

APPEL A COLLABORATION SOFFOET

MUTATIONS COL4A1/COL4A2
CARACTERISATION DU PHENOTYPE FCETAL
A case/control study

Pour le mémoire du DIU de pathologie fœtale et placentaire
Du Dr Florent Marguet
Soutenance en octobre 2018

MALADIES DES PETITS VAISSEAUX

SVD- microangiodyplasies

Cause importante d' accidents vasculaires cérébraux

Etats unis et Europe: 26% des AVC; 35-54% en Asie

Facteurs génétiques complexes, interaction de gènes et de facteurs environnementaux

Facteurs de prédisposition aux lésions ischémiques: gémellité

Etudes de gènes candidats/ méta-analyses: polymorphismes particuliers sur certains gènes

Facteur de Leyden, Angiotensine convertase, *MTHFR*, Activateur du plasminogène (TPA), prothrombine, Glycoprotéine IIIa

Gène *APOE*:

Allèles $\epsilon 2$ et $\epsilon 3$: hémorragies lobaires,

Allèles $\epsilon 4$: microhémorragies intra-parenchymateuses de siège ubiquitaire

MALADIES MONOGENIQUES

CADASIL, CARASIL, Angiopathie amyloïde, Leucodystrophie avec vasculopathie rétinienne (HERNS syndrome), maladie de Fabry, SVD liées à des mutations sur les gènes *COL4A1* et *COL4A2*

CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy

Autosomique Dominant sans anticipation

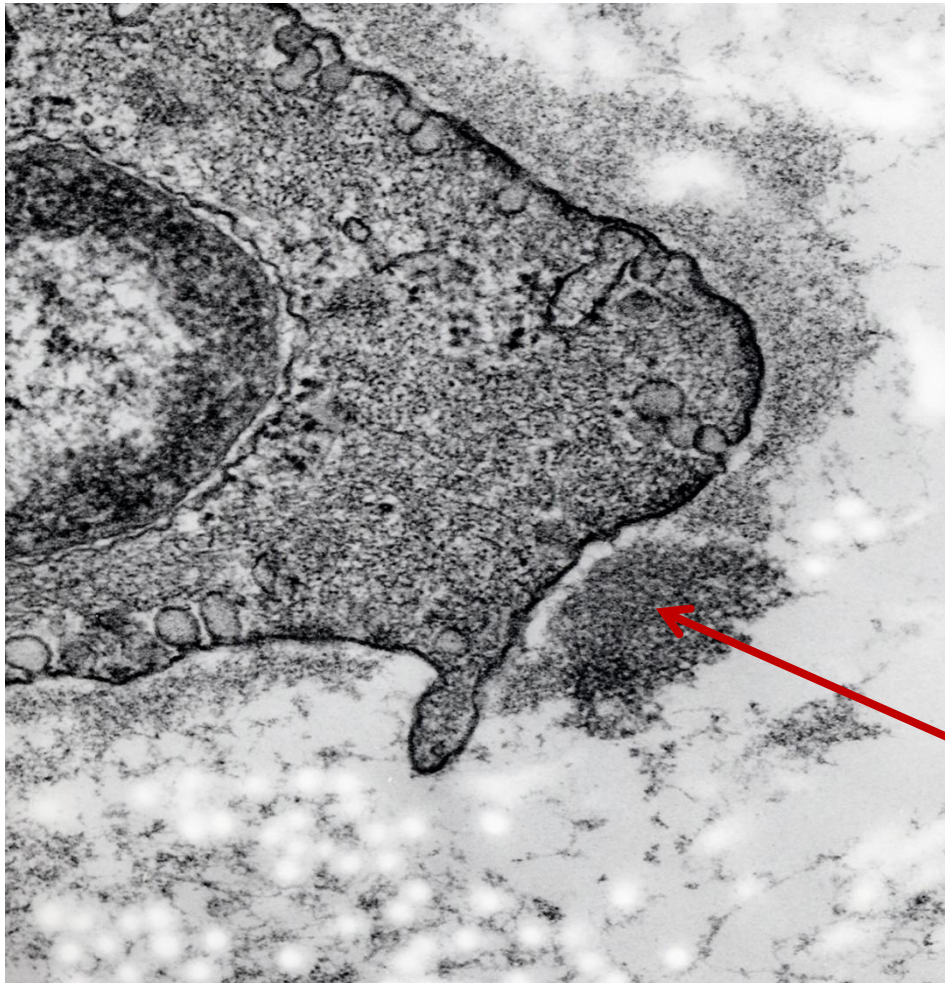
Gène *NOTCH3*, chromosome 19p.12

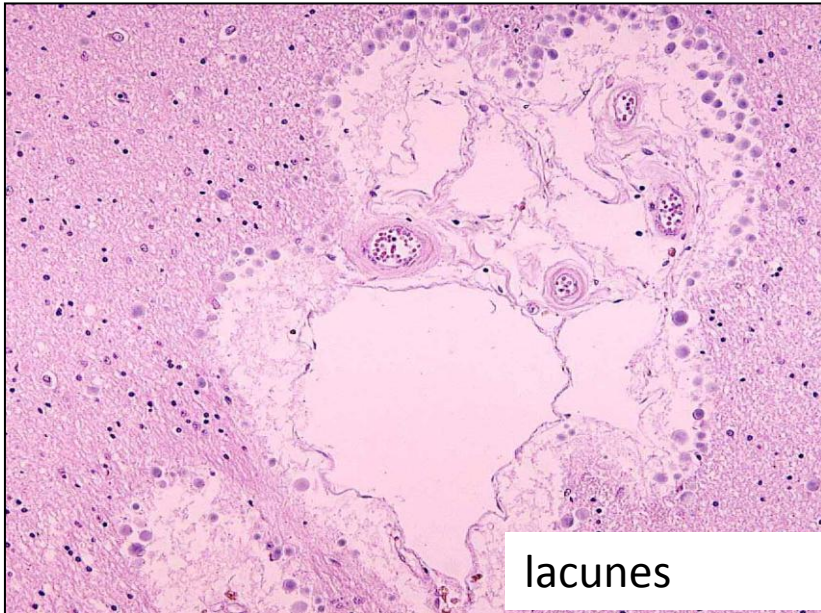
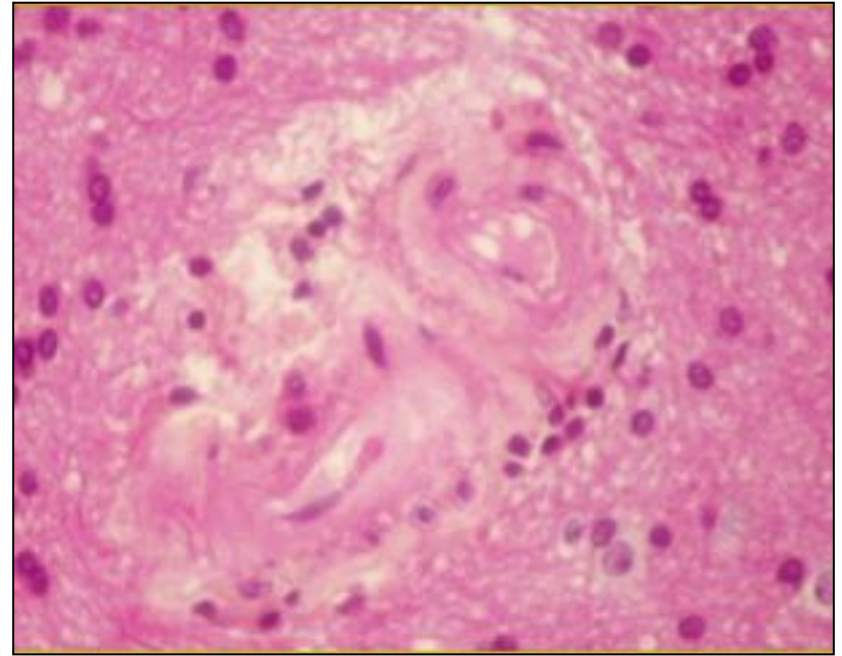
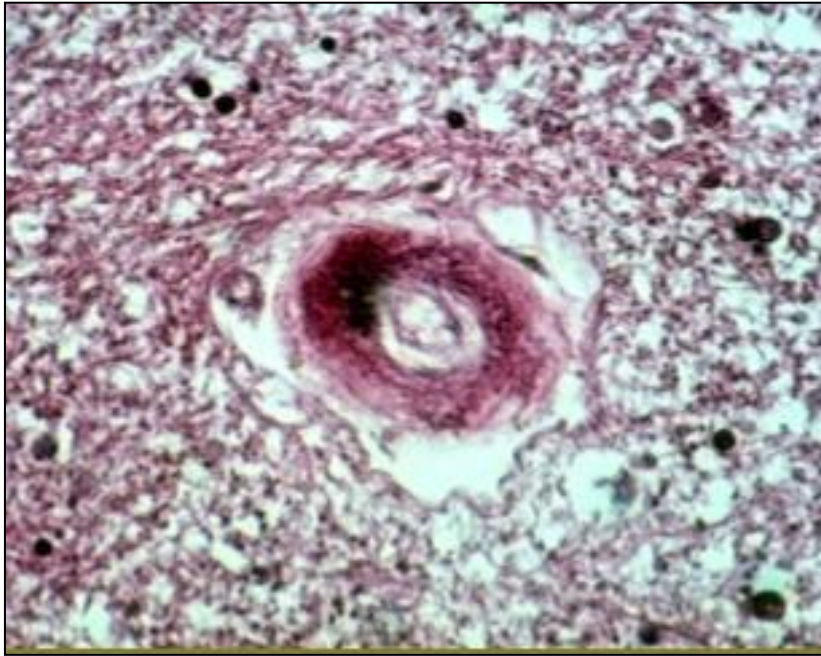
Artériopathie diffuse mais signes cliniques purement cérébraux

