

Maladies Génétiques Neurovasculaires

Journées du DES de Neurologie Inter-région Ouest

Dominique Hervé - Hôpital Lariboisière - Paris

02/03/2017

Maladies Génétiques Neurovasculaires

1/ Maladies génétiques des petites artères cérébrales

2/ Formes génétiques d'angiopathie de moyamoya

3/ Cavernomatoses cérébrales génétiques

Maladies des petites artères cérébrales

- **1/4 des infarctus et 2/3 des hémorragies cérébrales**
- **MPA « aiguës »**
 - inflammatoires: angéites cérébrales I / II
 - ou non inflammatoires: syndrome de Susac, sd de Sneddon,...
- **MPA chroniques**
 - artériolosclérose liée aux FRV (HTA) +++
 - angiopathie amyloïde cérébrale sporadique
 - maladies génétiques des petites artères cérébrales

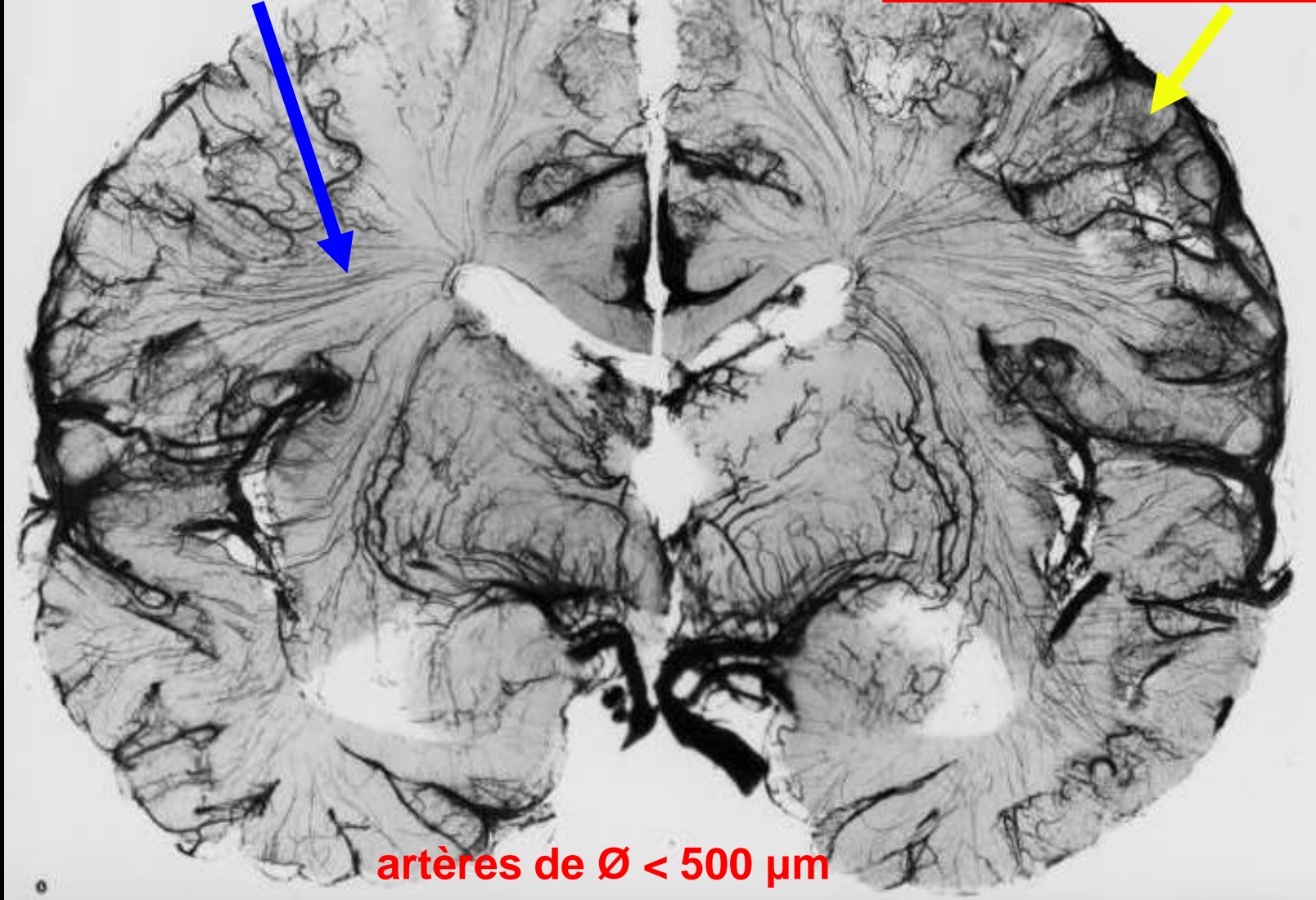
Angiopathie amyloïde

Artères lepto-méningées

Artères perforantes courtes

Artériolosclérose de l'HTA, CADASIL

Artères perforantes longues



artères de Ø < 500 µm

Maladies génétique des petites artères cérébrales

▪ NOTCH 3

- CADASIL

▪ HTRA1:

- Mutations homozygotes: CARASIL
- Mutations hétérozygotes: forme autosomique dominante

▪ COL4A1 / COL4A2

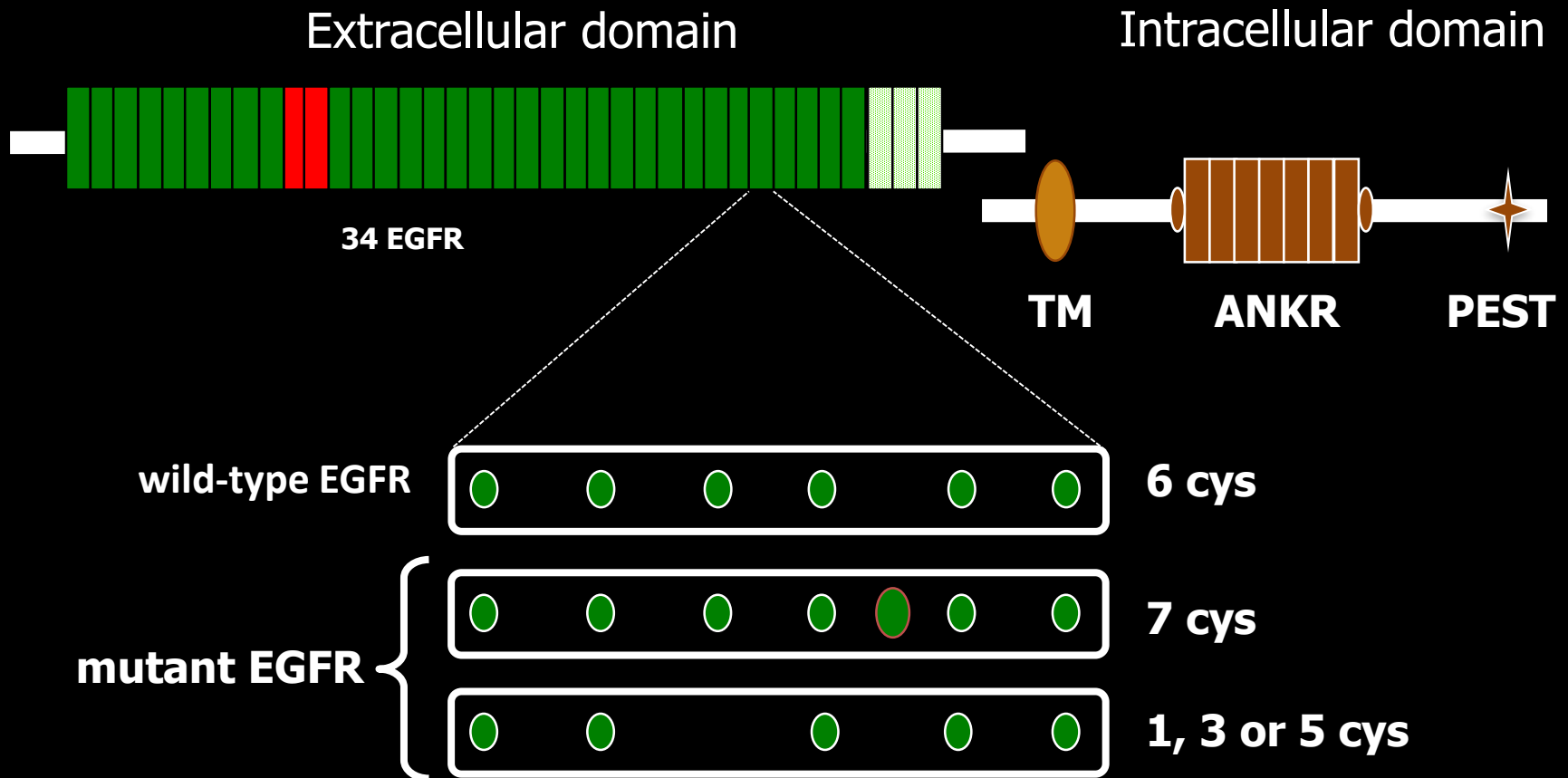
- Mutation glycine → protéine anormale: forme hémorragique
- Mutation en UTR → surexpression du gène: forme ischémique (PADMAL)

