

LE CADASIL : une artériopathie cérébrale sévère non exceptionnelle

E. BRULS (1), G. MOONEN (2), B. SADZOT (3)

RÉSUMÉ : Le CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy) est une affection récemment identifiée responsable de migraines avec aura, d'accidents vasculaires ischémiques cérébraux précoces et récurrents, et de démence. Sa transmission est autosomale dominante. Il s'agit d'une vasculopathie disséminée mais dont l'expression clinique intéresse uniquement le SNC. La RMN cérébrale est toujours anormale chez les patients symptomatiques, et parfois chez les porteurs asymptomatiques. Elle montre des foyers plus ou moins confluents d'hypersignaux sur les images en T2 et en flair. La maladie est associée à une variété de mutations du gène Notch3 sur le chromosome 19. Il n'y a pas de traitement spécifique et le pronostic est médiocre. Nous avons suivi 3 patients issus de 2 familles avec un diagnostic de CADASIL confirmé par biologie moléculaire. Nous présentons leurs caractéristiques cliniques. Nous discutons les données actuelles concernant cette artériopathie rare, mais non exceptionnelle.

MOTS-CLÉS : CADASIL - Migraine - AVC - Notch3, Leucoencephalopathie

CEREBRAL AUTOSOMAL DOMINANT ARTERIOLOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTS AND LEUCOENCEPHALOPATHY

SUMMARY : Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy (CADASIL) is a recently but increasingly recognized cause of migraine with aura, early and recurrent strokes, and dementia, with an autosomal pattern of transmission. The disease is a widespread vasculopathy, but it is clinically expressed in the CNS only.

Cerebral MRI is always abnormal in symptomatic patients, and sometimes in asymptomatic but affected individuals. It shows more or less confluent hypersignals on T2-weighted and flair images. A spectrum of mutations in the Notch3 gene on chromosome 19 are responsible for the disease. There is no specific treatment and the prognosis is poor.

We followed three patients from 2 families with genetically confirmed CADASIL and we present their clinical characteristics. We discuss current data on this rare, but non exceptional arteriopathy.

KEYWORDS : CADASIL - Migraine - Stroke - Notch3 - Leucoencephalopathy

INTRODUCTION

La survenue d'un accident neurologique déficitaire aigu et/ou la découverte de lésions hyperintenses 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 Leucoencephalopathy, de description relativement récente, doit rester à l'esprit, car il ne s'agit manifestement pas d'une affection exceptionnelle.

Cette artériopathie non amyloïde de transmission autosomale dominante est d'expression purement neurologique. Nous rapportons ici 3 observations personnelles tout à fait typiques, provenant de 2 familles distinctes, qui nous ont donné l'occasion de revoir la littérature.

Même si nous disposons de marqueurs, notamment génétiques de la maladie, le diagnostic de cette affection n'est pas toujours évident à établir, et sa fréquence est dès lors probablement sous-estimée.

OBSERVATIONS CLINIQUES PERSONNELLES

OBSERVATION N°1

FJ consulte pour la première fois à 48 ans pour «asthénie physique et intellectuelle, avec diminution des capacités de concentration». L'examen neurologique est normal, de même que l'électroencéphalogramme.

