

# Maladies génétiques et pathologies vasculaires cérébrales

**Pr Christophe Verny**  
**Centre de référence neurogénétique**  
**Filière BRAIN-TEAM**

**Service de neurologie**  
**CHU d'Angers**



**BRAIN-TEAM**  
Filière Nationale de Santé  
Maladies rares du système nerveux central

# Liste non exhaustive

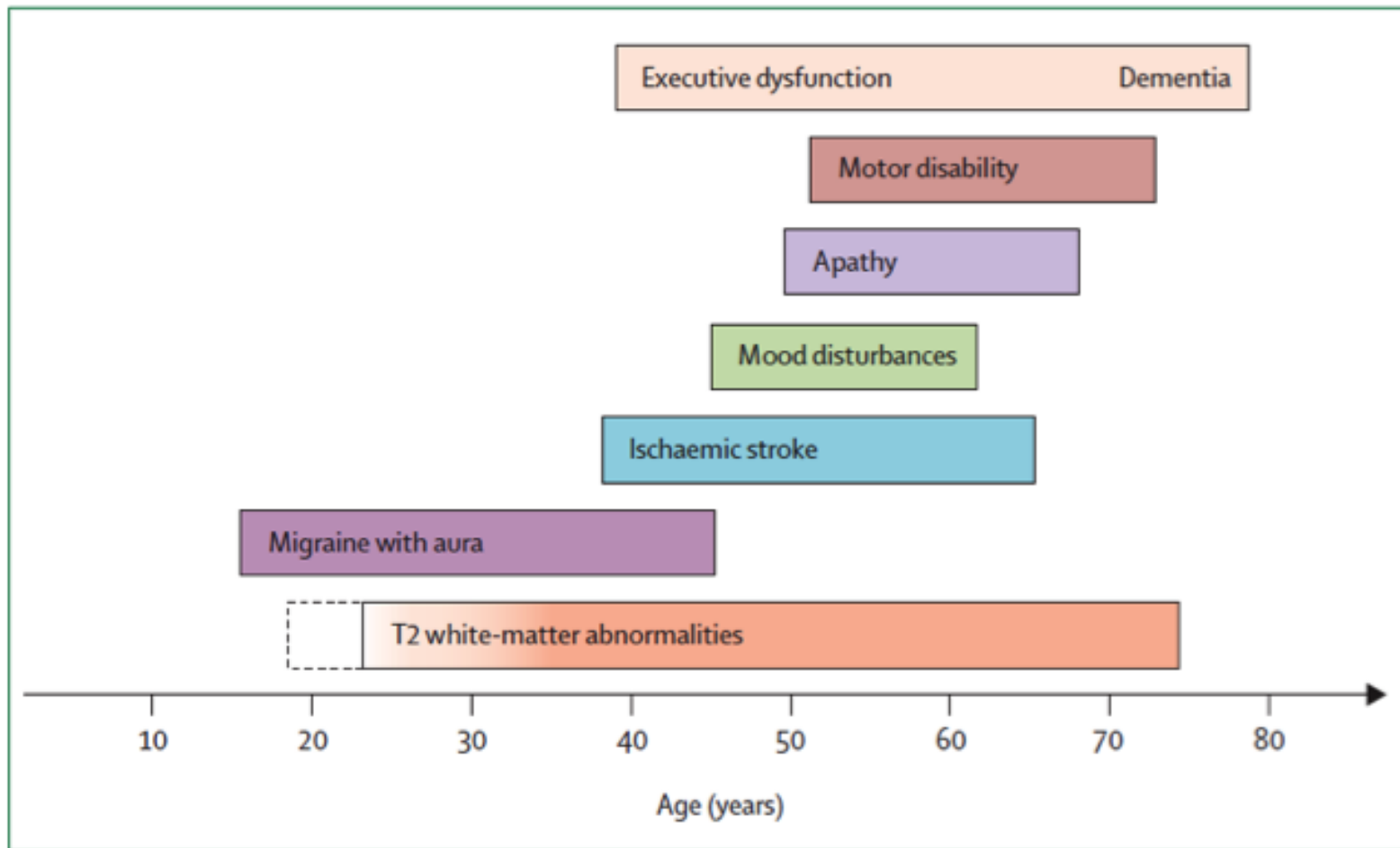
- CADASIL
- Angiopathies cérébro-rétiniennes
- Angiopathie Amyloïde familiale
- Anévrysmes familiaux
- Ehler Danlos
- Cavernomatoses familiales
- Fabry
- *Homocystéinémie (urie) (déficit en MTHFR, CBS)...*

# Pseudo Stroke

- **MELAS** et maladies mitochondriales
- Désordre du cycle de l'urée
- Acidurie organiques...
- Migraine hémiplégique alternante
- Hémiplégie alternante de l'enfant

# CADASIL

- **Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy**
- **Autosomique dominante (1/10 000)**
- **Atteinte des petites artères**
- **Infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie**
- **Mutations du gène NOTCH 3 sur le ch19**