▪ APP

- Angiopathie amyloïde cérébrale héréditaire A bêta

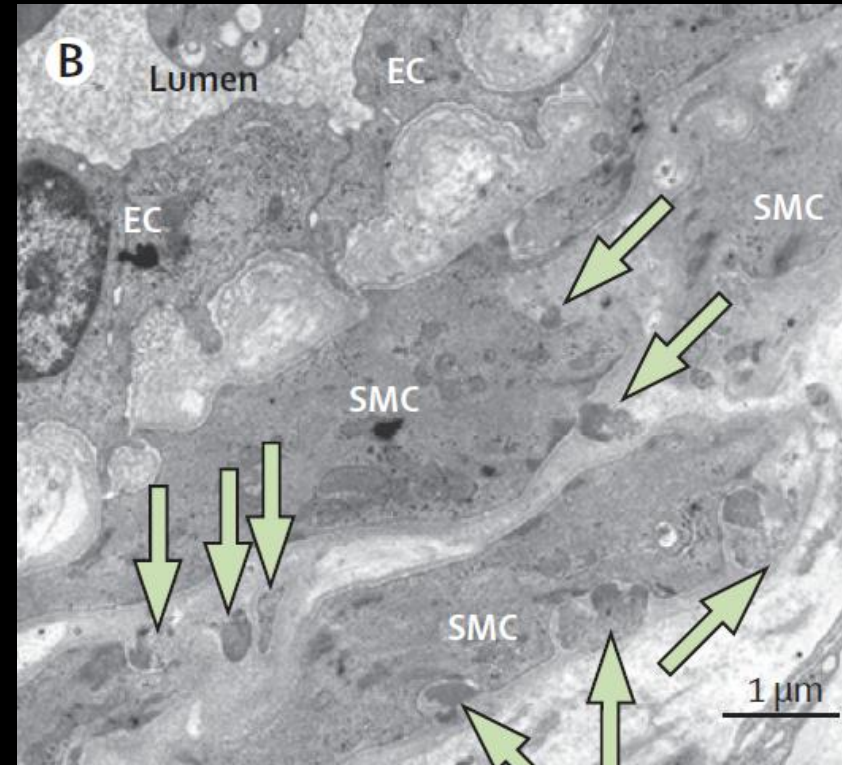
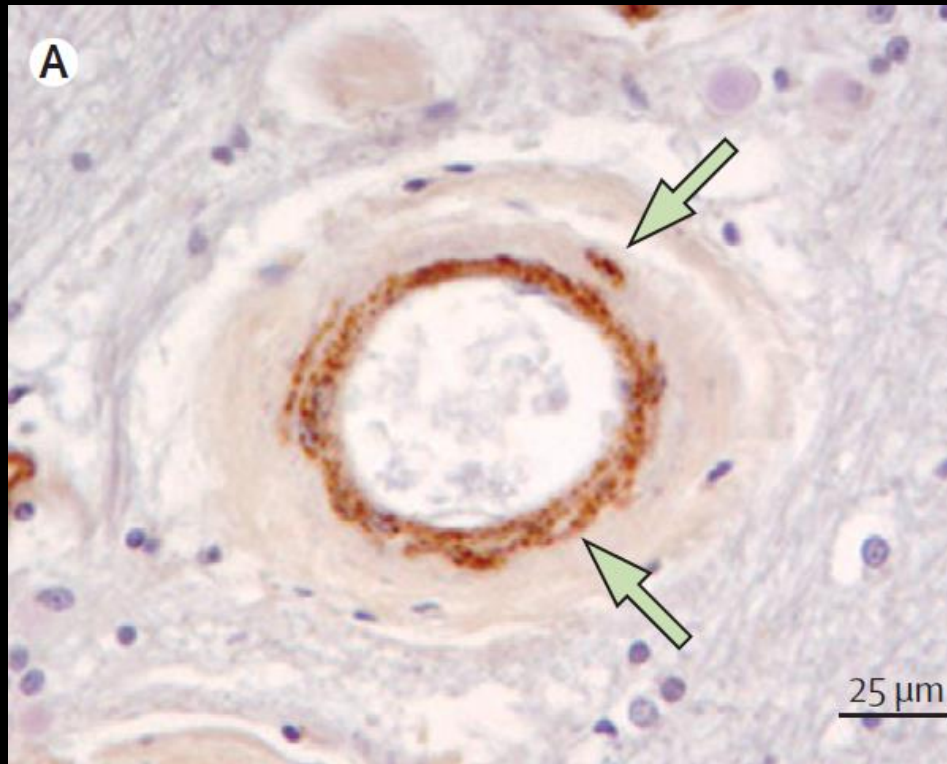
Mutations du gène NOTCH3: CADASIL

Cerebral **A**utosomal **D**ominant **A**rteriopathy with **S**ubcortical **I**nfarcts and **L**eukoencephalopathy



- Accumulation de protéine NOTCH3 à la surface des CML et des péricytes

- Altérations des CML
- Présence de GOM à la surface des CML



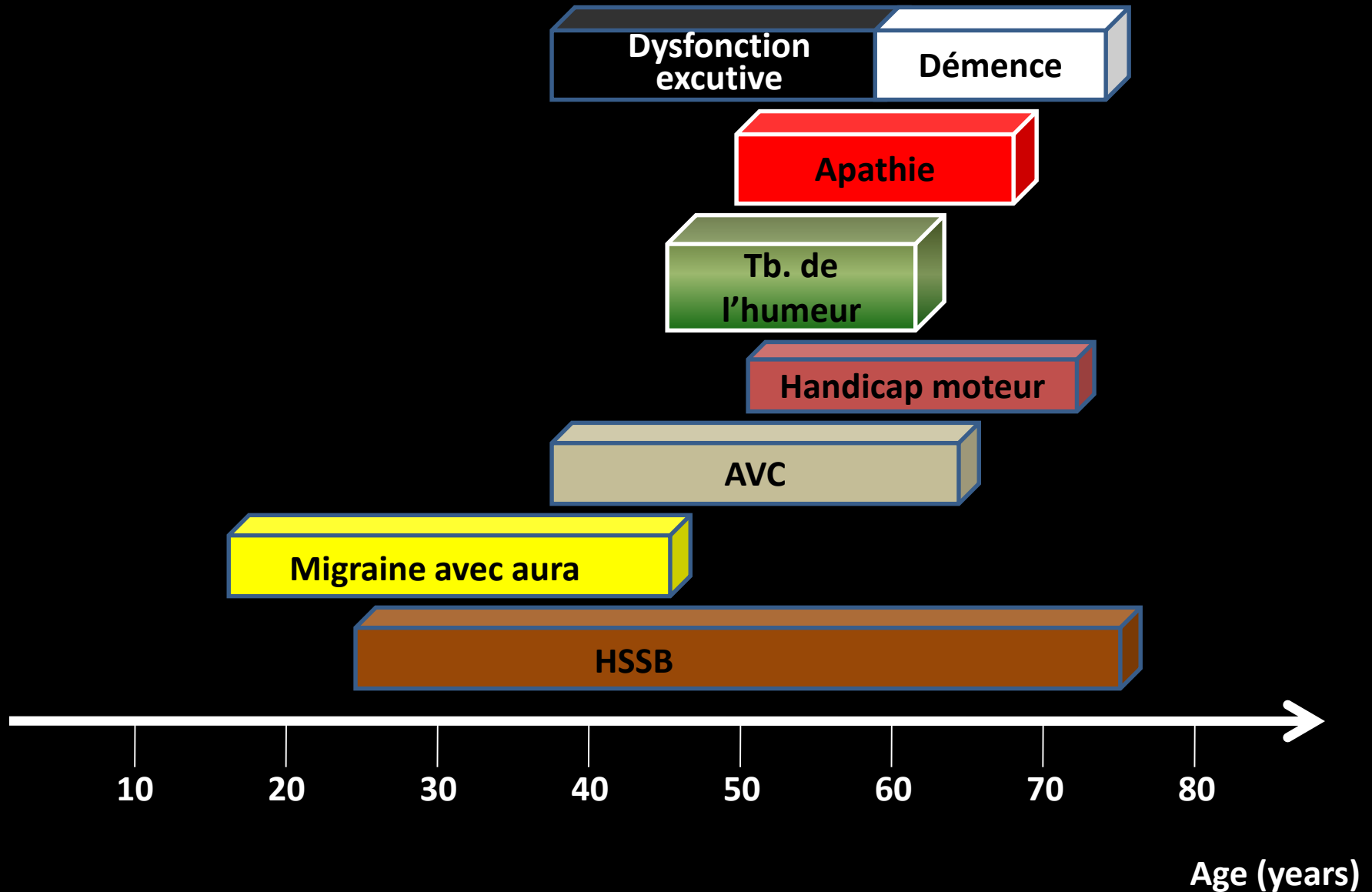
Ruchoux et al, Acta Neuropathol, 2000

Joutel et al. Lancet 2002

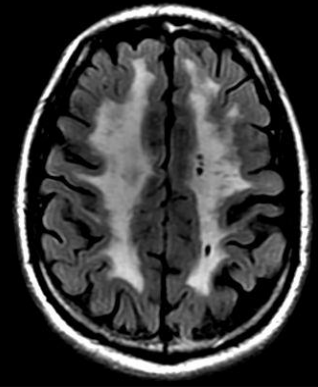
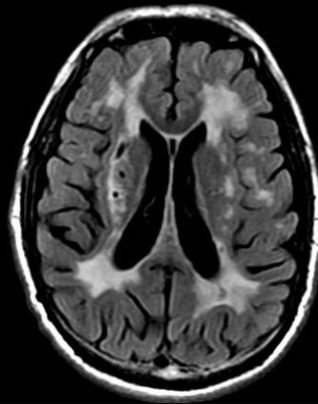
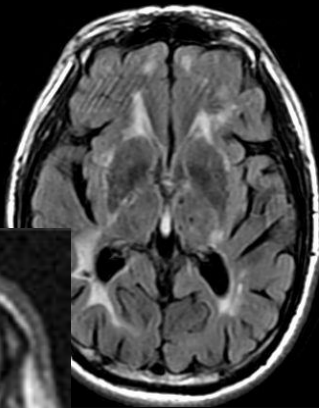
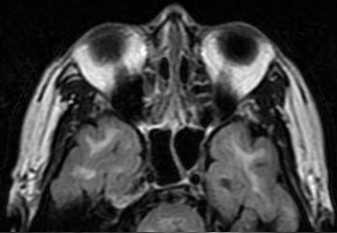
Ishiko et al., Acta Neuropathol, 2006

H. Chabriat, A. Joutel and al, Lancet Neurol, 2009

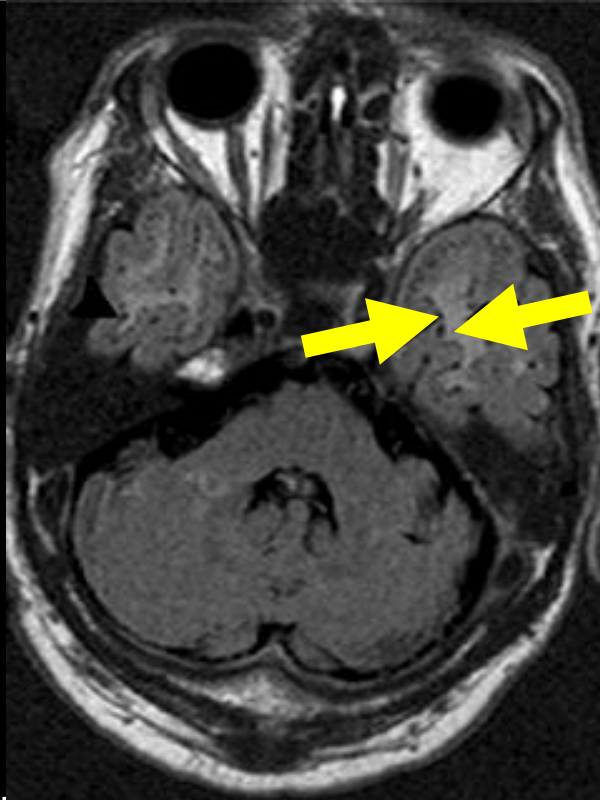
Histoire naturelle de la maladie



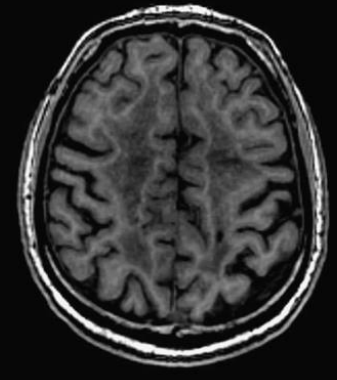
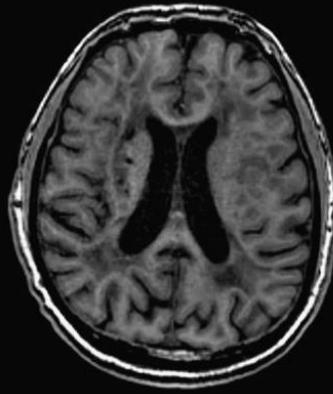
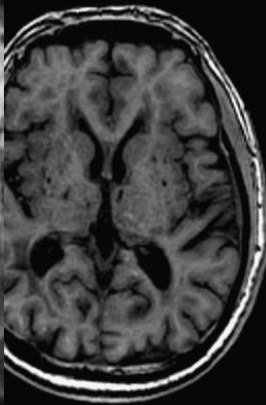
IRM



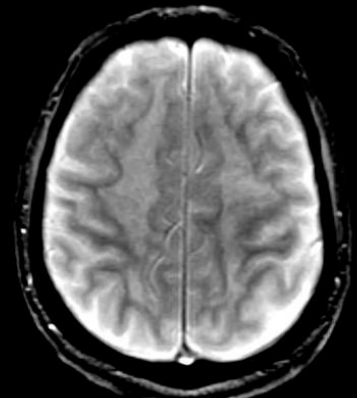
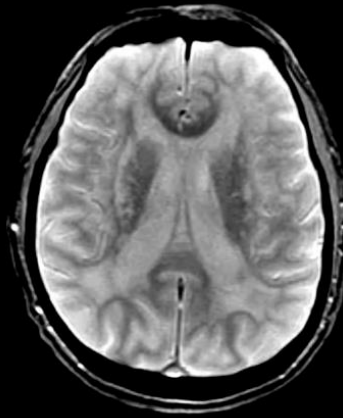
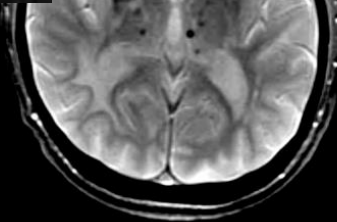
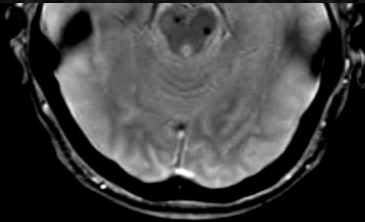
FLAIR



T1



T2*



Dans quelles situations doit-on évoquer CADASIL ?

