis le dépistage et la surveillance d'un problème majeur de santé publique.
- les centres de PMI (Protection Maternelle Infantile).
- le Service d'évacuation sanitaire (avion sanitaire) permet d'évacuer les urgences médicales et chirurgicales provenant des îles les plus éloignées (plus de 2.500 opérations par an).

L'ensemble du système est moderne et efficace, mais malheureusement souvent réservé aux habitants des îles de la Société du fait de l'éloignement des autres archipels et des disparités de moyen.

## V. LE SERVICE DE NEPHROLOGIE-HEMODIALYSE

Le Service de Néphrologie-Hémodialyse a été créé en 1982. Son implantation était nécessaire compte-tenu du nombre important de malades à prendre en charge. Il comprend un secteur d'hospitalisation de 9 lits dont une salle de réanimation néphrologique et un secteur d'hémodialyse de 13 postes. Le nombre de prise en charge en hémodialyse croît régulièrement (Figure 3) en nombre de malades et de séances : 18 malades pour 2.052 séances en 1983, 80 malades pour plus de 10.000 séances en 1991 (15).

Figure 3 :  
PROGRESSION DE L'ACTIVITE DU SERVICE D'HEMODIALYSE  
1982 - 1989





Les causes d'insuffisance rénale chronique sont largement dominées par les causes métaboliques. En effet, sur les 120 personnes prises en charges en hémodialyse de 1982 à 1990, le diabète est responsable dans 40 cas (33 %), la goutte dans 14 cas. Les maladies héréditaires : syndrome d'Alport (17 malades) et la polykystose rénale (7 malades) viennent au deuxième rang (Cf. Tableau).

<b>ETIOLOGIE DES IRC DES 120 PATIENTS EN HEMODIALYSE de 1982 -&gt; 1990</b>	
<b>Diabète</b>	<b>40</b>
<b>Goutte</b>	<b>14</b>
<b>Alport</b>	<b>17</b>
<b>Polykystose rénale</b>	<b>7</b>
<b>Néphroangiosclérose</b>	<b>9</b>
<b>Néphrite interstitielle chronique</b>	<b>8</b>
<b>Glomérulonéphrite</b>	<b>4</b>
<b>Lèpre</b>	<b>3</b>
<b>Amylose</b>	<b>3</b>
<b>Autres</b>	<b>18</b>

La prise en charge des patients insuffisants rénaux chroniques offre quelques particularités :

- ♦ **Les structures de santé** : en raison de l'éloignement de certaines îles, de l'absence de laboratoire permettant un suivi biologique, la majorité des insuffisants rénaux n'est

repérée que tardivement, souvent en phase terminale. Fréquemment, c'est le coma urémique, ou une complication grave, qui révèle la maladie.

- ♦ **La structure ethnopsychologique** : le tahitien vit volontiers au jour le jour. Les examens complémentaires et l'hospitalisation sont communément refusés. Le régime alimentaire n'est pas suivi de façon régulière. Les prises de poids entre chaque séance d'hémodialyse sont couramment situées entre 5 et 10 kg. Les accidents par hyperkaliémie ont causé la mort de 3 patients en 1989-1990 par excès alimentaire (importance des fruits dans l'alimentation traditionnelle). L'équilibre du métabolisme phosphocalcique n'est jamais obtenu.
- ♦ **Les structures sociales** : Tahiti est le seul centre d'hémodialyse de la Polynésie Française. Il n'existe pas de structure d'accueil pour les insuffisants rénaux chroniques des îles éloignées qui doivent définitivement vivre à Tahiti. Nombre de malades, déracinés de leur île d'origine, tenus de vivre chez des parents ou des relations avec de lourds problèmes de cohabitation, préfèrent retourner mourir chez eux.
- ♦ **Les conditions de vie** : l'humidité, la chaleur, l'hygiène souvent précaire sont sources d'infections de fistules artériovoineuses anormalement fréquentes.

## **CHAPITRE II**

### **PATIENTS ET METHODES**

## I. ENQUETE GENEALOGIQUE

L'étude systématique des dossiers médicaux répertoriés à l'Hôpital de Mamao a été la base de notre travail. Depuis l'enquête d'HIGNETTE en 1979, de nombreux patients ont été hospitalisés en Néphrologie, en Pédiatrie ou ont été pris en charge par le Service d'Hémodialyse. L'interrogatoire de ces patients et de leur entourage nous a permis de construire les arbres généalogiques de deux familles sur sept générations. Ces généalogies rassemblent près de 3.500 personnes. Pour les premières générations, de nombreux recoupements ont été nécessaires pour établir les filiations. Nous avons pu obtenir une aide précieuse auprès des communautés religieuses de l'Eglise évangéliste et de l'Eglise catholique. L'enquête a été rigoureuse afin d'éviter les nombreux pièges tendus par la démographie et l'état civil polynésiens. Dans ces deux familles, les fratries de 14 à 15 enfants sont fréquentes. Les unions sont précoces, les désunions également, le concubinage généralisé avec parfois multiples changements de partenaires. Les registres d'état civil et les livrets de familles sont bien tenus, mais sont souvent récents (après 1900). Les changements de patronyme sont fréquents au cours du temps et les surnoms sont monnaie courante. L'adoption d'enfant par des parents proches est une coutume.

L'éloignement géographique a été un autre obstacle. Certaines branches de ces familles sont maintenant fixées dans d'autres îles : Bora Bora, Huahine, Moorea dans l'Archipel des Tuamotu ou dans des îles plus éloignées de l'Archipel des Australes (Raivavae, Rurutu). Nous avons dans certains cas pu bénéficier des renseignements fournis par les médecins locaux. Les généalogies des familles vivant à Rimatara ont été complétées au cours d'une mission d'investigation.

## II. ENQUETE CLINIQUE

### 1/ Organisation

Nous avons mis en place une consultation dans le Service de Néphrologie nous permettant d'examiner les personnes contactées de proche en proche. Nous avons obtenu la coopération des malades et de leur famille pour ce vaste travail : 700 personnes ont été examinées en 18 mois.

L'étude effectuée par HIGNETTE et les rapports des médecins et responsables de dispensaires des îles Australes, avaient déjà mis en évidence de nombreux cas de syndrome d'Alport à Rimatara. Nous avons donc organisé :

- ♦ **Une mission de dépistage** sur l'île comprenant un médecin et une infirmière pendant 15 jours. Débarqués sur l'île en bateau, l'équipe médicale, le matériel et les prélèvements ont été récupérés par l'hélicoptère mis gracieusement à notre disposition par l'Armée pour permettre la bonne conservation des échantillons congelés. Sans cette aide, la mission aurait été impossible en raison de la durée du voyage par voie maritime.

L'aide du Maire de la Commune, du Pasteur, des Directeurs d'Ecoles, a été déterminante pour examiner les enfants scolarisés et convoquer la population dans les salles communales de chacun des trois villages. Nous avons ainsi pu examiner 602 des 650 personnes présentes sur l'île pendant notre séjour.

- ♦ **Une courte mission à Rurutu**, essentiellement dans le collège où sont scolarisés les adolescents de Rimatara à

partir de la 6ème. Nous avons examiné 100 enfants et enquêté dans deux familles descendant de Simon L... fixées à Rurutu.

**Près de 1.500 personnes ont finalement été étudiées à Tahiti, Rimatara et Rurutu.**

## **2/ Moyen d'étude**

Chaque personne examinée a eu : un examen clinique avec mesure de la tension artérielle, un dépistage de l'hématurie et de la protéinurie par bandelette réactive (Labstix\*) : seuls les résultats supérieurs ou égaux à une croix (+) ont été considérés comme positifs. Le bilan des patients examinés à Tahiti était complété par une cytologie urinaire (Addis) et une protéinurie sur un échantillon ou sur un recueil de la diurèse des 24 h. L'hématurie était définie par un compte d'Addis > 20.000 /ml, la protéinurie était considérée significative au-dessus de 100 mg/24 h.

Tous les patients hématuriques ont eu une étude des fonctions rénales (urée, créatinine). A Rimatara, un tube de sang était prélevé sur anticoagulant, puis centrifugé et le plasma congelé. Les dosages ont été réalisés ultérieurement à Papeete. L'insuffisance rénale a été définie par un taux de créatinine supérieure à 120  $\mu\text{M/l}$ .

Les audiométries ont été réalisées, d'une part dans le Service d'O.R.L. de l'Hôpital de Mamao, d'autre part lors de la mission à Rimatara grâce à un appareil fonctionnant sur batterie. Nous avons systématiquement étudié en audiométrie tous les patients connus dont la dernière audiométrie remontait à plus de 2 ans, ainsi que l'ensemble des patients suspects de syndrome d'Alport (hématurie et histoire familiale évocatrice). A Rimatara, nous avons également exploré toutes

les surdités cliniques qu'elle qu'en soit la cause. **Cent vingt trois audiométries ont été réalisées pour cette enquête.**

La recherche d'anomalie oculaire a été faite par examen à la lampe à fente et a toujours été réalisée par un même examinateur. **Cent soixante seize patients ont été ainsi examinés.** La recherche des lésions maculaires n'a pas été systématique.

**Quatre cent prélèvements sanguins**, pour l'étude de l'ADN en Biologie Moléculaire, ont été réalisés. Quarante millilitres de sang total sur EDTA étaient nécessaires. Les tubes étaient rapidement congelés et conservés à -23°C. Les 180 échantillons provenant de Rimatara ont été congelés sur place le jour du prélèvement. Cette étude a compris tous les patients hématuriques et chaque fois que possible les proches (père, mère, frères, soeurs et enfants) des patients suspects de syndrome d'Alport. Une étude de liaison au locus Xq22 a été réalisée grâce aux sondes PA13RI et PXG12 reconnaissant respectivement les locus DXS87 et DXS94 (Cf. Tableau)

ETUDE DE LIAISONS : METHODES				
Sonde	Locus	Enzyme de restriction	Pic	Reference
PA13RI	DXS87	BglII	0,49	80
PXG12	DXS94	PstI	0,5	24

Sept ponctions biopsies rénales ont été réalisées sous contrôle scannographique. Elles ont été séparées en deux : un fragment, pour l'immunofluorescence, déposé sur un morceau de foie puis congelé

à l'azote liquide et conservé à  $-23^{\circ}\text{C}$  ; un autre fragment pour la microscopie électronique, fixé dans la glutéraldéhyde et conservé à  $+4^{\circ}\text{C}$ .

L'analyse en microscopie électronique a été réalisée selon les techniques conventionnelles (46). L'étude en immunofluorescence a utilisé des anticorps dirigés contre les chaînes  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  et  $\alpha 5$  du collagène IV.

Le transport des prélèvements congelés (sang, biopsies rénales) entre Papeete et Paris a été réalisé dans des containers isothermes contenant de la carboglace.



# CHAPITRE III

## RESULTATS

Nous avons recensé 160 patients sur deux familles (87 femmes, 73 hommes) et 19 porteurs obligatoires (15 femmes et 4 hommes). Nous avons classé "porteurs obligatoires" :

- ♦ Des mères non examinées, mais ayant des fils atteints ou morts d'insuffisance rénale chronique,
- ♦ Des jeunes garçons non examinés avec une histoire familiale positive et décédés dans un tableau d'insuffisance rénale terminale.

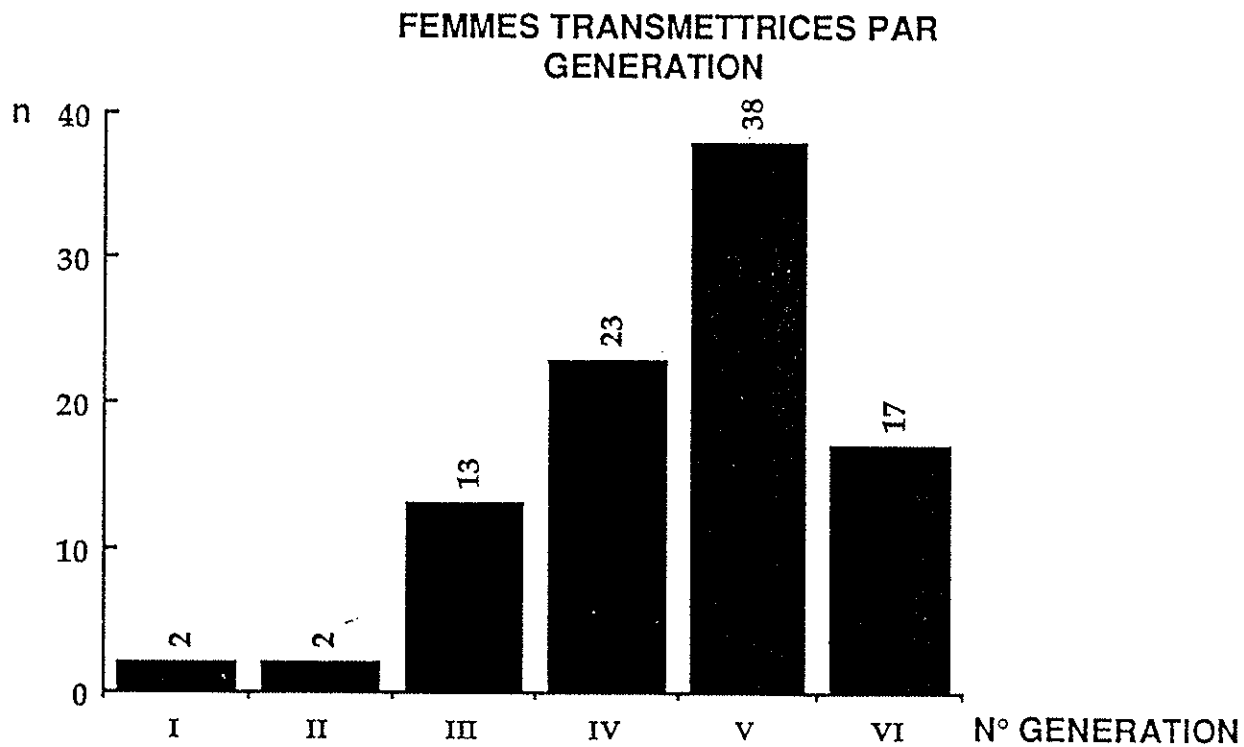
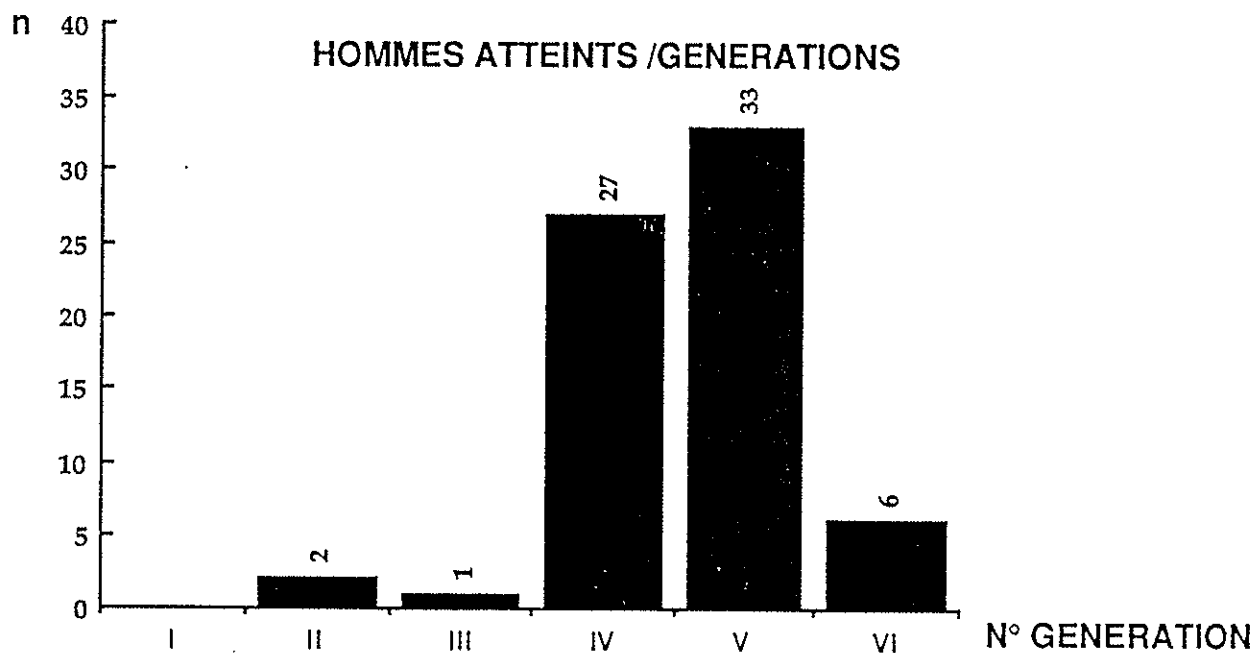
## I. DIAGNOSTIC

Le diagnostic reposait sur l'existence d'une hématurie chez 151 patients, sur l'association d'une insuffisance rénale chronique et d'un antécédent évocateur dans la fratrie ou la descendance directe chez 5 patients, et sur la seule constatation de lenticones antérieurs chez 4 patients.

## II. DESCRIPTION CLINIQUE

L'âge moyen des 150 patients vivants était de 24 ans. La distribution des malades par génération est représentée Figure 4.

Figure 4 :  
REPARTITION DES MALADES PAR GENERATION



<b>PRESENTATION CLINIQUE</b>		
	<b>H</b>	<b>F</b>
<b>Hématurie</b>	<b>69/70</b>	<b>83/85</b>
<b>Protéinurie</b>	<b>63/70</b>	<b>67/81</b>
<b>IRT*</b>	<b>24/74</b>	<b>6/86</b>
<b>Surdité</b>	<b>23/41</b>	<b>6/40</b>
<b>Lenticones antérieurs</b>	<b>41/48</b>	<b>6/54</b>
<i>*IRT = Insuffisance Rénale Terminale</i>		

La Tableau clinique de chaque malade est présenté en Annexe.

### 1/ L'hématurie

L'hématurie touchait 100 % des hommes. Un seul patient est décédé avant d'avoir eu un examen urinaire.

Seules deux femmes non hématuriques ont été considérées comme porteuses du gène. Dix enfants ont des antécédents d'hématuries macroscopiques à répétition, volontiers provoquées par des infections ORL.

L'étude menée à Rimatara a permis de déceler 175 patients hématuriques, dont une quarantaine appartenaient de façon formelle aux deux familles atteintes de syndrome d'Alport.

### 2/ La protéinurie

Elle était présente chez 90 % des hommes et 78 % des femmes. Elle était le plus souvent inférieure à 1 g/24 h et nous n'avons jamais observé de syndrome néphrotique.

### 3/ L'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale était présente à des degrés divers chez 50 % des hommes et 9 % des femmes au moment du diagnostic. Vingt-quatre hommes et six femmes étaient en insuffisance rénale terminale. Dix sept patients ont été pris en charge en hémodialyse chronique depuis l'ouverture du Service. Quatre patients ont eu une transplantation rénale à l'Hôpital Tenon.

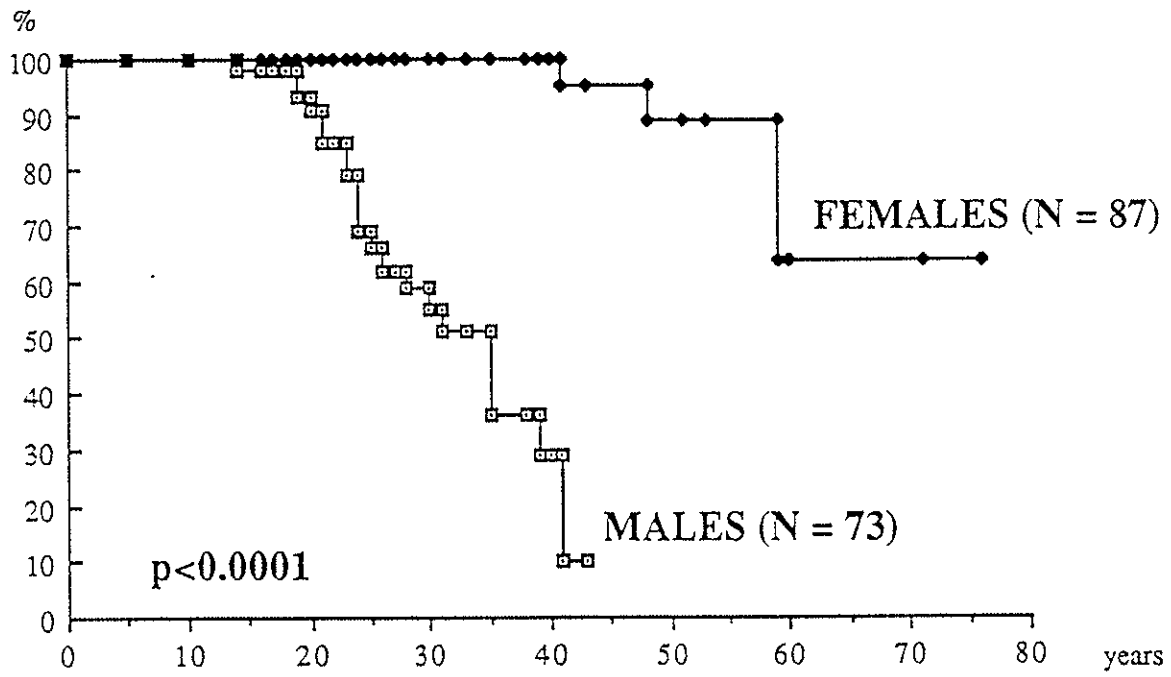
La courbe de survie rénale réalisée par la méthode de Kaplan Meier est représentée (Figure 5) à partir de 73 hommes et 87 femmes. L'analyse des survies homme et femme fait apparaître une différence significative (log rank test  $p < 0,0001$ ). L'âge médian de survie rénale est de 31 ans chez l'homme, avec des âges extrêmes de 14 à 44 ans. Il y a 93 % de survie à 19 ans, 51 % à 31 ans, et 10 % à 41 ans. Pour les femmes, on retrouve 100 % de survie à 45 ans, puis la courbe décline lentement après 69 ans.

### 4/ La surdité

Une audiométrie a été réalisée chez 86 patients (52 % des patients examinés). Une surdité avec perte d'au moins 40 dB a été retrouvée chez 23 hommes sur 41 et 6 femmes sur 40. C'est une surdité de perception, prédominant sur les aigus. Le plus jeune de nos patients atteints a 9 ans.

Un homme et une femme présentent une surdité sans insuffisance rénale. La surdité est progressive, elle touche initialement les fréquences supraconversationnelles. Après quelques années d'évolution, le handicap est majeur. Mais aucun de ces patients n'a pu avoir recours à une prothèse auditive.

Figure 5 :  
COURBE DE SURVIE RENALE



### 5/ L'atteinte oculaire

Le lenticone antérieur est présent chez 80 % des hommes atteints (Cf. Tableau) et 100 % des hommes au stade d'insuffisance rénale terminale. Cinq des 7 hommes sans lenticone ont moins de 12 ans. Seul 1 patient âgé de 26 ans en insuffisance rénale terminale, n'a pas de lenticone. A l'inverse, 2 hommes et 1 femmes présentent des lenticones avant le stade de l'insuffisance rénale.

