

Maladie de CADASIL révélée par un AVC ischémique du sujet jeune

CADASIL revealed by ischemic stroke in a young adult

A.N. Zitouni, N.S. Touchent, N. Oumnia, S. Taharboucht

Service de Médecine interne. EHS Salim Zemirli.

RÉSUMÉ

Introduction : La maladie de Cadasil est une maladie génétique qui s'attaque aux petits vaisseaux profonds du cerveau. Sa prévalence non connue, mais estimée à 1 sur 24000 personnes. Elle provoque de fortes migraines, des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques à répétition.

Cas clinique : Nous rapportant le cas de notre patiente âgée de 46 ans, sans aucun facteur de risque cardiovasculaire, avec antécédent familial de démence précoce (mère et sœur), et connue porteuse d'une migraine avec aura visuel depuis l'âge de 7 ans, une Angio-IRM réalisée en 2009 retrouvant des lésions démyélinisantes sus-tentorielles diffuses. Le diagnostic de sclérose en plaque a été écarté, et devant l'installation d'un AVC ischémique récent confirmé par un scanner-cérébral, les résultats de l'IRM cérébral et les résultats de la biopsie cutanée le diagnostic a été retenu.

Mots clés : Cadasil, AVC, Héritaire, Démence vasculaire

SUMMARY

Introduction: Cadasil disease is a genetic disease that attacks the small vessels deep in the brain. Its prevalence is not known, but estimated at 1 in 24,000 people. It causes severe migraines and repeated ischemic strokes.

Clinical case: We report the case of our patient aged 46, without any cardiovascular risk factors, with a family history of early dementia (mother and sister), and known to have a migraine with visual aura since the age of 7, a Angio-MRI performed in 2009 revealing diffuse supratentorial demyelinating lesions. The diagnosis of multiple sclerosis was ruled out, and given the onset of an ischemic stroke confirmed by a brain scan, The results of the brain MRI and the skin biopsy confirmed the diagnosis.

Keywords: Cadasil, Stroke, Hereditary, Vascular dementia

INTRODUCTION

La survenue d'un accident neurologique déficitaire aigu et/ou la découverte de lésions Hyper-intenses dans la substance blanche à la RMN cérébrale chez un sujet jeune doit inciter à rechercher un diagnostic précis, parfois parmi de moins fréquents. Parmi ceux-ci, le CADASIL ou Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts Leukoencephalopathy, est une maladie héréditaire des petites artères cérébrales en rapport avec des mutations du gène NOTCH3, un récepteur des cellules musculaires lisses et des péricytes au niveau de la paroi des artérioles et des capillaires. Ces mutations sont à l'origine de l'accumulation de la protéine NOTCH3 puis de l'agrégation de diverses protéines au sein de la paroi vasculaire. Cette artériopathie non amyloïde de transmission autosomale dominante est d'expression purement neurologique survient chez l'adulte d'âge moyen et est responsable de crises de migraine avec aura, d'accidents ischémiques cérébraux, de troubles de l'humeur et de troubles cognitifs. La maladie évolue progressivement et peut être responsable au stade tardif de troubles de la marche et de l'équilibre pouvant conduire à un handicap sévère et à la dépendance. L'IRM montre des lésions diffuses de la substance blanche. Le diagnostic est confirmé par un test génétique ou par une biopsie cutanée.

CAS CLINIQUE

C'est une patiente âgée de 46 ans, sans aucun facteur de risque cardiovasculaire, aux antécédents familiaux de démence précoce chez la maman et la sœur, suivie pour migraine avec aura visuel depuis l'âge de 7 ans, une Angio-IRM réalisée en 2009 retrouvant des lésions démyélinisantes sus-tentorielles diffuses, le diagnostic d'une sclérose en plaque a été éliminé après un bilan exhaustif. En 2023, la patiente a présentée un tableau neurologique

aiguë suggérant un accident vasculaire cérébral dont la nature ischémique a été confirmée par un scanner-cérébral, d'où son hospitalisation pour prise en charge étiologique et thérapeutique.