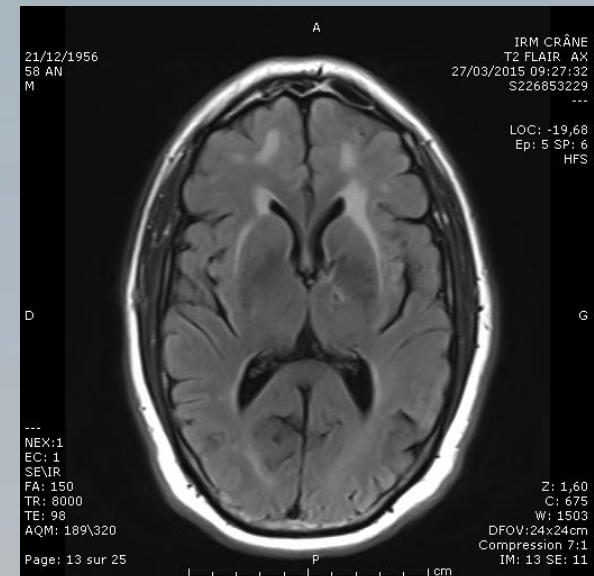
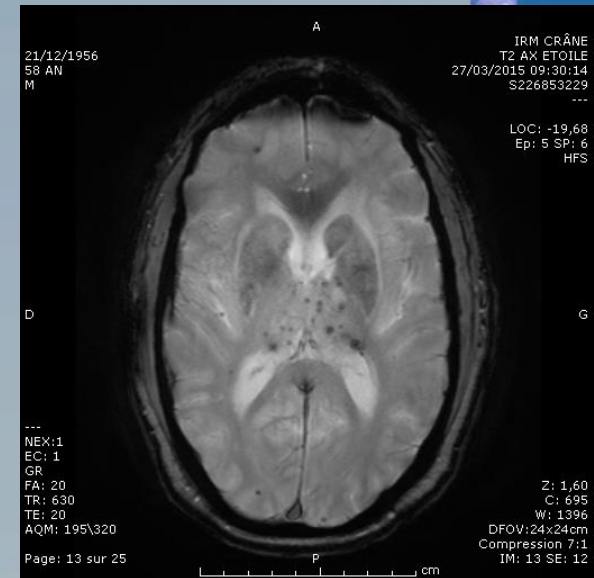
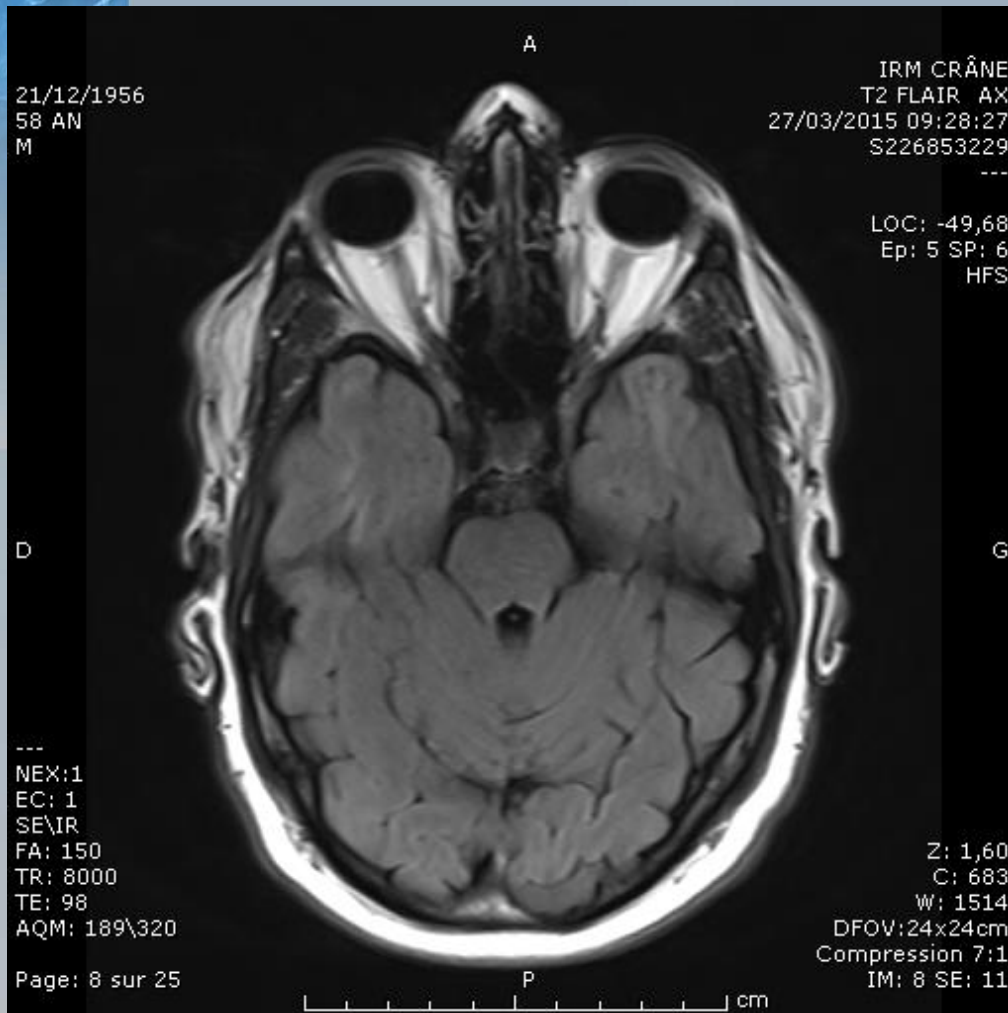


**Figure 1: Natural history of the main clinical manifestations of CADASIL**

The exact age at earliest onset or of first MRI abnormalities is uncertain (dotted line). The frequency of T2 white-matter abnormalities increases progressively and becomes constant by around 35 years in all patients. CADASIL=cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy.