ANOMALIES OCULAIRES		
	H	F
Lenticones antérieurs	41/48	6/54
Cataracte	20/48	6/54
Extraction des cristallins	10	0
Maculopathie	3	?

Une cataracte est associée au lenticone dans près de la moitié des cas (20 sur 41). Elle est toujours de type polaire antérieure et parfois associée à une lésion capsulaire postérieure.

Le lenticone et la cataracte sont responsables d'un handicap visuel portant principalement sur la vision de loin. Vingt-quatre de ces patients sont considérés comme malvoyants (acuité visuelle inférieure à 2/10).

Dix malades ont été traités par phakoexérèse : 6 interventions unilatérales en urgence pour rupture capsulaire et 4 interventions bilatérales pour cécité.

Les anomalies oculaires sont beaucoup moins fréquentes chez les femmes : 6 lenticones et 6 cataractes sur 54 femmes. Aucune n'a nécessité d'extraction lenticulaire. Le handicap et l'évolution sont beaucoup moins sévères que chez l'homme.

La maculopathie n'a pu être recherchée que pour les patients examinés à Tahiti. Elle a été observée chez 3 hommes atteints.

D'autres anomalies oculaires ont été dépistées :

- ♦ 2 cas d'opacités sous capsulaires antérieures, sans lenticone,
- ♦ une fréquence importante de phakosclérose.

### III. DESCRIPTION HISTOLOGIQUE

Sept biopsies ont été analysées en microscopie électronique par M.C. GUBLER. Il s'agit de patients des familles I et II dont les caractéristiques sont les suivantes (compte-rendus des biopsies en annexe) :

- (1) n° 26 : un homme de 34 ans, hématurique, protéinurique, insuffisant rénal préterminal, avec lenticone, cataracte, surdité.
- (2) n° 35 : un garçon de 15 ans, hématurique, protéinurique, sans insuffisance rénale, présentant un lenticone bilatéral, pas de surdité.
- (3) n° 41 : un homme de 22 ans, hématurique, protéinurique, sans insuffisance rénale, sans surdité.



- (4) n° 48 : un garçon de 15 ans, hématurique, protéinurique, sans insuffisance rénale, avec lenticone et cataracte, sans surdité.
- (5) n° 55 : un garçon de 12 ans, hématurique, protéinurique, avec une insuffisance rénale débutante, un lenticone bilatéral, une surdité.
- (6) n° 70 : un homme de 34 ans, hématurique, protéinurique, insuffisant rénal, avec lenticone, cataracte, surdité.
- (7) n° 129 : une fille de 11 ans, hématurique, protéinurique, sans insuffisance rénale, ni lenticone, ni surdité.

Les 7 biopsies montrent toutes un **amincissement diffus de la membrane basale glomérulaire** dont l'épaisseur est inférieure à 200 nm. D'exceptionnelles lésions segmentaires d'épaississement et de feuilletage de la lamina densa ont été observées dans quelques glomérules. Des microgranulations sont parfois visibles au sein de la lamina densa. **La rétraction du flocculus s'accompagne d'un plissement de la membrane basale sans épaississement, ni feuilletage.**

Deux exemples de membranes basales minces sont représentées photographies n° 1 et 2.

#### IV. IMMUNOHISTOCHEMIE

Cinq biopsies ont été étudiées en immunohistochimie et montrent une distribution normale des chaînes  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  et  $\alpha 5$  du collagène de type IV au sein des membranes basales glomérulaires.



MICROSCOPIE ELECTRONIQUE X 10.500. MEMBRANE BASALE MINCE.



MICROSCOPIE ELECTRONIQUE X 18.000. MEMBRANE BASALE MINCE.

## V. GENETIQUE

Tous nos malades, à l'exception de 5, ont pu être replacés dans l'arbre généalogiques de deux familles. Ces deux familles sont originaires de Rimatara. La famille I est celle de la descendance de Simon L.... La famille II est très probablement rattachée à la première par l'intermédiaire de la femme de Simon L..., mais nous n'avons pu en apporter la preuve généalogique.

La famille de Simon L... est subdivisée en 14 branches correspondant à ses 14 enfants. Les arbres généalogiques généraux des familles I et II sont représentées Figure 6. Les arbres détaillés de la famille II et des branches 3, 5, 6, 13 de la famille I sont représentées Figures 7, 8, 9, 10 et 11.

Dans ces deux familles les filiations s'étagent sur 7 générations. On compte 78 personnes à la génération III, 371 à la génération IV, les générations V, VI et VII actuellement vivantes, regroupent 2.500 personnes. Près de 1.500 d'entre-elles ont été examinées.

Figure 6

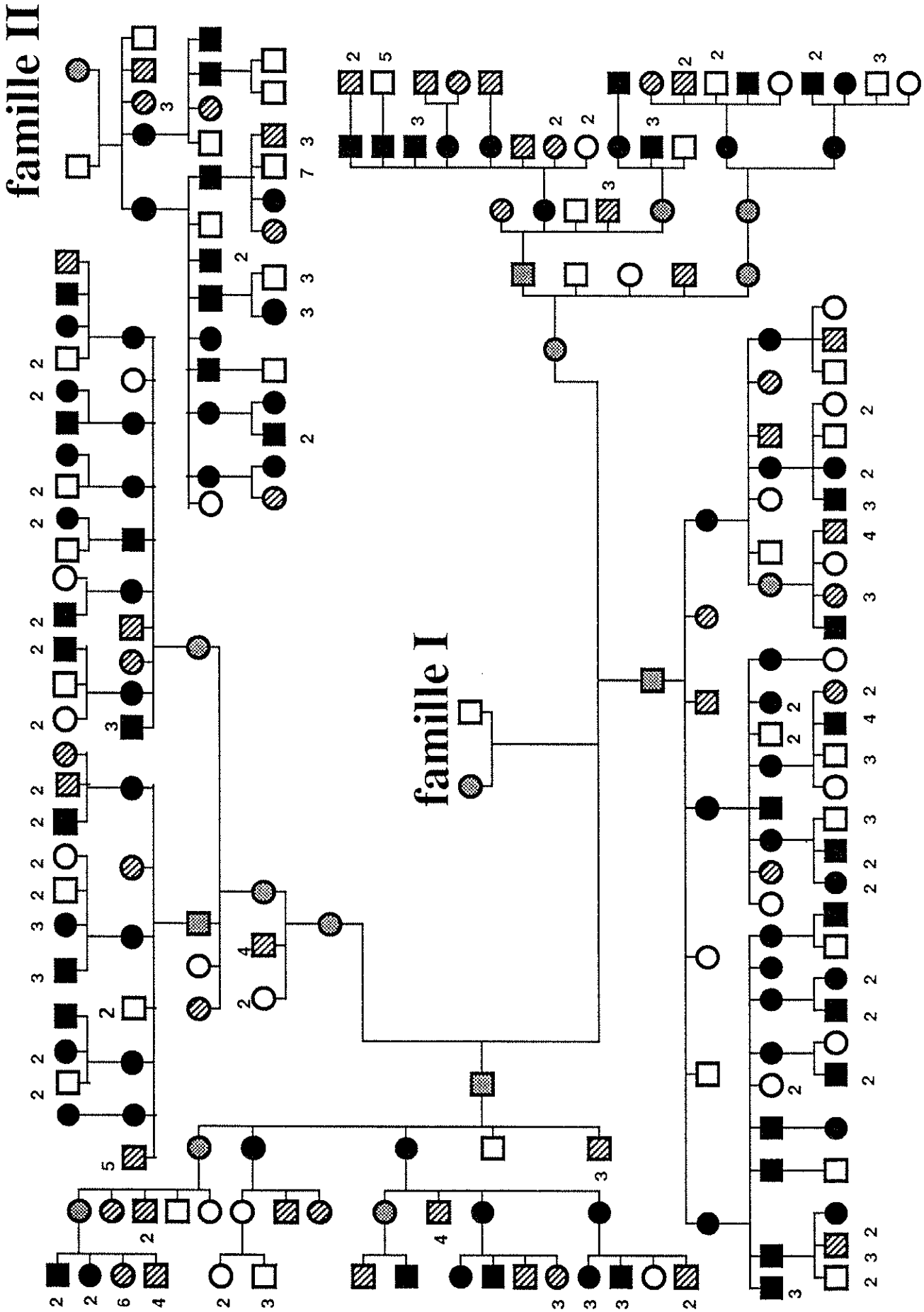
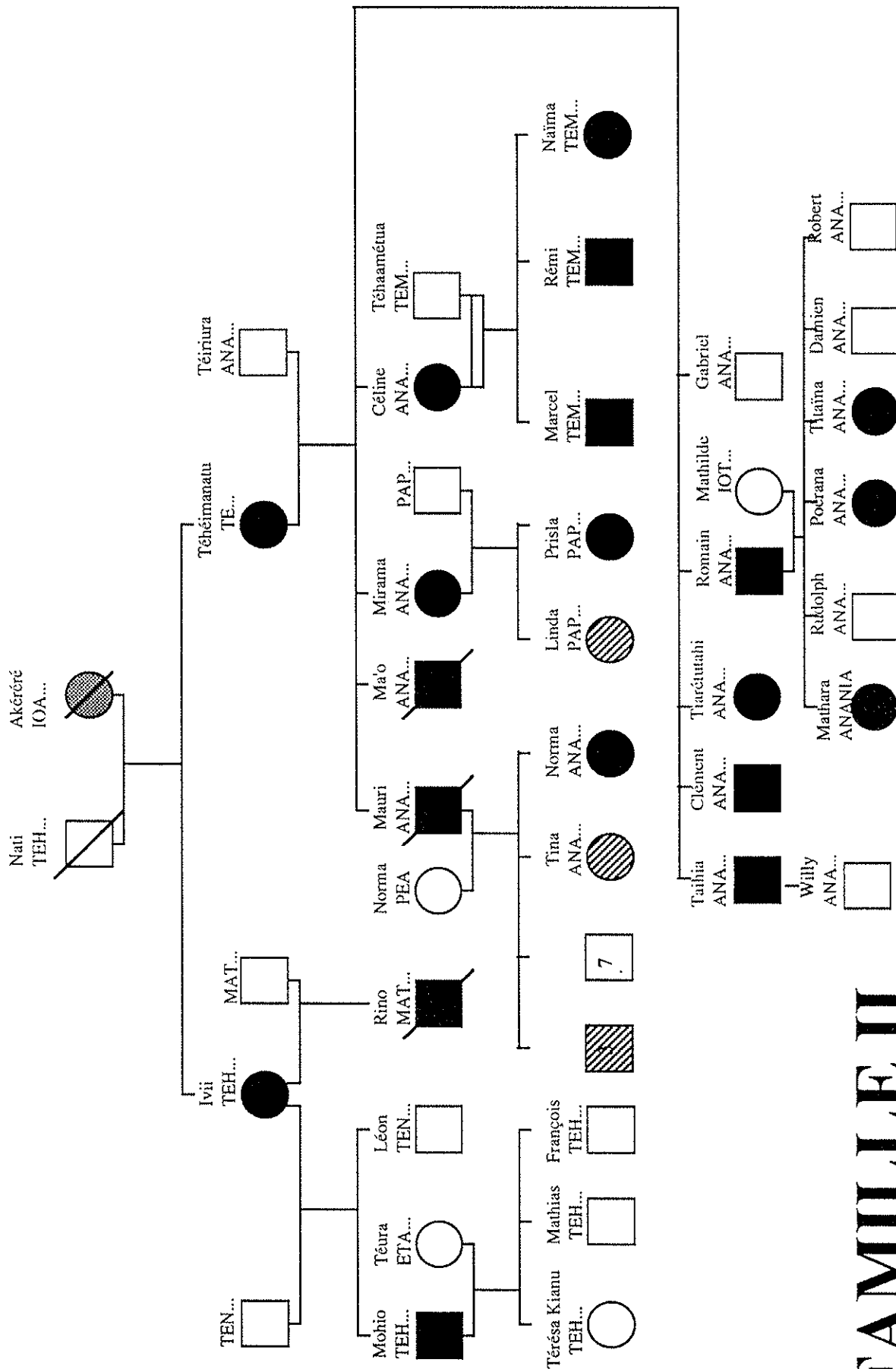
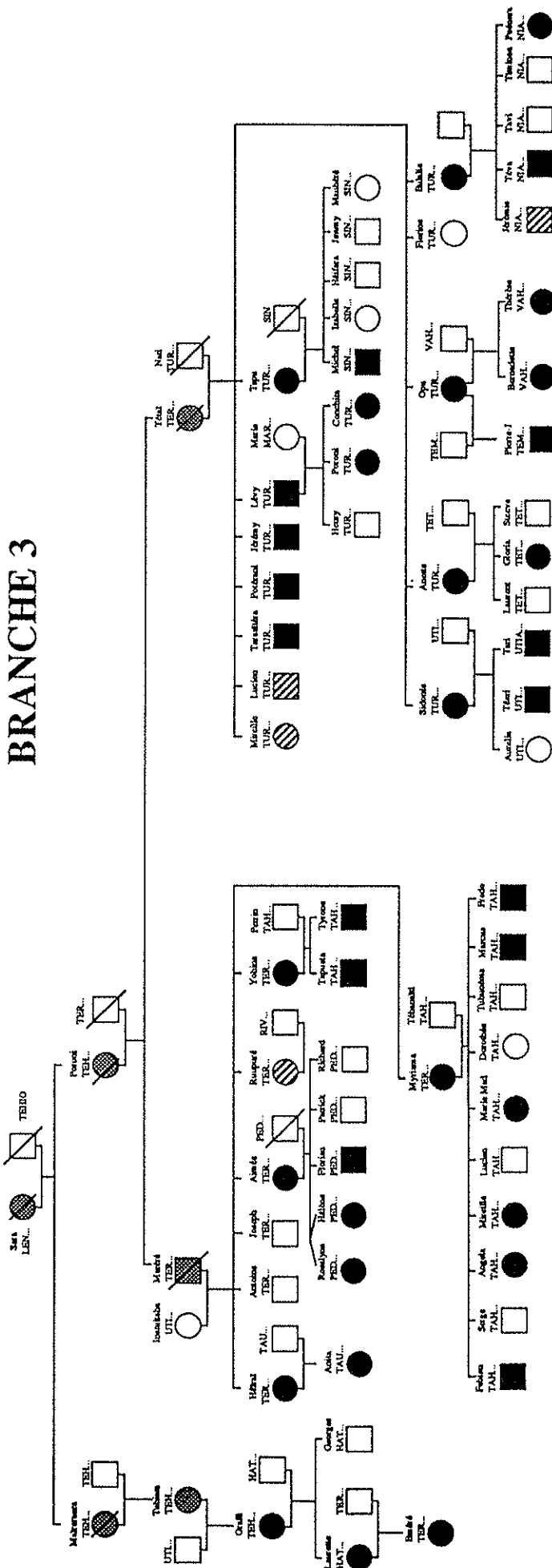


Figure 7



# FAMILLE II

Figure 8



# branche 5

Figure 9

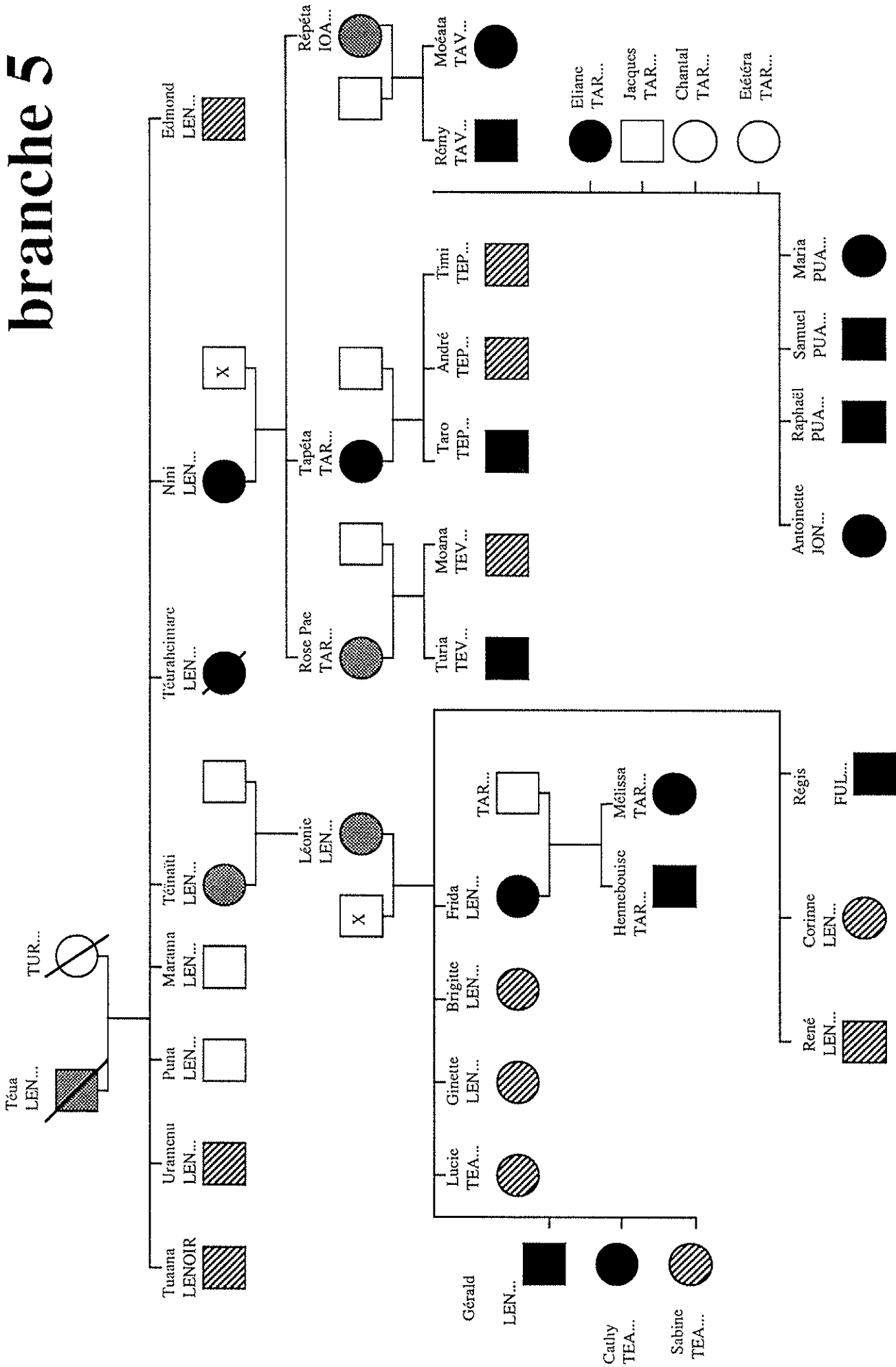
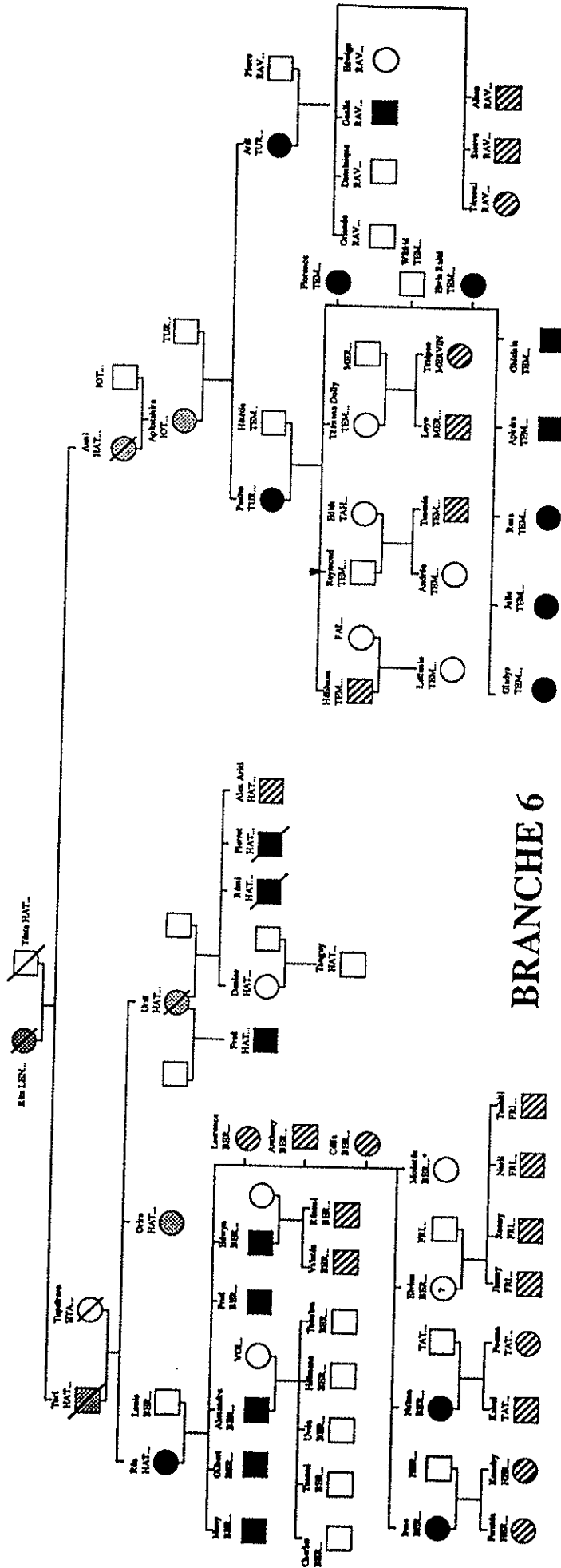


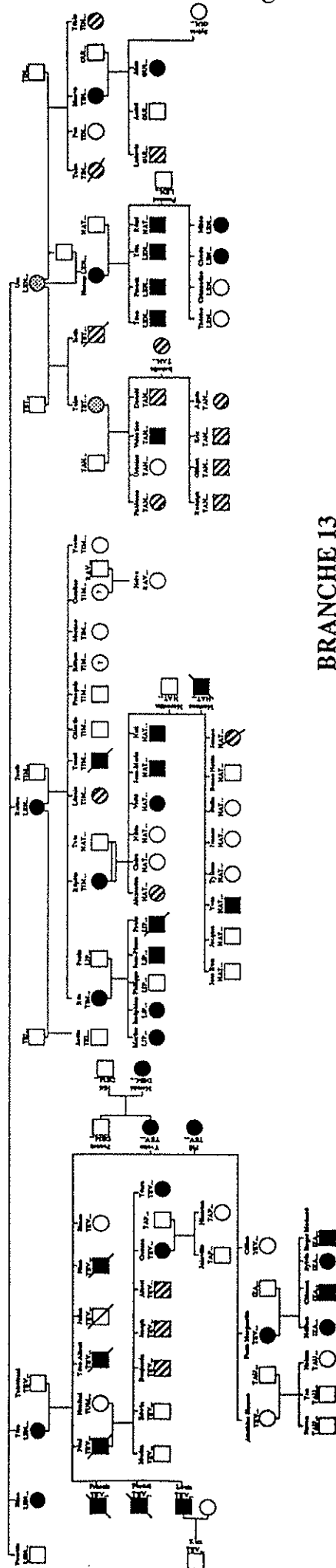


Figure 10



BRANCHE 6

Figure 11



BRANCHE I3

### 1/ Mode de transmission

L'étude des arbres généalogiques permet de conclure de façon formelle que la maladie est liée au chromosome X. On constate :

- l'absence de transmission père/fils : 13 pères ont eu 21/21 garçons sains,
- 100 % de transmission père/fille : 13 pères ont eu 22/22 filles transmettrices.