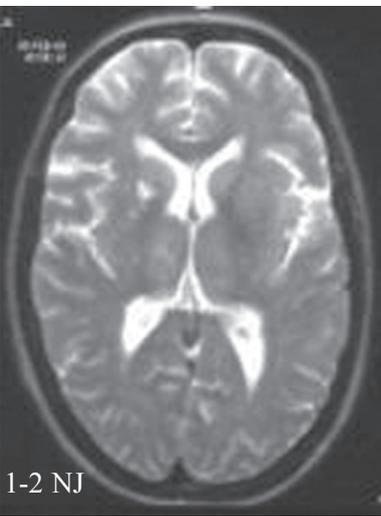
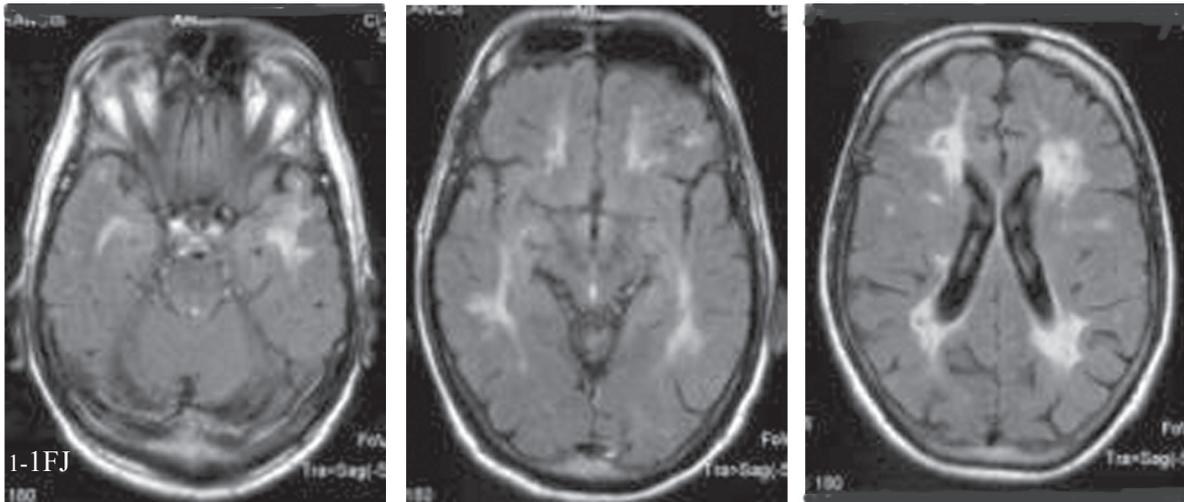
A 49 ans, il est hospitalisé pour diplopie, hémiparésie gauche et troubles d'équilibre transitoires. L'examen neurologique est peu contributif. Ses facteurs de risques cardiovasculaires ne sont pas négligeables avec un tabagisme important et une polyglobulie probablement secondaire. La RMN cérébrale révèle une importante leucoencéphalopathie bilatérale et de multiples lacunes infracentimétriques au niveau de la substance blanche, des noyaux gris de la base et au niveau du pédoncule cérébelleux gauche (Fig. 1-1). Il est placé sous antiagrégant plaquettaire.

A l'âge de 50 ans, il est réhospitalisé pour un III gauche, un syndrome vestibulaire central, une hémiataxie gauche, un syndrome pyramidal bilatéral, et un syndrome pseudobulbaire.

Il est père de 2 filles âgées de 12 et 17 ans à l'époque des premiers signes neurologiques, et elles sont en bonne santé.

Son père (MJ) est décédé à l'âge de 55 d'une leucémie, mais il avait présenté un accident vasculaire cérébral à l'âge de 43 ans (Figure 2).

(1) Candidate-spécialiste, (2) Professeur, Chef de Service, (3) Professeur de Clinique, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, Liège.



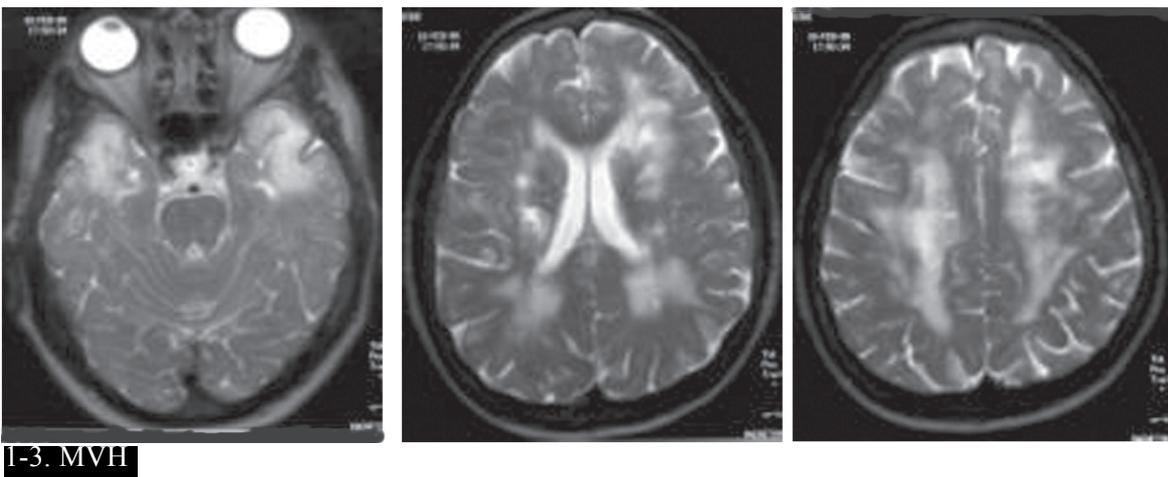
Figures : Résonances magnétiques nucléaires cérébrales obtenues chez 3 patients