# CADASIL



# CADASIL

- **Dg: moléculaire Notch 3**
- **Biopsie de peau: maintenant uniquement en recherche**
- **Prise en charge:**
  - FdR CV
  - Anti agrégants?
  - Eviter anticoagulants, fibrinolyse et artériographie en raison du risque hémorragique
  - Conseil génétique, prise en charge psychologique et médico-sociale

# Angiopathies cérébro-rétiniennes Col4A1 (2), TREX

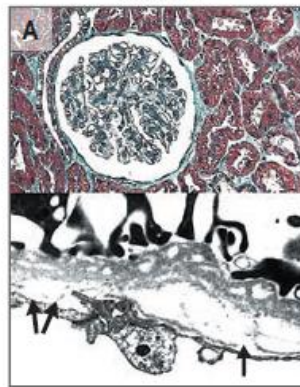
- Spectre clinique large: oculo-cérébro-rénal
- Autosomique dominant mais néomutations
- Hémiplégie infantile avec cavité porencéphalique ou dilatation ventriculaire unilatérale
- Micro ou macro hématomes intracérébraux, parfois ischémie, leucoencéphalopathie
- Anévrysmes basilaires ou du siphon (en général petits, asymptomatiques)



# Angiopathies cérébro-rétiniennes Col4A1 (2)

- Tortuosité artériolaire rétinienne responsable ou non de saignements
- Insuffisance rénale, hématurie, kystes rénaux
- HANAC (Hereditary Angiopathy, Nephropathy, Aneurysms, and muscle Cramps)

Family 1

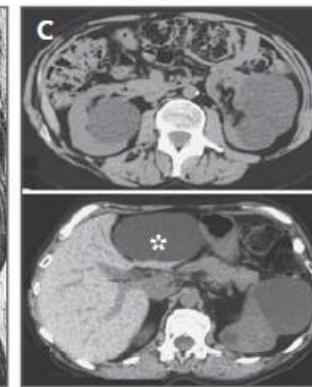


## Kidney Findings

Family 2



Family 3



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

## ORIGINAL ARTICLE

## COL4A1 Mutations and Hereditary Angiopathy, Nephropathy, Aneurysms, and Muscle Cramps

Emmanuelle Plaisier, M.D., Olivier Gribouval, M.Sc., Sonia Alamowitch, M.D., Béatrice Mougenot, M.D., Catherine Prost, M.D., Marie Christine Verpont, M.Sc., Béatrice Marro, M.D., Thomas Desmettre, M.D., Salomon Yves Cohen, M.D., Etienne Rouillet, M.D.,\* Michel Dracon, M.D., Michel Fardeau, M.D., Tom Van Agtmael, Ph.D., Donscho Kerjaschki, M.D., Corinne Antignac, M.D., and Pierre Ronco, M.D.

## ABSTRACT

## BACKGROUND

COL4A3, COL4A4, and COL4A5 are the only collagen genes that have been implicated in inherited nephropathies in humans. However, the causative genes for a number of hereditary multicystic kidney diseases, myopathies with cramps, and heritable intracranial aneurysms remain unknown.

## METHODS

We characterized the renal and extrarenal phenotypes of subjects from three families who had an autosomal dominant hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms, and muscle cramps (HANAC), which we propose is a syndrome. Linkage studies involving microsatellite markers flanking the COL4A1–COL4A2 locus were performed, followed by sequence analysis of COL4A1 complementary DNA extracted from skin-fibroblast specimens from the subjects.

## RESULTS

We identified three closely located glycine mutations in exons 24 and 25 of the gene COL4A1, which encodes procollagen type IV  $\alpha 1$ . The clinical renal manifestations of the HANAC syndrome in these families include hematuria and bilateral, large cysts. Histologic analysis revealed complex basement-membrane defects in kidney and skin. The systemic angiopathy of the HANAC syndrome appears to affect both small vessels and large arteries.

## CONCLUSIONS

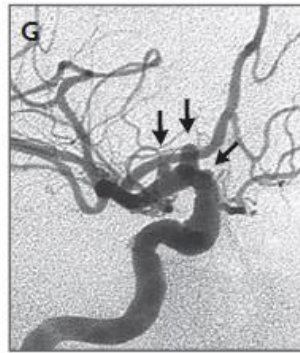
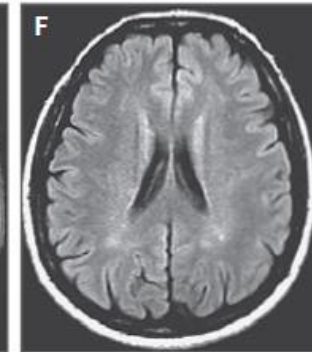
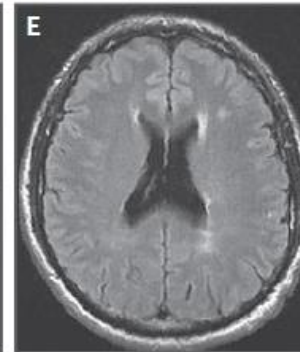
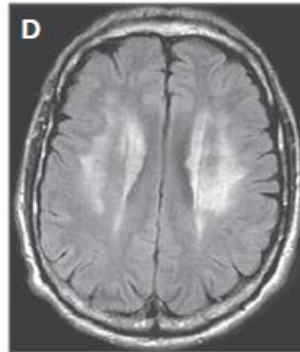
COL4A1 may be a candidate gene in unexplained familial syndromes with autosomal dominant hematuria, cystic kidney disease, intracranial aneurysms, and muscle cramps.