La descendance de 49 femmes atteintes comprend 73/101 garçons malades et 70/93 filles transmettrices. Le ratio 1/1 entre filles et garçons atteints est respecté, mais un déséquilibre de ségrégation apparaît dans la descendance des femmes atteintes avec près de 70 % d'enfants atteints.

### 2/ L'étude de l'ADN en biologie moléculaire

Quatre-vingt-un prélèvements potentiellement informatifs, ont permis de réaliser une étude de liaison. Celle-ci a pu être démontrée pour les deux locus D<sub>x</sub>S 87 et D<sub>x</sub>S 94 par des valeurs respectives de Lod Scores maximum de 3,28 et 3,06 pour des fractions de recombinaisons nulles (cf. Tableau).

TRANSMISSION GENETIQUE					
Fractions de Recombinaison	0	0,05	0,1	0,2	0,3
DXS87	3,31	3,01	2,71	2,07	1,39
DXS94	3,08	2,80	2,51	1,92	1,28
pénétrance homme = 1					
pénétrance femme = 0,90					

## CHAPITRE IV

REVUE

BIBLIOGRAPHIQUE

## I. HISTORIQUE

L'existence des néphropathies héréditaires a été pour la première fois évoquée par SAMELHSON dès 1873 (112). Cet Ophthalmologiste Allemand rapportait une famille de 4 frères et soeurs décédés entre 55 et 60 ans dans un tableau d'urémie. DICKINSON en 1875 publiait une famille identique (29). En 1902, GUTHRIE (50) décrivait une famille de 12 personnes hématuriques. Il les comparait à 3 jeunes enfants hématuriques dont le père était décédé à 30 ans d'urémie (ATTLEE, 7). La famille de GUTHRIE était de nouveau publiée par KENDALL et HURTZ (68, 59) en 1912 qui confirmaient l'évolution des jeunes garçons atteints vers l'insuffisance rénale terminale et notaient l'existence de 3 surdités.

Le Professeur Arthur Cecil ALPORT (1880-1959) était un médecin Sud Africain. Il a travaillé pendant de nombreuses années à Johannesburg et s'intéressait particulièrement à la malaria. Durant cette période, il a acquis une petite mine d'or qui malheureusement s'avéra improductive.

En 1918, il émigra à Londres et s'intéressa à la famille décrite initialement par GUTHRIE. En 1927, il publiait (2) à son tour cette famille et montrait l'association de l'atteinte rénale et de la surdité, la disparité de la sévérité de l'atteinte clinique entre les hommes et les femmes et la valeur diagnostique prépondérante de l'hématurie.

Jusqu'en 1950, il existe peu de publications sur le sujet. De 1950 à 1970, par contre, de nombreuses familles sont rapportées affirmant la remarquable diffusion géographique et ethnique de la maladie. Elle sera ainsi décrite dans toute l'Europe de l'Ouest et de l'Est, dans les deux Amériques, au proche et au moyen Orient, en

Australie, en Afrique du Nord. Les premières familles Françaises seront décrites par J. HAMBURGER (53) et MORIN (87).

En 1961, WILLIAMSON (140) propose d'appeler syndrome d'Alport les néphropathies hématuriques héréditaires avec surdité.

## II. PRESENTATION CLINIQUE

### 1/ Définitions

Si l'on s'en tient aux aspects cliniques de la famille décrite par Alport, le terme de Syndrome d'Alport doit être réservé à une pathologie associant néphropathie héréditaire hématurique, surdité et évolution vers l'insuffisance rénale (cf. Tableau).

CRITERES DE DIAGNOSTIC CLINIQUES
♦ Présence d'une hématurie
♦ Atteinte familiale de la néphropathie affirmée par au moins 2 sujets atteints dans la même famille
♦ Evolution d'au moins 1 des sujet vers l'insuffisance rénale
♦ Présence d'une surdité chez au moins 1 des sujets atteints.

### 2/ Epidémiologie

Le syndrome d'Alport est une pathologie ubiquitaire décrite dans toutes les ethnies (118).

L'importance de cette pathologie par rapport aux autres néphropathies a longtemps été sous-estimée. Elle est responsable aux USA de 3 % des IRC de l'enfant, elle touche 2,3 % de la population

rénale transplantée à la Mayo clinique (86). En Allemagne, elle représente 5 % des "suspensions de glomérulonéphrite" à Heidelberg (104). D'après un rapport de l'EDTA en 1987, il y avait en Europe 803 syndromes d'Alport traités par épuration extra-rénale sur 141.000 insuffisants rénaux terminaux, soit 0,6 % de la population dialysée (44). En France, il y a près de 200 syndromes d'Alport en dialyse, soit une prévalence de la maladie estimée à 4,23 cas par million d'habitants pour les années 1977 à 1984.

Aux USA, la fréquence du gène dans la population a été évaluée à 1/10.000.

### 3/ Description clinique

#### a) Atteinte rénale

L'hématurie est le signe cardinal du syndrome d'Alport. Elle est probablement présente dès la naissance chez l'enfant mâle. Chez la femme, l'hématurie peut être intermittente ou même absente (46). Il s'agit alors d'un portage asymptomatique du gène. Dans une étude rétrospective portant sur 37 familles, TISCHLER évalue sa fréquence à 12 % (135).

La protéinurie est fréquente, rarement importante, bien que d'authentiques syndromes néphrotiques aient été décrits (46). Elle constitue pour beaucoup un critère de progression de la néphropathie (45, 46).

Les autres anomalies urinaires : pyurie, leucocyturie, infections urinaires, protéinurie sans hématurie, ne sont pas des signes évocateurs de syndrome d'Alport.

L'insuffisance rénale survient à un âge variable suivant les familles et est inévitable chez l'homme. L'hypertension est à ce stade fréquente.

L'évolution vers l'insuffisance terminale existe également chez la femme, mais le pronostic est difficile à établir (45, 46). A l'intérieur d'une même famille, des femmes peuvent évoluer vers l'insuffisance rénale chronique, tandis que d'autres restent seulement hématuriques à vie (45).

b) La surdité

La surdité survient chez 30 à 50 % des patients. C'est une surdité de perception touchant principalement les hautes fréquences. Elle n'est que rarement observée en l'absence de signes rénaux. Au début, elle touche les fréquences supraconversationnelles et reste asymptomatique. Elle n'est alors décelable que grâce à l'audiométrie.

c) Atteinte oculaire

Les anomalies oculaires du syndrome d'Alport ont été rattachées plus tardivement à la description clinique de la maladie.

Le lenticone est connu depuis 1874 (WEBSTER) (138) et dès 1910 JAWORSKI a établi une relation entre celui-ci et une néphropathie (60). L'établissement complet de la triade néphropathie, surdité, anomalies cristalliniennes ne sera établi qu'en 1956 par SOHAR (124). Il avait montré l'association entre des anomalies du cristallin (microspherophakie) et le syndrome d'Alport. METTIER en 1961 (84) décrit les 2 premiers cas de lenticone dans un syndrome d'Alport. L'existence de cataracte de formes variées sera aussi relevée par de nombreux auteurs dans les années 1960 (40, 98, 105). Plus



récemment (97, 98, 101) des anomalies rétiniennes maculaires et pérимaculaires ont été décrites. D'autres anomalies oculaires ont été constatées de façon isolée : rétinite pigmentaire (113), dégénération rétinienne (26), arc sénile cornéen (21), dystrophie cornéenne, kératocones etc ... **Seuls le lenticone et la maculopathie sont pathognomoniques du syndrome d'Alport.**

♦ *Le lenticone antérieur*

C'est une déformation de la face antérieure du cristallin qui prend une forme conique au lieu d'une convexité elliptique. Les couches superficielles du cristallin sont soulevées. L'atteinte est le plus souvent bilatérale. En l'absence de cataracte surajoutée, la périphérie du cristallin, le noyau et la capsule restent transparents.

Le diagnostic est difficile au stade précoce et nécessite l'examen à la lampe à fente. Plus tard l'ophtalmoscopie peut montrer une image en goutte d'eau au centre de la pupille.

Longtemps asymptomatique, le lenticone peut être ensuite responsable d'une baisse de l'acuité visuelle. La vision de près est moins touchée que la vision lointaine. Le handicap visuel est cependant rare et modéré : 16 patients suivis par GOWAN et Coll. pour syndrome d'Alport avec lenticone et cataracte avaient une acuité visuelle conservée (41). Le lenticone antérieur est parfois associé à un lenticone postérieur.

Le lenticone antérieur est pathognomonique du syndrome d'Alport. NIELSEN en 1978 (91) a revu la totalité des cas de lenticones de la littérature et les a comparés à ceux de son expérience. Soixante huit cas sont recensés (62 hommes et 6 femmes), dont 43 ont

eu une exploration rénal. Quarante deux d'entre-eux avaient des symptômes urinaires, une cataracte était associée dans 29 cas sur 36.

La fréquence du lenticone dans les familles d'Alport est diversement appréciée et est estimée entre 20 et 30 % des patients (6, 46, 98). Il existe une nette prépondérance masculine.

♦ *Les modifications rétiniennes*

Les anomalies rétiniennes sont plus fréquentes, observées chez 35 à 45 % des patients (101). Elles semblent constamment présentes quand il existe un lenticone (97), mais peuvent exister en leur absence. Elles comprennent la disparition du reflet physiologique, un faux trou de la macula associé à un fin granité perimaculaire blanchâtre ou jaunâtre (PERRIN, 97).

L'acuité visuelle n'est pas altérée par ces modifications rétiniennes. L'examen en biomicroscopie atteste que les lésions fundiques sont localisées dans la couche la plus superficielle de la rétine au niveau de la limitante interne (101). Les modifications rétiniennes sont parfois difficiles à voir, notamment en cas de lenticone antérieur, et nécessitent l'utilisation du verre de Goldmann.

La maculopathie est considérée comme pathognomonique du syndrome d'Alport. Elle peut exister en l'absence d'atteinte rénale, ou parfois avant l'apparition de celle-ci (97).

♦ *La cataracte*

La cataracte est un signe fréquent. Elle est habituellement sous-capsulaire, mais peut être corticale ou nucléaire. Il convient de distinguer les cataractes polaires antérieures, sous-capsulaires antérieures et postérieures pouvant s'intégrer dans le syndrome d'Alport des cataractes coronaires, axiales antérieures,

poussiéreuses centrales, qui sont fréquentes dans la population générale (20, 52, 98).

#### 4/ Classification

A partir de l'étude d'un grand nombre de familles, ATKIN (6) a montré qu'elles diffèrent significativement entre-elles selon l'âge de survenue de l'insuffisance rénale terminale, la présence d'une surdité ou de signe urinaire, le mode de transmission (cf. paragraphe 6). Il a ainsi pu proposer une classification basée essentiellement sur :

- ♦ Le type juvénile ou adulte : dans le type juvénile, l'âge de l'insuffisance rénale est en moyenne de  $18 \pm 7$  ans ; dans le type adulte de plus de 32 ans.
- ♦ La présence ou non d'une surdité.
- ♦ Le caractère autosomique dominant ou lié à l'X.

Six types de syndrome d'Alport ont pu être dégagés (cf. Tableau).

CLASSIFICATION	
<u>Type I</u>	<ul style="list-style-type: none"><li>● autosomique dominant ou lié à l'X (pedigrees non informatifs)</li><li>● forme juvénile</li><li>● surdité.</li></ul>
<u>Type II</u>	<ul style="list-style-type: none"><li>● lié à l'X</li><li>● forme juvénile</li><li>● surdité.</li></ul>
<u>Type III</u>	<ul style="list-style-type: none"><li>● lié à l'X</li><li>● forme adulte</li><li>● surdité.</li></ul>
<u>Type IV</u>	<ul style="list-style-type: none"><li>● lié à l'X</li><li>● forme adulte</li><li>● sans surdité.</li></ul>
<u>Type V</u>	<ul style="list-style-type: none"><li>● autosomique dominant</li><li>● forme adulte</li><li>● avec surdité et thrombocytopathie.</li></ul>
<u>Type VI</u>	<ul style="list-style-type: none"><li>● autosomique dominant</li><li>● forme juvénile</li><li>● avec surdité.</li></ul>

L'audition normale est corrélée à la forme adulte, les anomalies oculaires à la forme juvénile.

### III. CONSTITUTION DE LA MEMBRANE BASALE GLOMERULAIRE

Les membranes basales sont des matrices extra-cellulaires minces réparties ubiquitairement dans l'organisme. Elles résultent de la fusion au cours du développement foetal d'une membrane basale épithéliale et d'une membrane basale endothéliale. Elles sont

constituées principalement de structures glycoprotéiques collagéniques et non collagéniques se formant précocement dans l'embryogenèse.

Elles présentent une morphologie en double couche : une couche opaque aux électrons (la lamina densa), une couche transparente (la lamina rara ou lucida). En fait, la membrane basale glomérulaire présente deux lamina rara (une externe, une interne). Dans ce cas, les cellules épithéliales et les endothéliales synthétisent probablement chacune leur propre membrane basale qui fusionnent par la suite pour former les unités de filtration au sein des glomérules.

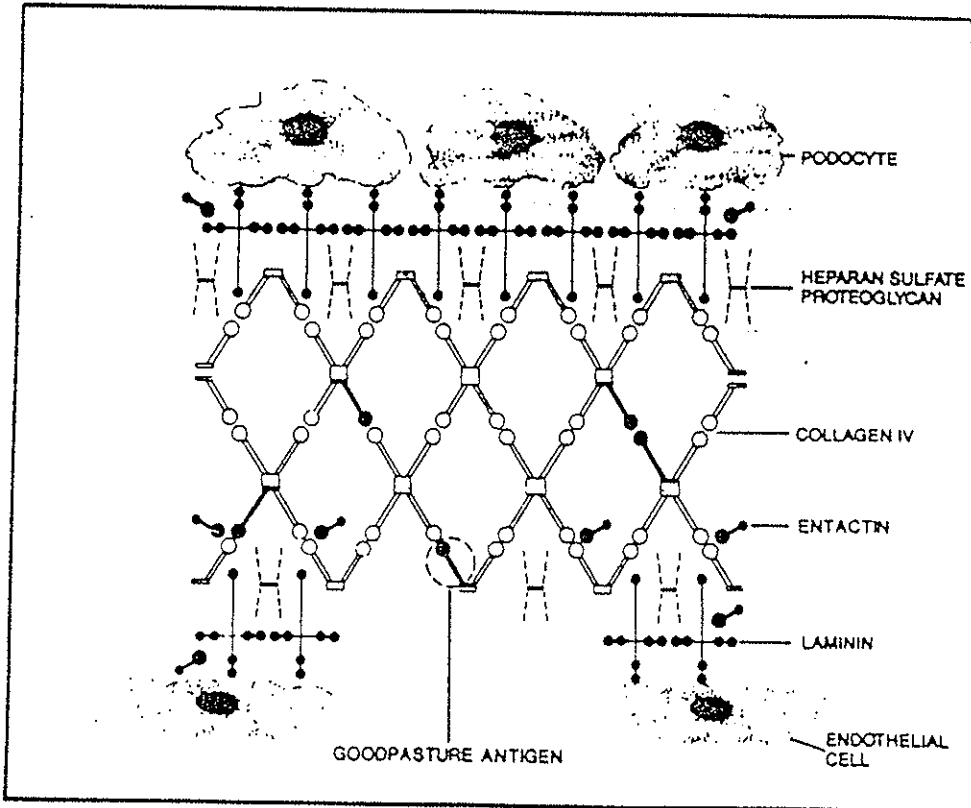
Le principal constituant de la membrane basale est le collagène de type IV.

A ce jour, de nombreux collagènes sont caractérisés, ou en cours de caractérisation. Schématiquement, on peut les diviser en deux groupes (MILLER et GAY 1987) (85) :

- ♦ Les collagènes de type fibrillaire : I, II, III, V, XI.
- ♦ Les collagènes de type non fibrillaire : IV, VI, VII, XII, dont la structure confère des propriétés mécaniques particulières.

Le collagène IV entretient des rapports étroits avec les autres constituants de la membrane basale : laminine, protéoglycanes, entactine et fibronectine (132) et participe ainsi à l'architecture tridimensionnelle de celle-ci (Figure 12). Les phénomènes de polymérisation du collagène IV et d'adhésions des autres molécules constitutives de la membrane basale se reproduisent spontanément in vitro sans intervention enzymatique et aboutissent à la reconstitution d'une véritable membrane basale. On peut donc considérer le collagène de type IV comme la charpente de soutien nécessaire à la solidité mécanique et à l'ancrage des autres protéines.

Figure 12



ARCHITECTURE DE LA MEMBRANE BASALE

## 1/ Structure du collagène de type IV

Il représente, suivant les membranes, 30 à 80 % de la masse totale. Il possède une structure primaire en triple hélice alpha avec domaine carboxylé terminal NC1 et aminoterminal 7S (Figure 13).

La triple hélice est composée de trois chaînes parmi les cinq actuellement connues :  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$  et mesure 390 nm de long. Les trois chaînes sont maintenues entre-elles par des liaisons hydrogènes fournies par de nombreux résidus hydroxyproline. Elles s'imbriquent entre-elles et en se décalant d'un acide aminé dans le sens de la longueur forment ainsi la triple hélice de la molécule de collagène IV. Les chaînes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  représentent 95 % des chaînes représentées, la forme la plus courante étant le trimère  $(\alpha 1)_2 \alpha 2$  (Figure 14). Les autres chaînes  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  et  $\alpha 5$  ont une distribution limitée à certaines membranes basales et entrent dans leur composition dans des proportions variables.

Les molécules de collagène IV s'associent entre-elles pour former un réseau. Plusieurs types d'association entre ces molécules ont été décrites et participent à l'architecture de celui-ci (Figure 16) :

♦ **La formation d'un dimère par leur extrémité C terminale NC1.**

L'étude précise de la composition de l'hexamère NC1 de chaînes  $\alpha$  résultant de l'association de deux molécules de collagène montre la composition suivante (122) :

- . des monomères de chaîne  $\alpha 1$
- . des monomères de chaîne  $\alpha 2$
- . des dimères  $\alpha 1$ - $\alpha 1$
- . des dimères  $\alpha 2$ - $\alpha 2$ .

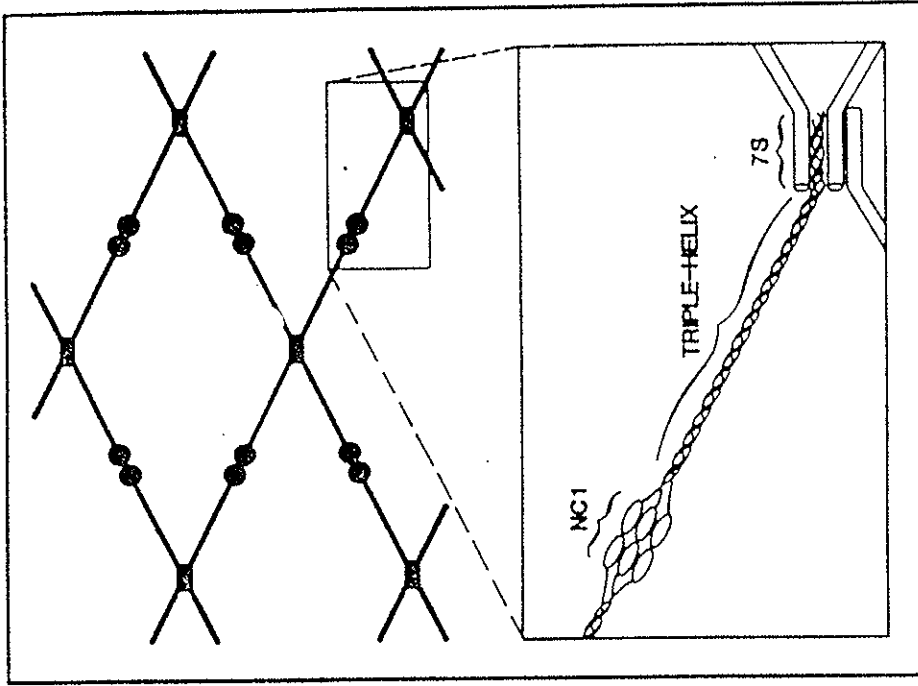


Figure 15 :  
LES PHENOMENES DE DIMERISATION  
ET DE TETRAMERISATIONS

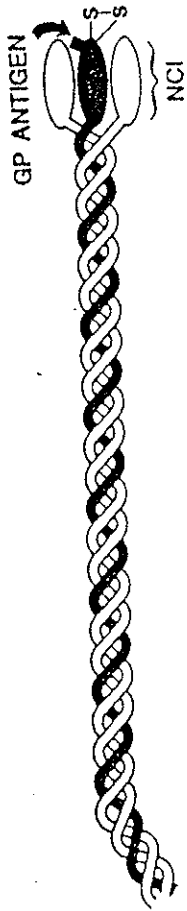


Figure 13 : STRUCTURE DU COLLAGENE IV

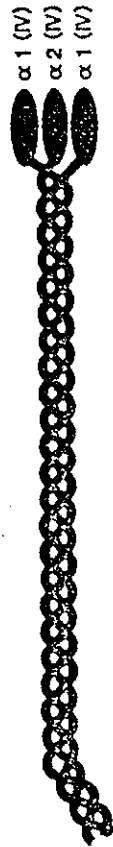


Figure 14 : LE TRIMERE ( $\alpha 1$ )<sub>2</sub>  $\alpha 2$



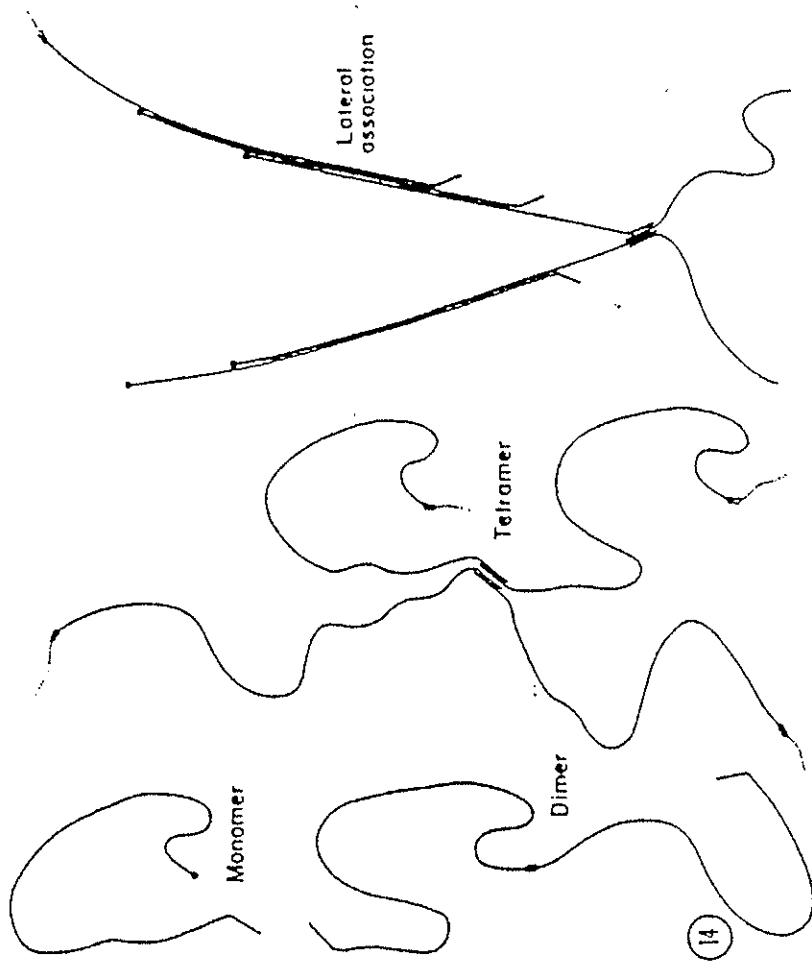


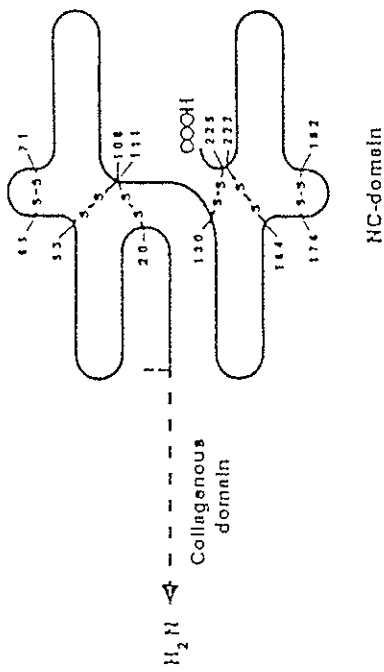
FIGURE 16 : DIFFERENTES ASSOCIATIONS ENTRE LES MOLECULES DE COLLAGENE IV

Ainsi, il n'y a pas d'association  $\alpha 1$ - $\alpha 2$ . En proportion, 87 % des liaisons intermoléculaires entre deux domaines NC1 sont dues à des liaisons  $\alpha 1$ - $\alpha 1$ , 13 %  $\alpha 2$ - $\alpha 2$ .

