

Collagénopathies *COL4A1* et *COL4A2*

Frédérique Buffon

Hôpital Lariboisière, Service de neurologie et Centre de référence pour les maladies vasculaires du cerveau et de l'œil,
2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France
<frederique.buffon@aphp.fr>

Résumé. Les mutations des gènes *COL4A1* ou *COL4A2* sont responsables de pathologies cérébro-rétiniennes principalement vasculaires de transmission autosomique récessive. Leur expression clinique ainsi que l'âge de début des symptômes sont extrêmement variables d'un sujet à l'autre d'une même famille. Il s'agit, d'une part, d'une micro-angiopathie cérébrale pouvant être à l'origine d'hémorragies cérébrales ou plus rarement d'infarctus souvent associés à une leuco-encéphalopathie et, d'autre part, d'une macro-angiopathie avec des anévrismes des artères intracrâniennes. Chez le fœtus ou l'enfant, les accidents vasculaires cérébraux peuvent être responsables d'hémiplégie infantile, de retard psychomoteur ou d'épilepsie et l'imagerie peut révéler une porencéphalie. Sur le plan ophtalmologique, l'anomalie la plus spécifique mais inconstamment retrouvée est une tortuosité artériolaire rétinienne. D'autres organes tels que le rein ou les muscles peuvent également être touchés. Il n'existe actuellement aucun traitement préventif des complications en dehors de l'éviction de certains facteurs déclenchants comme les traumatismes ou les activités physiques intenses. L'accouchement par césarienne pourrait également prévenir l'hémorragie cérébrale de la période périnatale de l'enfant muté.

Mots clés : hémorragie, leuco-encéphalopathie, porencéphalie, anévrisme intracrânien, césarienne

Abstract**Clinical spectrum of *COL4A1* and *COL4A2* mutations**

Mutations in the *COL4A1* or *COL4A2* genes are responsible for cerebro-retinal diseases, mainly vascular phenotypes of autosomal recessive transmission. Their clinical expression and the age at which symptoms begin varies largely from one subject to another in the same family. Symptoms are 1) a cerebral micro-angiopathy that can cause cerebral hemorrhage or, less frequently, infarctions often associated with leukoencephalopathy, and 2) a macro-angiopathy with aneurysms of the intracranial arteries. In the fetus or child, strokes can cause infantile hemiplegia, psychomotor retardation or epilepsy and imaging can reveal porencephaly. On the ophthalmology side, the most specific – though inconsistently found – anomaly is a retinal arteriolar tortuosity. Other organs such as the kidney or muscles may also be affected. There is currently no preventive treatment for complications other than the removal of certain triggering factors such as trauma or intense physical activity. Cesarean delivery may also prevent cerebral hemorrhage of mutated children in the perinatal period.

Key words: hemorrhage, leukoencephalopathy, porencephaly, intracranial aneurysm, cesarean section

Le collagène de type IV est un composant essentiel des membranes basales de l'organisme. Il en existe différents

types caractérisés par l'association de trois chaînes (parmi $\alpha 1$ à $\alpha 6$) s'organisant en une triple hélice. La cohésion de chaque hétérotrimère ainsi constitué est assurée par des résidus glycines. Les hétérotrimères constitués de deux sous-unités $\alpha 1$ et d'une sous-unité $\alpha 2$ sont prépondérants

Tirés à part :
F. Buffon

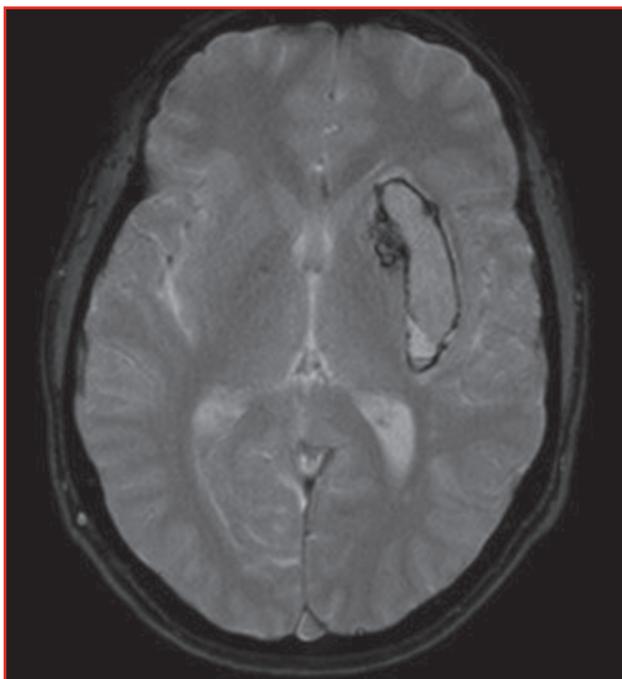


Figure 1. Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, séquence T2*, montrant un hématoïde capsulo-lenticulaire gauche chez un patient de 40 ans présentant une mutation *COL4A1*.