Fig. 1-1. FJ : Séquences Flair

Fig. 1-2. NJ : Séquences T2

Fig. 1-3. MVH : Séquences T2.

Les RMN obtenues chez FJ et MVH révèlent des plages hyperintenses fort étendues dans la substance blanche des 2 hémisphères; notons en particulier l'entrepente tout à fait typique de la substance blanche des pôles temporaux. La RMN de NJ, une patiente nettement plus jeune, montre déjà une lésion hyperintense punctiforme capsulo-lenticulaire droite.



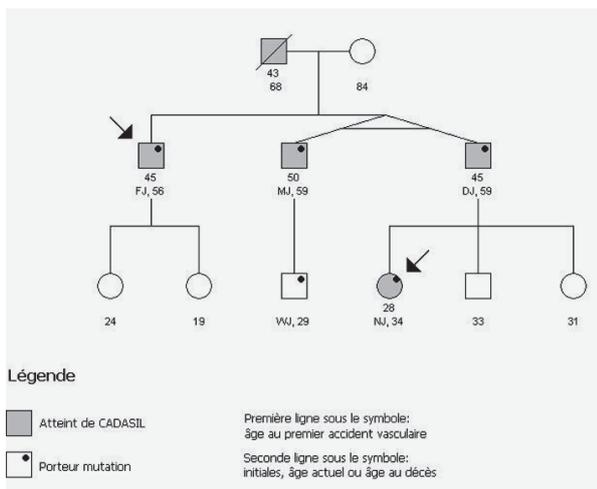


Figure 2 : Arbre généalogique de la famille J (Réalisation Dr. Janin, Service de Génétique, CHU Sart Tilman, Liège)

FJ a 2 frères jumeaux 3 ans plus âgés. L'un (MJ) souffrirait d'asthénie et de «problèmes neurologiques», mais il ne souhaite pas consulter. Il a un fils de 28 ans (WJ) chez qui le diagnostic génétique a été posé, mais nous ne le connaissons pas. L'autre frère jumeau (DJ) a présenté au moins 4 accidents ischémiques transitoires dès l'âge de 30 ans. Il se plaint d'une dégradation des capacités mnésiques. La RMN cérébrale a montré de multiples lésions hyperintenses de la substance blanche. La fille de ce frère, NJ, âgée de 28 ans, est également atteinte (voir ci-dessous). Le diagnostic de l'affection a été posé chez elle de manière indépendante.

OBSERVATION N°2

NJ fut hospitalisée pour des céphalées d'allure migraineuse survenues dans le post-partum. Dix jours auparavant, elle a accouché sans complication d'une petite fille. Une heure après cet accouchement, elle présente pendant 6 heures un état confusionnel avec altération de la vigilance et difficultés d'élocution. Lors de la récupération, apparaissent rapidement des céphalées pulsatiles hémicrâniennes droites avec nausées qui persistent pendant plusieurs jours de manière fluctuante. Au jour 7, elle présente une exacerbation de sa céphalée qui se complique alors d'une hémiparésie gauche face comprise, avec signe de Babinski. Cette symptomatologie déficitaire disparaît spontanément et complètement endéans 24 heures. L'IRM encéphalique (Fig. 1-2) démontre deux lésions à caractère ischémique, localisées respectivement au niveau du bras antérieur de la capsule interne droite et dans la région paraventriculaire droite postérieure. Les gros vaisseaux intra-crâniens appa-

raissent normaux en angio-MR. L'ensemble du bilan d'investigation à la recherche d'une source emboliques à l'étage cardio-aortique et au niveau des vaisseaux cervicaux est négatif; La biopsie de peau révèle en microscopie électronique la présence de matériel osmiophile au contact des cellules musculaires lisses vasculaires.