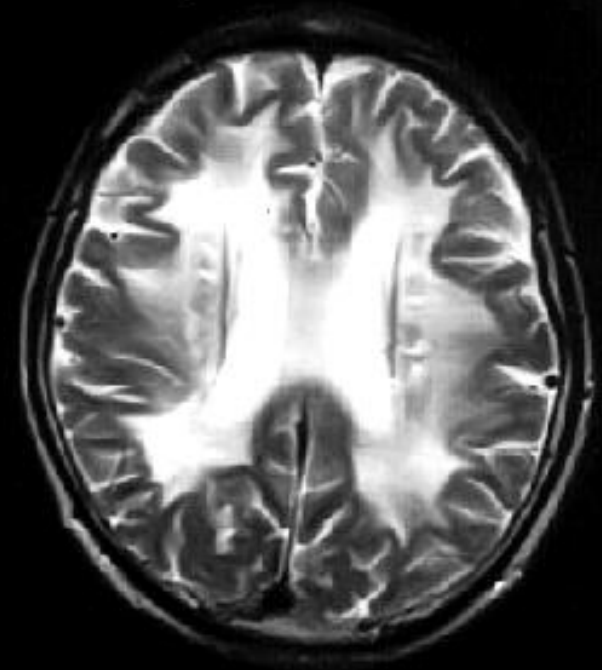
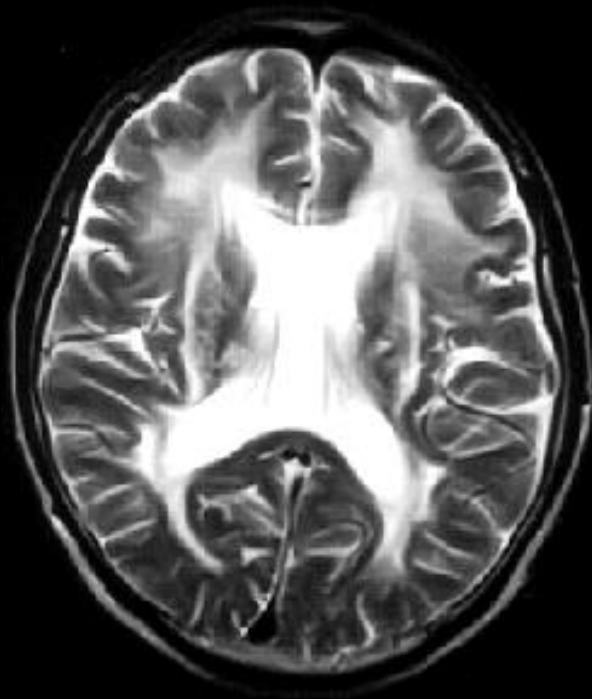
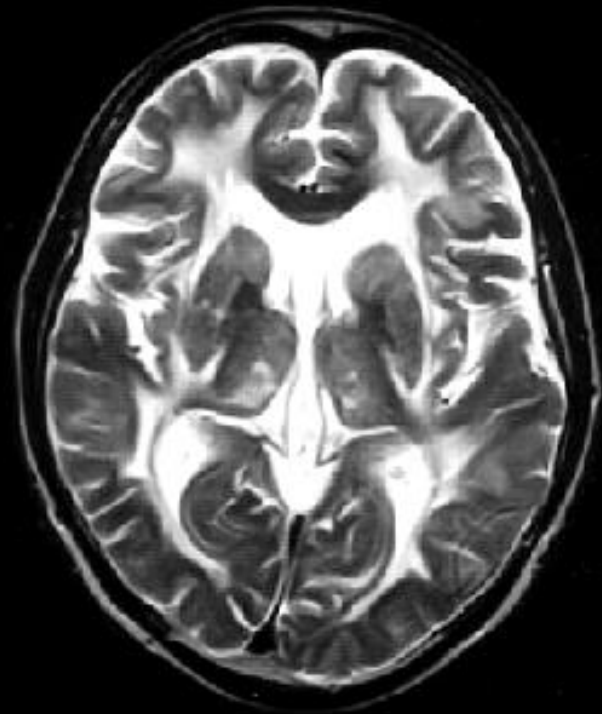
- **Sujet symptomatique: en présence d'une histoire familiale et d'un tableau clinique et IRM compatible**
 - En cas d'histoire familiale chez apparentés 1^{er} et 2nd degrés:
 - Troubles cognitifs même progressif
 - AVC répétés
 - Troubles moteurs ou de la marche non expliqués
 - Histoire familiale d'HSSB (SEP, ou maladie d'Alzheimer atypique)
 - L'absence d'histoire familiale reste compatible avec le diagnostic
 - Mutation de novo
 - Histoire familiale mal connue ou forme peu sévère
 - IRM
 - HSSB pôle antérieur des lobes temporaux +++
 - ± Infarctus multiples parfois silencieux ± microsaignements
 - Surtout si absence d'HTA et âge jeune
- **Sujet asymptomatique ayant un apparenté atteint de CADASIL:**
 - consultation multidisciplinaire +++

Mutations du gène HTRA1

1/ forme récessive: CARASIL

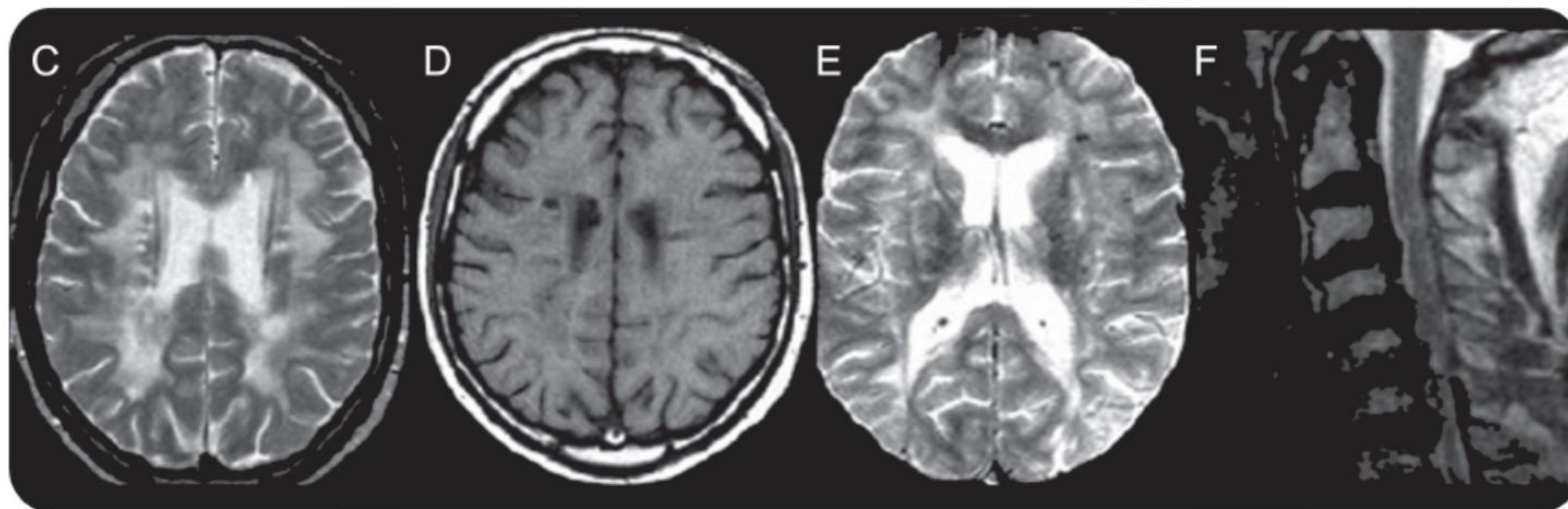
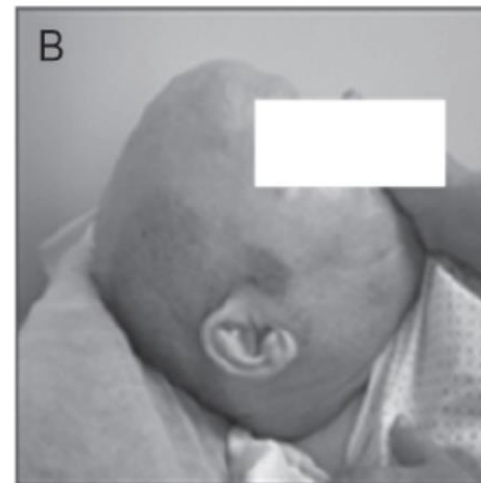
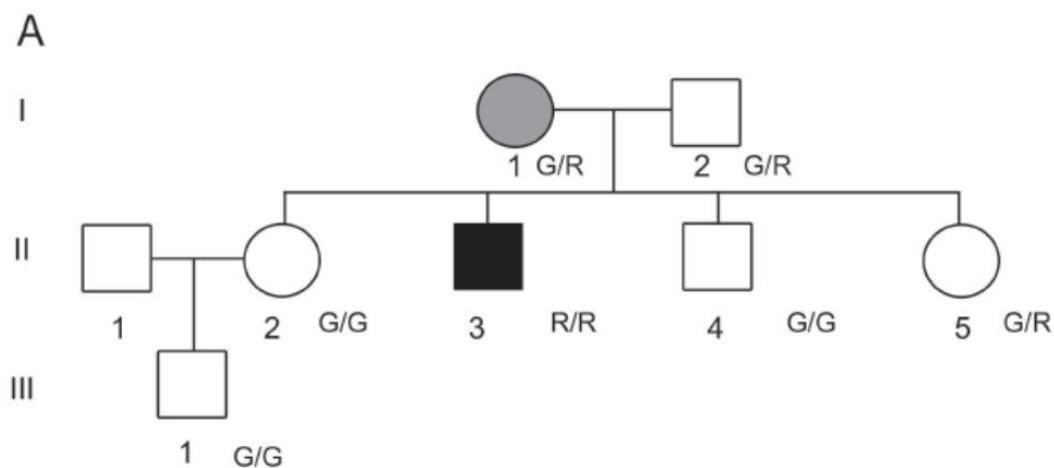
Cerebral **A**utosomal **R**ecessive **A**rteriopathy with **S**ubcortical **I**nfarcts and **L**eukoencephalopathy

- Consanguinité fréquente
- Age de début: 20-45 ans
- AVC, AITs, démence d'installation progressive ou par à coup (50%)
- Alopécie précoce +++
- Atteinte squelettique en particulier rachidienne+++
 - cyphose, ossification ligament intraspinal, déformation articulaire, spondylose dégénérative déformante.