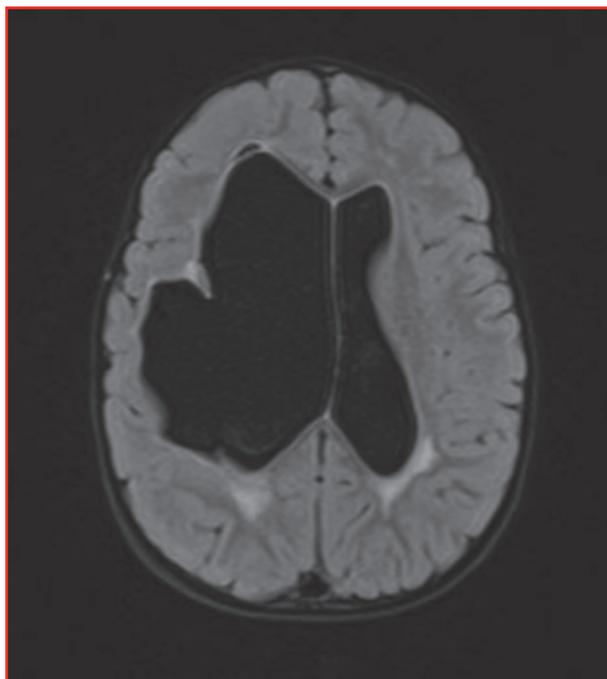


Figure 2. Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, séquence FLAIR : porencéphalie chez un enfant de deux ans présentant une hémiparésie infantile.

et ubiquitaires. Les gènes codant pour les sous-unités $\alpha 1$ (*COL4A1*) et $\alpha 2$ (*COL4A2*) sont situés sur le chromosome 13. Les mutations les plus classiquement retrouvées au sein de ces gènes sont situées au niveau des séquences codant pour des résidus glycines et déstabilisent la triple hélice, fragilisant ainsi les membranes basales notamment au niveau vasculaire. La transmission de ces mutations est autosomique dominante. Affectant la même protéine, les mutations des gènes *COL4A1* et *COL4A2* ont des spectres cliniques très proches. Divers organes peuvent être affectés. Les complications cérébrales, ophtalmologiques et rénales sont les mieux connues. L'âge de début est également très variable : de la vie *in utero* à l'âge adulte.

Les complications neurologiques

La micro-angiopathie cérébrale

L'hémorragie cérébrale est le plus souvent révélatrice de l'affection (*figure 1*). Il s'agit dans la plupart des cas d'hémorragies sus-tentorielles profondes, parfois sous-tentorielles ou sous-arachnoïdiennes. Elles peuvent être d'emblée multiples ou récidivantes et survenir à tout âge y compris *in utero*. Elles peuvent être favorisées par un

traumatisme, le passage de la filière génitale de la mère lors de la naissance, la prise d'antithrombotiques (surtout anticoagulants), des efforts physiques intenses, des poussées hypertensives, des épisodes infectieux, etc. [1-3]. *A minima*, des micro-saignements peuvent être retrouvés sur la séquence T2* à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale.

Plus rarement, des infarctus cérébraux et des accidents ischémiques transitoires sont décrits. Il s'agirait le plus souvent de petits infarctus lacunaires [4].

Chez le fœtus ou le jeune enfant, les lésions hémorragiques et ischémiques existent également, parfois qualifiées de lésions « ischémio-hémorragiques ». Leur siège est le plus souvent périventriculaire pouvant conduire à la formation d'une cavité porencéphalique (*figure 2*) communiquant avec le ventricule. Chez l'enfant, ces lésions peuvent être à l'origine d'un retard psychomoteur, d'une épilepsie parfois pharmaco-résistante, ou d'une hémiparésie infantile. L'apparition de l'hémiparésie infantile pouvant être retardée de plusieurs mois chez le nourrisson, il est souvent difficile de dater l'apparition des lésions à l'imagerie. Des calcifications intracérébrales sont aussi décrites dans ce contexte. Des anomalies de gyration (dysplasies corticales, schizencéphalies) peuvent être observées et pourraient être dues à la survenue de lésions vasculaires au cours du