From INSERM Unité 702 (E.P., B. Mougenot, M.C.V., P.R.); Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, Unités Mixtes de Recherche Scientifique 702 (E.P., M.C.V., P.R.) and 582 (M.F.); Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital Tenon (E.P., S.A., B. Marro, E.R., P.R.), Hôpital Avicenne (C.P.), Hôpital Pitié–Salpêtrière (M.F.), and Hôpital Necker (C.A.); INSERM Unité 574 (O.G., C.A.); Center of Ophthalmology, Paris 15 (S.V.C.); INSERM Unité 582 (M.F.); and Université Paris Descartes, Faculté de Médecine René Descartes, Unité Mixte de Recherche Scientifique 574 (C.A.) — all in Paris; Université Lille 2 (T.D.) and Centre Hospitalier Régional Universitaire Lille (M.D.) — both in Lille, France; University of Edinburgh, Queens Medical Research Institute, Edinburgh (T.V.A.); and Medical University of Vienna, Clinical Institute of Pathology, Vienna (D.K.). Address reprint requests to Dr. Plaisier at the Department of Nephrology and INSERM Unité 702, Hôpital Tenon, 4 Rue de la Chine, 75020 Paris, France, or at emmanuelle.plaisier@tnn.aphp.fr.

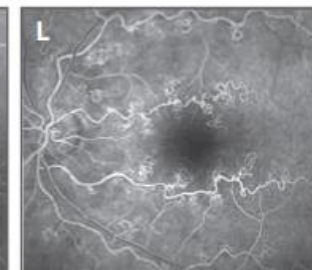
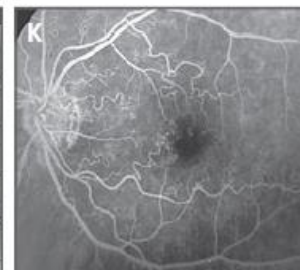
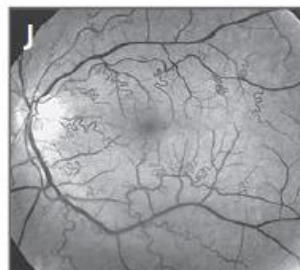
\*Dr. Rouillet is deceased.

N Engl J Med 2007;357:2687-95.  
Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society.

## Microvascular Brain Disease



## Intracranial Aneurysms



## Retinal Arteriolar Tortuosity

# Angiopathie amyloïde cérébrale héréditaire

- Maladies vasculaires dues à l'accumulation d'une substance amyloïde dans la paroi des petits vaisseaux des méninges et du cortex cérébral
- Micro ou macro saignement, leuco-encéphalopathie, micro infarctus
- Quasi toujours sporadiques
- Exceptionnellement héréditaires (on ne parle pas de fréquence, on compte les familles...)
- A évoquer si début jeune < 60ans, cas familiaux (AD), atypies...



# AAC héréditaires

- **les AAC héréditaires A $\beta$**  (forme Hollandaise, Flamande et Iowa) :
  - nature du peptide amyloïde = peptide A $\beta$
  - mutations du gène de l'APP (protéine précurseur du peptide A $\beta$ ) sur le chromosome 21
- **les AAC héréditaires à cystatine C** (forme Islandaise) :
  - nature du peptide amyloïde = cystatine C
  - mutation du gène de la cystatine C, chromosome 20
- **l'amyloïdose oculoleptoméningée familiale** :
  - nature du peptide amyloïde = transthyrétine
  - mutation du gène de la transthyrétine, chromosome 18
- **l'amyloïdose à Gelsoline** (forme Finlandaise) :
  - nature du peptide amyloïde = gelsoline
  - mutation au niveau du gène de la gelsoline, chromosome 9
- **les AAC héréditaires de type Britannique** :
  - nature du peptide amyloïde = protéine Bri
  - mutation sur le gène BRI, chromosome 13

# Anévrismes familiaux

- Environ 10% des anévrismes sont familiaux.
- Lorsque 2 personnes d'une même famille ont un anévrisme, les apparentés du 1<sup>er</sup> dg ont 10% de risque, contre 1 à 2 % en population générale
- Rares cas dans un contexte de maladie héréditaire mais surtout polygénique



# Anévrysmes familiaux avec maladies héréditaires

- Col4A1 et 2
- Polykystose rénale AD (1/2000) PKD1, 2
- Ehlers Danlos vasculaire
- Dysplasies fibromusculaires, NF1, PXE, Marfan?

# Ehlers Danlos vasculaire

## Pathologie héréditaire du tissu conjonctif

**Morphotype facial :** Visage fin, Pommettes saillantes, Yeux enfoncés et globuleux , Nez étroit et pincé , Lèvres horizontales et peu ourlées ,Alopécie fréquente