Mutation non-sens HTRA1 chez un patient caucasien ayant un CARASIL

HTRA1 serine protease interagit avec un grand nombre de protéines de la famille TGF β



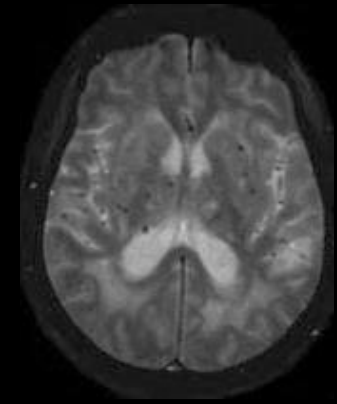
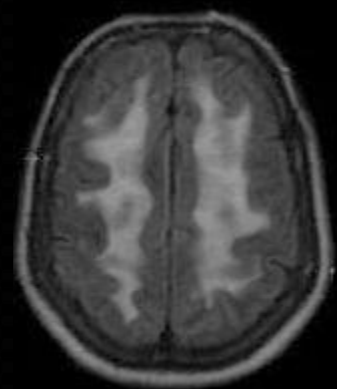
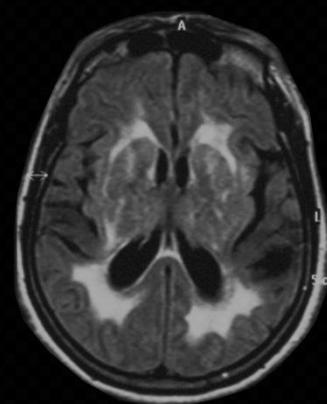
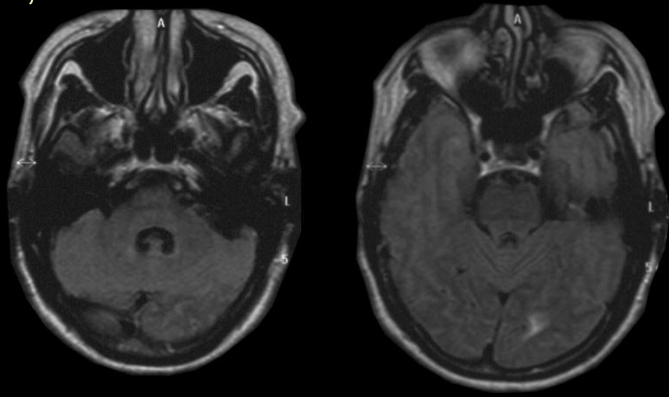
Case report: 34 ans, alopecie avant 18 ans, instabilité à la marche, impériosités mictionnelles, dysarthrie

Mutations du gène HTRA1

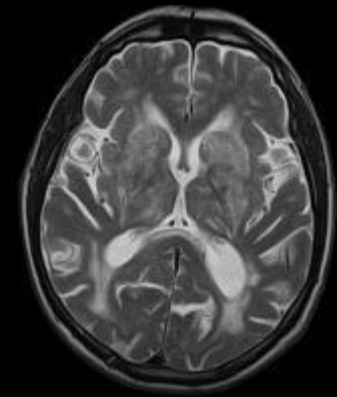
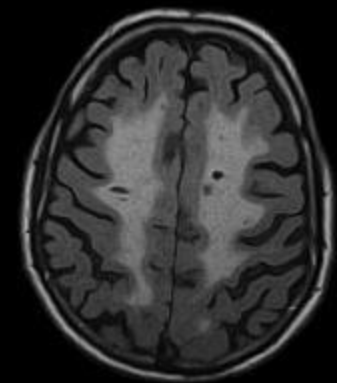
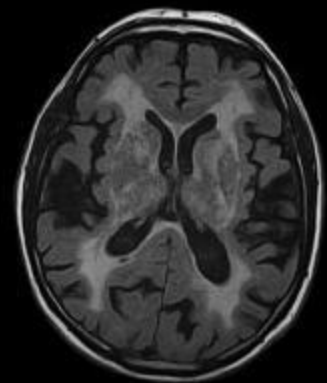
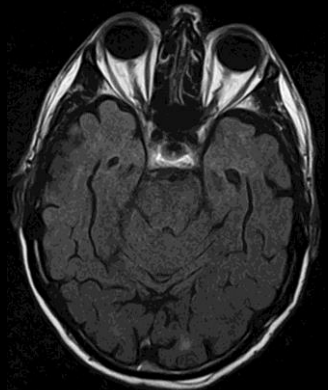
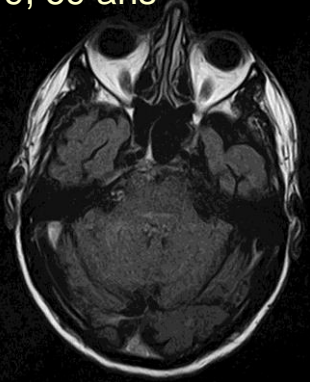
2/ forme autosomique dominante

- Phénotype clinique distinct de CARASIL
 - âge de début + tardif
 - absence signes extra-neurologiques (alopécie / atteinte vertébrale précoce)
- Mais proche des artériolopathies liées à âge et HTA
 - âge de début comparable
 - phénotype IRM identique

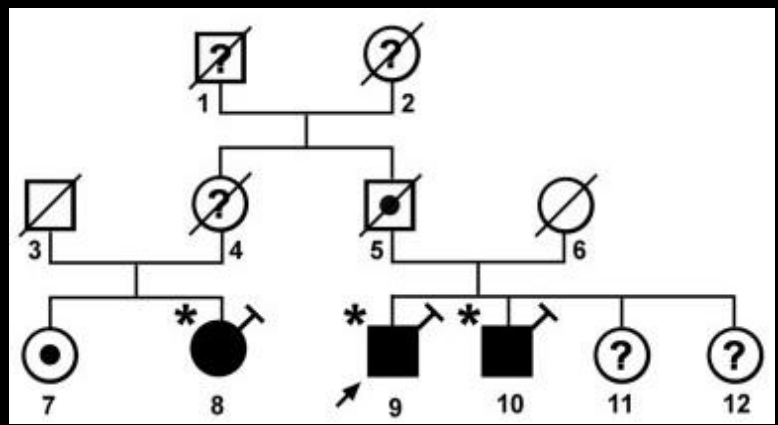
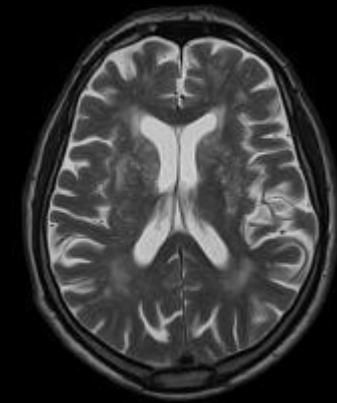
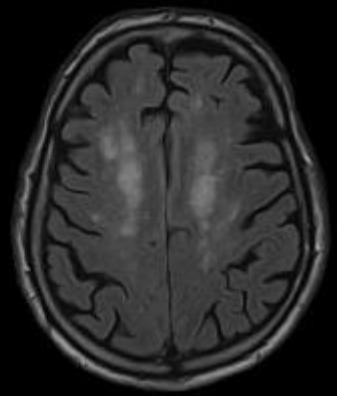
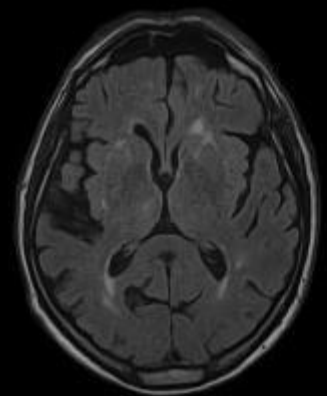
F1-8, 60 ans



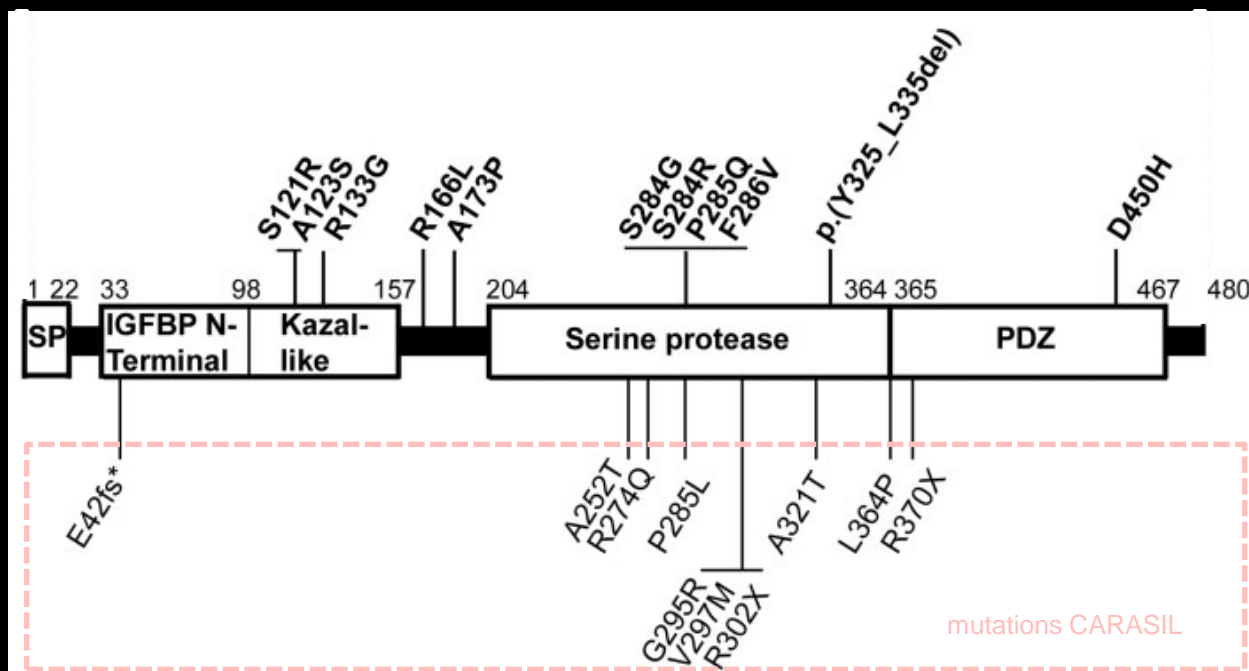
F1-9, 69 ans



F1-10, 64 ans



Protéine HTRA1



- HTRA1 = Serine protéase, plusieurs domaines
- Mutations homozygotes HTRA1 (CARASIL): réduction sévère de l'activité protéolytique
- Activité protéolytique des variants hétérozygotes identifiés :
 - réduction sévère ou réduction partielle
 - → difficultés d'interprétation diagnostique