développement cérébral ou à des anomalies de migration des neurones [5]. Des retards de croissance *in utero* sont aussi décrits chez les enfants mutés. Dans les cas d'emblée sévères avec atteinte encéphalique de mauvais pronostic dépistés lors du suivi échographique systématique de la grossesse, une interruption médicale de grossesse peut être discutée. Il a été montré chez la souris que la césarienne permettait de prévenir les hémorragies périnatales chez le souriceau muté [1]. Par analogie, chez l'homme, il est suggéré de réaliser une césarienne pour l'accouchement des enfants mutés. En revanche, le caractère éventuellement protecteur chez la mère mutée afin de lui éviter des efforts de poussée n'est pas établi.

L'atteinte de la substance blanche (*figure 3*) est très variable pouvant être très étendue, confluyente, symétrique, à la fois sus- et sous-tentorielle, épargnant les fibres en U ou limitée à de rares hypersignaux punctiformes de la substance blanche. Elle peut être très marquée chez des sujets asymptomatiques comme être minime, voire absente, chez des sujets ayant déjà fait une hémorragie cérébrale. L'absence de leuco-encéphalopathie ne doit donc pas faire écarter le diagnostic chez un sujet ayant présenté une hémorragie cérébrale.

La macro-angiopathie cérébrale

Certains patients sont porteurs d'anévrismes intracrâniens parfois multiples, le plus souvent situés au niveau de terminaisons et siphons carotides. Bien que leur histoire naturelle ne soit pas connue, leur prise en charge doit être identique à celle adoptée pour les sujets non mutés. *A minima*, il peut s'agir de dolicho-ectasies artérielles [6].

Une tortuosité des artères cérébrales a été décrite chez certains patients. D'autres artères périphériques extra-cérébrales pourraient également être affectées.

Autres manifestations neurologiques

Des crampes musculaires avec augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) et des migraines avec aura ont été décrites dans certaines familles.

Les signes ophtalmologiques

Les tortuosités artériolaires rétinienes sont très évocatrices des mutations COL4A1 ou COL4A2 (*figure 4*) mais sont inconstantes et peuvent apparaître au cours de la vie. Elles peuvent se compliquer d'hémorragies rétinienes responsables de pertes visuelles ou être asymptomatiques, découvertes uniquement à l'examen du fond

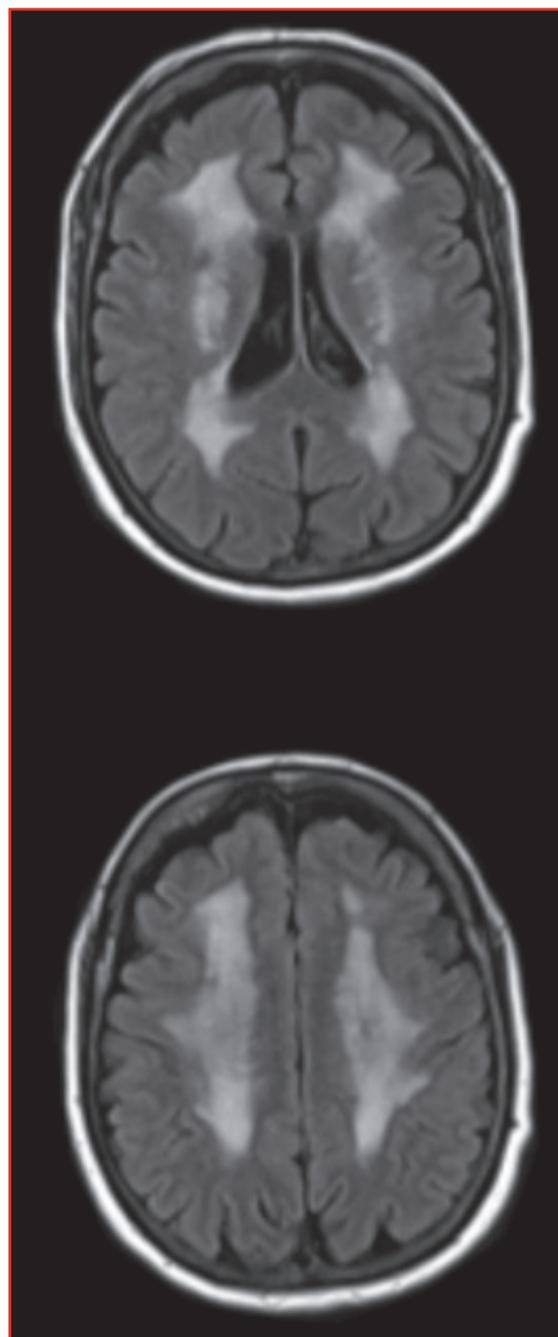


Figure 3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, séquence FLAIR, montrant une leuco-encéphalopathie diffuse chez un patient adulte porteur d'une mutation COL4A1.