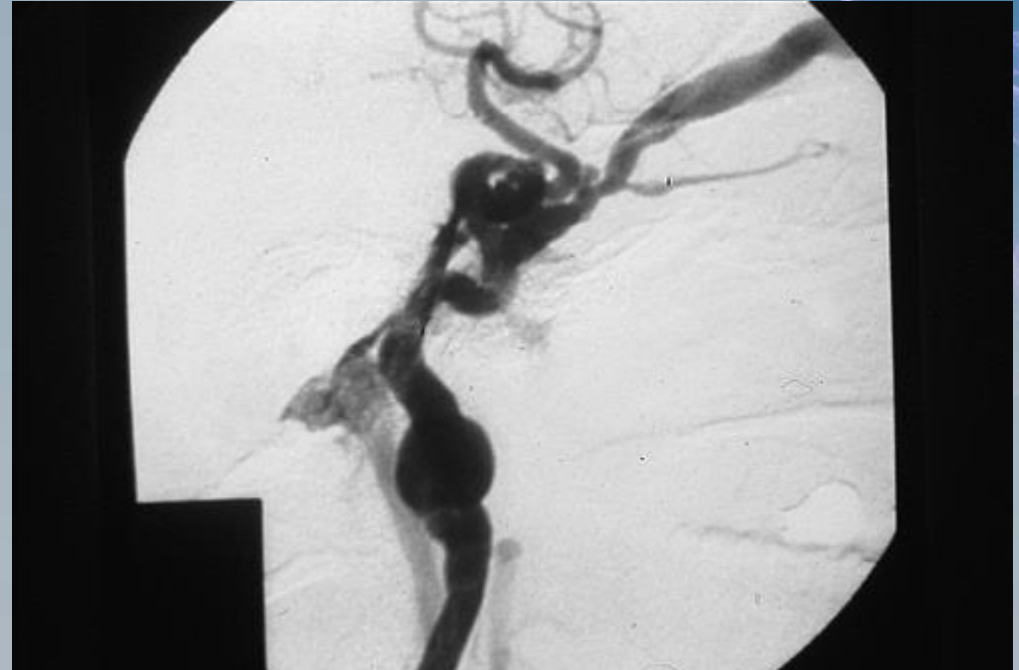
**Signes cutanés:** Peau pâle, douce, fine, Lacis veineux visible, Hématomes ou plaies faciles, Cicatrisation retardée (atrophique ou chéloïde) , Hyperextensibilité cutanée minime (coudes, thorax, dos des mains), Acrogérie

**Signes articulaires:** Hyperlaxité articulaire discrète, Petites articulations, Arthrose précoce

# Ehlers Danlos vasculaire

- Transmission autosomique dominante: COL3A1
- La prévalence est estimée entre 1/100 000 et 1/250 000.
- Les complications vasculaires peuvent toucher tous les sites anatomiques, avec une prédilection pour les artères de gros et de moyen calibre.
- Les dissections des artères vertébrales et des carotides dans leur portions extra- et intra-crânienne (fistules carotido-caverneuses) sont une complication classique du syndrome.
- Il y a un risque élevé de perforations intestinales récurrentes. La grossesse augmente le risque de rupture utérine ou vasculaire

# Ehlers Danlos vasculaire



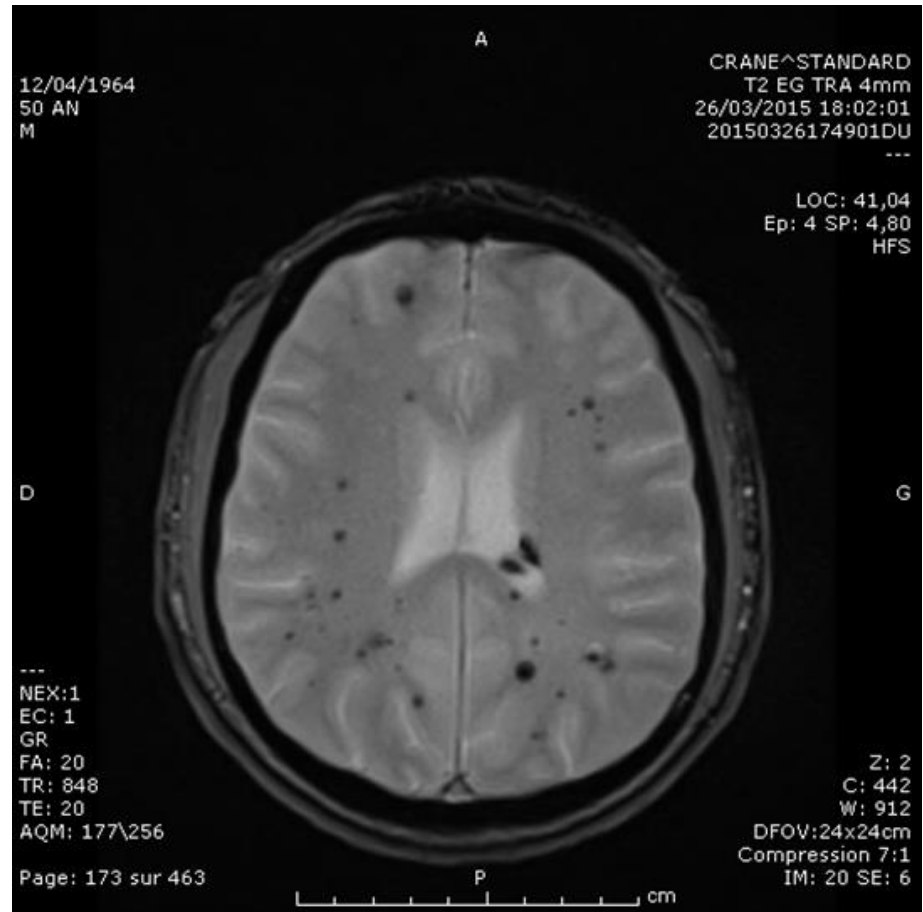
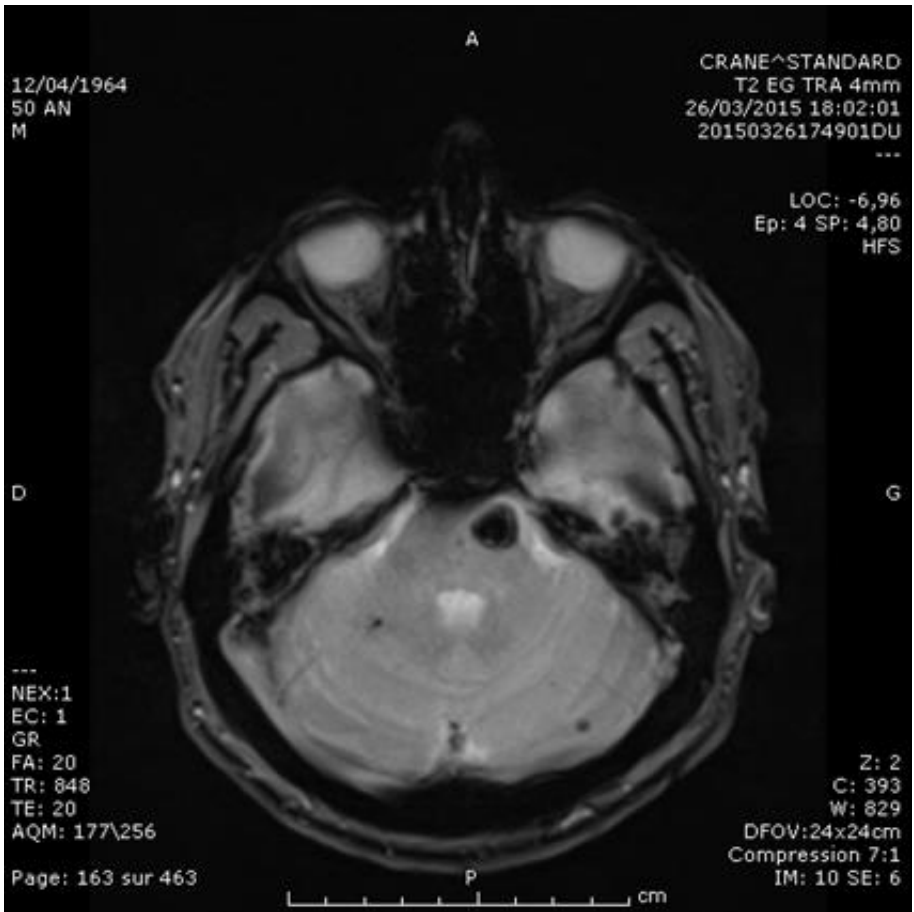
Valérie Callot. Vascular abnormalities in Ehler-Danlos syndrome. Sang Thrombose Vaisseaux. 1995;7(9):587-93