Cliniquement, patiente présente une hémiparésie droite avec paralysie faciale gauche et dysarthrie, le reste de l'examen clinique est sans particularité. Biologiquement le bilan lipidique est normal, homocystéine complété par un bilan immunologique, bilan complet du SAPL, un bilan de thrombophilie sont revenues sans anomalies. L'examen de la biopsie cutanée en microscopie électronique a mis en évidence des dépôts granulaires osmiophiles (GOM) typiques de l'affection au niveau de la lame basale des petits vaisseaux. Radiologiquement, un écho-cœur, un holter-ECG, et une échographie des troncs supra-aortiques étaient sans particularités anomalies.

L'angio-IRM cérébrale objective un aspect évocateur d'une microangiopathie spécifique type CADASIL (voir figures). La recherche de la mutation du gène NOTCH3 non effectuée vu la non disponibilité en Algérie.

Le diagnostic de CADASIL a été fortement retenu devant les antécédents familiaux, les manifestations cliniques les résultats de la biopsie cutanée, et les lésions fortement évocatrices à l'Angio-IRM cérébrale.

Evolution et prise en charge et le traitement de notre patiente :

Vue l'absence d'un traitement curatif pour le syndrome de Cadasil, notre patiente a bénéficié de séances de rééducations, une prise en charge psychologique, une prise en charge des migraines et la mise en route d'une antiagrégation antiplaquettaire pour son infarctus cérébral.

DISCUSSION

Notre observation est tout à fait typique du CADASIL. Cette maladie a été individualisée il y a une quinzaine d'années seulement, peu fréquente, elle n'est cependant pas exceptionnelle. C'est une affection génétique rare (1 cas pour 24.000 individus), une personne atteinte a une probabilité sur deux de transmettre la maladie à son enfant. Les symptômes sont variables d'un patient à l'autre, même au sein d'une même famille. Ils se manifestent par des crises de

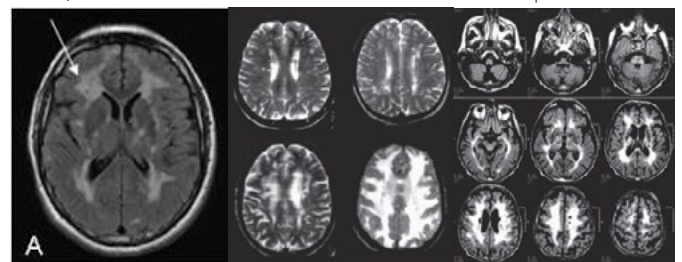


Figure 1 : ANGIO-IRM : la démyélinisation de la substance blanche

migraines avec aura (troubles de la vision) pour 30 à 40 % des patients (entre 20 et 40 ans), suivis d'infarctus cérébraux, de troubles de l'humeur (dépression) et cognitifs, pouvant se terminer par une démence vers 50 à 60 ans.

Les migraines sont présentes dans 20 à 40 % des cas. Elles apparaissent vers l'âge de 25-30 ans, ce qui est un peu plus tardif que dans la population générale. Crises de migraine avec aura débutant le plus souvent entre 20 et 40 ans. Elles ont la particularité de comporter une aura neurologique dans un peu moins de la moitié des cas.

Il existe des familles sans et des familles avec migraines si bien que l'acronyme "CADASILM", c'est à dire "Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts, Leukoencephalopathy and Migraine" a été proposé pour désigner le sous-groupe de CADASIL associé à une haute fréquence de migraines. Les anomalies observées à la RMN cérébrale (figure) sont tout à fait

superposables chez les patients CADASIL avec ou sans migraine. Chez notre patiente nous retrouvons la notion de terrain familiale avec la notion de migraine avec aura à l'âge jeune ce qui concorde avec les données de la littérature.

La recherche d'une hyper-homocystéinémie serait associée à un risque accru de migraine et même dans le cadre du bilan étiologique des accidents vasculaires cérébraux ischémiques s'est avérée négative chez notre patiente.

Les accidents vasculaires cérébraux constituent la manifestation la plus fréquente de la maladie puisqu'ils surviennent chez 85% des patients symptomatiques. Ils apparaissent entre 40 et 60 ans. Les lésions sont sous-corticales. Elles affectent la substance blanche profonde et les noyaux gris centraux et ne correspondent pas aux grands territoires vasculaires classiques. Les accidents vasculaires se manifestent cliniquement, pour la plupart, par des syndromes lacunaires typiques hémiparésie motrice pure proportionnelle, hémianesthésie pure, ou syndrome de la main malhabile avec dysarthrie. Ils surviennent indépendamment de tout facteur de risque cardiovasculaire conventionnel (tabagisme, hypercholestérolémie, HTA). Cette pathologie neurologique était présente chez notre patiente âgée de 46 ans et sans facteurs de risques cardiovasculaires, voir même c'était le motif d'hospitalisation dans notre service. Les données de la littérature suggèrent que les premières manifestations cliniques, observées chez environ la moitié des patients, sont les manifestations ischémiques sont présentes chez 70 à 80 % des patients et surviennent habituellement aux alentours de 50 ans.