d'œil. L'angiographie rétinienne n'est pas indispensable au diagnostic. Les collagénopathies COL4A1/A2 exposent au risque d'hémorragies oculaires, de décollement de la rétine, et de cataractes juvéniles parfois favorisées pas des traumatismes même mineurs. D'autres anomalies malformatives sont rapportées comme les dysgénésies du segment



Figure 4. Rétinographie : tortuosité des artères de deuxième ordre chez un patient porteur d'une mutation *COL4A1*.

antérieur de l'œil [4] (syndrome d'Axenfeld-Rieger), les anomalies du nerf optique, la microphthalmie, etc.

Les anomalies extra-neuro-ophtalmologiques

L'atteinte rénale liée à des mutations *COL4A1* se manifeste de façon variable par une hématurie macroscopique ou microscopique, une insuffisance rénale et des kystes rénaux. Le parenchyme rénal a pu être étudié histologiquement montrant des irrégularités et des épaissements focaux des membranes basales tubulaires et de la capsule de Bowman sans anomalie de structure de la membrane basale glomérulaire. L'atteinte rénale est particulièrement importante dans le phénotype HANAC (*Hereditary Angiopathy, Nephropathy, Aneurysms, and muscle Cramps*), lié à certains types de mutations, pouvant s'associer à des troubles du rythme cardiaque supraventriculaire (fibrillation auriculaire), un syndrome de Raynaud, des kystes hépatiques et un prolapsus de la valve mitral [7]. Même s'il n'est pas nul, le risque hémorragique cérébral pourrait être moindre avec ce phénotype.

Les porteurs asymptomatiques

L'étude systématique des familles a permis de mettre en évidence des sujets mutés asymptomatiques sur le plan clinique voire paraclinique. L'expression phénotypique est très variable d'un sujet à l'autre d'une même famille. Des mutations *de novo* en mosaïque à un stade plus tardif du développement embryonnaire pourraient expliquer chez certains une atteinte clinique moins sévère et le fait que certains organes soient épargnés. Par ailleurs, la pén-

trance incomplète pourrait être expliquée par l'influence de facteurs externes environnementaux (traumatiques) ou de facteurs internes (interaction entre gènes, facteurs de risque cardiovasculaires associés) dans la genèse des complications notamment vasculaires. Ces observations rendent le conseil génétique délicat [8].

Diagnostic et intérêt

Le diagnostic doit être évoqué dans le bilan d'une hémorragie cérébrale du sujet jeune sans cause retrouvée après un bilan complet, compte tenu des conséquences possibles sur la descendance du patient. Un diagnostic anténatal peut être proposé dans certains cas. Un accouchement par césarienne est systématiquement proposé pour la naissance des enfants mutés.

La suspicion diagnostique peut être étayée par la recherche d'antécédents personnels et familiaux d'accidents vasculaires cérébraux, d'anévrismes intracrâniens, d'hémiplégies infantiles, d'hémorragies ou de malformations oculaires, de cataractes juvéniles et de maladies rénales, sans oublier la recherche d'antécédents obstétricaux, de fausses couches notamment tardives, d'interruptions médicales de grossesse, de morts fœtales.

La réalisation d'un fond d'œil est utile car si les anomalies sont inconstantes, la découverte de tortuosités artériolaires rétinienne par un ophtalmologue expérimenté est fortement évocatrice du diagnostic. Le diagnostic de certitude est génétique par la recherche de mutation de ces gènes dans le sang¹. Le dépistage des apparentés asymptomatiques doit répondre à des règles de consultation pluridisciplinaire permettant une concertation entre clinicien, psychologue, et généticien laissant un délai de réflexion puisqu'il s'agit d'affections pour lesquelles aucun traitement n'est disponible. Cependant, la découverte d'anévrismes intracrâniens à l'imagerie cérébrale peut parfois déboucher sur un traitement endovasculaire voire neurochirurgical à visée préventive avant une éventuelle rupture. Dans la plupart des cas, les anévrismes découverts fortuitement ne justifieront pas d'un traitement et une simple surveillance régulière sera envisagée. Il faut donc prendre en compte le retentissement psychologique potentiel, notamment chez les sujets asymptomatiques, de se savoir porteurs d'anévrismes intracrâniens.