# Cavernomatose familiale

- Cavernomes sporadiques: 0,5% population
- 20% d'origine génétique
- 3 gènes: KRIT1 ou CCM1 , MGC4607 ou CCM2 , PDCD10 ou CCM3
- Autosomique dominant
- Suspectés si cavernomes multiples (57%) ou apparenté atteint (94%)
- Plus graves car risques de saignement et d'épilepsie > sporadiques





# Fabry

- **Maladie lysosomale, progressive avec symptômes neurologiques (neuropathie et AVC), dermatologiques, rénaux, cardiovasculaires, cochléo-vestibulaires et cérébro-vasculaires**
- **Récessive liée à l' X**
- **Liée à un déficit enzymatique en alpha-galactosidase A, responsable d'une accumulation de glycosphingolipides**



# Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study

Arndt Rolfs, Tobias Böttcher, Marlies Zschiesche, Peter Morris, Bryan Winchester, Peter Bauer, Uwe Walter, Eilhard Mix, Mathias Löhr, Klaus Harzer, Ulf Strauss, Jens Pahnke, Annette Grossmann, Reiner Benecke

## Summary

*Lancet* 2005; 366: 1794–96

Published online

November 9, 2005

DOI:10.1016/S0140-6736(05)

67635-0

See [Comment](#) page 1754

Department of Neurology,  
University of Rostock, Rostock,  
Germany (Prof A Rolfs MD,

T Böttcher MD,  
M Zschiesche PhD, P Bauer MD,  
U Walter MD, E Mix MD PhD,  
U Strauss MD, R Benecke MD);

Institute of Diagnostic and  
Interventional Radiology,  
University of Rostock, Rostock,  
Germany (A Grossmann MD);

Department of Medical  
Genetics, University of  
Tübingen, Tübingen, Germany

(P Bauer); Neurochemical  
Laboratory, University of  
Tübingen, Tübingen, Germany

(K Harzer MD); Institute of Child  
Health and Great Ormond  
Street Hospital for Children

**Background** Strokes are an important cause of morbidity and mortality in young adults. However, in most cases the cause of the stroke remains unclear. Anderson-Fabry disease is an X-linked recessive lysosomal storage disease resulting from deficient  $\alpha$ -galactosidase and causes an endothelial vasculopathy followed by cerebral ischaemia. To determine the importance of Fabry disease in young people with stroke, we measured the frequency of unrecognised Fabry disease in a cohort of acute stroke patients.

**Methods** Between February, 2001, and December, 2004, 721 German adults aged 18 to 55 years suffering from acute cryptogenic stroke were screened for Fabry disease. The plasma  $\alpha$ -galactosidase activity in men was measured followed by sequencing of the entire  $\alpha$ -GAL gene in those with low enzyme activity. By contrast, the entire  $\alpha$ -GAL gene was genetically screened for mutations in women even if enzyme activity was normal.

**Findings** 21 of 432 (4.9%) male stroke patients and seven of 289 (2.4%) women had a biologically significant mutation within the  $\alpha$ -GAL gene. The mean age at onset of symptomatic cerebrovascular disease was 38.4 years (SD 13.0) in the male stroke patients and 40.3 years (13.1) in the female group. The higher frequency of infarctions in the vertebrobasilar area correlated with more pronounced changes in the vertebrobasilar vessels like dolichoectatic pathology (42.9% vs 6.8%).

**Interpretation** We have shown a high frequency of Fabry disease in a cohort of patients with cryptogenic stroke, which corresponds to about 1.2% in young stroke patients. Fabry disease must be considered in all cases of unexplained stroke in young patients, especially in those with the combination of infarction in the vertebrobasilar artery system and proteinuria.