En résumé

- HTRA1 → LEV autosomique récessive (CARASIL)
 - consanguinité +++
 - mutations homozygotes / autosomique récessif
 - porteurs hétérozygotes non affectés
- HTRA1 → LEV autosomique dominante
 - pas de consanguinité
 - mutations hétérozygotes / autosomique dominant
 - porteurs hétérozygotes affectés
- Quand demander un séquençage d'HTRA1 ?
 - recommandations encore à déterminer: nb patients identifiés limité
 - LEV AD sans cause, début tardif, état criblé
 - LEV sporadiques: lésions IRM étendues, FDRV limités, état criblé, début tardif

COL4A1 – COL4A2

1/ forme multisystémique / hémorragique

Phénotype périnatal

- Hémorragies cérébrales périnatales
- Hémiparésie infantile
- Porencéphalie

Phénotype MPA (IRM)

- Hémorragies c. profondes +++
- Microsaignements profonds
- Petits infarctus profonds
- HSSB periventriculaires
- Leucoencéphalopathie diffuse

Symptômes neurologiques

Migraine avec ou sans aura
Epilepsie

Phénotype oculaire

- Tortuosités artériolaires rétiniennes
- Hémorragie rétinienne
- Cataracte congénitale ou rétinienne
- Anomalie du segment antérieur de l'oeil
- Glaucome

Phénotype rénal

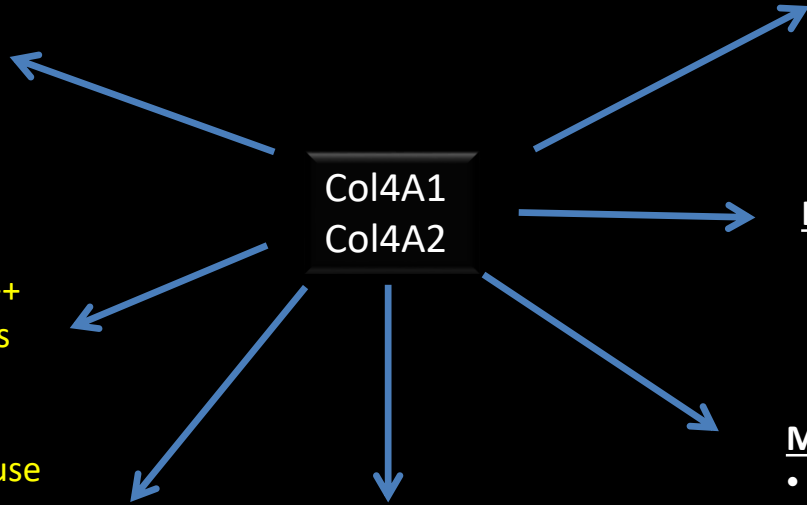
- Hématurie
- Kystes rénaux

Kystes hépatiques cysts

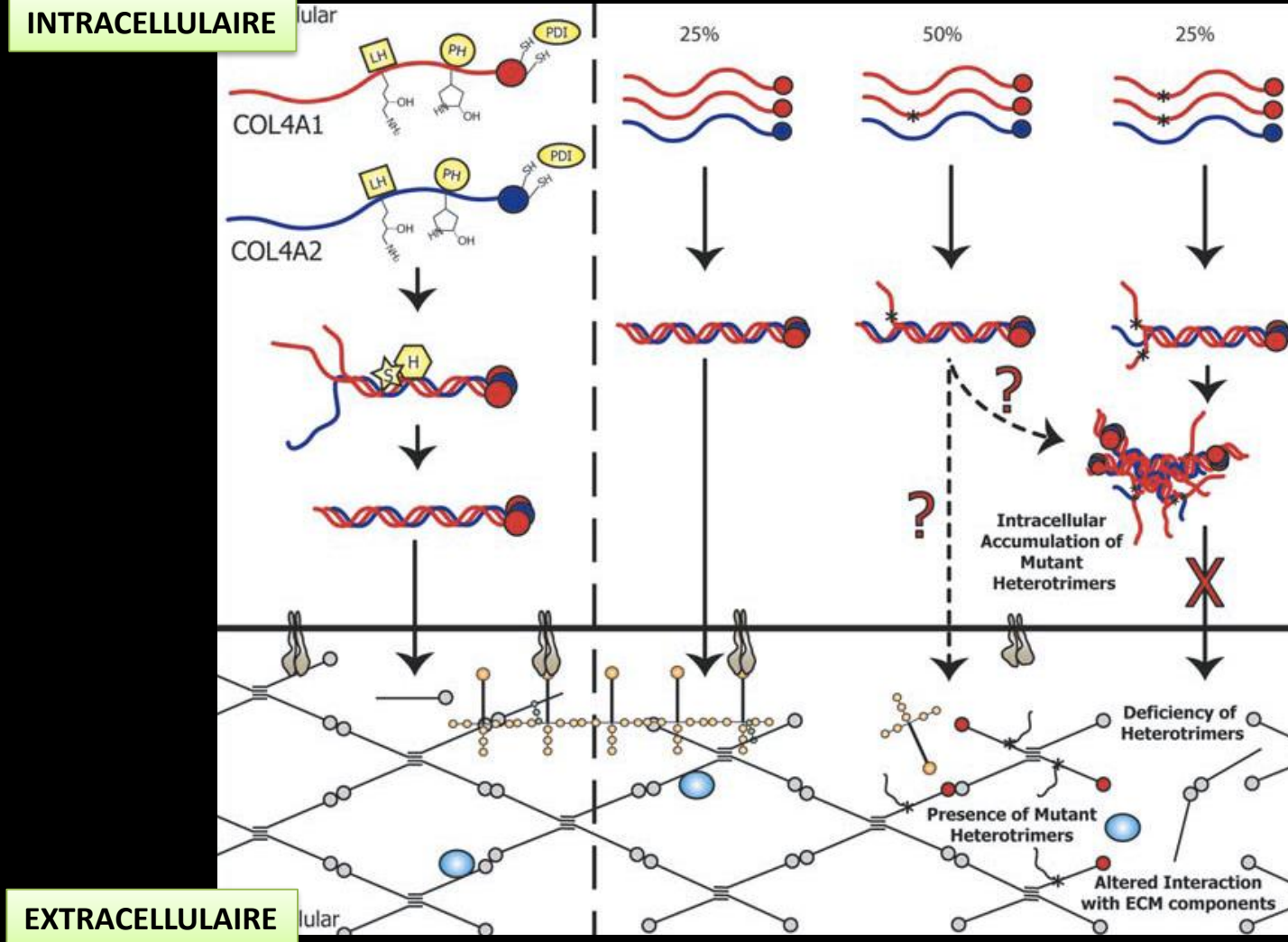
Muscles

- Crampes
- Elévation CPK

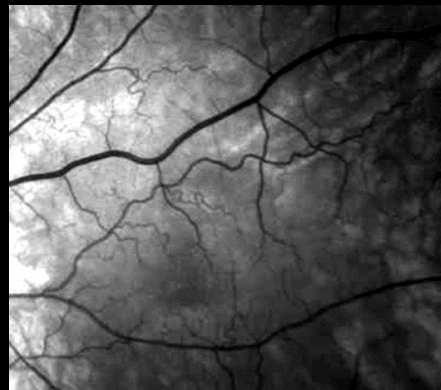
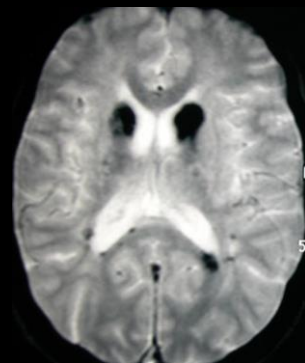
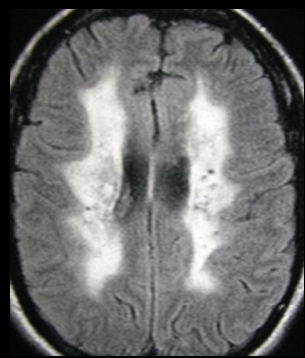
Col4A1
Col4A2



Mutation COL4A1/2 → assemblage anormal des triples hélices de collagène → accumulation intracellulaire ou sécrétion d'hétérotrimères anormaux



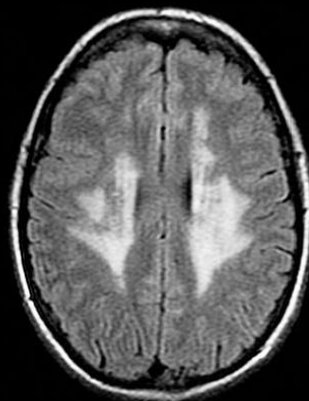
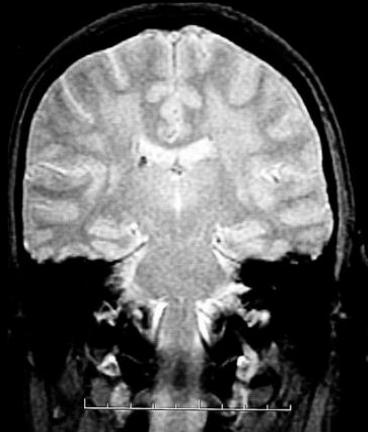
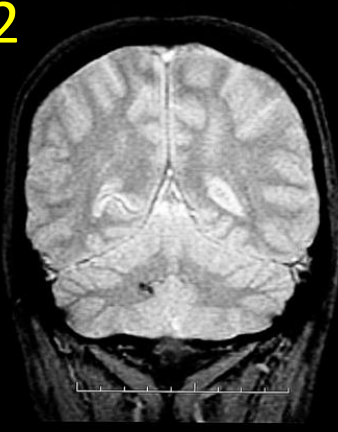
1



35 ans: hémorragies
cérébrales

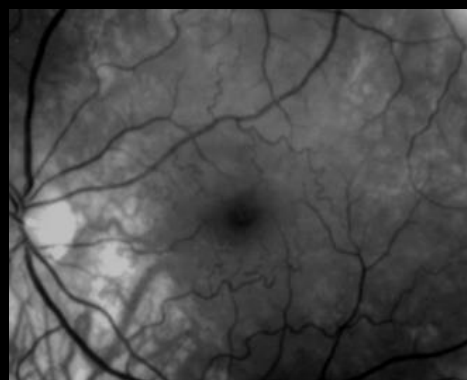
Retinal tortuosities

2



40 ans: migraine avec aura

3



15 ans: hémiparesie infantile

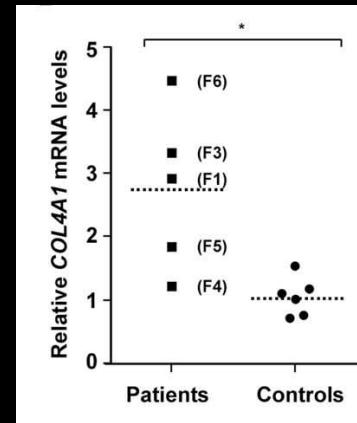
Retinal tortuosities

COL4A1

2/ forme ischémique cérébrale: PADMAL

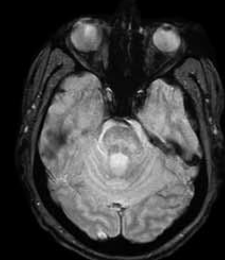
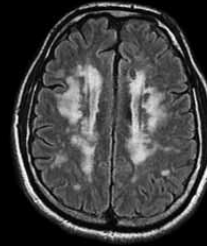
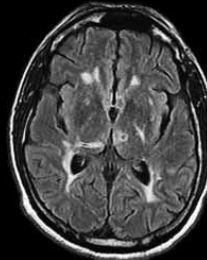
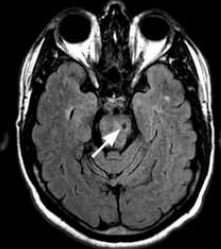
Pontine Autosomal Dominant MicroAngiopathy with Leukoencephalopathy