L'étude de la nature des liaisons internes au domaine NC1 permet de mettre en évidence pour  $\alpha 1$ , 6 ponts disulfures intra-chaîne conférant ainsi au domaine NC1 une structure en trèfle à 4 feuilles (Figure 17). L'union de deux chaînes  $\alpha$  par leur domaine NC1 est ensuite rendue possible par le réarrangement de 4 de ces ponts intra-chaîne en 8 ponts inter-chaînes. Le phénomène est probablement du même ordre pour l'union de deux chaînes  $\alpha 2$ .

- ♦ **La formation d'un tétramère par leurs extrémités N terminales 7S.** La région 7S (30 nm) joue un rôle dans le positionnement latéral qui se fait par le placement en parallèle et en antiparallèle des segments hélicoïdaux de 4 molécules de manière à former une structure en araignée (132). Ces liaisons sont gouvernées par l'affinité de zones à caractère hydrophobe, des liaisons croisées de type lysine hydroxylysine et des ponts disulfures qui permettent l'assemblage des quatre domaines 7S.

**Le phénomène de dimérisation du domaine NC1 et de tétramérisation du domaine 7S constitue l'amorce d'un réseau quadrillé (Figure 15).**



4 ponts disulfures intra-chaîne se réarrangent en 8 ponts inter-chaînes

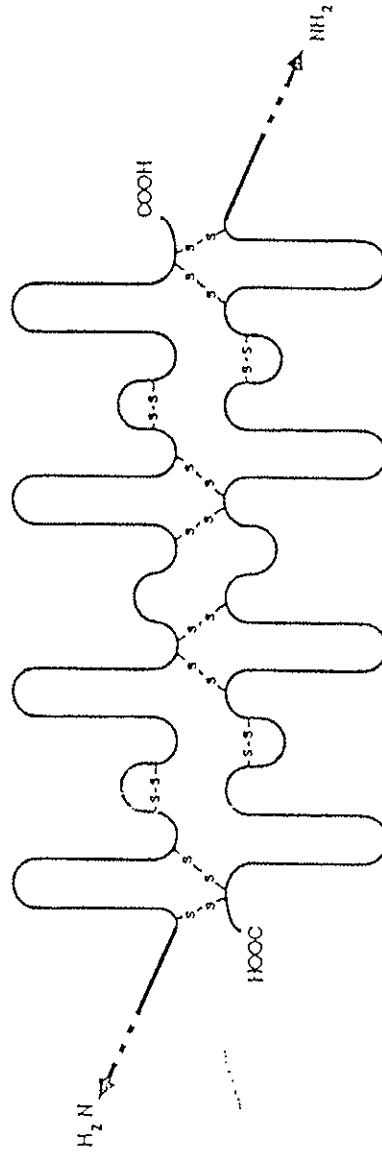


Figure 17 : MECANISME D'UNION DE DEUX CHAINES  $\alpha$

- ♦ **L'association latéro-latérale de deux ou trois molécules sur toute leur longueur.** Ce phénomène serait un des facteurs de rigidité du collagène IV (143).
- ♦ Le domaine globulaire NC1 pourrait s'associer à des sites placés à des intervalles de 100 nm sur le domaine collagénique d'une autre molécule de collagène (137).

Le résultat de ces différentes associations a conduit les auteurs à élaborer différentes structures plus ou moins confirmées par les données de la microscopie électronique et les techniques biochimiques (75, 132).

## 2/ Assemblage supramoléculaire

Une des caractéristiques principales des chaînes  $\alpha$  est l'apparition le long de la triple hélice d'interruptions dans la répétition de la séquence Gly-X-Y responsables des propriétés de flexibilité et de la conformation spatiale de la triple hélice (132). Cette caractéristique structurale permet sans doute au collagène IV de se prêter aux assemblages supramoléculaires plus aisément que les autres collagènes. Elle explique aussi l'insolubilité du collagène IV. Le résultat de toutes ces interactions est la constitution d'un réseau continu à mailles lâches dont l'architecture précise n'est pas encore bien connue.

## 3/ Connaissances actuelles des différentes chaînes

Nous en avons rassemblé les principaux éléments dans le Tableau. Les gènes des chaînes  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  ont été localisés en région 13q32 (GRIFFIN). Ils sont placés tête-bêche de part et d'autre d'un promoteur commun (17, 102).  $\alpha_3$  a été en partie séquencée chez le

bovin et présente 71 % d'homologie avec  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  et 70 % avec  $\alpha 5$  (88). Chez l'homme, seules de petites séquences sont connues à partir de leur domaine NC1 (BUTKOWSKI) (18).  $\alpha 4$  a également été séquencée chez le bovin (49). Alors que l'approche des gènes des chaînes  $\alpha 1$  à  $\alpha 4$  a été conventionnelle, celle de la chaîne  $\alpha 5$  a utilisé la génétique inverse. Le gène de la chaîne  $\alpha 5$  est placé sur le chromosome X en région Xq22 (58, 90, 99). Le gène est actuellement entièrement séquencé et sa carte de restriction établie. Sa composition déduite de l'analyse génomique retrouve une forte homologie avec la chaîne  $\alpha 1$  et notamment au niveau du domaine NC1 (83 % d'homologie). Cette homologie et sa faible représentation probable dans la membrane basale peut expliquer l'échec des méthodes de séparation classique (99).

LES DIFFERENTES CHAINES $\alpha$				
Chaîne $\alpha$	nb acides aminés	nb interruptions dans triple hélice	Poids moléculaire	Gène chromosome
$\alpha 1$	1669 SP*27 7S 145 TH*1268 NCI 229	21	185.000 daltons	16q32
$\alpha 2$	1712 SP 36 7S 147 TH 1302 NCI 227	23	170.000 daltons	13q32
$\alpha 3$	-	-	-	2q36 ?
$\alpha 4$	-	-	-	2q36 ?
$\alpha 5$	1685 SP 26 7S-TH 1430 NCI 229	22	-	Xq22

*\*SP = signal peptide, TH = triple hélice*

Néanmoins, l'utilisation d'anticorps  $\alpha 5$  ont permis de révéler une fixation élective dans le rein au niveau de la membrane basale.

La découverte de résidus cystéiques à peu près identiques en localisation aux autres chaînes suggère que  $\alpha 5$  pourrait participer à la formation de pont disulfure d'une molécule trimérique de collagène IV (99).

#### IV. L'ANTIGÈNE DE GOODSPATURE ET L'ANTIGÈNE D'ALPORT

Le syndrome de Goodspature est caractérisé par la présence d'anticorps circulants anti-membrane basale glomérulaire (Ac anti-GBM). En 1976, Mac COY, le premier (78, 79) met en évidence une anomalie d'antigénicité de la membrane basale des patients atteints de syndrome d'Alport.

En effet, les sérums humains anti-GBM provenant de 6 patients ayant un syndrome de Goodspature et utilisés avec une technique d'immunofluorescence indirecte se fixaient sur 20 reins contrôles (normaux ou malades), mais ne se fixaient pas sur 6 malades ayant un syndrome d'Alport.

Un autre patient atteint a développé après greffe rénale, des anticorps anti-GBM circulants. Ceux-ci se fixaient sur le transplant et sur les 20 reins contrôles, mais ni sur ses propres reins, ni sur ceux des 6 autres patients atteints de syndrome d'Alport.

Ces deux observations suggéraient que la membrane basale des syndromes d'Alport manquait d'une structure antigénique présente sur les reins normaux : l'antigène néphritogénique ou de Goodspature. Cet antigène de Goodspature n'est en fait qu'un des nombreux antigènes pouvant être reconnus sur la membrane basale glomérulaire.

Les travaux ultérieurs ont permis de montrer :

- ♦ Que l'absence de fixation des Ac anti GBM ne caractérisait pas l'ensemble des syndromes d'Alport (46, 61).
- ♦ Qu'il existait une corrélation entre l'absence de fixation, l'étendue et la sévérité de la néphropathie (M.C. GUBLER, Communication personnelle).

- ♦ Que l'absence de fixation chez des hommes atteints est corrélée avec une fixation discontinue chez les femmes atteintes dans les mêmes familles (62, 117, 130).
- ♦ Qu'il existait une hétérogénéité des Ac anti-GBM apparus après transplantation des syndromes d'Alport. Tous ne reconnaissent pas les mêmes cibles antigéniques (116).

L'ensemble des recherches s'est alors orienté vers la caractérisation de l'antigène de syndrome Goodspature :

- ♦ Par l'utilisation d'anticorps monoclonaux reconnaissant les mêmes antigènes que les sérums des patients atteints de Goodspature : MCAP1 (115, 117).
- ♦ Par l'utilisation de méthode biochimique permettant de localiser cet antigène sur la portion non collagénique du collagène de type IV (139, 141, 142).
- ♦ Par la détermination de la taille et de la séquence d'acides aminés constitutifs suggérant une forte similitude avec la partie COOH terminale du domaine globulaire NC1 (139).

La digestion enzymatique (collagénase) des membranes basales couplée à des méthodes de purification (électrophorèse bidimensionnelle, chromatographie à haute pression) a permis d'isoler un certain nombre de protéines plus ou moins reconnues par les Ac anti GBM :

- ♦ **Une protéine de 28 kdaltons (M28)** reconnue par les Ac anti-GBM (71) et appartenant à NC1. Ce monomère existe en fait sous deux formes dont la plus cationique : M28<sup>+++</sup> retrouvée uniquement dans l'espèce humaine serait la cible du syndrome de Goodspature. KLEPPEL a montré l'absence



de ce monomère dans la membrane basale de 3 hommes porteurs du syndrome d'Alport en utilisant des anticorps anti-M28. D'autres familles fixent normalement les Ac M28 (DESCHENES, 27).

- ♦ Une protéine de 26 kdaltons (M26) moins fortement reconnue par les anticorps anti-GBM. Il existe en réalité deux molécules de poids moléculaire identique de 26 kdaltons : une correspond à  $\alpha 1$ , l'autre probablement à  $\alpha 5$ .
- ♦ Une protéine de 24 kdaltons (M24) reconnue par les Ac anti-GBM et préservée dans le syndrome d'Alport.

Des études conjointes sur la membrane basale bovine ont permis de situer ces molécules et de pouvoir les rattacher chacune à une chaîne  $\alpha$  (cf. Tableau) : M28<sup>+++</sup> et M28<sup>+</sup> correspondent aux deux chaînes  $\alpha 3$  et  $\alpha 4$ , dont les premières caractéristiques connues indiquaient qu'elles étaient différentes de  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  (18, 114).

Domaine	Equivalent bovin	Appartenance
M26	M1a	NC1 $\alpha 1$
M24	M1b	NC1 $\alpha 2$
M28 <sup>+++</sup>	M2	NC1 $\alpha 3$
M28 <sup>+</sup>	M3	NC1 $\alpha 4$
M26 kd (antigène Alport)		$\alpha 5$ ??

KAHSTAN et Coll. en 1986 (65) met en évidence dans le sérum (FNS1) d'un patient porteur d'un syndrome d'Alport transplanté et ayant développé des Ac anti-MB, une activité anticorps dirigée contre une autre protéine de 26 kdaltons (antigène Alport) sur la membrane basale glomérulaire de sujets normaux. Ces anticorps reconnaissent

également une structure antigénique sur la membrane basale épidermique de sujets normaux. Il n'y a par contre pas de réaction avec les membranes basales épidermiques et rénales des hommes de 18/24 familles atteintes de syndrome d'Alport.

Ceci suggère :

- ♦ Qu'il existe également une anomalie de la membrane basale épidermique dans le syndrome d'Alport.
- ♦ Que FNS1 est dirigé contre des épitopes différents des autres Ac anti-MB.

L'utilisation couplée de FNS1 et des autres Ac anti GBM provenant des syndromes d'Alport transplantés a permis de dresser une véritable cartographie de ces antigènes (Cf. Tableau) (19, 69). La distribution de M28 est limitée aux quelques organes atteints dans le syndrome d'Alport (rein, cochlée, membrane du cristallin).

L'antigène Alport, reconnu par FNS1, a une distribution à peu près identique à M28 dans la membrane basale glomérulaire, la capsule antérieure du cristallin, la cochlée.

Parallèlement, des techniques similaires ont permis de mieux préciser l'apparition des antigènes au cours du développement embryonnaire du rein et de l'oeil (33, 62, 72, 141) et ont confirmé l'existence très précoce de l'antigène de Goodspature.

Il apparaît donc que deux peptides ont un rôle fondamental dans la physiopathologie du syndrome d'Alport :

- ♦ M28 appartenant à la chaîne  $\alpha 3$  (NC1).
- ♦ L'antigène Alport de 26 kd, différent du M26 de  $\alpha 1$ .

Tissue	28 kDa	FN	Goodpasture	Type IV
Conjunctiva epithelial BM	0	1	0	2+
Cornea				
Epithelial BM	2+	2+	2+	2+
Stroma (surrounds keratocytes)	2+	2+	2+	2+
Descemet's membrane	2+	2+	2+	2+
Anterior chamber angle				
Trabecular meshwork	2+	2+	2+	2+
Juxtacanalicular connective tissue	2+	2+	2+	2+
Iris BM				
Anterior pigment epithelium	2+	2+	2+	2+
Posterior epithelial	2+	2+	2+	2+
Ciliary body BM				
Pigmented epithelial	2+	2+	2+	2+
Nonpigmented epithelial	2+	2+	2+	2+
Ciliary muscle	0	1+	0	2+
Retina				
Internal limiting membrane	2+	2+	2+	2+
Bruch's membrane (RPE)	2+	2+	2+	2+
Capillary BM	2+	2+	2+	2+
Lens				
Anterior capsule	2+	2+	2+	2+
Posterior capsule	2+	2+	2+	2+
Optic nerve BM				
Septal cell	0	2+	0	2+
Small vessel	0	1+	0	2+

Tissue	28 kDa	FN	Goodpasture	Type IV
Kidney				
GBM	2+	2+	2+	1+
Distal TBM	2+	2+	2+	2+
Proximal TBM	0	0	0	2+
Bowman's capsule	2+	2+	2+	2+
Mesangial matrix	0	0	0	2+
Vessels	0	1+	0	2+
Epidermal BM	0	2+	1+	2+
Lung				
Alveolar	2+	2+	2+	2+
Capillary	0	1+	0	2+
Placental BM	0	1+	1+	2+
Liver parenchymal and ductal BM	0	0	0	2+
Spleen BM	0	0	0	2+
Skeletal muscle BM	0	0	0	2+
Brain BM				
Choroid plexus ependymal	2+	2+	2+	2+
Choroidal vessel	1+	1+	1+	2+
Grey, white matter capillary	1+	1+	1+	2+

Locus	Antibody specificity				
	M28 <sup>++</sup>	M28 <sup>+</sup>	M74	M26	Helix 7S
GBM <sup>b</sup>					
Phase dense	3+	3+	-	-	-
Subendothelium	-	-	2+	2+	2+
Mesangium	-	-	2+	2+	2+
Bowman's capsule	1+	1+	3+	3+	3+
TBM <sup>c</sup>	2+	2+	3+	3+	3+
Vascular <sup>d</sup>	-	-	2+	2+	2+

On a montré récemment (22) que des liaisons par pont disulfure pouvaient exister entre M28 et antigène Alport. Cette interaction serait perturbée dans le syndrome d'Alport. Il existe deux types de réseaux selon la qualité des molécules de collagène constitutives. Un réseau formé exclusivement de chaîne  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  et un réseau formé des nouvelles chaînes  $\alpha 3$  et  $\alpha 4$  et dans lequel on retrouve l'antigène Alport. La fonction exacte de ce nouveau réseau au sein de la membrane basale est inconnue, mais tout porte à croire que l'absence d'incorporation d' $\alpha 3$  à l'intérieur de celui-ci, secondaire au manque d'expression de l'antigène Alport, serait responsable des anomalies observées au niveau du rein, du cristallin et de l'organe de Corti.

Les anticorps reconnaissant le domaine NC1 de la chaîne  $\alpha 5$  réagissent de façon identique en immunofluorescence et Western Blot à ceux dirigés contre l'antigène d'Alport, et suggèrent qu'il pourrait s'agir de la même molécule (22).

## V. LÉSIONS ULTRA-STRUCTURALES DES MEMBRANES BASALES

Les lésions des membranes basales observées en microscopie optique (MO) ne sont pas spécifiques. M.C. GUBLER en 1981 (46) distingue 4 types de lésions histologiques :

- ♦ Membrane basale normale.
- ♦ Lésion glomérulaire minime avec atteinte tubulo-interstitielle.
- ♦ Epaissement segmentaire et focal de la membrane basale.
- ♦ Epaissement de type diffus avec dépôts hyalins, fibrose interstitielle et atrophie tubulaire.

En 1969, ANTONOVYCH (3) donne un regain d'intérêt à la MO en montrant que la constatation de la persistance de glomérules foetaux est, passé l'âge de 5 ans, évocateur de syndrome d'Alport. Ceci sera confirmé par RUMPELT en 1981 (110).

En 1966, DAVID (25) et ROME (107) constatent un épaissement de la membrane basale de leur néphropathie héréditaire.

En 1972, SPEAR (125), CHURG (23) et HINGLAIS (57) ont conjointement décrit la lésion caractéristique du syndrome d'Alport. Il s'agit d'un épaissement irrégulier de la membrane basale glomérulaire avec feuilletage, fragmentation et déchirement de la lamina densa isolant de petites particules denses aux électrons. SPEAR a également décrit des zones d'amincissement anormales de la membrane basale.

Ces lésions ont été observées très tôt chez des garçons de 3 ans et de 4 ans (111) et existent quel que soit le degré d'évolution de la néphropathie (23). Elles concernent également les membranes basales tubulaires et la capsule de Bowman (23).

Les observations ultérieures vont montrer que, la juxtaposition de segments amincis et de segments épais et feuilletés est caractéristique du syndrome d'Alport (14, 46, 109). Dans certaines familles, il existe une très faible proportion de segments amincis chez les hommes comparé à leur importance chez les femmes (111). Il existerait une corrélation entre l'épaississement, le feuilletage et la sévérité de la maladie. Chez les jeunes enfants, les lésions d'épaississement sont extrêmement focales et les membranes basales minces sont prédominantes (46). On a ainsi pu supposer qu'il existait une évolution au cours de la néphropathie du stade de membranes

basales minces chez l'enfant à la l'épaississement avec feuilletage chez l'adulte.

Dans quelques familles, l'amincissement des membranes basales est la seule lésion observée (51).

Les lésions d'épaississement et de feuilletage ont été constatées de façon segmentaire dans d'autres néphropathies, mais leur caractère diffus est spécifique du syndrome d'Alport (126).

## VI. GENETIQUE

### 1/ Etude clinique

Le mode de transmission du syndrome d'Alport demeure un vaste sujet de controverse. Les premières familles décrites, souvent restreintes à quelques patients sur deux ou trois générations, ne permettaient pas d'étude rigoureuse. Au contraire, la description de la famille P... par PERKOFF en 1951 (96) fut d'un apport considérable. Sur les 134 personnes examinées de cette famille américaine de l'Utah, 50 présentaient des signes cliniques de syndrome d'Alport, 20 femmes étaient porteuses obligatoires (asymptomatiques, mais filles et mères de sujets atteints), soient 64 porteurs du gène. Le ratio de 64 personnes atteintes sur 59 normales suggérait une transmission dominante. L'étude de la descendance des hommes malades montrait une forte proportion de filles atteintes (18/22) et très peu de garçons touchés (2/17). L'ensemble de la littérature mondiale de 1951 à 1978 s'attachera à élaborer des théories génétiques compatibles avec les données de cette famille et permettant d'expliquer notamment :

- ♦ La sévérité de l'atteinte clinique chez l'homme comparée à la femme.

- ♦ La très faible fréquence de la transmission père/fils comparée au caractère quasi systématique de la transmission père/fille.
- ♦ Un ratio enfant malade/enfant atteint d'à peu près 50 % dans la descendance des femmes atteintes.