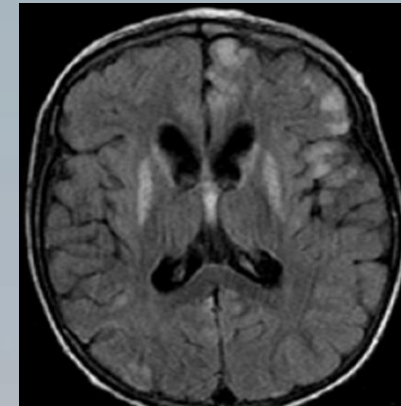
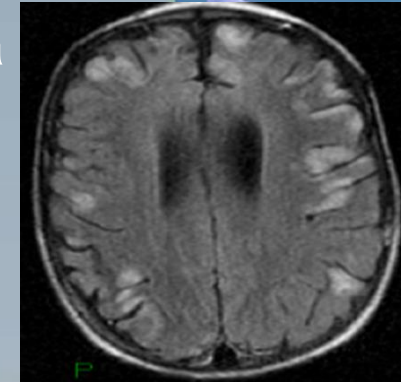
	Stroke, no Fabry disease (n=693)	Stroke with Fabry disease	
		Male (n= 21)	Female (n=7)
<b>Clinical features</b>			
Age at presentation (years)	47.9 (9.6)	38.4 (13.0)	40.3 (13.1)
Age range (years)	18–55	20–55	18–51
Hemiparesis	378/608 (62.1%)	15/21 (71.4%)	4/7 (57.1%)
Ataxia	68/595 (11.4%)*	10/21 (47.6%)*	5/7 (71.4%)
Dysarthria	106/584 (18.2%)*	12/21 (57.1%)*	5/7 (71.4%)*
Nausea or dizziness	99/573 (17.3%)*	11/21 (52.4%)*	3/7 (42.9%)*
Nystagmus	44/548 (8.0%)	13/21 (61.9%)*	2/7 (28.6%)
Multiple cerebrovascular events	45/552 (8.1%)	10/21 (47.6%)*	2/7 (28.6%)
<b>Vascular pathology</b>			
Atheromatous basal vessels	78/519 (15.0%)	5/21 (23.8%)	1/7 (14.3%)
Dolichoectatic vertebrobasilar vessels	33/488 (6.8%)	8/21 (38.1%)*	4/7 (57.1%)*
Hypertension	216/608 (35.5%)	6/21 (28.6%)	2/7 (28.6%)
Obesity (body-mass index >30)	188/589 (31.9%)	3/21 (14.3%)	2/7 (28.6%)
Daily smoking	154/571 (26.9%)	4/21 (19.04%)	1/7 (14.3%)
<b>Brain imaging</b>			
Periventricular white-matter hyperintensities	71/485 (14.6%)	11/21 (52.4%)*	3/7 (42.9%)*
Middle cerebral artery infarction	369/575 (64.1%)	6/21 (28.6%)*	3/7 (42.9%)
Posterior cerebral artery infarction	48/575 (8.3%)	3/21 (14.3%)	1/7 (14.3%)
Vertebrobasilar artery infarction	123/575 (21.4%)	9/21 (42.9%)*	4/7 (57.1%)*
Haemorrhage	29/575 (5.0%)	3/21 (14.3%)	1/7 (14.3%)
Normal	59/575 (10.3%)	3/21 (14.3%)	0/7 (0%)
<b>Non-neuronal clinical and lab features</b>			
Acroparaesthesia	17/612 (2.8%)	7/21 (33.3%)*	4/7 (57.1%)*
Pain episode	11/608 (1.8%)	5/21 (23.8%)*	2/7 (28.6%)*
Hypohidrosis	54/512 (10.5%)	15/21 (71.4%)*	2/7 (28.6%)
Angiokeratoma	12/466 (2.6%)	6/21 (28.6%)*	1/7 (14.3%)
Cardiac abnormalities	111/580 (19.1%)	6/21 (28.6%)	2/7 (28.6%)
Cornea verticillata	0/331 (0%)	5/21 (23.8%)*	2/7 (28.6%)*
Proteinuria	31/527 (5.5%)	9/21 (42.9%)*	5/7 (71.4%)*
Factor-V Leiden mutation (1691G→A)	0/693 (0%)	0/21 (0%)	0/7 (0%)

Data are mean (SD) or number (%). \*p<0.05.

**Table: Cerebrovascular and common clinical features in young adult patients with cryptogenic stroke with and without Fabry disease**

# MELAS

- Myopathie mitochondriale, Encéphalopathie, Acidose Lactique + Tableaux neurologiques aigus ressemblant à des accidents ischémiques cérébraux (pseudo-AVC ou « Stroke-like »)
- Mutations ADNmt (3243+++), transmission maternelle, homo-hétéroplasmie
- IRM +spectro
- Traitement stroke-like: arginine IV 20g/j
- Médicaments CI: Dépakine, Tétracycline, Chloramphenicol, Aminosides, Statines, AZT, d4T, Indinavir
- AR: Ringer lactate, les blocs neuromusculaires non dépolarisant, Succinylcholine, Propofol en perfusion de longue durée