- Infarctus cérébraux récidivants à partir de 35 à 45 ans.
- Déficit moteur et cognitif d'aggravation prgressive ou par à coup
- Mutation au niveau d'un site d'accrochage d'une protéine régulant l'expression de COL4A1
- Surexpression du gène
- Fibrose de la paroi des petites artères cérébrales et alteration des CML

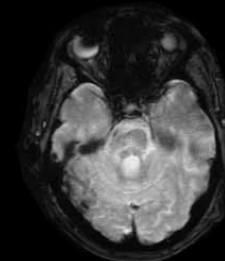
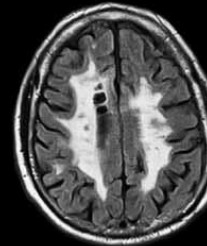
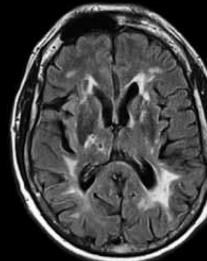
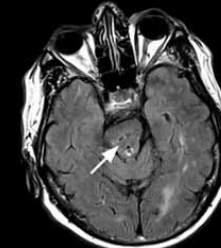
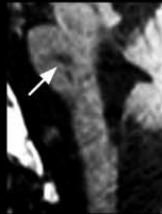


IRM

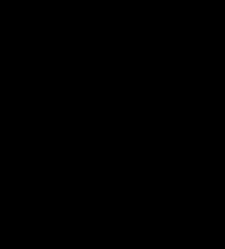
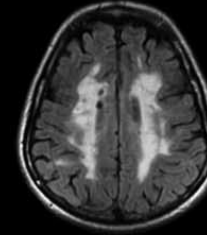
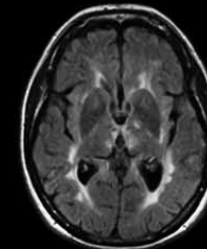
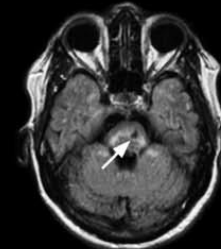
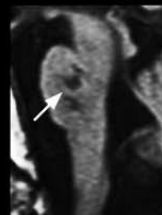
F1-12, 47 y.o.



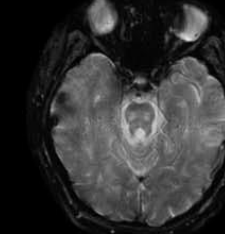
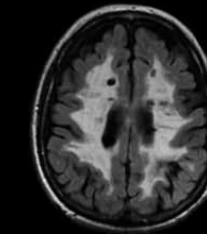
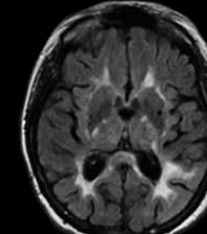
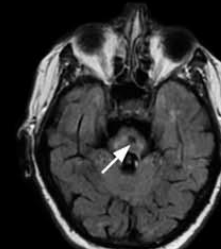
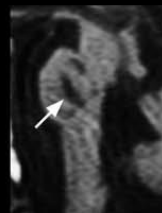
F1-10, 51 y.o.



F1-11, 54 y.o.



F1-7, 59 y.o.



APP

Angiopathie amyloïde cérébrale héréditaire A Béta

- Mutation du précurseur du peptide beta amyloïde (APP)
 - forme flamande, forme hollandaise
 - âge de début précoce +++
 - hémorragies cérébrales récidivantes, démence
 - accumulation peptide amyloïde vaisseaux +/- parenchyme cérébral (plaques séniles)

- Duplication de l'APP
 - Maladie d'Alzheimer autosomique dominante + AAC
 - Démence +/- hémorragies cérébrales

En pratique

- **Quand suspecter une MPA génétique ?**
 - Sujets jeunes (<60 ans) avec des HSSB confluents ou de topographie évocatrice
 - Discordance entre sévérité des lésions microvasculaires et FRV
- **Réaliser systématiquement un arbre généalogique +++ et rechercher pour chaque individu dans la famille:**
 - ATCD d'AVC, Tb de l'équilibre, déclin cognitif, diagnostic erroné de SEP, signes extra cérébraux: tortuosités artériolaires rétinienne → COL4A1/A2, peau, rein,...
- **Réaliser une IRM cérébrale avec des séquences T1 coupes fines, FLAIR, T2*, Diffusion, 3DTOF puis analyser le pattern des lésions**
 - Pole antérieur des lobes temporaux: CADASIL, CARASIL
 - porencéphalie: COL4A1, COL4A2
 - Prédominance pontique des lacunes: COL4A1 (PADMAL)
- **Diagnostic génétique et conseil génétique éventuel**

Maladie et Syndrome de Moya-Moya

- lésions sténo-occlusives
- bifurcation des terminaison carotidiennes
- réseau néovasculaire de la base du crane
- bilatérale (Mal. MM)
- circulation post. le + svt préservée (Mal. MM)



Terminologie

angiopathie bifurcation terminaison ACIs



réseau vasculaire anormal ?



NON

autre angiopathie
(rechercher angéite si progression rapide)



**angiopathie moyamoya
débutante**



OUI → **angiopathie moyamoya**

**cause identifiée ou affection
multisystémique associée ?**



OUI

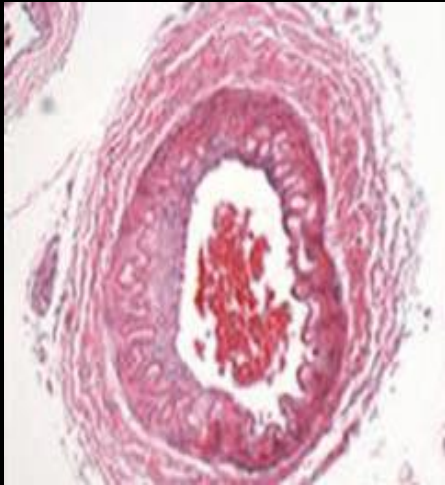
syndrome moyamoya



NON

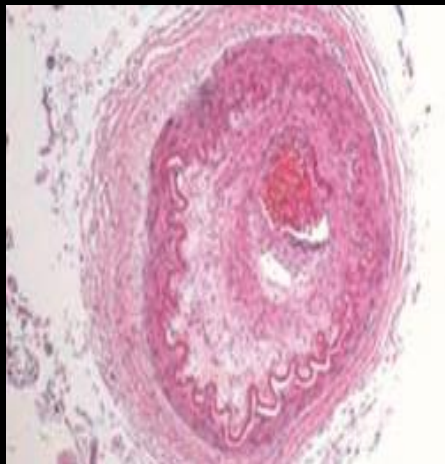
maladie moyamoya

Mal. MM: Anatomopathologie



ACM

- **Épaississement de l'intima**
 - hyperplasie fibrocellulaire
 - cellules musculaires lisses actine positives
- **Amincissement de la média**



ACI

- **Lésions non athéromateuses non inflammatoires**
- **Thromboses luminales**

Mal. MM: Génétique

- Formes familiales: 6 à 10%, modes de transmission variables
- aucun gène responsable de forme monogénique
- gène de susceptibilité (GWAS) en 17q25: **RNF213**
 - forte association entre MM (population japonaise) et variant R4810K
 - 80% chez patients ayant un MM vs 1,5% chez les contrôles
 - connaissance mécanistique limitée
 - association non retrouvée avec ce variant chez les caucasiens: origine génétique différente ?
 - association avec d'autres variants RNF213 chez les caucasiens ?

Mal. MM: Expression clinique

▪ AIT, Infarctus cérébraux

- 50 à 75%
- facteurs favorisants hémodynamiques parfois retrouvés
 - hyperventilation (sport, pleurs chez l'enfant,...)
 - Induction anesthésique
- en cas de dilatation maximale des artérioles intracrâniennes

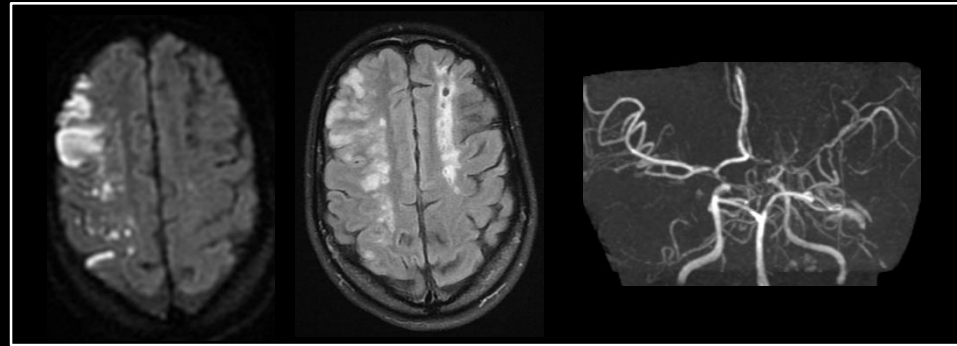
▪ Hémorragies cérébrales

- rares chez l'enfant, + fréquent chez les adultes (jusqu'à 40%)
- hémorragies parenchymateuse, sous arachnoïdienne, intraventriculaire
- mécanismes:
 - rupture néovaisseau fragile (microanévrismes)
 - développement d'anévrisme intracrânien
 - indéterminé