Dès 1951 tout concordait pour faire du syndrome d'Alport une maladie liée à l'X, seul modèle permettant d'expliquer simplement ces particularités de transmission. L'existence des deux cas de transmission père/fils décrite par PERKOFF dans sa famille, ainsi que les 4 filles saines de père atteint, allait écarter cette hypothèse pendant près de 30 ans et permettre à différentes théories de voir le jour.

Parallèlement, de nombreuses autres familles étaient décrites avec des critères d'inclusion et des techniques d'analyse souvent différentes.

Chronologiquement :

- ♦ PERKOFF et STEPHENS (96, 127) en 1951 propose une transmission liée au sexe, mais avec possibilité de crossing-over XY du gène malade. Ce type de transmission n'existe en fait probablement pas chez l'homme.
- ♦ Plus tard d'autres auteurs proposent une transmission autosomique, variable selon le sexe :
  - GRAHAM 1959 : il y aurait des morts intra-utéro des mâles atteints, expliquant le déficit en hommes atteints par génération (42),

- SHAW 1960 : il y aurait une "liaison" chromosome X-autosome porteur du gène coségrégant chez l'homme au moment de la spermatogénèse (120). Le chromosome malade chez la femme irait préférentiellement dans l'oocyte que dans le corps polaire (120). Ceci serait conforté par des études de ségrégation (81).
- ♦ Seul MORTON en 1957 conclut au caractère strictement lié à l'X et demande en toute logique de considérer les 4 filles non atteintes, comme porteuses asymptomatiques, et les deux garçons atteints de père malade, comme porteurs d'une autre néphropathie.
- ♦ ARNOTT en 1966 propose une transmission autosomique dominante avec un gène sur le chromosome X influençant la pénétrance et l'expression du chromosome atteint (5).
- ♦ PREUS en 1971 (103) reprenant toutes les familles décrites et tous les modes de transmission proposés retient un mode autosomique dominant avec pénétrance réduite expliquée par des morts intra-utéro.
- ♦ TISHLER en 1974 (135) étudie 32 familles de la littérature et les sépare en deux groupes :
  - 27 familles avec un âge de mort rénale chez l'homme de 16 à 28 ans,
  - 10 familles avec un âge de mort rénale chez l'homme de 33,5 à 52,5.



Il suggère qu'il existe deux types de populations distinctes génétiquement. Il propose également le rapprochement avec d'autres maladies à hérédité dominante : l'hématurie familiale bénigne, la néphropathie héréditaire sans surdité.

- ♦ SHAW en 1976 (121) prouve que le syndrome d'Alport peut procéder de mutation de novo et qu'il est possible de porter le diagnostic en dehors d'une histoire familiale.
- ♦ O'NEILL en 1978 (92), puis HASSTEDT en 1983 (55), en retenant l'hématurie comme seul critère diagnostique au détriment de la protéinurie ou de la leucocyturie affirmaient définitivement la transmission liée à l'X dans la famille P.

Il n'en va pas de même pour les autres familles de la littérature qui conduisent bon nombre d'auteurs à envisager une hétérogénéité génétique du syndrome d'Alport (6, 34, 54). Il y aurait d'authentiques familles liées à l'X et d'autres autosomiques dominantes pour certains mêmes (6, 100) autosomiques récessives (35). L'avènement de la biologie moléculaire permettra ultérieurement la compréhension de cette hétérogénéité.

## 2/ La Biologie Moléculaire

Les premières études sur la localisation du gène du syndrome d'Alport ont été menées par MENLOVE (83) en 1985 et SCHRÖDER (119) en 1986. Ils suggèrent une liaison entre le syndrome d'Alport et le locus Xq22. SZPIRO-TAPIA en 1988 complète ces données grâce à deux sondes marquant les locus DXS 94 et DXS 101 sur le bras

long du chromosome X (région Xq22) (128). Les différentes approches successives pour la localisation plus précises du gène figurent au Tableau suivant :  $\theta$  max = fraction de recombinaison, Z max = lod score maximum.

Année	Auteur	Loci	Sonde	Localisation	$\theta$ max	Z max
1985	MENLOVE (83)	DXS3	p19.2	q21.3-q22	0,22	7,66
1988	SZPIRO-TAPIA (128)	DXS94 DX 101	pXC.12 CX 52,5	q12-q22 q21,3-q22	0,00 0,00	3,50 3,93
1988	FLINTER (38)	DXS17	S9	q21.3-q22	0,06	4,72
1988	SCHRÖDER (119) BRUNNER (16)	DXS97	-	-	0,04	3,63
1990	KASHTAN (67)	DXS 87 DXS 94	PYNH3 PXG12	q21-22 q21,3-q22	0,00 0,00	3,00 3,72

La liaison à l'X a été prouvée pour des familles représentant les différents types cliniques, histologiques et immunohistochimiques (DESCHENES et Coll. 27) (36, 37).

Parallèlement, en 1990 deux équipes (58, 90) localisent le gène de la chaîne  $\alpha 5$  sur le chromosome X en région Xq22. Il est actuellement entièrement séquencé (11, 145).

En 1990, BARKER (11) met en évidence les 3 premières mutations du gène de la chaîne  $\alpha 5$  dans 3 parmi 18 familles de syndrome d'Alport :

- ♦ Une délétion intragénique en 3' du gène touchant les exons 5 à 10 entraînant une perte de 193 acides aminés de la triple hélice et 47 dans le domaine NC1.
- ♦ Une mutation ponctuelle de l'exon 3 : G → C transformant une cystéine en sérine en position 108.
- ♦ Une autre mutation ponctuelle de l'exon 3 : transformant une cystéine en sérine en position 1564.

L'importance de la sévérité de la surdité dans la famille avec une délétion étendue suggère une relation entre la sévérité de l'expression clinique et le type d'anomalie moléculaire de l'ADN.

Depuis, de nombreuses mutations ont été mises en évidence à travers le monde (Tableau).

Des tests de diagnostic pré et post-nataux ont ainsi pu être mis en place (123) dans 2 familles.

La mutation de la famille P. de PERKOFF a été décrite par ZHOU et Coll (144). Le remplacement d'une cystéine en position 108 par une sérine abolit un des ponts disulfures intra-chaînes. Ceci interférerait sur la structure de la triple hélice, mais aussi sur la formation des ponts disulfures inter-chaînes nécessaires à la formation du réseau (Figure 18).

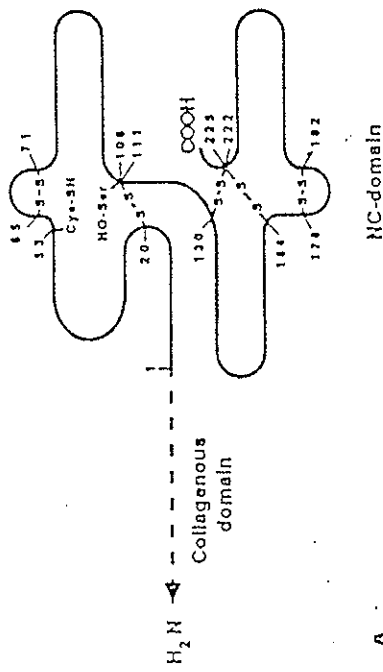
Une anomalie moléculaire de la chaîne  $\alpha 5$  serait à l'origine d'un défaut d'incorporation de la chaîne  $\alpha 3$ .

Des délétions étendues du gène de la chaîne  $\alpha 5$  ont été mises en évidence dans les familles où la biopsie rénale montrait l'absence de chaîne  $\alpha 3$  dans les membranes basales (M.C. GUBLER et C. ANTIGNAC, 48).

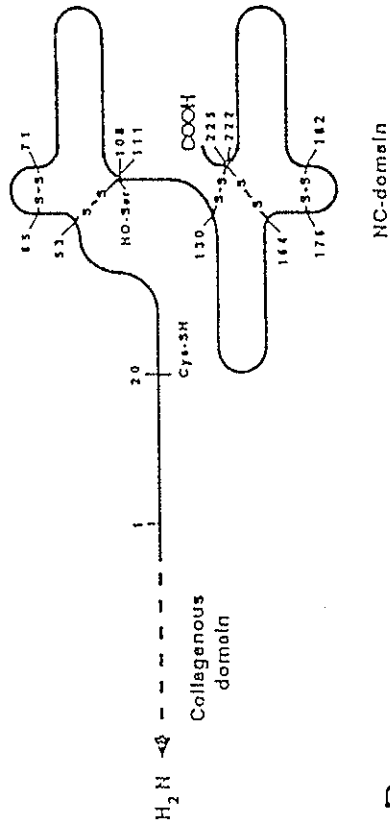
## MUTATIONS CONNUES A CE JOUR

1er Workshop International sur le Syndrome d'Alport, OULOU, Août 1991

Auteur	Mutation	Oeil	Surdité	GBM	Type ou age de mort rénale
Famille					
<b>BARKER</b>					
K50	- mutation délétion exon 3 <i>CYS 108 -&gt; SER</i>	0	+	split	adulte
K1970	- délétion 5 -> 11	0	+	split	adulte
KEP	- délétion 5 -> 10	0	+++	split	adulte
<b>HARRIS</b>					
RB	- délétion 7 -> 9	?	+	split	?
SC	- délétion 4 -> 6	?	+	split	?
PW	- délétion 1 -> 6	?	++	split	33
<b>KASHTAN</b>					
1	- délétion 5 -> 6	?	+	?	19
2	- délétion 1 -> 5	?	+	?	19-20
<b>KNEBELMANN</b>					
Loiret	- mutation ponctuelle en 5' <i>GLY 325 -&gt; ARG</i>	0	+	Thin and split	48
<b>NETZER</b>					
1	- d�l�tion 1 -> 11	+	+	?	27
<b>NOMURA</b>					
1	- mutation intron 2	?	?	?	?
<b>SMEETS</b>					
1	- d�l�tion en 3'	?	+	?	17
2	- mutation ponctuelle	?	?	?	40
<b>ZHOU</b>					
Panish Hundred					
A1	- mutation ponctuelle exon 14 <i>GLY 1143 -&gt; ASP</i>	0	0	?	25
A21	- mutation ponctuelle exon 29 <i>GLY 521 -&gt; CYST</i>	0	+	?	juvénile
P	- mutation ponctuelle exon 3 <i>GLY 1564 -&gt; SERT</i>	0	+	split	adulte
<b>ANTIGNAC</b>					
77 familles étudiées	- 12 délétions différentes dont 8 intragéniques	?	?	?	juvénile



A



B

**Hypothèse physiologique (ZHOU)**

La mutation transforme une cystéine en position 108 en sérine abolissant un pont disulfure, soit :

- A) cystéine 108 - cystéine 53
- B) cystéine 108 - cystéine 20

**Figure 18 : MUTATION DU GENE DE LA CHAÎNE  $\alpha 5$  DU COLLAGÈNE IV**

Il est encore trop tôt pour établir des correspondances entre le type de délétion ou de mutation observée et l'expression clinique de la maladie. Il semble cependant que les grandes délétions sont plus souvent associées à la forme juvénile et à l'existence d'une surdité.

## VII. PHYSIOPATHOLOGIES DES ATTEINTES OCULAIRES ET AUDITIVES

SPEAR dès 1973 a émis l'hypothèse d'une relation entre le syndrome d'Alport et une maladie du collagène. L'étude des constituants des membranes basales de l'oeil et de l'organe de Corti est difficile. En microscopie optique la capsule antérieure du cristallin de sujets atteints de syndrome d'Alport apparaît amincie (41). En microscopie électronique, elle mesure de 4 à 12  $\mu\text{m}$  contre 18 au même âge chez des sujets normaux. Il existe des déhiscences, des ruptures, de larges espaces vasculaires contenant de petites sphères denses (129). Des anomalies similaires pourraient exister au niveau des membranes de Bruch et de Descemet, responsables des anomalies rétiniennes et cornéennes.

La membrane basale de la cochlée est moins connue (108). Des études post-mortem anciennes avaient montré une atrophie de la strie vasculaire, une dégénérescence des cellules ciliées (4, 9). La membrane basale cochléaire possède à l'état normal la molécule M28 (Paragraphe IV). Une anomalie de la membrane basale de la cochlée pourrait modifier les échanges hydroélectrolytiques et la composition de la périlymphe des cellules ciliées.

## VIII. AUTRES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES

### 1/ L'hématurie familiale bénigne

Cette pathologie associe une hématurie microscopique récurrente, une histoire familiale sur plusieurs générations et l'absence d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale: BAEHR 1926 (10), LIVATIDIS 1962 (76), AYOUB 1965 (8). Les études généalogiques initiales montrent une transmission de type autosomique dominante (77, 106).

ROGERS en 1973 (106) établit, sur une famille de 8 patients, l'association entre l'hématurie familiale bénigne et des membranes basales glomérulaires anormalement minces en microscopie électronique. DISCHE (31) propose de donner le nom de maladie des membranes basales minces à cette pathologie avec des critères de définition plus précis :

- ♦ en microscopie optique : image normale à sub-normale.
- ♦ en microscopie électronique : amincissement diffus souvent < 200 nm.
- ♦ en immunofluorescence : pas de dépôt d'immunoglobuline ou de complément.
- ♦ pas d'argument clinique en faveur d'un syndrome d'Alport ou d'une maladie systémique.

La fréquence de la maladie des membranes basales fines est probablement élevée :

- ♦ aux USA : TRACHMAN retrouve, chez des enfants ayant eu une biopsie rénale pour hématurie, 17/176 lésions de type membrane basale mince (136).

- ♦ au Pays-Bas : parmi 80 adultes hématuriques sans insuffisance rénale, TIEBOSH retrouve 18 lésions de type membrane basale mince (131), soit une fréquence égale à celle des néphropathies à IgA.
- ♦ en France : M.C. GUBLER trouve une fréquence 5 fois inférieure à la néphropathie à IgA (47).

Dans certaines familles l'hématurie familiale bénigne est paradoxalement associée à une surdité et une insuffisance rénale (8, 30, 89, 136).

## 2/ La néphropathie hématurique progressive sans surdité et la néphropathie hématurique non progressive avec surdité

Ces deux pathologies s'apparentent au syndrome d'Alport car elles ont en commun :

- ♦ l'existence d'une hématurie et d'une histoire familiale.
- ♦ les lésions de la membrane basales. Elles sont le plus souvent à prédominance mince.
- ♦ des anomalies de distribution des chaînes du collagène IV chez certaines familles (64, 66).
- ♦ des modes de transmission variés : autosomiques (67) ou liés à l'X en Xq22.

Les néphropathies héréditaires sans surdité font partie des syndromes d'Alport dans la classification d'ATKIN (Cf. Revue Bibliographique). Les études génétiques récentes semblent confirmer cette classification puisque dans le syndrome d'Alport les délétions importantes du gène  $\alpha 5$  sont plus souvent associées à une surdité que les mutations ponctuelles.



# CHAPITRE IV

## DISCUSSION

*Depuis 1927, date de la publication initiale d'Alport, près de 300 familles atteintes de la même affection ont été rapportées sur les cinq continents, mais jamais dans le Pacifique Sud.*

Nous rapportons un travail mené en Polynésie Française qui a permis de porter le diagnostic de syndrome d'Alport dans 189 cas appartenant à deux familles.

Le syndrome d'Alport en Polynésie Française présente des caractères originaux, cliniques et histologiques qui apportent des éléments nouveaux pour comprendre les différentes néphropathies héréditaires et leur rapport entre-elles.

## **I. SPECIFICITES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES DU SYNDROME D'ALPORT EN POLYNESIE FRANCAISE**

Nous présentons ici deux familles associant une néphropathie héréditaire et une surdité. Pour les familles n° I et II, le diagnostic de syndrome d'Alport est porté sur l'association d'une histoire familiale, d'une hématurie, de nombreux cas d'insuffisance rénale terminale, de surdité, sur la découverte d'anomalies oculaires évocatrices (lenticone et maculopathie) et enfin sur des lésions ultrastructurales compatibles.

Les familles I et II présentent des similitudes cliniques et histologiques évidentes. Elles sont parfaitement homogènes en ce qui concerne la sévérité de l'atteinte rénale, la fréquence de la surdité et des atteintes oculaires, le type d'anomalie ultrastructurale. Sans apporter de preuve formelle, l'enquête généalogique suggère qu'elles possèdent un ancêtre commun. Pour toutes ces raisons, nous considérons qu'il s'agit d'une même famille et nous ne les séparerons pas dans la discussion.

## 1/ L'atteinte oculaire

La fréquence et la gravité des atteintes oculaires est la caractéristique clinique fondamentale de notre série. En particulier, le lenticone antérieur est retrouvé chez 41/48 hommes et chez 100 % au stade d'insuffisance rénale terminale. Cette fréquence est tout à fait exceptionnelle, le lenticone étant présent en général chez 20 à 30 % des syndromes d'Alport en insuffisance rénale terminale (6, 46). Dans notre famille, 5 des 7 enfants sans lenticone ont moins de 12 ans. Il est probable que cette atteinte oculaire se développe au cours de l'évolution de leur maladie. En effet, le lenticone est initialement difficile à mettre en évidence et n'est souvent visible qu'après quelques années d'évolution. Le lenticone n'est pas une anomalie congénitale. Il se développe lentement au cours de l'enfance.

Certains patients sont suivis depuis près de 15 ans. Nous avons pu constater, dans cet intervalle, l'apparition de lenticone chez de jeunes enfants initialement indemnes et une évolutivité chez des patients déjà porteurs : augmentation de la taille, dégradation des fonctions visuelles, opacification, voire rupture cristallinienne. En effet, 6 patients ont eu une rupture capsulaire spontanée nécessitant la phakoexérèse.

La cataracte est associée au lenticone une fois sur deux (20/41). Toutes les cataractes retrouvées sont polaires antérieures, parfois associées à une lésion capsulaire postérieure.

Compte-tenu de l'âge de nos patients (moyenne = 24 ans), il est difficile de ne pas considérer ces cataractes comme secondaires au syndrome d'Alport. La forme polaire antérieure est d'ailleurs reconnue par PERRIN (98) comme une des formes spécifiques du syndrome d'Alport.

Le déficit visuel est secondaire à la fréquence et la gravité des lenticones et de la cataracte. Vingt quatre patients sont malvoyants avec un degré d'autonomie souvent limité et une incapacité professionnelle. Aucune série ne fait état d'un tel handicap. Pour répondre à celui-ci les moyens thérapeutiques sont limités. Seule la phakoexérèse avec mise en place d'un cristallin artificiel est indiquée. Elle se heurte au refus et à l'indiscipline des patients pour le suivi post-opératoire. L'intervention est délicate, néanmoins, 4 patients ont été opérés avec succès. Au cours d'intervention les chirurgiens ont été frappés par l'extrême finesse et la fragilité de la capsule antérieure et à moindre degré, postérieure. Ceci est une explication probable de la fréquence des ruptures capsulaires. Une étude en microscopie électronique et immunofluorescence est en cours pour étudier les capsules prélevées.

La maculopathie est présente dans la littérature chez 30 % des patients (6). Elle serait constante s'il existe un lenticone (PERRIN, 97). Elle n'a été mise en évidence que chez trois de nos patients bien qu'elle ait été recherchée systématiquement chez tous les patients examinés à Tahiti. Ces anomalies rétiniennes sont probablement difficiles à reconnaître. Il est possible qu'elles prennent ici une forme mineure plutôt qu'une fréquence réduite.

Deux de nos patients présentaient des taches cristalliniennes non étiquetées mais n'évoquant pas un lenticone. Nombre d'anomalies cristalliniennes, rétiniennes ou même cornéennes ont été rapportées associées à l'Alport (Cf. Revue Bibliographique). On peut d'ailleurs souligner, sans qu'il soit possible aujourd'hui d'en tirer des liens de causalité, que de nombreuses pathologies oculaires héréditaires sont localisées sur le chromosome X.

## 2/ L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale

### a) Hématurie et protéinurie

L'hématurie est présente chez 100 % des hommes. Deux femmes non hématuriques sont porteuses obligatoires, car elles ont eu des enfants atteints de la maladie. Un nombre étonnamment élevé d'hématuries est resté sans explication. A Rimatara, l'étude a permis de déceler 150 hématuries dont seulement une quarantaine ont pu être rattachées de façon formelle aux deux familles atteintes. Il n'y a pas d'autre explication évidente à ces hématuries. Les glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses sont extrêmement fréquentes en Polynésie et donnent un nombre limité d'hématuries chroniques de l'enfant. Il n'existe pas de maladie infectieuse ou parasitaire pouvant être responsable de nombreux cas d'hématuries.

Un caractère familial net a été retrouvé dans de nombreux cas sans qu'il soit possible de poser le diagnostic de syndrome d'Alport. Le caractère ponctuel de la mission et les moyens mis en oeuvre n'ont pas permis d'étudier ce phénomène de façon rigoureuse. Tous les patients hématuriques ont été prélevés pour une étude de l'ADN.

La protéinurie est peu abondante chez tous nos patients. Sa présence et son abondance n'ont pas de valeur pronostique dans notre série. Quinze patients connus du Service depuis 1979 ont évolué vers l'insuffisance rénale chronique. Aucun n'a aggravé sa protéinurie de façon significative.

b) Analyse de la courbe de survie rénale

Elle nous apporte deux informations :

- ♦ la médiane de survie rénale est de 31 ans chez l'homme.
- ♦ il existe une importante dispersion de l'âge de l'insuffisance rénale terminale : un patient est décédé à 14 ans d'urémie terminale, alors qu'un homme de 44 ans possède encore une fonction rénale résiduelle. Il y a 93 % de survie à 19 ans et 10 % à 41 ans.

Ainsi, notre famille paraît intermédiaire entre les types juvéniles et adultes décrits par ATKIN (6).

Il faut relativiser l'âge de prise en dialyse et de mort rénale de nos patients. Quatre vingt % des hommes ont présenté une insuffisance rénale terminale révélatrice de la maladie. Aucun n'a eu de surveillance de son insuffisance rénale chronique avec équilibre de la tension artérielle et de la balance hydroélectrolytique. Une dizaine de patients sont décédés dans leur Iles sans aucune aide thérapeutique, souvent dans un contexte infectieux. On peut penser que dans un système de santé différent, l'évolution de l'insuffisance rénale chronique serait retardée.

Les femmes ne sont pas indemnes de la progression de la néphropathie : 6 femmes sont au stade d'insuffisance rénale chronique.

Elles ont toutes reçues la maladie par leur père. Nous n'avons pu examiner leur mère mais, il n'est pas exclu que ces

femmes dont l'évolution clinique a été défavorable soient porteuses homozygotes du gène.

### 3/ Les lésions ultrastructurales de la membrane basale glomérulaire

Les 7 biopsies analysées par M.C. GUBLER présentaient le même type de lésion : un amincissement diffus, parfois extrême de la membrane basale glomérulaire. L'épaississement et le feuilletage étaient exceptionnels et limités à quelques segments glomérulaires.