Sur le plan préventif, il est recommandé aux sujets mutés d'éviter certaines activités à risque de traumatisme, les activités physiques intenses et la prise d'antithrombotiques. La prise de ces traitements doit être limitée à leurs indi-

¹ Informations disponibles sur www.cervco.fr

cations formelles en réévaluant régulièrement la balance bénéfique/risque. Le risque chirurgical n'est pas connu et dépend probablement du type de chirurgie.

Bilan initial et suivi

En cas d'identification sur les gènes *COL4A1* ou *COL4A2*, un bilan général et systémique est proposé en première intention :

- IRM cérébrale avec des séquences de diffusion, T2-FLAIR, T2*, 3DTOF du polygone de Willis ;
- échographies abdominale et rénale ;
- examens biologiques : dosage de la créatininémie, CPK, recherche de protéinurie et d'hématurie ;
- électrocardiogramme ;
- consultation d'ophtalmologie avec fond d'œil ;
- consultation de neurologie ;
- consultation spécialisée selon les organes atteints (consultation de néphrologie, médecine vasculaire, etc.) ;
- consultation avec un généticien (conseil génétique).

Le rythme de surveillance est à adapter aux manifestations cliniques mais le suivi doit être régulier. Des procédures et recommandations de suivi devraient être mises en place prochainement.

Autre type de mutation affectant le gène *COL4A1* : PADMAL

PADMAL (*Pontine Autosomal Dominant MicroAngiopathy with Leukoencephalopathy*) a été décrit dans des familles présentant des infarctus cérébraux récidivants dès l'âge de 35-45 ans et prédominants au niveau pontique. Ils sont responsables d'un déficit moteur et cognitif d'aggravation progressive ou par à-coups. Récemment, il a été montré que ce syndrome était lié à une mutation au niveau d'une région non codante du gène *COL4A1* correspondant à un site d'accrochage d'une protéine régulant l'expression du gène. Ce type de mutation est responsable d'une surexpression du gène *COL4A1* [9].

Conclusion

Les mutations des gènes *COL4A1* et *COL4A2* sont une cause rare de micro-angiopathie cérébrale et d'hémorragie cérébrale quel que soit l'âge. De pénétrance incomplète, leur expression phénotypique est très variable au sein d'une même famille et leur spectre clinique est très large et encore mal connu, nécessitant un bilan systémique complet. Il faut savoir les évoquer notamment chez les sujets en âge de procréer compte tenu du risque pour l'enfant de développer précocement la maladie. ■

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Gould DB, Phalan FC, van Mil SE, *et al.* Role of *COL4A1* in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2006 ; 354(14) : 1489-96.
2. Vahedi K, Massin P, Guichard JP, *et al.* Hereditary infantile hemiparesis, retinal arteriolar tortuosity, and leukoencephalopathy. *Neurology* 2003 ; 60(1) : 57-63.
3. Vahedi K, Boukobza M, Massin P, Gould DB, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Clinical and brain MRI follow-up study of a family with *COL4A1* mutation. *Neurology* 2007 ; 69(16) : 1564-8.
4. Sibon I, Coupry I, Menegon P, *et al.* *COL4A1* mutation in Axenfeld-Rieger anomaly with leukoencephalopathy and stroke. *Ann Neurol* 2007 ; 62(2) : 177-84.
5. Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, *et al.* Phenotypic spectrum of *COL4A1* mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol* 2013 ; 73(1) : 48-57.
6. Alamowitch S, Plaisier E, Favrole P, *et al.* Cerebrovascular disease related to *COL4A1* mutations in HANAC syndrome. *Neurology* 2009 ; 73(22) : 1873-82.
7. Plaisier E, Gribouval O, Alamowitch S, *et al.* *COL4A1* mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps. *N Engl J Med* 2007 ; 357(26) : 2687-95.
8. Meuwissen ME, Halley DJ, Smit LS, *et al.* The expanding phenotype of *COL4A1* and *COL4A2* mutations: clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature. *Genet Med* 2015 ; 17(11) : 843-53.
9. Verdura E, Herve D, Bergametti F, *et al.* Disruption of a miR-29 binding site leading to *COL4A1* upregulation causes pontine autosomal dominant microangiopathy with leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2016 ; 80(5) : 741-53.