Patiente de 31 ans

■ Symptomatologie initiale

- déficit SM gauche.
- précédé de plusieurs AITs bilatéraux depuis 1 an



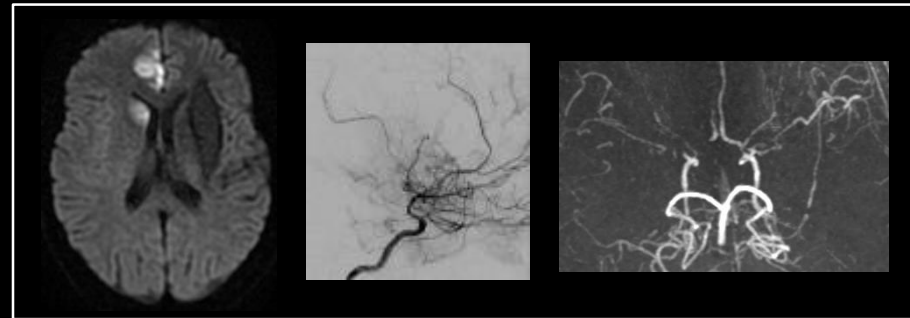
■ Evolution à M4

- aphasie + hémiparésie droite



■ Evolution à M9

- déficit du Mb Inf. gauche
- contexte: majoration hypotenseur + déshydratation



■ M15: revascularisation directe

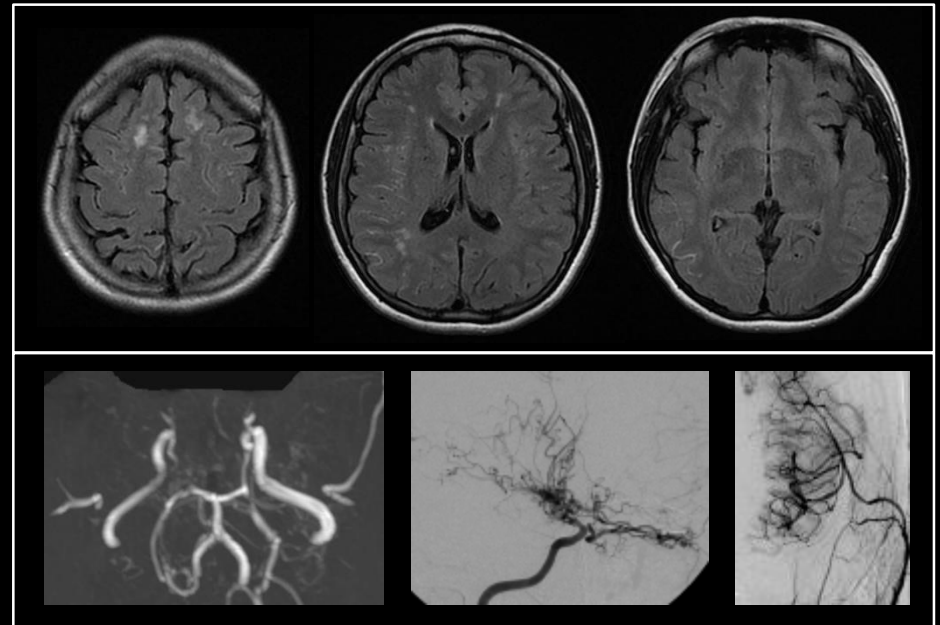
Patiente de 37 ans, coréenne

- De l'âge de 14 à 24 ans

- nombreux AITs hémodynamiques
- tb de l'élocution ou déficit d'un membre
- déclenchés par exercice, pleurs ou changement brutal de température
- durée: de qq sec. à qq min.

- A l'âge de 32 ans

- Découverte fortuite en IRM d'une maladie de moya-moya



- Aucun AIT ni AVC depuis l'âge de 24 ans

Terminologie

angiopathie bifurcation terminaison ACIs



réseau vasculaire anormal ?



NON

autre angiopathie
(rechercher angéite si progression rapide)

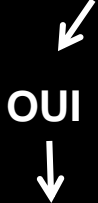


**angiopathie moyamoya
débutante**



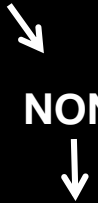
OUI → **angiopathie moyamoya**

**cause identifiée ou affection
multisystémique associée ?**



OUI

syndrome moyamoya



NON

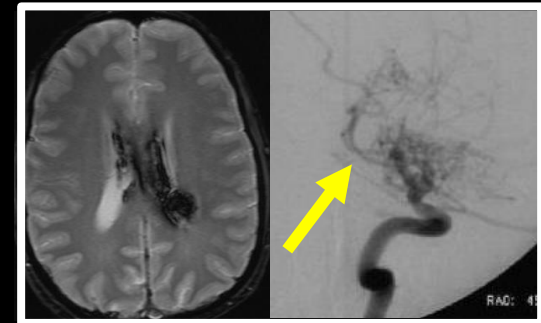
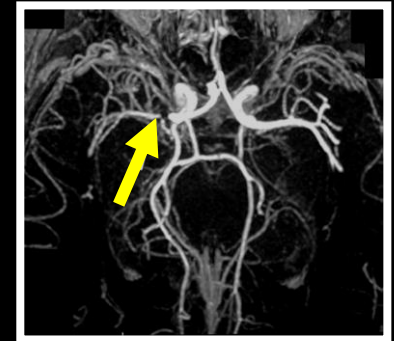
maladie moyamoya

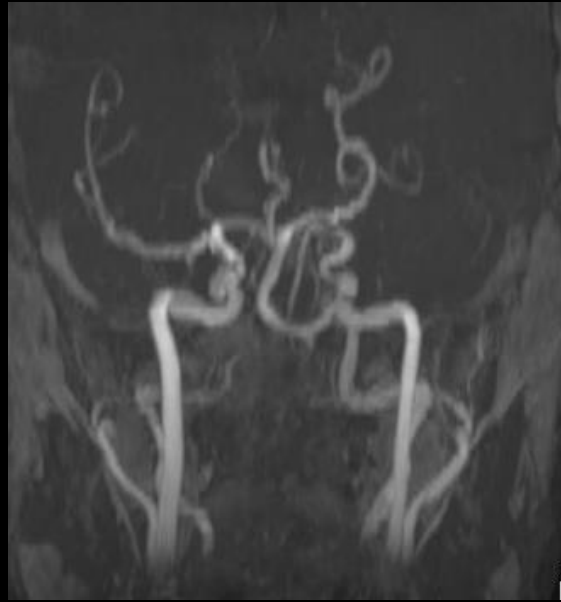
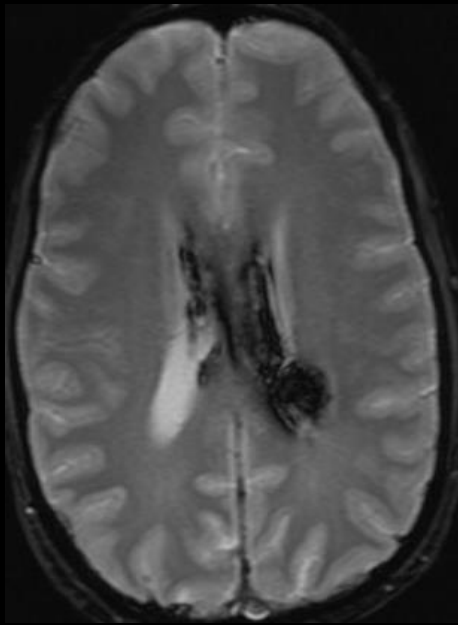
Sd de MM: aff. génétiques multisystémiques

- Drépanocytose
- Neurofibromatose de type 1
- Trisomie 21
- BRCC3 – MTCP1
- GUCY1A3 ($\alpha1\beta1$ sGC)
- Dwarfisme primaire (MOPD 2)
- Sd d'Alagille (JAG 1, Notch2)
- ACTA2
- ...

Sd de MM: Neurofibromatose de type 1

- autosomique dominante
- mutations du gène de la neurofibromine, 17q11.2
- Pénétrance complète, expression variable
- Prévalence: 1/5000
- Angiopathie intracrânienne:
 - Rare: 5 % des patients
 - Artères de grand et moyen calibre
 - Prédominance antérieure (ACM et ACA > ACP)
 - Moya-Moya (50%), sténoses, occlusions, ectasies, fistules, mégadolicho artères
 - Risque AVC si MM asymptomatique: 2,5% par an



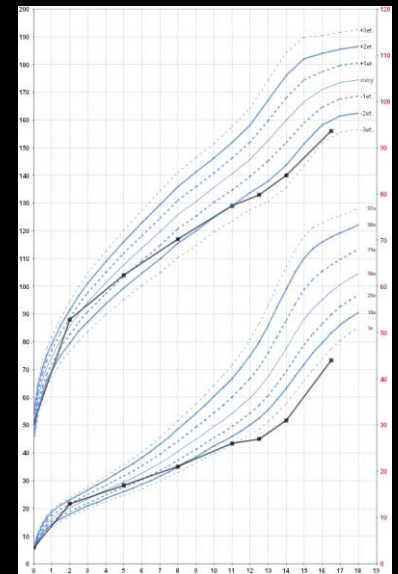


- Patient de 27 ans
- Céphalée brutale et intense

NF1

Sd de MM génétique: BRCC3 – MTCP1

- **Récessif lié à l’X**
- **Phénotype**
 - Moyamoya
 - Petite taille
 - Dymorphie faciale
 - Dysfonctionnement hormonal
 - Insuffisance gonadique basse
 - Azoospermie
 - Insuffisance somatotrope partielle
 - Cataracte bilatérale précoce
 - Cardiopathie dilatée
 - Coronaropathie, HTA
- **Délétion BRCC3 et MTCP1 (Xq28)**



Sd de MM de cause non mendélienne

- **Angiopathie post radique de la base du crane +++++**
- **Athérome intra-cranien**
- **Dysplasie fibro-musculaire**
- **Angéites d'origine infectieuse, infl. ou auto-immune**
- **Dysthyroidies autoimmunes**
- **Sd des antiphospholipides, thrombophilies**
- **Tumeurs et méningites de la base du crane...**

Sd de MM: Bilan étiologique en pratique

▪ Clinique

- Histoire d'irradiation encéphalique
- Origine ethnique, ATCD crise drépanocytaire
- Histoire familiale
- Morphotype: trisomie 21
- Examen cutané: recherche de taches café au lait, de neurofibromes
- Taille
- recherche d'une symptomatologie extracranienne

▪ Biologiques

- Electrophorèse de l'hémoglobine si point d'appel
- Analyse génétique si point d'appel (NF1, ACTA2, BRCC3-MYCP1, Caryotype)
- Etude du LCR
- Bilan inflammatoire et autoimmun
- Recherche d'une thrombophilie, d'un syndrome des antiphospholipides

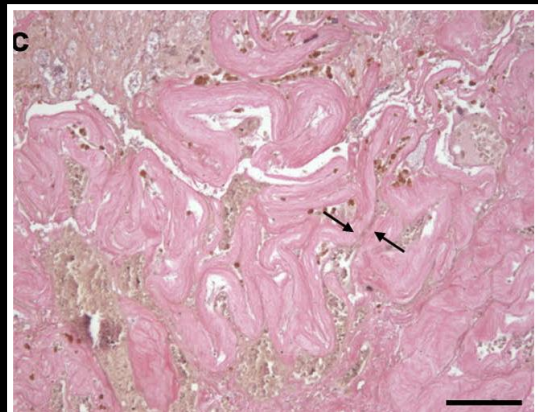
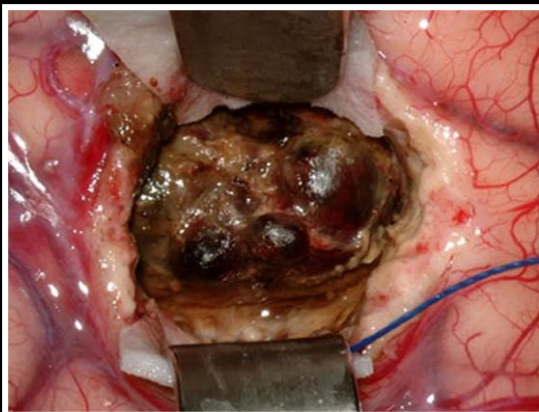
▪ Morphologique

- Artériographie cérébrale
- Imagerie de la base du crane
- Imagerie cardiaque + aorte + branches (dont artères rénales)