On note également des troubles cognitifs, d'importance variable : présents très tôt dans l'évolution de l'affection, ils ne deviennent sévères qu'entre 50 et 60 ans, et surtout après 60 ans. Une apathie est fréquemment observée. La démence est quasi constante à la phase terminale de la maladie.

La résonance magnétique nucléaire cérébrale a joué un rôle déterminant dans l'identification de cette affection, c'est le gold standard pour le diagnostic puisque l'analyse de liaison génétique a été effectuée sur base des données de la neuro-imagerie.

L'imagerie par résonance magnétique est toujours anormale chez un patient symptomatique et en présymptomatique puisque des anomalies peuvent également être détectées durant la phase a symptomatique de la maladie, parfois dès l'adolescence. L'IRM cérébrale des patients symptomatiques est toujours anormale, ainsi que celle d'environ 40% des sujets asymptomatiques porteurs du gène muté. Les anomalies apparaissent entre l'âge de 20 et 30 ans. Une IRM normale après 35 ans permettrait d'exclure le diagnostic de manière quasi certaine.

Les lésions typiques comprennent les hypersignaux de la substance blanche, les petits infarctus profonds au sein de la substance blanche et des noyaux gris, les espaces de Virchow-Robin dilatés et les microsaignements.

L'IRM cérébrale des sujets atteints révèle, en pondération T2 ou en densité protonique, des hypersignaux punctiformes et des plages hyperintenses, pouvant devenir confluentes, dans la substance blanche des hémisphères. Elles traduisent une démyélinisation. Les lésions hypointenses en T1, correspondant à des infarctus lacunaires, sont beaucoup moins fréquentes. Chez les patients de moins de 40 ans, souvent asymptomatiques, l'IRM montre déjà des lésions de la substance blanche. Ces lésions sont plutôt punctiformes ou nodulaires et prédominent nettement dans la substance blanche des régions périvericulaires. La capsule externe et la substance blanche de la partie antérieure des lobes temporaux sont les zones les plus fréquemment atteintes. L'atteinte des lobes temporaux serait plus spécifique et constituerait un bon marqueur de l'affection. Les lésions corticales ou cérébelleuses sont exceptionnelles et il n'y a pas de lésion médullaire qui ait été rapportée.

Le diagnostic de certitude de Cadasil repose sur le test moléculaire qui met en évidence une mutation caractéristique au sein du gène Notch3. Notre patiente n'a pas bénéficié de ce dernier en raison de la non disponibilité en Algérie l'examen de la biopsie de peau en microscopie électronique peut révéler des dépôts granulaires osmiphiles (GOM) typiques de l'affection au niveau de la lame basale des petits vaisseaux ces résultats concorde avec le résultat de notre patiente.

La biopsie de peau a dès lors été proposée comme méthode diagnostique mais des faux négatifs ont été rapportés.

Une étude systématique a révélé une sensibilité de 45% et une spécificité de 100%. L'étude immuno-histochimique de ces biopsies avec des anticorps monoclonaux Notch3 permet d'atteindre une sensibilité de 96% avec une spécificité de 100%.

L'examen ophtalmologique peut apporter des informations complémentaires.

Les artérioles

cérébrales et rétinienues partagent une même origine embryologique, ainsi qu'une anatomie et une physiologie très similaires.

Des troubles de l'humeur sont décrits chez 20 % des patients. Ils se manifestent parfois par une dépression grave à caractère mélancolique pouvant conduire au suicide.

Des crises comitiales, une surdité de perception, une hémorragie cérébrale, des neuropathies optiques ischémiques et des encéphalopathies réversibles ont aussi été décrits.

