

Le syndrome AHNAC

*Une nouvelle
maladie héréditaire
rénale du collagène
IV associée à des
signes musculaires,
rétiniens et
cérébraux.*

Il existe 6 protéines différentes de collagène IV, appelées chaînes $\alpha 1$ (IV) à $\alpha 6$ (IV). Le collagène IV est un composant très important des membranes basales. Les anomalies génétiques touchant les chaînes $\alpha 3$ (IV), $\alpha 4$ (IV) et $\alpha 5$ (IV) sont responsables des différents types de syndrome d'Alport, maladie génétique qui associe une maladie rénale évolutive avec hématurie par atteinte de la membrane basale du glomérule, une surdité et des anomalies oculaires.

La chaîne $\alpha 1$ (IV) est une protéine de collagène IV qui est distribuée dans tous les organes et les vaisseaux. Les premières maladies génétiques secondaires à une mutation du gène COL4A1, qui code pour cette protéine, ont été décrites en 2005 : il s'agissait de maladies touchant le cerveau avec des accidents vasculaires cérébraux survenant à des âges variables, plus ou moins associés à une porencéphalie (présence de cavité kystiques du cerveau).

Nous suivions depuis plus de 20 ans dans le service de Néphrologie à l'Hôpital Tenon, une famille de 4

générations qui présente une hématurie familiale se transmettant à chaque génération, mais sans surdité ni insuffisance rénale comme dans le syndrome d'Alport. Par contre, d'autres signes sont présents en même temps que l'hématurie chez les patients : crampes musculaires, tortuosités des vaisseaux rétiniens, tachycardie, et anomalies cérébrales sur l'examen IRM (signes d'ischémie, anévrysmes cérébraux) sans que les patients ne souffrent de déficit physique neurologique. Comme chacun des patients vivants et leur conjoint ont accepté le prélèvement d'ADN pour étude génétique, nous avons débuté en 1998 des études pour tester l'implication de plusieurs gènes déjà connus. Ce n'est finalement qu'en 2005 que nous avons évoqué la possibilité d'anomalies du gène COL4A1 dans cette famille, hypothèse qui a été confirmée par le séquençage du gène qui a montré une mutation dans un domaine important de la protéine.

Secondairement, nous avons été mis en contact, grâce à des confrères ophtalmologues, avec deux autres familles qui présentaient les mêmes anomalies des vaisseaux de la rétine

(tortuosités rétiniennes). En réalisant une échographie des reins, nous avons observés la présence de très gros kystes dans les deux reins, mais qui n'ont pas l'aspect habituel de la polykystose rénale. Ces kystes sont associés une petite insuffisance rénale. En outre les patients dans ces familles présentent des crampes musculaires et des anomalies neurologiques sur l'IRM comme dans la première famille. L'étude du gène COL4A1 a montré des mutations, affectant le même domaine de la protéine que dans la première famille.

Compte-tenu de la grande similitude des signes cliniques dans les trois familles, nous avons appelé cette maladie « syndrome AHNAC » qui est un acronyme pour « Angiopathie Héréditaire, avec Néphropathie, Anévrysmes et Crampes ».

Nous étudions maintenant l'impact des mutations de COL4A1 sur le comportement de la protéine dans la cellule, dans les membranes basales et les conséquences sur le fonctionnement des vaisseaux, du rein et du muscle, grâce à des cultures cellulaires et bientôt des souris porteuses de la mutation. •



Dr Emmanuelle Plaisier,
Professeur
Pierre Ronco
Service de
Néphrologie et
Dialyses, Hôpital
Tenon - Paris