Les membranes basales minces ont été décrites :

- ♦ de façon diffuse et prédominante
  - **dans l'hématurie familiale bénigne** (106). L'amincissement peut être important, inférieur à 100 nm (12, 73, 133). Il représente la lésion exclusive pour certains auteurs (14, 47, 74), mais peut s'associer à des segments épaissis et rarement feuilletés pour d'autres (39, 47).
  - **dans certaines familles de syndrome d'Alport** (51), et dans notre famille sur 7 biopsies.
- ♦ de façon segmentaire dans la totalité des syndromes d'Alport publiés. Les lésions d'épaississement et de feuilletage sont juxtaposées à celles d'amincissement. Mais, chez l'enfant, la membrane basale mince est la lésion souvent prédominante (46).

La maladie des membranes basales minces n'est donc pas une entité en elle-même, puisque c'est la lésion commune à deux pathologies différentes : le syndrome d'Alport et l'hématurie familiale bénigne.

La découverte de membrane basale mince prédominante chez un syndrome d'Alport serait un facteur de bon pronostic. Sur les 5 patients décrits par M.C. GUBLER, 4 ont une fonction rénale normale, une a 79 ans et une insuffisance rénale chronique modérée (46, 51). Les patients rapportés par GAUTHIER ont une évolution identique (39). Notre série apporte des résultats contradictoires et prouve que des lésions de type membrane basale mince peuvent s'associer à une néphropathie évolutive conduisant à l'insuffisance rénale terminale. Nous pouvons conclure que :

- ♦ la découverte d'un amincissement diffus de la membrane basale glomérulaire d'un patient hématurique est, quelle que soit l'histoire familiale, de pronostic incertain.
- ♦ lorsque les antécédents sont évocateurs de syndrome d'Alport, cette lésion ne peut pas être synonyme de bon pronostic.

Les lésions observées chez nos patients sont identiques quels que soient l'âge et le degré d'insuffisance rénale. Nos patients sont âgés de 6 à 34 ans et présentent de la simple hématurie à l'insuffisance rénale chronique pré-terminale.

L'épaississement et le feuilletage ne peuvent pas être considérés comme des états morphologiques obligatoires dans l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique et terminale. Chez nos patients, l'amincissement de la membrane basale glomérulaire a



persisté comme la lésion ultra-structurale prédominante, même au stade de rétraction du flocculus glomérulaire.

#### 4/ Immunohistochimie

Les 5 biopsies analysables en immunohistochimie fixent de façon normale les anticorps anti-chaînes  $\alpha 3$  et  $\alpha 4$  du collagène de type IV.

Les syndromes d'Alport présentent un trouble de l'antigénicité de leur membrane basale. Certaines familles ne fixent pas les anticorps anti  $\alpha 3$  et anti  $\alpha 4$  (Cf. Revue Bibliographique). L'absence de fixation des anti- $\alpha 3$  et anti- $\alpha 4$  à une valeur pronostique péjorative (M.C. GUBLER, Communication personnelle).

Notre série confirme une notion déjà constatée par d'autres équipes : les membranes basales fines fixent normalement les anticorps anti  $\alpha 3$  et anti  $\alpha 4$  (1, 30, 47) : 8/9 dans la série de GUBLER, 22/22 dans la série de AARONS, 11 sur 14 dans la série de DISCHE.

Dans notre série, les anticorps anti  $\alpha 5$  étaient également fixés de façon identique au témoin chez ces 5 patients.

#### 5/ Génétique

La transmission du syndrome d'Alport par le chromosome X à été établie dans notre famille par l'analyse généalogique et confirmée par l'étude de liaison avec les marqueurs du locus Xq22. Ce type de transmission est celui de la grande majorité des familles de syndromes d'Alport, alors qu'il est habituellement admis que l'hématurie familiale bénigne a une transmission autosomique dominante. Les membranes basales minces peuvent par conséquent se transmettre selon deux modes : autosomique dominant dans l'hématurie familiale bénigne, lié à l'X dans notre famille de syndrome d'Alport.

De nombreuses mutations portant sur la chaîne  $\alpha 5$  du collagène IV ont été mises en évidence dans le syndrome d'Alport (Cf. Revue Bibliographique). Le nombre des mutations du gène  $\alpha 5$  retrouvées par les différentes équipes reste assez faible comparé au nombre de familles étudiées (Cf. Revue Bibliographique). GUBLER et ANTIGNAC ont caractérisé 13 mutations sur 77 familles (48). Jusqu'à ce jour, aucune anomalie génétique de ce type n'a été trouvée dans notre famille. Certains auteurs formulent l'hypothèse d'une chaîne  $\alpha 6$  dont le gène serait proche de celui d' $\alpha 5$  à la manière des gènes d' $\alpha 1$  et d' $\alpha 2$  sur le chromosome 13.

L'analyse des nombreuses familles décrites dans la littérature met en évidence :

- ♦ **une hétérogénéité clinique** selon la présence d'une surdité, de signes oculaires et selon l'âge de survenue de l'insuffisance rénale terminale.
- ♦ **une hétérogénéité de constitution de la membrane basale glomérulaire** selon la présence des différentes chaînes  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  et  $\alpha 5$  du collagène de type IV.
- ♦ **une hétérogénéité de lésions ultrastructurales** selon l'existence des lésions d'épaississement, de feuilletage et d'amincissement.

Les résultats préliminaires de l'étude des anomalies moléculaires du syndrome d'Alport font également état d'une hétérogénéité selon l'existence et la taille des délétions, les gènes concernés et les mutations ponctuelles.

Il n'est pas possible pour l'instant d'établir de corrélation entre la diversité des anomalies génétiques et celles des présentations cliniques, histologiques rénales et immunohistochimiques.

# CHAPITRE V

## EPIDEMIOLOGIE DU SYNDROME D'ALPORT EN POLYNESIE

*Le* syndrome d'Alport n'avait jusqu'à présent jamais été décrit dans le Pacifique Sud. Prenant son origine à Rimatara la maladie s'est progressivement répartie sur le territoire gagnant les autres Iles Australes (Raivavae, Rurutu) puis Tahiti et les autres Iles sous le vent (Bora Bora, Huahine, Moorea). La démonstration du caractère lié à l'X de la maladie implique que Simon L... ne l'a pas importée sur le territoire polynésien. Deux de ses fils étaient des porteurs obligatoires.

Malgré les difficultés attachées à l'étude de ce passé ancien, nous nous sommes proposés de retracer l'histoire familiale de la femme de Simon L... Sa généalogie croise celle des anciennes reines de Rimatara. Sa mère est originaire d'une autre région du Pacifique : les Iles Cook, actuellement sous le protectorat de la Nouvelle Zélande. Un de ses fils, dont nous ne savons pas s'il était ou non porteur de la maladie, est reparti vivre dans les Iles Cook.

Des médecins Néo-zélandais exerçant à Auckland, nous ont affirmé suivre des syndromes d'Alport dont l'un est originaire des Iles Cook. Sa maladie évoque celle que nous avons rencontrée en Polynésie : lenticones bilatéraux et malvoyance, âge de l'insuffisance rénale terminale.

Nous avons mis en place une enquête épidémiologique dans le Pacifique Sud grâce à l'antenne de l'OMS à Nouméa (Commission du Pacifique Sud). Un questionnaire a été expédié à l'ensemble des équipes médicales des différentes îles. Cette enquête a un double intérêt : établir l'épidémiologie du syndrome d'Alport dans cette région du monde, localiser le lieu de naissance de l'anomalie génétique.

La famille polynésienne que nous avons décrite est responsable à elle seule d'une fréquence élevée de la maladie sur le territoire. Plus que tout autre un chiffre nous paraît révélateur : 200 syndromes

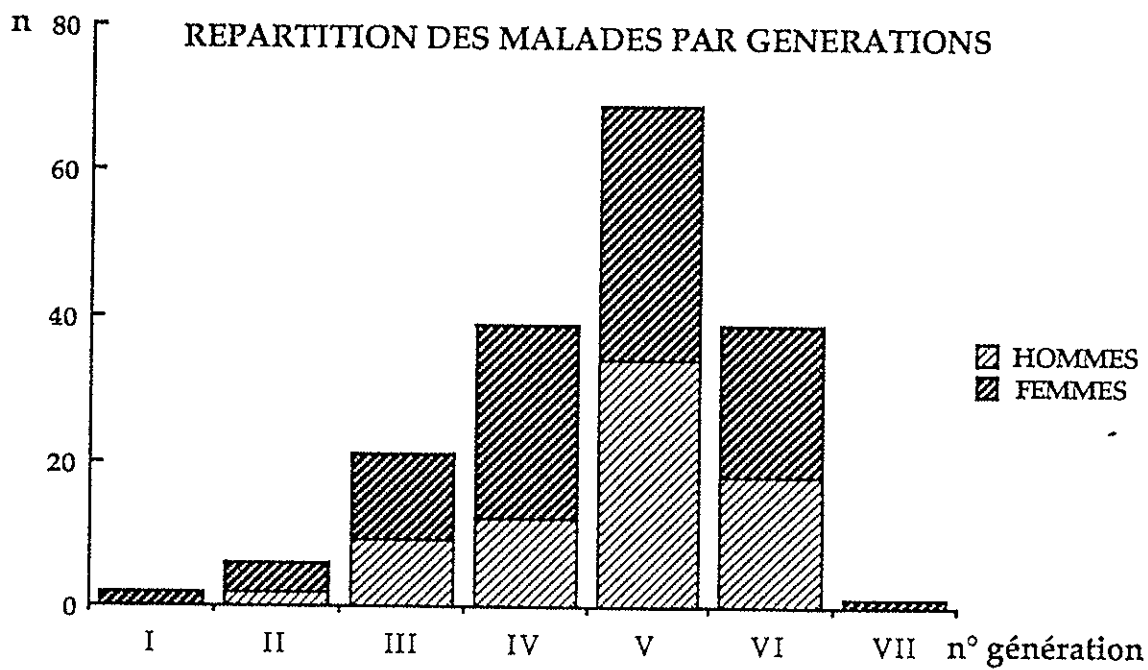
d'Alport sont dialysés en France métropolitaine pour 55 millions d'habitants, et 15 pour 200.000 en Polynésie. Cette différence nous semble due à deux phénomènes : la démographie locale (taux de fécondité à 5,3) ; la survenue retardée de l'insuffisance rénale terminale chez l'homme lui permettant d'avoir des enfants.

Si l'on étudie la répartition des malades par génération (Figure 19), on s'aperçoit qu'elle suit une progression de type géométrique jusqu'aux générations VI et VII qui sont en voie de constitution. Parmi les 73 hommes porteurs de la maladie, 63 sont actuellement en vie, 15 sont en insuffisance rénale terminale. Près de 50 malades actuellement âgés de 8 à 40 ans vont, dans les années à venir, devoir être traités par les méthodes d'épuration extra-rénale. En raison du coût élevé de la prise en charge de ces patients, cet accroissement est à moyen terme un facteur prévisible de l'augmentation des dépenses de santé du territoire.

Parallèlement, la progression de type géométrique permet de prévoir une large dissémination du gène dans la population polynésienne.

La découverte de la mutation responsable de la maladie, suivie de la mise au point d'une méthode de diagnostic anténatal, sera le seul moyen de réduire la progression de cette affection en Polynésie.

Figure 19



## CONCLUSION



*Les* deux familles polynésiennes présentent des particularités cliniques, morphologiques et immunohistochimiques communes suggérant qu'elles transmettent la même mutation. L'atteinte oculaire est sévère et fréquente. L'insuffisance rénale est intermédiaire entre le type juvénile et le type adulte. Les membranes basales glomérulaires sont minces de façon diffuse et présentent une distribution normale des chaînes  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  et  $\alpha 5$  du collagène IV. La présentation originale de la maladie suggère que la mutation, transmise par le chromosome X, est spécifique de cette région du Pacifique Sud.

Le syndrome d'Alport est responsable aujourd'hui d'un quart des insuffisances rénales terminales du territoire polynésien. La progression de la maladie est préoccupante et sera à moyen terme un facteur d'accroissement des dépenses de Santé.

**BIBLIOGRAPHIE**

1. AARONS I., SMITH R.S., DAVIES R.A., WOODROFFE A.J., CLARKSON A.R.: Thin membrane nephropathy a clinocopathological study. **Clin. Nephrol.** 1889, **32** : 151-158.
2. ALPORT A.C. : Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. **Brit. Med. J.** 1927, **1** : 504-506.
3. ANTONOVYCH T.T., DEASY P.F., TINA L.U., D'ALBORA J.B., HOLLERMAN C.E., CALCAGNO P.L. Hereditary nephritis: Early clinical, functional, and morphological studies. **Pediatr.** 1969, **3** : 545-556.
4. ARNOLD W.: Überlegungen zur pathogenese des cochleo-renalen syndroms. **Acta Otolaryngol.** 1980, **89** : 330-341.
5. ARNOTT E.J., CRAWFURO M.D.A., TOGHILL P.J.: Anterior lenticones and Alport's syndrome. **Brit. J. Ophthal.** 1966, **50** : 390-403.
6. ATKIN L.L., GREGORY M.C., BORDER W.A. Alport's syndrome in SCHRIER R.X., GOTTSCHALK C.W. **Disease of the kidney.** Little Brown and Company, Boston/Toronto, 1988 : 617-643.
7. ATTLEE W.H.W.: **St Bartholomew's Hospital Journal**, 1901, **9** : 41.
8. AYOUB E.M., VERNIER R.L.: Benign recurrent hematuria. **Am. J. Dis. Child.** 1965, **109** : 217-223.
9. BABAI F., BETTEZ P.: Lesions auditives du syndrome d'Alport. **Ann. Anatomie Pathol.** 1968, **13** : 289-302.
10. BAEHR G.: Benign and curable form of hemorrhagic nephritis. **JAMA** 1926, **86** : 101.

11. BARKER D.F., HOSTIKKA S., ZHOU J., CHOW L., OLIPHANT A., GERKEN S., GREGORY M., SKOLNICK M., ATKIN C., TRYGGVASON K.: Identification of mutation in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. **Science** 1990, **248** : 1224-1227.
12. BASTA-JOVANOVIC G., VENKATASESHAN V.S., GIL J., KIM D.U., DIKMAN S.H., CHURG J.: Morphometric analysis of glomerular basement membranes (GBM) in thin basement membrane disease (TBMD). **Clin. Nephrol.** 1990, **33** : 110-114.
13. BELLWOOD P. : Les Polynésiens, Archéologie et Histoire 1963. Les Editions du Pacifique.
14. BERNSTEIN J.: The glomerular basement membrane abnormality in Alport's syndrome. **Am. J. Kidney Diseases** 1987, **10** : 222-229.
15. BOURDAIS A., FOURNIER A., KLEIN J.M., PERRIN G., BAUDEAU C., BICKERT O., LE MEUR Y., COUSIN E.: Originalité et spécificité de l'insuffisance rénale en Polynésie Française. **Présentation au 2èmes Journées Médicales de Polynésie Française**, Papeete Avril 1991.
16. BRUNNER H., SCHRODER C., VAN BENNEKOM C., LAMBERNOM E., TUERLING J., MENZEL D., OLBING H., MONNENS L., WIERINGA B., ROPERS H.H.: Localization of the gene for X-linked Alport's syndrome. **Kidney Int.** 1988, **34** : 507-510.

17. BURBELO P.D., MARTIN G.R., YAMADA Y.:  $\alpha 1$  (IV) and  $\alpha 2$  (IV) collagen genes are regulated by a bidirectional promoter and a shared enhancer. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 1988, **85** : 9679-9681.
18. BUTKOWSKI R.J., LANGEVELD J.P.M., WIESCANDER J., HAMILTON J., HUDSON B.G.: Localization of the Goodspature epitope to a novel chain of basement membrane collagen. **J. Biol. Chem.** 1987, **262** : 7874-7877.
19. BUTKOWSKI R.J., WIESLANDER J., KLEPPEL M., MICHAEL A.F., FISH A.J.: Basement membrane collagen in the kidney: regional localization of novel chains related to collagen IV. **Kidney Int.** 1989, **35** : 1195-1202.
20. CASSADY G., BROWN K., COHEN M., De MARIA W.: Hereditary renal dysfunction and deafness. **Pediatrics** 1965, **35** : 967-979.
21. CHAVIS R.M., GROSHONG T.: Corneal arcus in Alport's syndrome. **Am. J. Ophthal.** 1973, **75** : 793-794.
22. CHEONG H., MICHAEL A.F., KLEPPEL M.: Characterization of the Alport antigen: molecular association with novel basement collagen chains. **J.A.S.N.** 1991, **2** : 249 (*abstract*).
23. CHURG J., SHERMAN R.L.: Pathologic characteristics of hereditary nephritis. **Arch. Pathol.** 1973, **95** : 374.
24. DAVATELIS G., SINISCALCO M., SZABO P.: An anonymous single copy X chromosome clone DXS94 from Xq11q21 identifies a common RFLP. **Nucleid Acids Res.** 1987, **15** : 4694.

25. DAVID H., GROSSMANN P., MARX I., NATUSCH R.: Eleletronenmikroskopische befunde an der niere beim Alport-Syndrom. **Frankfurter Zeitschrift für Pathologie** 1966, 76 : 12-20.
26. DAVIES P.D.: Pigment dispersion in a case of Alport's syndrome. **Brit. J. Ophthalm.** 1970, 54 : 557-561.
27. DESCHENES G., M'RAD R., ANTIGNAC C., BOURDAIS A., LE MEUR Y., HIGNETTE C., KNEBELMANN B., NOEL L.H., LANDAIS P., HORS CAYLA M.C., BOIS E., BROYER M., GUBLER M.C.: Phenotypic heterogeneity of X-linked Alport Syndrome. **Clin. Nephrol.** 1992 (*à paraître*).
28. DI PAOLO B., DI MARCO T., PALMIERI P.F., SPISNI C., ALBERTAZZI A.: The brainstem auditory evoked responses in Alport's syndrome. **Nephrol. Dial. Transplant.** 1987, 2 : 323-326.
29. DICKINSON W.H.: In **Diseases of the kidney and urinary derangements**, Londres 1875, I : 378-381.
30. DISCHE F.E., BROOKE I.P., CASHMANN S.J., SEVERN A., TAUBE D., PARSONS V., KERSHAW M., REED A., PUSEY C.D.: Reactivity of monoclonal antibody P1 with glomerular basement membrane in thin-membrane nephropathy. **Nephrol. Dial. Transplant.** 1989, 4 : 611-617.
31. DISCHE F.E., WESTSON M.J., PARSONS V.: Abnormally thin glomerular basement membranes associated with hematuria, proteinuria or renal failure in adults. **Am. J. Nephrol.** 1985, 5 : 103-109.

32. DODGE E., Baleinier à Tahiti, 1971, **Société des Océanistes** n° 11.
33. EVANS D.J., SMITH A.: Goodpasture antigen in infant kidney. **Clin. Nephrol.** 1983, **13** : 215.
34. EVANS S.H., ERICKSON R.P., KELSCH R., PEIRCE J.L.: Apparently changing patterns of inheritance in Alport's hereditary nephritis: genetic heterogeneity versus altered diagnostic criteria. **Clin. Genetics** 1980, **17** : 285-292.
35. FEINGOLD J., BOIS E., CHOMPRET A., BROYER M., GUBLER M.C., GRUNFELD J.P.: Genetic heterogeneity of Alport syndrome. **Kidney Int.** 1985, **27** : 672-677.
36. FLINTER F.: Alport's syndrome: a clinical and genetic study. SESSA A., MERONI M., PATTINI G. (eds): **Hereditary nephritis: contrib. Nephrol. Basel, Karger**, 1990, **50** : 9-16.
37. FLINTER F.A., BOBROW M., CHANTLER C., CAMERON J.S.: The inheritance of Alport's and related syndromes. **Nephrol. Dial. Transplant.** 1990, **5** : 900-906.
38. FLINTER F.A., CHANTLER C., CAMERON J.S., HOUSTON I., BOBROW M.: Genetics of classic alport's syndrome. **The Lancet** 1988, **ii** : 1005-1007.
39. GAUTHIER B., TRACHTMANN H., FRANK R., VALDERRAMA E.: Familial thin basement membrane nephropathy in children with asymptomatic microhematuria. **Nephron** 1989, **2** : 502-508.
40. GOLDBLOOM R.B., FRASER F.C., DOUGLAS W., ARONOVITCH M., WIGLESWORTH F.W.: Hereditary renal disease associated with nerve deafness and ocular lesions. **Pediatrics** 1957, **20** : 241-251.

41. GOWAN J.A.A.: Ocular manifestations of Alport's syndrome: A hereditary disorder of basement membranes ? **Brit. J. Ophthal.** 1983, **67** : 493-503.
42. GRAHAM J.B.: Hereditary chronic kidney disease: an alternative to partial sex-linkage in the utah kindred. **Am. J. Hum. Genet.** 1959, **11** : 333-338.
43. GRAVELINE J., CAHUZAL G.: Lenticones des Mers du Sud. **Médecine et Armées** 1984, **126** : 545-547.
44. GRETZ N., BROYER M., BRUNNER F.P., BRYNGER H., DONCKEWOLCKE R.A.: Alport's syndrome as a cause of renal failure in Europe. **Pediatr. Nephrol.** 1987, **1** : 411-415.
45. GRUNFELD J.P., NOEL L.H., HAFTZ S., DROZ D.: Renal prognosis in women with hereditary nephritis. **Clin. Nephrol.** 1985, **6** : 267-271.
46. GUBLER M., LEVY M., BROYER M., NAIZOT C., GONZALES G., PERRIN D., HABIB R.: Alport's syndrome: a report of 58 cases and a review of the literature. **Am. J. Med.** 1981, **70** : 493-505.
47. GUBLER M.C., BEAUFILS H., NOEL L.H., HABIB R.: Significance of thin glomerular basement membranes in hematuric children. **Contribut. Nephrol.** 1990, **80** : 147-156.



48. GUBLER M.C., DESCHENES G., KNEBELMANN B., HORS M.C., NOEL L.H., GRUNFELD J.P., BROXER M., TRYGGVASON K., ANTIGNAC C.: Clinical and immunohistochemical heterogeneity of X linked Alport syndrome. Research for mutation in the  $\alpha 5$  (IV) collagen chain gene. **Pediatr. Nephrol.** 1991, **5** (*abstract of ESPN Paris Sept. 91*).
49. GUNWAR S., SAUS J., NOELKEN M., HUDSON B.: Glomerular basement membrane identification of a fourth chain, alpha-4, type IV collagen. **J. Biol. Chem.** 1990, **10** : 5466-5469.
50. GUTHRIE L.G., OXON M.D., LOND F.R.C.P.: "Idiopathic", or congenital, hereditary and family haematuria. **The Lancet** 1902, **1** : 1243-1246. (B2)
51. HABIB R., GUBLER M.C., HINGLAIS N., NOEL L.H., DROZ D., LEVY M., MATHIEU P., FOLDART J.M., PERRIN D., BOIS E., GRÜNFIELD J.P.: Alport's syndrome: experience at Hôpital Necker. **Kidney Int.** 1982, **21** : S20-S28.
52. HALLBERG A.: Alport's syndrome: A report of three swedish families. **Acta Paediatr. Scand.** 1976, **65** : 49-56.
53. HAMBURGER J., CROSNIER J., LISSAC J., NAFFAH J.: Sur le syndrome familial de néphropathie avec surdité. **J. Urol.** 1956, **62** : 113-124.
54. HASSTED S.J., ATKIN C.L., SAN JUAN A.C.: Genetic heterogeneity among kindreds with Alport syndrome. **Am. J. Hum. Genet.** 1986, **38** : 940-953.