Maladie des cellules musculaires lisses de la paroi des petites artères

Atteinte cutanée permettant le diagnostic sur biopsie de peau
(Joutel, Lancet 2001)

Sensibilité 96%, spécificité 100% : **GOM**





lacunes



Dépôts de NOTCH3

CARASIL

- Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy
- Très rare
- Décrit pour la première fois en 1976 « familial unusual encephalopathy of Binswanger without hypertension » , Japon

Âge : 0 – 44 ans, 7,5M/1F

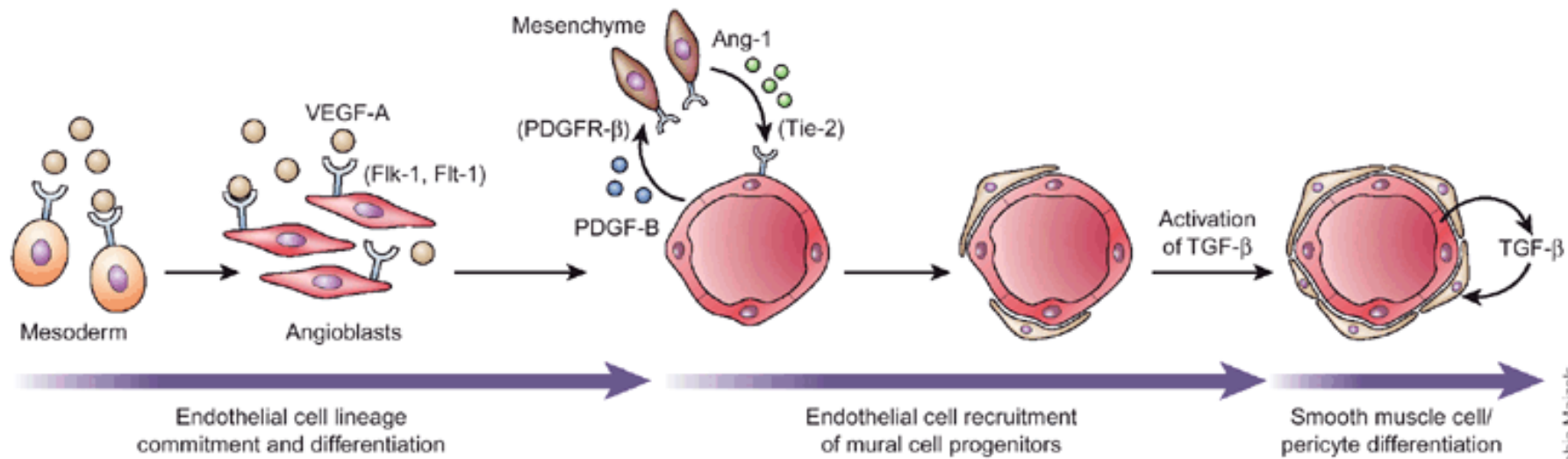
50% des patients présentent un AVC associé à une altération cognitive