**BRAIN-TEAM**  
Filière Nationale de Santé  
Maladies rares du système nerveux central

Présentation du CERVCO | CERVCO - Microsoft Internet Explorer fourni par +o+ CHU d'ANGERS +o+

http://www.cervco.fr/fr

cen neurologie

Rechercher : melas

**cervco**  
CENTRE DE RÉFÉRENCE  
DES MALADIES VASCULAIRES RARES  
DU CERVEAU ET DE L'ŒIL

ASSISTANCE  
PUBLIQUE HÔPITAUX  
DE PARIS  
LARIBOISIÈRE - FERNAND VIDAL

PRÉSENTATION DE L'ÉQUIPE  
RÉSEAU NATIONAL  
LES MALADIES  
GÉNÉTIQUE  
CONSULTATION - CONTACT  
ACTIVITÉS DE RECHERCHE  
PROTOCOLES DE PRISE EN  
CHARGE

RECHERCHER  
SUR LE SITE DU CERVCO

LES ACTUALITÉS DU  
CERVCO

22/04/2015  
Le CERVCO a été labellisé il y a 10 ans. A l'occasion de cet anniversaire, un colloque scientifique réunissant l'ensemble des équipes cliniques et de recherche associées au CERVCO sera organisé les 24 et 25 Septembre 2015 à la fondation Singer-Polignac.

+ d'info

**MALADIES VASCULAIRES RARES**  
HÔPITAL  
LARIBOISIÈRE

**PRÉSENTATION**  
DU CERVCO

Notre centre réunissant les services de Neurologie, d'Ophtalmologie, de Génétique moléculaire, de Neuroradiologie, de Neurochirurgie, d'Anatomopathologie, ainsi que le Centre d'Urgence Céphalées, a été labellisé **centre de référence pour les maladies vasculaires rares du système nerveux central et de la rétine.**

Ce centre appelé **CERVCO** (Centre de Référence pour les maladies rares des Vaisseaux du Cerveau et de l'Oeil) réunit des services de l'hôpital Lariboisière spécialisés dans la prise en charge des pathologies vasculaires rares de la rétine, du cerveau ou de la moelle épinière suivantes : CADASIL, leucoencéphalopathies vasculaires familiales, angiopathies amyloïdes cérébrales, tortuosités artériolaires rétinienne, vasculopathies cérébro-rétiniennes héréditaires avec ou sans mutation des gènes COL4A1 ou TREX1, cavernomes rétiniens et cérébraux héréditaires, hémangioblastomes rétiniens de la maladie de Von Hippel Lindau, maladie de Moya-Moya, malformations artério-veineuses cérébrales, anévrismes cérébraux familiaux, thromboses veineuses cérébrales, communications artério-veineuses rétiniennes, dissections des artères cervicales et cérébrales héréditaires, IRVAN, migraine hémiplegique familiale, maladie de Coats, masses télangiectasiques

Internet 100%

L'équipe du centre de référence des maladies neurogénétiques - Microsoft Internet Explorer fourni par +0+ CHU d'ANGERS +0+


Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?

Précédente Suivante Arrêter Actualiser Démarrage Rechercher Favoris Historique Courrier Imprimer Edition Messenger

Adresse <http://www.neurologie-genetique-chu-angers.fr/le-centre/l-equipe-du-centre-de-referance-des-maladies-neurogenetiques/>

Liens altavista Annuaire CHU Google Le Réseau Euro-HD networkHD OMIM ORPHANET Pages Jaunes photo PubMed Home vidal Yahoo Neurogénétique

- Service de génétique - Contact

 Centre National de référence des maladies neurogénétiques

www.chu-angers.fr

Rechercher  OK

Accueil - Le centre - Maladies - Associations - Protocoles de soins - Recherche - Formation - Partenaires

Vous êtes ici : CHU Neurogénétique > Le centre > L'équipe du centre de référence des maladies neurogénétiques

Imprimer la page

### Le centre

Accueillir, informer et aider la recherche

L'équipe du centre de référence des maladies neurogénétiques

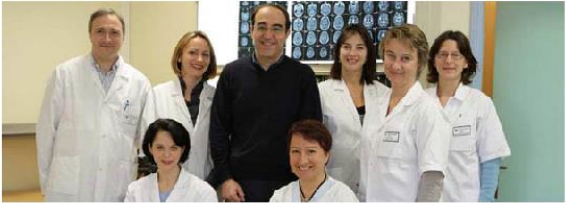
Des locaux dédiés

Mon parcours dans le centre

Associations

L'équipe

## L'équipe du centre de référence des maladies neurogénétiques



L'équipe du centre de référence se compose d'experts médicaux et de professionnels paramédicaux.

- Pr. Dominique Bonneau, généticien (coordonnateur)
- Dr Christophe Verny, neurologue généticien (coordonnateur)
- Dr Clarisse Scherer Gagou, neurologue
- Dr Adriana Prunedan, neurologue
- Dr Magalie Barth, pédiatre spécialisée dans les maladies métaboliques
- Dr Guillaume Nicolas, neurologue, électrophysiologiste
- Dr Luc Bontoux, rééducateur fonctionnel
- Dr Bénédicte Gohier, psychiatre
- Dr Patrizia Amati Bonneau, biologiste moléculaire
- Dr Marie Claire Malinge, biologiste moléculaire
- Dr Agnes Guichet, généticienne
- Pr. Pascal Reynier, biologiste moléculaire
- Pr. Vincent Procaccio, biologiste moléculaire
- Pr. Philippe Alain, neuropsychologue
- Marie Anne Guerid, conseillère en génétique, infirmière
- Audrey Olivier, attachée de recherche clinique
- Caroline Yameogo, assistante sociale
- Emilie Maletaverne, kinésithérapeute
- Aline Rouillier, ergothérapeute
- Elodie Genais, diététicienne
- Nathalie Gautier, secrétaire

<http://www.neurologie-genetique-chu-angers.fr/le-centre/l-equipe-du-centre-de-referance-des-maladies-neurogenetiques/>

Internet