55. HASSTEDT S., ATKIN C.L.: X-linked inheritance of Alport syndrome: family P revisited. *Am. J. Hum. Genet.* 1983, **35** : 1241-1251.
56. HIGNETTE BERGERARD C., Néphropathie hématurique familiale avec atteinte oculaire et surdité dans une petite population isolée (Ile de Rimatara, Polynésie Française). Mémoire pour le CES de Néphrologie, Paris 1979.
57. HINGLAIS N., GRUNFELD J.P., BOIS E.: Characteristic ultrastructural lesion of the glomerular basement membrane in hereditary nephropathy (Alport's syndrome). *Lab. Invest.* 1972, **69** : 473-487.
58. HOSTIKKA S.L., EDDY R., BYERS M., HO YHTXA M., SHOWS T., TRYGGVASON K.: Identification of a distinct type IV, collagen chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X chromosome-linked Alport syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990, **87** : 1606-1610.
59. HURST A.F.: Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis: occurring in sixteen individuals in three generations. *Guy's Hosp. Rep.* 1923, **73** : 368-370.
60. JAWORSKI A.: Ein fall von lenticonus anterior und über dessen Entstehen. *Arch. Augenheilk* 1910, **65** : 313-317.
61. JENIS E.H., VALESKI J.E., CALCOGNO P.L.: Variability of anti-GBM binding in hereditary nephritis. *Clin. Nephrol.* 1981, **15** : 111-114.

62. JERAJ K., FISH A.J., YOSHIOKA K., MICHAEL A.F.: Development and heterogeneity of antigens in the immature nephron: reactivity with human antiglomerular basement membrane autoantibodies. **Am. J. Pathol.** 1984, **117** : 180-183.
63. JERAJ K., KIM Y., VERNIER R.L., FISH A.J., MICHAEL A.F.: Absence of Goodpasture's antigen in male patients with familial nephritis. **Am. J. Kidney Diseases** 1983, **2** : 626-629.
64. KASHTAN C., KLEPPEL M., BUTKOWSKI J., MICHAEL A.F., FISH A.J.: Alport syndrome, basement membranes and collagen. **Pediat. Nephrol.** 1990, **4** : 523-532. (GP26)
65. KASHTAN C., FISH A.J., KLEPPEL M., YOSHIOKA K., MICHAEL A.F.: Nephritogenic antigen determinants in epidermal and renal basement membranes of kindreds with Alport-type familial nephritis. **J. Clin. Invest.** 1986, **78** : 1035-1044.
66. KASHTAN C.E., ATKIN C.L., GREGORY M.C., MICHAEL A.F.: Identification of variant Alport phenotypes using an Alport-specific antibody probe. **Kidney Int.** 1989, **36** : 669-674.
67. KASHTAN C.E., RICH S.S., MICHAEL A.F., De MARTINVILLE B.: Gene mapping in Alport families with different basement membrane antigenic phenotypes. **Kidney Int.** 1990, **38** : 925-930.
68. KENDALL G., HURTZ A.F.: Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. **Guy's Hosp. Rep.** 1912, **66** : 137-141.

69. KLEPPEL M.M., KASHTAN C., SANTI P.A., WIESLANDER J., MICHAEL A.F.: Distribution of familial nephritis antigen in normal tissue and renal basement membranes of patients with homozygous and heterozygous Alport familial nephritis: relationship of familial nephritis and Goodpasture antigens to novel collagen chains and type IV collagen. **Lab. Invest.** 1989, **61** : 278-289.
70. KLEPPEL M.M., KASHTAN C.E., BUTKOWSKI R.J., FISH A.J., MICHAEL A.F.: Alport familial nephritis : absence of 28 kilodalton non collagenous monomère of type IV collagene in glomerular basement membrane. **J. Clin. Invest.** 1987, **80** : 263-266.
71. KLEPPEL M.M., MICHAEL A.F., FISH A.J.: Antibody specificity of human glomerular basement membrane type IV collagen NC1 subunits. **J. Biol. Chem.** 1986, **261** : 16547-16552.
72. KLEPPEL M.M., MICHAEL A.F.: Expression of novel basement membrane components in the developing human kidney and eye. **Am. J. Anat.** 1990, **187** : 165-174.
73. KOBAYASHI O., WADA H., OKAWA K., MAEDA H.: Renal glomerular changes on non-familial and familial benign hematuria. **Int. J. Pediatr. Nephrol.** 1980, **1** : 86-92.
74. KOHAUT E.C., SINGER D.B., NEVELS B.K., HILL L.L.: The specificity of split renal membranes in hereditary nephritis. **Arch. Pathol. Lab. Med.** 1976, **100** : 475-479.
75. LEBOND C.P., INOUE S.: Structure, composition and assembly of basement membrane. **Am. J. Anat.** 1989, **185** : 367-390.

76. LIVATIDIS A., ERICSSON N.: Essential hematuria in children. Prognostic aspects. **Acta Pediat.** 1962, **51** : 630.
77. Mc CONVILLE J.M., WEST G.D., Mc ADAMS A.J.: Familial and nonfamilial benign hematuria. **J. Pediatr.** 1966, **69** : 207-214.
78. Mc COY R.C., JOHNSON H.K., STONE W.J., WILSON C.B.: Absence of nephritogenic GBM antigen(s) in some patient with hereditary nephritis. **Kidney Int.** 1982, **21** : 642-652.
79. Mc COY R.C., JOHNSTON H.K., STONE W.J., WILSON C.B.: Variation in glomerular basement membrane antigens in hereditary nephritis. **Lab. Inv. (Abs)** 1976, **34** :19.
80. Mc DERMOT K.D., MORGAN S.H., CHESHIRE J.K., WILSON T.M. : Fabry disease, a close linkage with highly polymorphic DNA markers. **Hum. Genet.** 1987, **77** : 263-266.
81. Mc NEILL E., SHAW R.F.: Segregation ratio in Alport's syndrome. **J. Med. Genetics** 1973, **10** : 23-25.
82. MELVILLE H., TAÏPI Paris Gallimard 1952.
83. MENLOVE L. KIRSCHNER N., NGUYEN K., MORRISSON T.: Linkage between Alport syndrome and X linked RFLP. **Cytogene Cell Genet.** 1985, **40** : 697-698.
84. METTIER S.R.: Ocular defects associated with familial renal disease and deafness. **Arch. Opthal.** 1961, **65** : 386-391.
85. MILLER E.J., GAY S. : The collagens: an overview and up to date. **Meth. Enzymol.** 1987, **144** : 3-41.

86. MILLINER D.S., PIERIDER A.M., HOLLEY K.E.: Renal transplantation in Alport's syndrome. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in the allograft. **Mayo Clin. Proc.** 1982, **57** : 35-43.
87. MORIN M., GRAVELEAU J., SCHIMMEL H., GREMY F., TESTARD R.: Néphropathie hématurique familiale. **Sem. Hôp. Paris** 1958, **34** : 907-912.
88. MORRISON K.E., GERMINO G.G., REEDERS S.T.: Use of the polymerase chain reaction to clone and sequence a cDNA encoding the bovine  $\alpha 3$  chain of type IV collagen. **J. Biol. Chem.** 1991, **266** : 34-39.
89. MUDA A.D., FERIOZZI S., PECCI G., BARSOTTI P., ROSCIA E., CINOTTI G.A.: Benign familial hematuria: A clinical and histological study. **Contrib. Nephrol.** 1990, **80** : 95-100.
90. MYERS J.C., JONES T.A., PHJOLAINEN E.R., KADRI A.S., GODDARD A.D., SHEER D., SOLOMON E., PIHLAJANIEMI T.: Molecular cloning of  $\alpha 5$  (IV) collagen and assignment of the gene to the region of the X chromosome containing the Alport syndrome locus. **Am. J. Hum. Genet.** 1990, **46** : 1024-1033.
91. NIELSEN C.E.: Lenticonus anterior and Alport's syndrome. **Acta Ophthalm.** 1978, **56** : 518-530.
92. O'NEILL W.M., ATKIN C.L., GLOOMER H.A.: Hereditary nephritis: A re-examination of its clinical and genetics features. **An. Int. Med.** 1978, **88** : 176-181.
93. O'REILLY P., Tahitiens : répertoire biographique de la Polynésie Française, Paris, 1975, Publication de la Société des Océanistes n° 36.

94. PANOFF M., Tahiti Metisse, 1989 Denoël.
95. PERKOFF G.T., NUGENT C.A., DOLOWITZ D.A., STEPHENS F.E., CARNES W.H., TYLER F.H.: A follow-up study of hereditary chronic nephritis. **Arch. Intern. Med.** 1958, **102** : 733-746.
96. PERKOFF G.T., STEPHENS F.E., DOLOWITZ D.A., TYLER P.H.: A clinical study of hereditary interstitial pyelonephritis. **Arch. Intern. Med.** 1951, **88** : 191-200.
97. PERRIN D., JUNGERS P., GRUNFELD J.P., DELONS S., NOEL L.H., ZENATTI C.: Perimacular changes in Alport's syndrome. **Clin. Nephrol.** 1980, **13** : 163-167.
98. PERRIN D.: Le syndrome d'Alport (néphropathie héréditaires avec surdité et atteinte oculaire). **Ann. d'Oculistique** 1964, **4** : 329-345.
99. PIHLAJANIEMI T., POHJOLAINEN E.R., MYERS J.D.: Complete primary structure of the triple-helical region and the carboxyl-terminal domain of a new type IV collagen chain,  $\alpha 5$  (IV). **J. Biol. Chem.** 1990, **265** : 13758-13766.
100. POCHE J.M., BOGRIE G., LANDAIS P., GOLDFARB B., GRUNFELD J.P.: Renal prognosis in Alport's and related syndromes: influence of the mode of inheritance. **Nephrol. Dial. Transplant.** 1989, **4** : 1016-1021.
101. POLAK B.C.P., HOGEWIND B.L.: Macular lesions in Alport's disease. **Am. J. Ophthalm.** 1977, **84** : 532-534.

102. POSCHL E., POLLNER R., KUHN K.: The genes for the  $\alpha$ 1 (IV) and  $\alpha$ 2 (IV) chains of human basement membrane collagen type IV are arranged head-to-head and separated by a bidirectional promoter of unique structure. **EMBO J.** 1988, 7 : 2687-2695.
103. PREUS M., FRASER F.C.: Genetics of hereditary nephropathy with deafness (Alport's disease). **Clin. Genetics** 1971, 2 : 331-337.
104. RAMBAUSEK M., HARTZ G., WAZDHERR R., ANDRASSY K., RITZ E.: Familial glomerulonephritis. **Pediat. Nephrol.** 1987, 1 : 416-418.
105. REYERBACH G.L., BUTLER A.M.: Congenital hereditary hematuria. **N. Engl. J. Med.** 1954, 251 : 377-380.
106. ROGERS P.W., KURTZMAN N.A., BUNN S.M., WHITE M.C.: Familial benign essential hematuria. **Arch. Intern. Med.** 1973, 131 : 257-261.
107. ROME L., CUPPAGE F.E., VERTES V. Familial hematuric nephritis. **Pediatr.** 1966, 38 :808-817.
108. RUJOL R.: Physiologie et physiopathologie cochléaires. **Ann. Oto-Laryng.** 1990, 107 : 36-47.
109. RUMPELT H.J., LANGER K.H., SCHÄRER K., STAAUB E., THOENES W.: Split and extremely thin glomerular basement membranes in hereditary nephropathy (Alport's syndrome). **Arch. A. Path. Anat. and Histol.** 1974, 364 : 225-233.
110. RUMPELT H.J., LANGER K.H., SHARER K., STRAUB E., THOENES N.: Split and extremely thin glomerular basement membrane in hereditary nephropathy (Alport's syndrome). **Virchow's Arch. Pathol. Anat.** 1981, 364 : 225-233.



111. RUMPELT H.J.: Hereditary nephropathy (Alport syndrome): correlation of clinical data with glomerular basement membrane alterations. **Clin. Nephrol.** 1980, **13** : 203-207.
112. SAMELSOHN F.: Veber hereditäre nephritis und über den hereditäts. Begriff im Allgemeinen. **Archiv. f. Pathol. Anat.** 1873, **59** : 257-269.
113. SARLES H.E., RODIN A.E., PODUSKA P.R., SMITH G.H., FISH J.C., REMMERS A.R.: Hereditary nephritis, retinitis pigmentosa and chromosomal abnormalities. **Am. J. Med.** 1968, **45** : 312-321.
114. SAUS J., NIESLANDER J., LANGEVELD J.P.M., QUINONES S., HUDSON B.G.: Identification of the Goodpasture antigen as the  $\alpha 3$  (IV) chain of collagen IV. **J. Biol. Chem.** 1988, **263** : 13374.
115. SAVAGE C.O.S., KERSHAW M., PUSEY C.D., BARRATT T.M., REED A., PINCOTT J., DILLON M.J., LOCKWOOD C.M.: Use of a monoclonal antibody in differential diagnosis of children with haematuria and hereditary nephritis. **The Lancet** 1986, **1** : 1459-1461.
116. SAVAGE C.O.S., NOEL L.H., CRUTHER E., PRICE S.R.G., GRUNFELD J.P., LOCKWOOD C.M.: Hereditary nephritis: immunoblotting studies of the glomerular basement membrane. **Lab. Invest.** 1989, **60** : 613-618.
117. SAVAGE C.O.S., PUSEY C.D., KERSHAW M.J., CASHMAN S.J., HARRISON P., HARTLEY B., TURNER D.R., CAMERON J.S., EVANS D.J., LOCKWOOD C.M.: The Goodpasture antigen in Alport's syndrome: Studies with a monoclonal antibody. **Kidney Int.** 1986, **30** : 107-112.

118. SCHATZ H.: Alport's syndrome in a negro kindred. **Am. J. Ophthalm.** 1971, 71 : 1236-1240.
119. SCHRÖDER C.H.: Alport syndrome. Proefschrift doctorandus unde geneeskunde. Katholieke Universiteit te Nijmegen 1986.
120. SHAW R.F., GLOVER R.A.: Abnormal segregation in hereditary renal disease with deafness. **Am. J. Hum. Genet.** 1960, 13 : 89-97.
121. SHAW R.F., KALLE N.: Population Genetics of Alport's syndrome. **Nephron** 1976, 16 : 427-432.
122. SIEBOLD B., DEUTZMANN R., KUNN K.: The arrangement of intra- and intermolecular disulfide bonds in the carboxyterminal, non-collagenous aggregation and cross-linking domain of basement-membrane type IV collagen. **Eur. J. Biochem.** 1988, 176 : 617-624.
123. SMEETS H., MELENHORST J., SCHRÖDER C., NELEN M., LEMNINK H., TRYGGVASON K., MONNENS L., BRUNNER H., Van OOST B. : Mutation in the type IV collagen  $\alpha 5$  gene leading to clinically different subtypes of Alport syndrome. **First workshop of Alport syndrome OULU**, August 1991.
124. SOHAR E.: Renal disease, inner ear deafness, and ocular changes: new heredofamilial syndrome . **Arch. Int. Med.** 1955, 97 : 627-630.
125. SPEAR G.S., SLUSSER R.J. Alport's syndrome: emphasizing electron microscopic studies of the glomerulus. **The Am. J. of Pathol.** 1972, 69 : 213-220.
126. SPEAR G.S.: Hereditary nephritis (Alport's syndrome) 1983. **Clin. Nephrol.** 1984, 21 : 3-6.

127. STEPHENS F.E., PERKOFF G.T., DOLOWITZ D.A., TYLER F.H.: Partially sex-linked dominant inheritance of interstitial pyelonephritis. *Am. J. Hum. Genet.* 1951, **3** : 303-313.
128. SZPIRO-TAPIA S., BOBRIE G., GUILLOUD-BATAILLE M., HEUERTZ S., JULIER C., FREZAL J., GRUNFELD J.P., HORS-CAYLA M.C. Linkage studies in X-linked Alport's syndrome. *Hum. Genet.* 1988, **81** : 85-87.
129. STREETEN B., ROBINSON M., WALLACE R., JONES B. Lens capsule abnormalities in Alport Syndrome. *Arch Ophthalm.* 1987, 1693-1697.
130. THORNER P.S., BAUMAL R., EDDY A., MARRANU P.M.: A study by immunofluorescence microscopy of the NC1 domain of collagen type IV in glomerular basement membranes of two patients with hereditary nephritis. *Virchows Archiv. Pathol. Anat.* 1990, **416** : 205-212.
131. TIEBOSCH M., FREDERIK P., Van BREDA VRIESMAN P.: Thin basement membrane nephropathy in adults with persistent hematuria. *N. Engl. J. Med.* 1989, **320** : 14-19.
132. TIMPL R.: Structure and biological activity of basement membrane proteins. *Eur. J. Biochem.* 1989, **180** : 487-502.
133. TINA L., JENIS E., JOSE P., MEDANI C., PAPADOPOULOU Z., CALCAGNO P.: The glomerular basement membrane in benign familial hematuria. *Clin. Nephrol.* 1982, **17** : 1-4.
134. TISHLER P.V., ROSNER B.: The genetics of the Alport syndrome. *Brith. Defects: Original Article Series* 1974, **4** : 93-99.

135. TISHLER P.V.: Healthy female carriers of a gene for the Alport syndrome: importance for genetic counseling. **Clin. Genetics** 1979, **16** : 291-294.
136. TRACHTMAN H., WEISS R.A., BENNETT B., GREIFER I.: Isolated hematuria in children: indications for a renal biopsy. **Kidney Int.** 1984, **25** : 94-99.
137. TSILIBARY E., CHARONIS A.S.: The role of the main non collagenous domain of the type IV collagen. **J. Cell Biol.** 1986, **103** : 2467-2473.
138. WEBSTER D.: Ein fall von lenticonus aus der praxis des Dr C.R. Agnew. **Arch. Angen-und Ohrenheilk** 1974, **4** : 262-264.
139. WIESLANDER J., BARR J.F., BUTKOWSKI R.J., EDWARDS S.J., BRYGREN P., HEINEGARD D., HUDSON B.G.: Goodpasture antigen of the glomerular basement membrane localization to noncollagenous regions of type IV collagen. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 1984, **81** : 3838-3842.
140. WILLIAMSON D.A.J.: Alport's syndrome of hereditary nephritis with deafness. **The Lancet** 1961, **2** : 1321-1323.
141. YOSHIOKA K., KLEPPEL M., FISH A.J.: Analysis of nephritogenic antigens in human glomerular basement membrane by two-dimensional gel electrophoresis. **J. Immunol.** 1985, **134** : 3831-3835.
142. YOSHIOKA K., MICHAEL A.F., VELOSA J., FISH A.J.: Detection of hidden nephritogenic antigen determinants in human renal and nonrenal basement membranes. **Am. J. Pathol.** 1985, **121** : 156-165.

143. YURCHENCO P.D., SCHITTNY J.C.: Molecular architecture of basement membranes. **FASEB J.** 1990, 4 : 1577-1590.
144. ZHOU J., BARKER D.F., HOSTIKKA S.L., GREGORY M.C., ATKIN C.L., TRYGGVASON K.: Single base mutation in  $\alpha 5$  (IV) collagen chain gene converting a conserved cysteine to serine in Alport syndrome. **Genomics** 1991, 9 : 10-18.
145. ZHOU J., HOSTIKKA S.L., CHOW L.T., TRYGGVASON K.: Characterization of the 3' half of the human type IV collagen  $\alpha 5$  gene that is affected in the Alport syndrome. **Genomics** 1991, 9 : 1-9.