Possibles : syndrome vestibulaire, ophthalmoplégie

Atteinte non neurologique : spondilodiscite, alopécie, cyphose, déformation des coudes

Atteinte diffuse de la substance blanche, artériosclérose sévère des petites artères perforantes sans autre lésion

Chromosome 5: gène *HTRA1* (mutations responsables d'une augmentation de l'activité de la voie du TGF- β)



VASCULOPATHIE CÉRÉBRO-RÉTINIENNE HERNS

Dégénérescence du système nerveux central et vasculopathie rétinienne.
Rare, autosomique dominante (décrite sur une famille d'origine juive ashkénaze comportant plus de 15 sujets atteints sur 3 générations)

Faiblesse et des douleurs musculaires des membres inférieurs

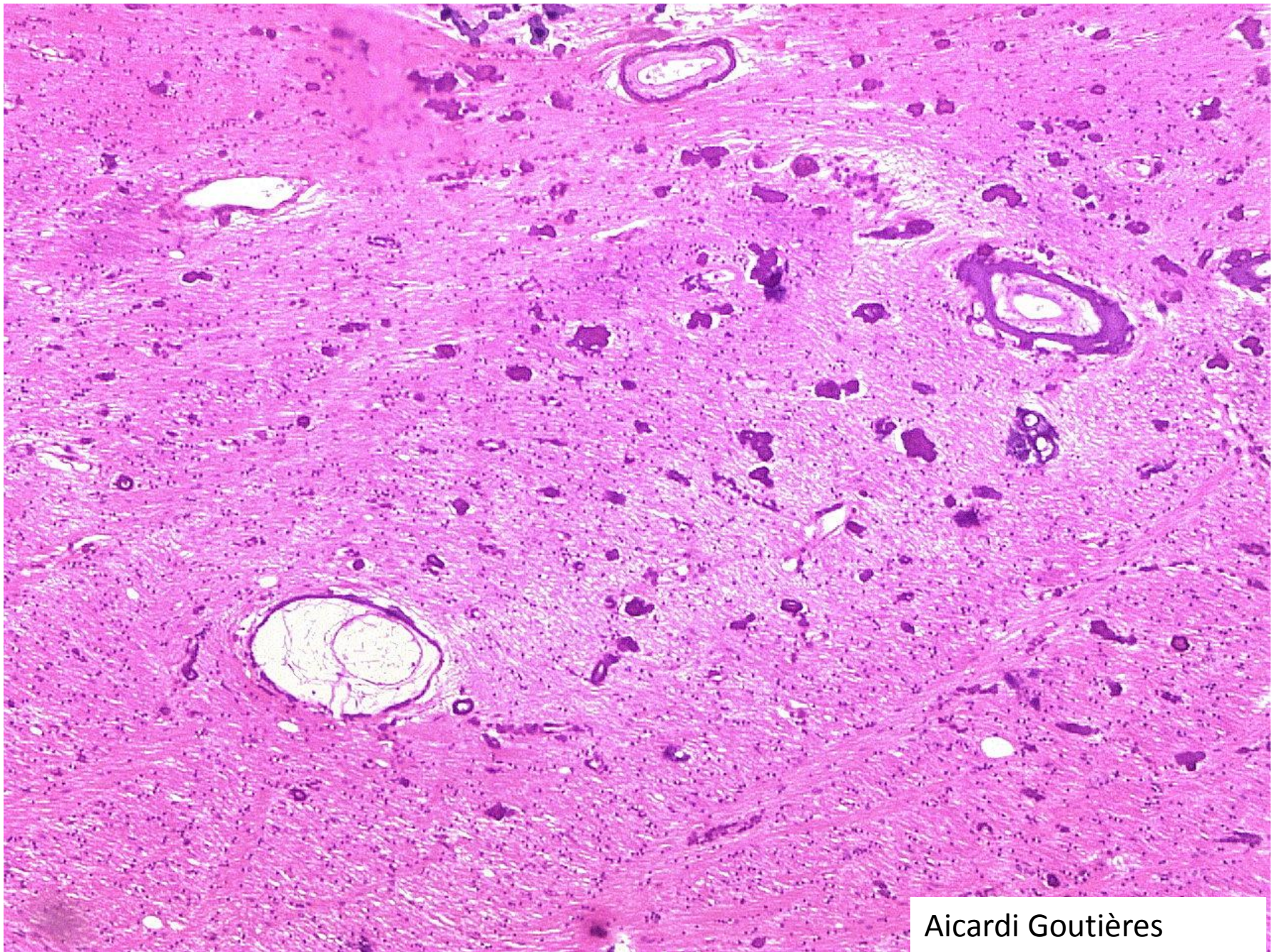
Perte progressive de la vue , exsudats ou hémorragies de la rétine, l'angiographie montre parfois une fuite péri-vasculaire du colorant