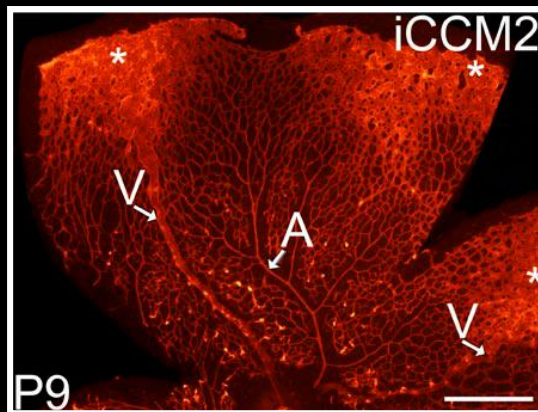
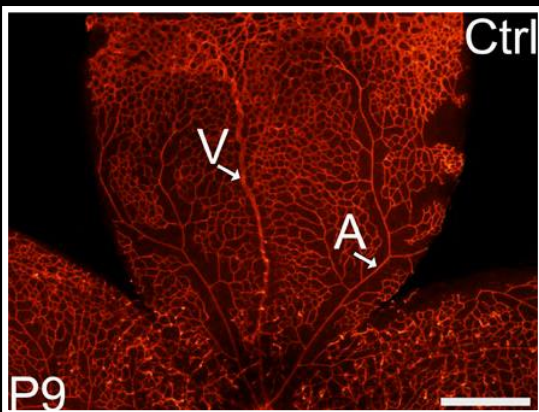
Cavernomatoses cérébrales génétiques

- cavernome = malformation vasculaire capillaro-veineuse
- prévalence en population générale
 - environ 0,5 %
- forme sporadique
 - cavernome unique
 - Pas d'histoire familiale
- forme génétique
 - cavernomes multiples
 - histoire familiale
 - environ 10% des cas

Anatomopathologie

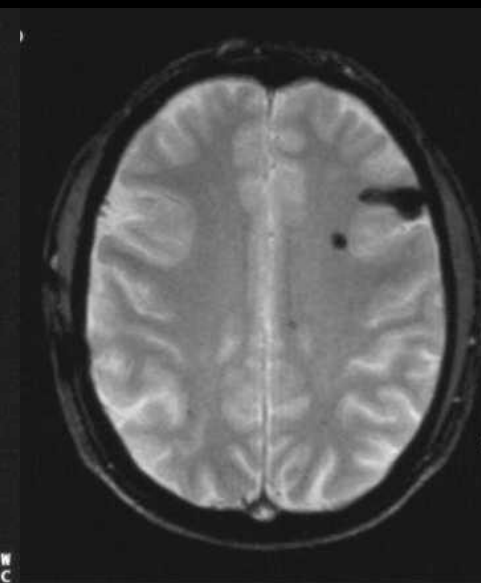
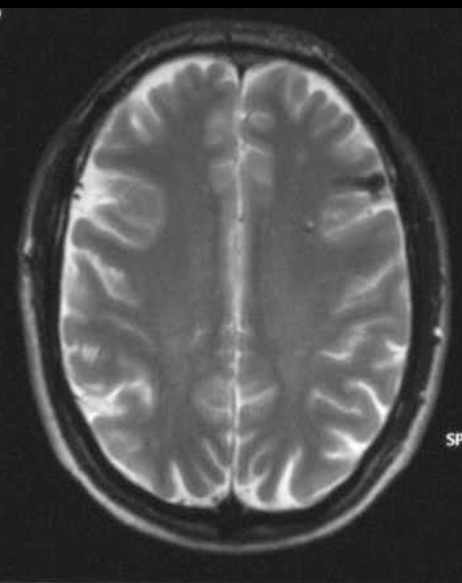
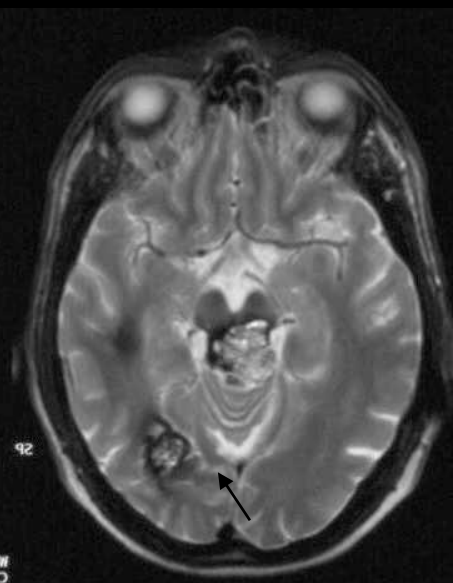
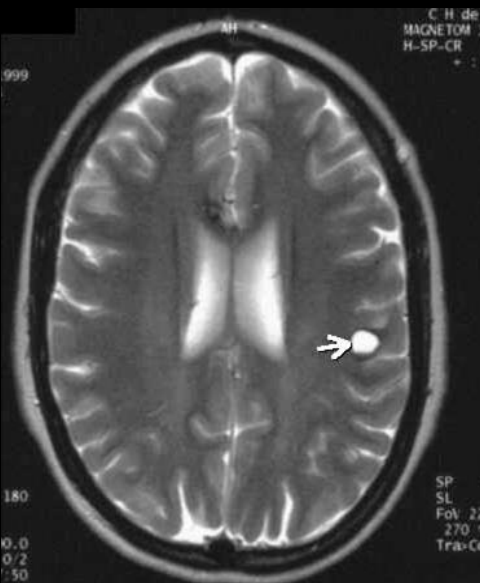


- cavités hématiques (cavernes)
- 1 couche de cell end. + tissu conjonctif
- pas d'interposition de parenchyme cérébral



- malformations capillaro-veineuses
- pas d'atteinte artérielle

Caractéristiques IRM



hyper T1 et T2
TYPE 1

hyper et hypo T2
« pop corn »
TYPE 2

hypo T1 et T2
TYPE 3

iso T1 et T2
hypo T2*
TYPE 4

Cavernome: Classification en 4 types (Zabramski et al., 1994)

Cavernomatoses héréditaires

3 gènes impliqués: CCM1, CCM2 ou CCM3

1er évènement d'inactivation :

perte, mutation... CONSTITUTIONNELLE (=germinal)

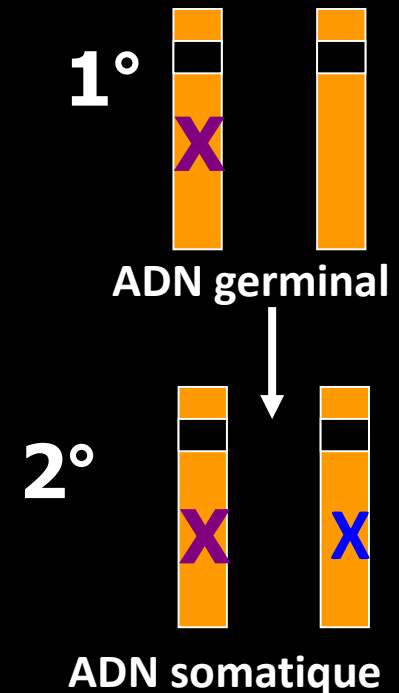
= présent dans toutes les cellules avant la naissance

→ héréditaire

2ème évènement d'inactivation :

perte, mutation... SOMATIQUE

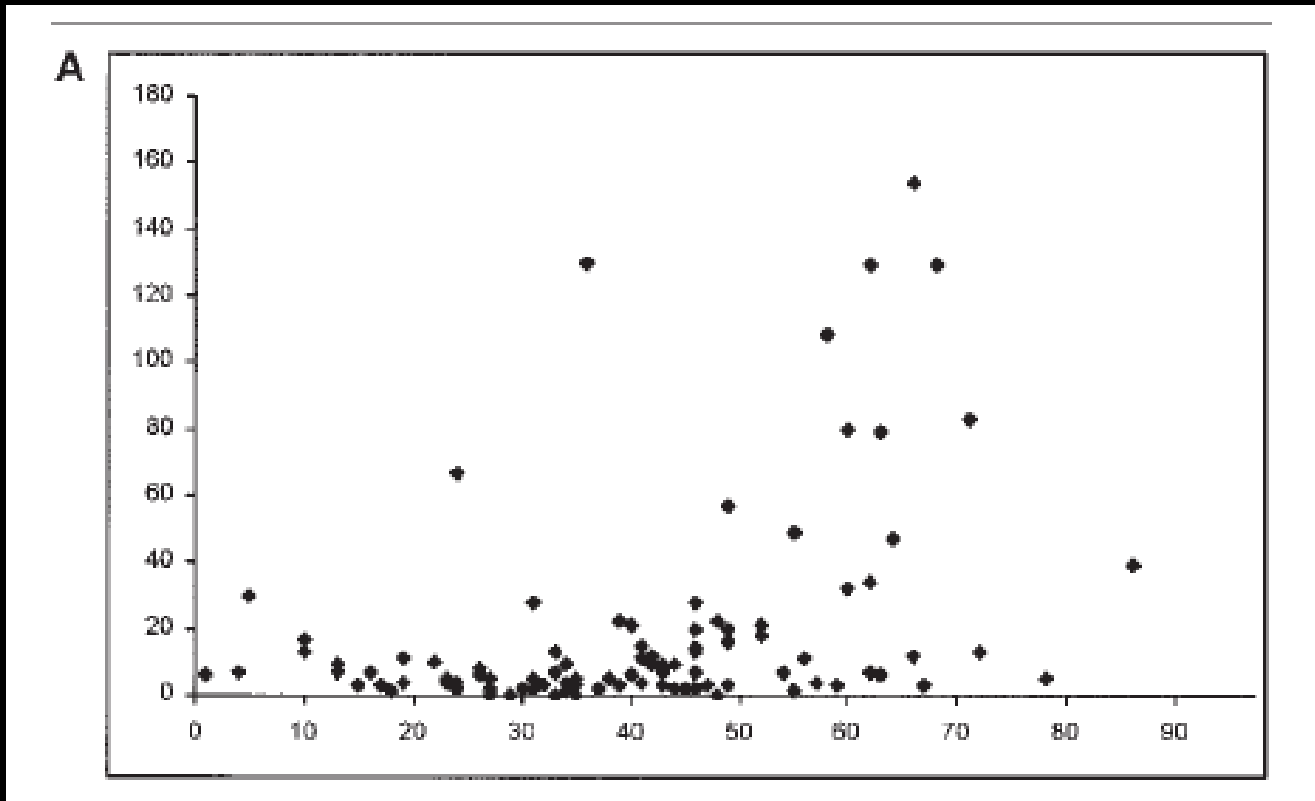
affectant l'autre allèle du même gène



Inactivation successive des deux allèles

→ apparition des CCM

Augmentation du nb de cavernomes avec le temps



mutations perte de fonction germinales et acquises somatiques → augmentation du nb de cavernomes avec le temps

Conclusions

- **Pénétrance incomplète**
 - Clinique: 50 %
 - IRM: 95 % : SWI >> T2* >> T2
- **Hétérogénéité clinique et neuroradiologique**
- **Cavernomatoses génétiques d'allure «sporadique»**
 - Néo-mutations
 - Forme familiale méconnue
- **Localisation extra-cérébrales**
 - Cavernomes rétiniens
 - Angiomes cutanés capillaro-veineux