# ANNEXES

## **Légendes des listes de patients :**

**N°F** : N° de famille

(T = Famille II ; 3, 5, 6, 13 = branches de la Famille I)

**GE** : Génération

**SX** : Sexe

**AN** : Date de naissance

**ES** : Situation (ev = en vie ; dcd = décédé)

**Hu** : Hématurie

**Pu** : Protéinurie

**IR** : Insuffisance rénale (T = terminale ; C = chronique)

**Sr** : Surdité

**L** : Lenticone

**C** : Cataracte

**Mc** : Maculopathie

**Mv** : Malvoyant

**APH** : Aphake

**BM** : Prélevé pour étude de l'ADN en Biologie Moléculaire

**1** : Présent

**0** : Absent

**ND** : Non déterminé.

## LISTE DES PATIENTS

N	NOM - Prénom	NF	GE	SX	AN	AG	ES	Hu	Pu	IF	Sr	L	C	Mc	Mv	APH	EM
1	ANA... Clément	T	III	H	1970	21	ev	1	1	ND	ND	ND	ND		0	0	1
2	ANA... Jerome	T	III	H	1965	26	ev	1	1	T	0	0	0		0	0	1
3	ANA... Ma'o	T	III	H	1948	29	dcd	1	1	T	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0
4	ANA... Mauri	T	III	H	1945	41	dcd	0	1	T	1	ND	ND	ND	ND	ND	0
5	ANA... Romain	T	III	H	1953	38	ev	1	1	C	1	1	0		1	1	1
6	ANA... Taihia	T	III	H	1967	28	ev	1	1	0	1	1	0		0	0	1
7	BER... Alexandre	6	V	H	1948	41	ev	1	1	T	1	1	1		1	1	1
8	BER... Elwyn	6	V	H	1954	40	ev	1	1	0	ND	1	0		0	0	1
9	BER... Fred	6	V	H	1956	28	ev	1	1	T	ND	1	0		0	0	0
10	BER... Gilbert	6	V	H	1957	21	ev	1	1	T	1	1	1	1	1	1	1
11	BER... Many	6	V	H	1962	24	ev	1	1	T	1	1	1	1	1	1	1
12	DEM... Matahi	13	V	H	1983	8	ev	1	0	0	0	0	0		0	0	1
13	HAT... Fred	6	V	H	1950	31	ev	1	1	T	1	1	0	1	1	0	1
14	HAT... Jean Marie	13	V	H	1962	23	ev	1	1	T	1	1	1		1	0	1
15	HAT... Matéone	13	V	H	1975	15	dcd	1	1	C	0	1	0		0	0	0
16	HAT... Nati	13	V	H	1971	20	ev	1	1	C	ND	1	0		0	0	1
17	HAT... Pierrot	6	V	H	1962	14	dcd	1	1	T	1	1	1		1	0	0
18	HAT... Rémi	6	V	H	1952	23	dcd	1	1	T	0	1	1		1	0	0
19	HAT... Yves	13	V	H	1971	19	ev	1	1	0	0	1	0		0	0	1
20	IZA... Clément	13	V	H	1969	23	ev	1	1	0	0	ND	ND		ND	ND	1
21	IZA... Roger	13	V	H	1982	9	ev	1	1	0	0	0	0		0	0	1
22	LEN... Franck	13	V	H	1959	32	ev	1	1	C	1	1	0		1	0	1
23	LEN... Gérald	5	V	H	1959	32	ev	1	1	C	ND	1	1		1	0	1
24	LEN... Paul	5	0	H	1938	26	ev	1	1	ND	ND	1	1	ND	1	0	0
25	LEN... Régis	5	V	H	1957	30	ev	1	1	T	1	1	1		1	0	1
26	LEN... René	5	IV	H	1936	55	ev	1	1	C	1	1	0	ND	ND	ND	0
27	LEN... Téao	13	V	H	1957	20	ev	1	0	ND	ND	ND	ND		ND	ND	0
28	LEN... Tétu	13	V	H	1958	17	ev	1	1	ND	ND	ND	1		ND	ND	0
29	LIP... Jean Pierre	13	V	H	1969	19	ev	1	1	T	1	1	1		1	1	1
30	LIP... Paolo	13	V	H	1965	19	dcd	1	1	T	1	ND	ND	ND	ND	ND	0
31	MAT... Rino	T	III	H	1962	28	ev	ND	ND	ND	ND	1	ND		1	0	0
32	NIA... Téva	3	VI	H	1979	12	ev	1	1	ND	ND	0	0	0	0	0	1
33	NIA... Timinoa	3	VI	H	1972	19	ev	1	1	C	1	1	0		0	0	1
34	PED... Florian	3	VI	H	1967	24	ev	1	1	ND	ND	1	0		0	0	1
35	PUA... Raphaël	5	V	H	1976	15	ev	1	1	0	0	1	0		0	0	0
36	PUA... Samuel	5	V	H	ND	ND	ev	1	1	0	ND	ND	DN		ND	ND	0
37	RAV... Goolie	6	VI	H	1980	11	ev	1	0	0	ND	ND	ND		0	0	1
38	SIN... Léon	3	VI	H	1969	21	ev	1	1	0	ND	1	0		0	0	1
39	SIN... Michel	3	VI	H	1964	25	ev	1	1	T	0	1	1		1	1	1
40	TAH... Fabien	3	VI	H	1969	23	ev	1	1	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1
41	TAH... Fredo	3	VI	H	1969	22	ev	1	1	0	0	ND	ND		ND	ND	1
42	TAH... Marcus	3	VI	H	1967	10	ev	1	0	ND	ND	ND	ND		ND	ND	0
43	TAH... Serge	3	VI	H	1975	16	ev	1	0	0	ND	ND	ND		ND	ND	0
44	TAH... Tapuata	3	VI	H	1985	5	ev	1	1	0	ND	ND	ND		ND	ND	1
45	TAH... Tyrone	3	VI	H	1988	3	ev	1	1	ND	ND	ND	ND		ND	ND	1
46	TAH... Valentino	13	V	H	1966	21	ev	1	1	T	1	1	0		1	1	1
47	TAR... Hennebouse	5	VI	H	1976	15	ev	1	1	0	0	1	1		0	0	1
48	TAU... Steven	13	V	H	1978	13	ev	1	0	0	ND	ND	ND		0	0	1
49	TAU... Yan	13	V	H	1988	3	ev	1	1	ND	ND	ND	ND		0	0	0
50	TAV... Rémi	5	V	H	ND	ND	ND	1	0	ND	ND	ND	ND		0	0	0
51	TEH... Mohio	T	III	H	1957	31	ev	1	1	T	1	1	0		1	0	1
52	TEM... Albinéra	6	VI	H	1971	20	ev	1	1	0	ND	ND	ND		0	0	1



LISTE DES PATIENTS

53	TEM... Ghislain	6	VI	H	1977	15	ev	1	1	O	0	ND	ND		0	0	1
54	TEM... Marcel	T	IV	H	1978	12	ev	1	1	C	1	1	0		0	0	1
55	TEM... P-Jean	3	VI	H	1971	20	ev	1	1	C	0	1	0		0	0	1
56	TEM... Rémi	T	IV	H	1984	7	ev	1	1	0	ND	0	0		0	0	1
57	TEP... Taro	5	V	H	1965	12	ev	1	0	0	ND	ND	ND		0	0	0
58	TEV... Albert	13	IV	H	1950	20	dcd	ND	ND	T	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0
59	TEV... Couronné	13	IV	H	1958	30	dcd	1	1	T	1	1	1	ND	1	0	0
60	TEV... Francis	13	IV	H	1946	24	dcd	1	1	T	ND	1	ND	ND	ND	0	0
61	TEV... Louis	13	IV	H	1963	28	ev	1	1	C	1	1	1		1	0	1
62	TEV... Nino	13	IV	H	1964	24	dcd	1	1	T	0	1	1		1	0	1
63	TEV... Péni	13	IV	H	1940	39	ev	1	1	T	ND	1	0	ND	ND	ND	0
64	TEV... Turia	5	V	H	1970	7	ev	1	0	ND	ND	ND	ND		ND	ND	0
65	TIM... Tanué	13	IV	H	ND	35	dcd	ND	ND	T	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0
66	TUR... Jérémie	3	V	H	1966	10	ev	1	1	ND	ND	1	1		1	1	0
67	TUR... Lévy	3	V	H	1949	42	ev	1	1	C	1	1	0		1	0	1
68	TUR... Potérani	3	V	H	1957	20	ev	1	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0
69	TUR... Taaroa	3	V	H	1957	34	ev	1	1	C	1	1	1		1	1	1
70	UTI... Tari	3	VI	H	1981	10	ev	1	1	O	ND	ND	ND		ND	ND	1
71	UTI... Téani	3	VI	H	1982	9	ev	1	1	0	1	0	0		0	0	1



## LISTE DES PATIENTS

54	TEM... Téïmana	6	VI	F	1965	26	ev	1	1	0	0	0	0		0	0	1
55	TEM... Vaité	6	VI	F	1980	11	ev	1	1	0	0	0	0		0	0	1
56	TER... Aimée	3	V	F	1942	47	ev	1	ND	T	1	0	1		0	0	1
57	TER... Eméré	3	VII	F	ND	ND	ev	1	1	ND	ND	ND	ND		0	0	1
58	TER... Héïraï	3	V	F	1933	58	ev	1	1	0	ND	0	1		0	0	1
59	TER... Miriama	3	V	F	1939	42	ev	0	1	T	1	1	0		0	0	1
60	TER... Yohina	3	V	F	1960	31	ev	1	0	0	ND	ND	ND		0	0	1
61	TET... Gloria	3	VI	F	1970	21	ev	1	1	0	0	0	0		0	0	1
62	TEV... Atauhina	13	IV	F	1953	38	ev	0	1	C	ND	ND	ND		0	0	1
63	TEV... Carmen	13	V	F	1966	25	ev	1	1	0	ND	0	0		0	0	1
64	TEV... Fifi	13	IV	F	1944	47	ev	1	1	0	ND	0	0		0	0	1
65	TEV... Marguerite	13	IV	F	1940	51	ev	1	1	0	0	0	0		0	0	1
66	TEV... Patricia	13	V	F	1980	11	ev	1	0	0	ND	0	0		0	0	1
67	TEV... Téuru	13	V	F	1962	29	ev	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
68	TEV... Yvette	13	IV	F	1957	34	ev	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
69	TIH... Maéva	13	IV	F	1947	44	ev	1	1	C	0	0	0		0	0	1
70	TIM... Caroline	13	IV	F	1970	25	ev	1	1	0	0	0	0		0	0	1
71	TIM... Martine	13	IV	F	1965	29	ev	1	1	0	0	0	0		0	0	1
72	TIM... Réa	13	IV	F	1943	48	ev	0	1	C	0	0	0		0	0	1
73	TIM... Réïura	13	IV	F	1961	31	ev	1	0	0	0	0	0		0	0	1
74	TIM... Répéta	13	IV	F	1944	47	ev	1	1	0	0	0	0		0	0	1
75	TUR... Areï	6	V	F	1958	33	ev	1	1	0	0	ND	ND		0	0	1
76	TUR... Puaïto	6	V	F	1944	47	ev	1	1	0	0	ND	ND		0	0	1
77	TUR... Anette	3	V	F	1944	46	ev	1	1	0	0	0	0		0	0	1
78	TUR... Conchita	3	VI	F	1976	15	ev	1	1	ND	ND	ND	ND		0	0	1
79	TUR... Eulalie	3	V	F	1947	44	ev	1	1	C	1	0	0		0	0	1
80	TUR... Marianne	3	V	F	1938	53	ev	1	1	0	ND	ND	ND		0	0	1
81	TUR... Poroni	3	VI	F	1985	6	ev	1	1	0	ND	0	0		0	0	1
82	TUR... Putara	3	V	F	1939	51	ev	1	1	0	0	1	0		0	0	1
83	TUR... Sidonie	3	V	F	1961	30	ev	1	1	0	ND	ND	ND		0	0	1
84	TUR... Tutapu	3	VI	F	1982	9	ev	1	1	ND	ND	0	0		0	0	0
85	VAH... Bernadette	3	VI	F	1973	18	ev	1	1	0	0	0	0		0	0	1
86	VAH... Thérèse	3	VI	F	1974	17	ev	1	1	0	ND	ND	ND		0	0	1



INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE  
UNITE DE RECHERCHES DE NEPHROLOGIE PEDIATRIQUE - INSERM U.192

Directeur : Docteur René HABIB

Docteur Marie-Claire GUBLER  
Directeur de Recherche à l'I.N.S.E.R.M.

4/5/90

BR 13592

**PATIENT N° 26**

Dr BOURDAIS  
TATHITI

Microscopie électronique

Huit glomérules ont été examinés en microscopie électronique. Trois sont complètement scléreux.

Les autres présentent tous le même type de lésions :

- l'anomalie prédominante est l'épaisseur réduite de la membrane basale glomérulaire, épaisseur qui dans l'ensemble varie entre 100 et 200 nm. A ce niveau, la lamina densa est mince mais de structure homogène. La lamina rara interne est normale ou irrégulièrement épaissie. Au niveau de certaines anses capillaires, cette anomalie est isolée, ailleurs elle est associée à une hypertrophie des cellules endothéliales et/ou à des plissements de la membrane basale glomérulaire aboutissant à des lésions focales de collapsus et de sclérose glomérulaire.

- Quelques segments de basale ont une épaisseur normale ou modérément augmentée (500 nm). A ce niveau la structure de la membrane basale est anormale : la lamina densa est feuilletée délimitant des zones claires du versant externe de la basale et ondulé.

Les podocytes sont hypertrophiés, leurs pédicelles différenciés de façon focale.

Les membranes basales de la capsule de Bowmann et des tubes sont très épaissies et présentent un feuilletage de leur versant externe limitant des zones claires qui contiennent des structures membranaires et lipidiques. *Inclusim* - 5 glomérules étudiés : la lésion "membrane basale mince" est la lésion prédominante. Il s'y associe de façon segmentaire les altérations dites classiques du syndrome d'Alport : membrane basale glomérulaire épaissie et feuilletée.

- lésions focales de glomérulosclérose,
- sévères lésions des basales extraglomérulaires.

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE

UNITE DE RECHERCHES DE NEPHROLOGIE PEDIATRIQUE - INSERM U.191

---

Directeur : Docteur Renée HABIB

Docteur Mario-Claire GUBLER  
*Directeur de Recherche à l'I.N.S.E.R.M.*

2/05/91

Tahiti

**PATIENT N° 35**

Microscopie électronique

Trois glomérules ont été étudiés en microscopie électronique.

Ils ne prolifèrent pas, ne présentent pas de lésions segmentaires.

La seule anomalie notable est l'aspect mince des membranes basales glomérulaires dont l'épaisseur varie entre 150 et 200 nm. Il n'a été vu ni épaissement segmentaire, ni feuilletage.

Conclusion :

Membrane basale glomérulaire anormalement mince.

Aspect observé également chez les autres membres de cette famille atteinte du syndrome d'Alport.

En immunohistochimie, la distribution des différentes chaînes de collagène de type IV est normale.



Dr M.C. GUBLER

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE  
UNITE DE RECHERCHES DE NEPHROLOGIE PEDIATRIQUE - INSERM U.192

Directeur : Docteur René HABIB

Docteur Marie-Claire GUBLER  
Directeur de Recherche à l'INSERM.

24/9/90

BR 13801

PATIENT N° 41

Tahiti

Microscopie électronique

Trois glomérules ont été étudiés en microscopie électronique.

Leur membrane basale est anormalement mince de façon régulière et presque diffuse ; un épaissement de la basale associé à une irrégularité de son versant externe a été observé au niveau d'une anse capillaire.

Il s'associe à cette lésion : 1) une hypertrophie très importante des podocytes dont les pédicelles sont différenciés de façon segmentaire ; 2) un épaissement de la matrice mésangiale ; 3) des lésions segmentaires du flocculus caractérisé par un plissement de la membrane basale glomérulaire entraînant une rétraction du flocculus. A ce niveau les cellules endothéliales sont hypertrophiées.

Aux lésions glomérulaires s'ajoutent des lésions tubulo-interstitielles sévères : fibrose interstitielle, atrophie tubulaire à membrane basale épaissie, surcharge lipidique des cellules tubulaires proximales.

CONCLUSION : MEMBRANES BASALES GLOMERULAIRES MINCES.

  
Docteur Marie-Claire GUBLER

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE  
UNITE DE RECHERCHES DE NEPHROLOGIE PEDIATRIQUE - INSERM U.19

Directeur : Docteur René HABIB

Docteur Marie-Claire GUBLER  
Directeur de Recherche à l'INSERM.

24/9/90

BR 13802

**PATIENT N° 48**

Tahiti

Microscopie électronique

4 glomérules ont été étudiés en microscopie électronique.


3 d'entre eux présentent le même type d'anomalie caractérisé par l'aspect anormalement mince (100-200 nm) des membranes basales. Il s'y associe :

- 1) une hypertrophie des podocytes dont les pédicelles sont étalés de façon segmentaire le long des membranes basales glomérulaires les plus minces,
- 2) un élargissement des travées mésangiales,
- 3) dans un de ces glomérules, quelques dépôts finement granuleux mésangiaux segmentaires et, extramembraneux tout à fait minuscules et exceptionnels,

Le 4ème glomérule est rétracté, bordé par une membrane basale glomérulaire le plus souvent plissée, plus rarement épaisse et feuilletée.

CONCLUSION :

- MEMBRANES BASALES GLOMERULAIRES MINCES,
- 1 GLOMERULE RETRACTE.



Docteur Marie-Claire GUBLER



INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE  
UNITE DE RECHERCHES DE NEPHROLOGIE PEDIATRIQUE - INSERM U.192

Directeur : Docteur René HABIB

Docteur Marie-Claire GUBLER  
Directeur de Recherche à l'INSERM.

24/9/90

BR 13799

**PATIENT N° 55**

Tahiti

Microscopie électronique

Cinq glomérules ont été étudiés en microscopie électronique.

Tous présentent le même type de lésion : leur membrane basale est très mince (100-200 nm) de façon diffuse. Il s'y associe des dédoublements très segmentaires de la lamina densa et des plissements eux aussi segmentaires de la membrane basale aboutissant à une rétraction de très rares anes capillaires.

Les podocytes sont hypertrophiés, leurs pédicelles sont étalés le long des segments les plus minces.

La matrice mésangiale est modérément épaissie.

CONCLUSION : MEMBRANES BASALES GLOMERULAIRES MINCES.

  
Docteur Marie-Claire GUBLER

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE  
UNITE DE RECHERCHES DE NEPHROLOGIE PEDIATRIQUE - INSERM U.192

Directeur : Docteur Renée HABIB

Docteur Marie-Claire GUBLER  
Directeur de Recherche à l'INSERM.

5/4/90

BR: 13561

PATIENT N° 70

TAHITI

Microscopie électronique

Un seul glomérule a pu être examiné en microscopie électronique. L'anomalie la plus évidente touche la membrane basale glomérulaire dont l'épaisseur, parfois normale (300 à 400 nm) est le plus souvent réduite, comprise entre 150 et 300 nm). Cette membrane basale, surtout quand elle est mince a une lamina densa homogène. Par contre de rares segments d'épaisseur normale, ou modérément augmentée (500 nm) ont une lamina densa dédoublée, et les lames de basales sont séparées par un espace clair où des microgranulations sont visibles. Le versant externe de ces segments est, soit normal, soit modérément festonné.


Quelques dépôts mésangiaux sont focalement présents.

Des lésions focales des membranes basales tubulaires sont présentes. Elles sont considérables et caractérisées par un épaississement et un feuilletage segmentaire de ces membranes basales.

CONCLUSION :

- 1 GLOMERULE.
- PREDOMINANCE DE MEMBRANES BASALES GLOMERULAIRES MINCES.
- PRESENCE D'ANOMALIES DISCRETES DE LA STRUCTURE DE SEGMENTS DE MEMBRANE BASALE GLOMERULAIRE D'ÉPAISSEUR NORMALE OU MODÉRÉMENT AUGMENTÉE.
- LÉSIONS SEVERES DES MEMBRANES BASALES TUBULAIRES.

A COMPARER AVEC LES LÉSIONS ULTRASTRUCTURALES D'AUTRES MEMBRES DE LA FAMILLE.

  
Docteur M.C. GUBLER

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE  
UNITÉ DE RECHERCHES DE NEPHROLOGIE PEDIATRIQUE - INSERM U.15

Directeur : Docteur René HABIB

Docteur Marie-Claire GUBLER  
Directeur de Recherche à l'INSERM.

3/1/91

BR 13962

PATIENT N° 129

Papeete

Microscope électronique

3 glomérules ont été examinés en microscopie électronique.

Leur structure générale est normale. Il n'y a ni prolifération, ni lésions segmentaires.

L'anomalie la plus évidente est l'épaisseur anormalement mince des membranes basales glomérulaires (100 à 250 nm). Il s'y associe au niveau des 2 anses capillaires d'un glomérule, un épaissement très segmentaire de la basale lié à l'opposition sous-épithéliale de très fines strates de lame basale. Au contraire, certaines anses capillaires sont bordées par une membrane basale d'épaisseur normale. D'exceptionnels petits dépôts granuleux sous-épithéliaux sont visibles. Un effacement segmentaire des pédicelles des podocytes est associé à quelques segments des membranes basales minces.

CONCLUSION : MEMBRANES BASALES GLOMERULAIRES MINCES.

  
Docteur Marie-Claire GUBLER

# TABLE DES MATIERES

# Table des Matières

	page
<b>INTRODUCTION</b>	
<b>CHAPITRE I : GENERALITES</b>	
I. HISTORIQUE DU SYNDROME D'ALPORT EN POLYNESIE.....	18
II. L'HISTOIRE DE Simon L... ET DE SA DESCENDANCE.....	19
III. LA POLYNESIE, RIMATARA.....	20
IV. LE SYSTEME DE SANTE EN POLYNESIE FRANCAISE.....	26
V. LE SERVICE DE NEPHROLOGIE-HEMODIALYSE.....	28
<b>CHAPITRE II : PATIENTS ET METHODES</b>	
I. ENQUETE GENEALOGIQUE.....	33
II. ENQUETE CLINIQUE.....	34
1/ Organisation.....	34
2/ Moyen d'étude.....	35
<b>CHAPITRE III : RESULTATS</b>	
I. DIAGNOSTIC.....	39
II. DESCRIPTION CLINIQUE.....	39
1/ L'hématurie.....	41
2/ La protéinurie.....	41

3/ L'insuffisance rénale.....	42
4/ La surdité.....	42
5/ L'atteinte oculaire.....	44
<b>III. DESCRIPTION HISTOLOGIQUE.....</b>	<b>45</b>
<b>IV. IMMUNOHISTOCHIMIE.....</b>	<b>46</b>
<b>V. GENETIQUE.....</b>	<b>49</b>
1/ Mode de transmission.....	56
2/ L'étude de l'ADN en biologie moléculaire.....	56

## **CHAPITRE IV : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

<b>I. HISTORIQUE.....</b>	<b>58</b>
<b>II. PRESENTATION CLINIQUE.....</b>	<b>59</b>
1/ Définitions.....	59
2/ Epidémiologie.....	59
3/ Description clinique.....	60
<i>a) Atteinte rénale.....</i>	<i>60</i>
<i>b) La surdité.....</i>	<i>61</i>
<i>c) Atteinte oculaire.....</i>	<i>61</i>
4/ Classification.....	64
<b>III. CONSTITUTION DE LA MEMBRANE BASALE GLOMERULAIRE...</b>	<b>65</b>
1/ Structure du collagène de type IV.....	68
2/ Assemblage supramoléculaire.....	73
3/ Connaissances actuelles des différentes chaînes.....	73

IV. L'ANTIGENE DE GOODSPATURE ET L'ANTIGENE D'ALPORT.....	76
V. LESIONS ULTRA-STRUCTURALES DES MEMBRANES BASALES...	81
VI. GENETIQUE.....	83
1/ Etude clinique.....	83
2/ La Biologie Moléculaire.....	86
VII. PHYSIOPATHOLOGIES DES ATTEINTES OCULAIRES ET AUDITIVES.....	91
VIII. AUTRES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES.....	92
1/ L'hématurie familiale bénigne.....	92
2/ La néphropathie hématurique progressive sans surdité et non progressive avec surdité.....	93

## CHAPITRE V : DISCUSSION

I. SPECIFICITES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES DU SYNDROME D'ALPORT EN POLYNESIE FRANCAISE.....	95
1/ L'atteinte oculaire.....	96
2/ L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.....	98
a) Hématurie et protéinurie.....	98
b) Analyse de la courbe de survie rénale.....	99
3/ Les lésions ultrastructurales de la membrane basale glomérulaire.....	100
4/ Immunohistochimie.....	102
5/ Génétique.....	102

## **CHAPITRE VI : EPIDEMIOLOGIE DU SYNDROME D'ALPORT EN POLYNESIE**

**CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**



SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 15

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

### Résumé de la Thèse :

Le syndrome d'Alport est responsable d'un quart des insuffisances rénales terminales en Polynésie Française. Nous avons étudié deux familles comprenant 160 patients et 19 porteurs obligatoires.

La présentation clinique est caractérisée par la fréquence et la gravité des lésions oculaires, en particulier du lenticone antérieur qui est constant chez l'homme au stade d'insuffisance rénale. La transmission de la maladie par le chromosome X a été établie par l'analyse généalogique et confirmée par l'étude de liaison avec les marqueurs du locus Xq22. L'étude de 8 biopsies rénales montre chez tous les patients des lésions diffuses de membranes basales minces et une distribution normale des chaînes  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  et  $\alpha 5$  du collagène de type IV.

### Mots-clés :

Syndrome d'Alport  
Lenticone antérieur  
Membrane basale mince  
Collagène IV  
chromosome X  
Epidémiologie