Néphropathie (kystes rénaux, protéinurie)

gène 3p21.3-21.1. : *TREX1* (perte de la partie carboxy-terminale de la protéine)

Leucoencéphalopathie

Diagnostic: ME: corps multilamellaires dans la basale des vaisseaux cérébraux et dans d' autres tissus



Aicardi Goutières

SVD LIÉE À DES MUTATIONS SUR LES GENES *COL4A1/A2*

Décrites initialement dans les porencéphalies et hémiparésies infantiles familiales
Puis dans les atteintes ischémiques cérébrales de l'adulte (m=36 ans)

Responsables d' hémorragies intra-cérébrales ou de lésions lacunaires

Autres lésions: anévrismes intracrâniens, hémorragies rétinienne, cataracte,
atteinte rénale (protéinurie ou kystes), musculaire

Le collagène IV est le principal constituant des basales

Le gène *COL4A1*: situé en 13q.34, 52 exons, plus de 50 variants pathogènes rapportés

SVD LIÉE À DES MUTATIONS SUR LES GENES *COL4A1/A2*

Rares cas rapportés chez des enfants nés prématurés:

-Association d' une hémorragie et d'un kyste porencéphalique (2 cas)

De vries et al., Ann Neurol, 2009

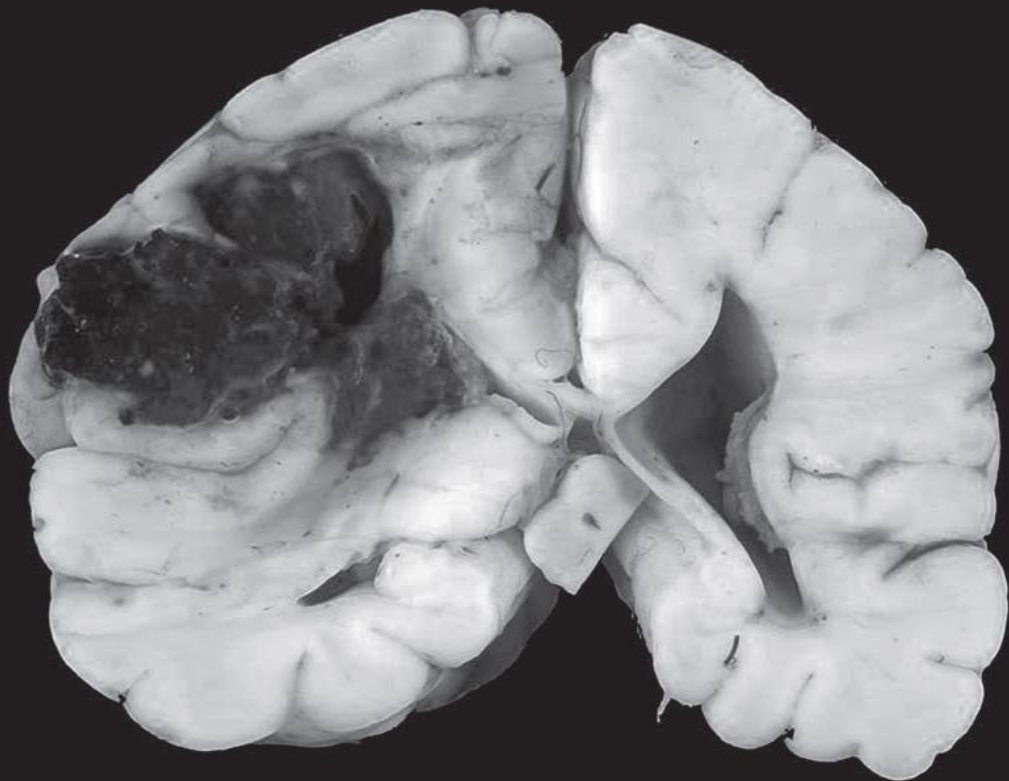
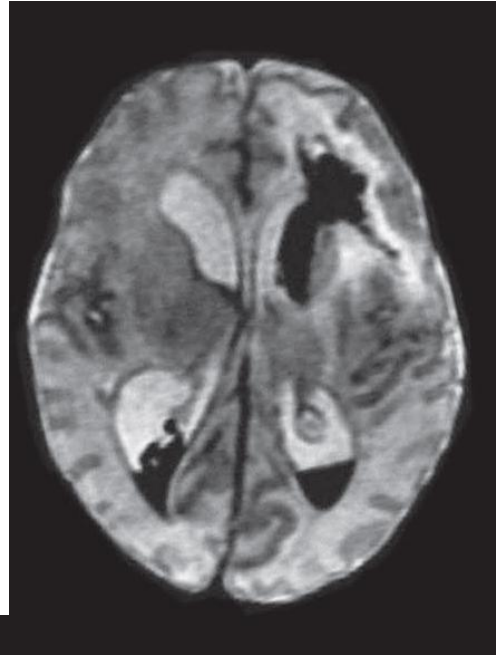
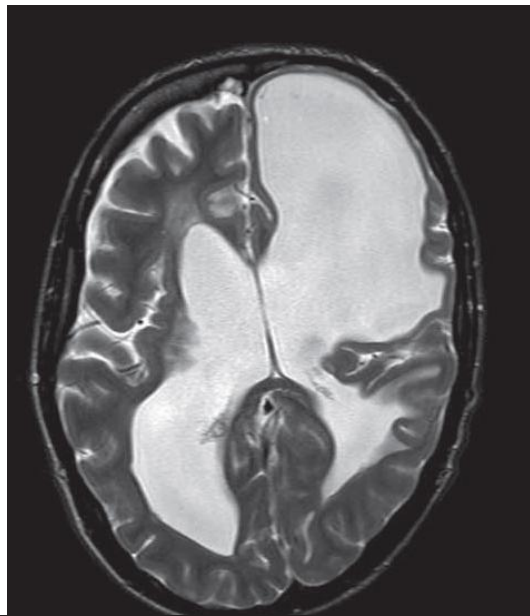
-Association d' une hémorragie et d'un kyste porencéphalique (12 cas)