Sur le plan thérapeutique, il n'existe pas à ce jour de traitement préventif. Néanmoins, un diagnostic prénatal peut-être effectué. Il n'existe aucun traitement de la maladie dont l'efficacité ait été démontrée. La prise en charge globale sur le plan psychologique, au niveau familial, la réduction des facteurs de risque vasculaire, les traitements symptomatiques et la rééducation apparaissent essentiels au cours du suivi de la maladie.

Le traitement repose sur la prise en charge des migraines et par une thérapie antiplaquettaire en cas d'infarctus cérébral. La prise en charge globale sur le plan psychologique, au niveau familial, la réduction des facteurs de risque vasculaire, les traitements symptomatiques et la rééducation apparaissent essentiels au cours du suivi de la maladie.

Des techniques de rééducation seront mise en place en cas de handicap moteur ou cognitif. Les anticoagulants sont contre-indiqués compte tenu des microsaignements spontanés observés en IRM.

Le pronostic est sévère puisque la majorité des patients sont, au terme de leur évolution, grabataires avec cliniquement une tétraparésie spastique, un syndrome pseudobulbaire et un syndrome démentiel. Certains génotypes seraient également associés à un pronostic fonctionnel (mutation C174Y) et vital (mutation C174Y et C117F) plus péjoratif.

CONCLUSION

Le CADASIL reste souvent sous-diagnostiqué, d'où l'intérêt de savoir l'évoquer devant une histoire familiale de migraine avec aura/AVC/démence, associé à une anomalie de la substance blanche prédominant au région temporal. Actuellement, il n'existe pas de traitement spécifique ni préventif de la maladie, un traitement symptomatique est de mise avec soutien psychologique

RÉFÉRENCES

1. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet* 1993 ; 3 : 256-9.
2. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch 3 mutations in Cadasil, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996 ; 383 : 707-10.
3. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. Cadasil. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 : 643-53.
4. Rutten JW, Hack RJ, Duering M, Gravestijn G, Dauwerse JG, Overzier M, van den Akker EB, Slagboom E, Holstege H, Nho K, Saykin A, Dichgans M, Malik R, Lesnik Oberstein SAJ. Broad phenotype of cysteine-altering NOTCH3 variants in UK Biobank: CADASIL to nonpenetrance. *Neurology*. 2020 Sep 29;95(13):e1835-e1843.
5. Valenti R, Pescini F, Antonini S, et al. Major depression and bipolar disorders in Cadasil : a study using the DSM-IV semistructured interview. *Acta Neurol Scand* 2011 ; 124 : 300-95.
6. Kumar SK, Mah R. Cadasil presenting as bipolar disorder. *Psychosomatics* 1997 ; 38 : 397-400.
7. Reyes S, Viswanathan A, Godin O, et al. Apathy : a major symptom in Cadasil. *Neurology* 2009 ; 72 : 905-10.
8. Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, et al. The natural history of Cadasil : a pooled analysis of previously published cases. *Stroke* 1999 ; 30 : 1250-3.
9. Buffon F, Porcher R, Hernandez K, et al. Cognitive profile in Cadasil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 ; 77 : 175-80.
10. Dichgans M, Markus H, Salloway S, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment : a randomized double-blind trial in Cadasil. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 310-8.
11. Chabriat H, Hervé D, Duering M, et al. Predictors of clinical worsening in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Prospective cohort study. *Stroke* 2016 ; 47 : 4-11.
12. Reyes S, Kurtz A, Herve D, et al. Presymptomatic genetic testing in CADASIL. *J Neurol* 2012 ; 259 : 2131-6.
13. Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, et al.— Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology*, 2001, 57, 1066-1070.
14. Mykkanen K, Savontaus ML, Juvonen V, et al.— Detection of the founder effect in Finnish CADASIL families. *Eur J Hum Genet*, 2004, 12, 813-819.
15. Oberstein SA, Ferrari MD, Bakker E, et al.— Diagnostic Notch3 sequence analysis in CADASIL: three new mutations in Dutch patients. *Dutch CADASIL Research Group. Neurology*; 1999, 52, 1913-1915.
16. Opherk C, Peters N, Herzog J, et al.— Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain*, 2004, 127, 2533-2539.
17. Ophoff RA, DeYoung J, Service SK, et al.— Hereditary vascular retinopathy, cerebrotretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1-p21.3. *Am J Hum Genet*, 2001, 69, 447-453.
18. O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, et al.— MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology*, 2001, 56, 628- 634.