Meuvissen et al., Gen Med, 2015

Dans 5 cas, lésions vues en anténatal (25 WG)

Lésions évolutives:

- développement d' une hydrocéphalie ou hydranencéphalie,
- Encéphalopathie hypoxique-ischémique post-natale
- Leucomalacie périventriculaire
- Schizencéphalie



SVD LIÉE À DES MUTATIONS SUR LES GENES *COL4A1/A2*

Absence de cas fœtaux rapportés dans la littérature

Etude SOFFOET, [mémoire Jeanne Tran Van Nhieu](#), 2010, 2 cas mutés/ 2 cas contrôles non mutés porteurs d' une porencéphalie

Lésions porencéphaliques et hémorragiques d' âge variable
Multiples suffusions hémorragiques autour de vaisseaux dont la morphologie paraissait normale

PLACENTA NORMAL

Actuellement: 24 cas mutés, 81cas non mutés
Etude case/ control possible

AVEC VOTRE PARTICIPATION si vous le souhaitez

SVD LIÉE À DES MUTATIONS SUR LES GENES *COL4A1/A2*

Objectif 1:

Caractériser les lésions cérébrales ayant fait l'objet d'une demande de recherche de mutations sur les gènes *COL4A1/A2*, sans connaître le statut génétique

Compte rendus, photographies macroscopiques et lames

Objectif 2:

Si possible, connaître l'histoire de la maladie et les antécédents familiaux

Renseignements cliniques, imagerie fœtale

Objectif 3:

Savoir si le placenta est normal ou non

Quelles investigations pouvant expliquer les lésions ont-elles été faites?

connaître si possible les bilans maternels (allo-immunisation, thrombophilie etc)

Objectif 4:

Au terme de ces données, élaborer une classification en fonction des lésions cérébrales et des autres données afin de faire émerger des groupes différents à partir de pathologies semblables sur le plan neuropathologique

Objectif 5:

S'aider de techniques complémentaires pour s'orienter vers des étiologies différentes (connues ou non)

Blocs pour immunohistochimies ciblées et ME