L'analyse moléculaire a été réalisée chez FJ, DJ, NJ, et WJ. Elle confirme *in fine* le diagnostic par la mise en évidence d'une mutation au niveau du gène Notch 3 (substitution nucléotidique en position 400 avec transformation du codon TGC en CGC dans l'exon 3, responsable d'une mutation faux sens aboutissant au remplacement d'une cystéine par une arginine en position 108 dans le domaine EGF2 de la protéine Notch3) (Prof E. Tournier-Lasserre, Lariboisière, Paris).

OBSERVATION N°3

MVH a 43 ans, cette patiente non migraineuse est hospitalisée une première fois pour une hémiparésie G dont elle récupère correctement. Le CT scanner montre une lésion lacunaire capsulaire interne droite. Un tabagisme associé à une contraception hormonale sont mis en cause. Elle est placée sous petite doses d'aspirine.

A l'âge de 56 ans, elle consulte pour fatigabilité intellectuelle et difficultés mnésiques. L'examen neurologique décèle un syndrome pyramidal des 4 membres. Avant d'avoir pu être explorée, elle développe une hémiparésie G. La RMN cérébrale révèle la présence d'importantes plages hyperintenses en T2, souvent confluentes, distribuées dans la substance blanche des 2 hémisphères (Fig. 1-3). L'EEG est globalement ralenti. D'autres examens permettent d'exclure une pathologie cardiaque ou macrovasculaire, une affection systémique ou une coagulopathie. Elle n'est que très modérément hypertendue, et elle ne fume plus depuis l'âge de 47 ans. Le bilan neuropsychologique objective un ralentissement de la vitesse du traitement de l'information et des troubles d'initiation verbale. Les fonctions mnésiques sont par contre conservées. Un an plus tard, elle est réadmise pour une accentuation de son hémiparésie G, puis quelques mois plus tard pour de la dysarthrie et des troubles de déglutition correspondant à un syndrome pseudobulbaire. On note une dégradation progressive des fonctions cognitives. A 63 ans, elle est maintenant grabataire.

Son père a présenté un premier AVC à l'âge de 53 ans. Deux oncles paternels auraient également présenté des AVC à répétition autour de la cinquantaine. La patiente a 2 frères qu'elle ne

voit plus. Elle est mère d'une fille de 30 ans en bonne santé.

Le séquençage du gène Notch3 sur l'ADN génomique a mis en évidence une substitution nucléotidique en position 622 (codon CGC transformé en TGC) dans l'exon 4. Cette substitution est responsable d'une mutation faux sens aboutissant au remplacement d'une arginine par une cystéine en position 182 dans le domaine EGF4 (Prof E. Tournier-Lasserre, Lariboisière, Paris).

DISCUSSION

Nos 3 observations personnelles sont tout à fait typiques du CADASIL. Cette maladie a été individualisée il y a une quinzaine d'années seulement et, si elle est certainement peu fréquente, elle n'est cependant pas exceptionnelle puisque plusieurs dizaines d'observations ont maintenant été rapportées en différentes régions du globe.

PRÉSENTATION CLINIQUE

L'histoire naturelle de la maladie et ses manifestations cliniques ont été décrites en détail par Tournier-Lasserre dès 1991. Classiquement, la migraine apparaît vers 30-40 ans, les AVC vers 40-50 ans, la démence vers 60 ans et la mort vers 70 ans (1, 2, 3).

Les accidents vasculaires cérébraux constituent la manifestation la plus fréquente de la maladie puisqu'ils surviennent chez 85% des patients symptomatiques (4). Ils apparaissent entre 40 et 60 ans. L'expression phénotypique de la maladie au sein d'une même famille est très variable et, chez les individus affectés, le premier AVC peut survenir à des âges très différents, séparés parfois par de nombreuses années (2, 4). 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: hémiplégie ou hémiparésie motrice pure proportionnelle, hémianesthésie pure, ou syndrome de la main malhabile avec dysarthrie (5). Ils surviennent indépendamment de tout facteur de risque cardiovasculaire conventionnel (tabagisme, hypercholestérolémie, HTA). Ceux-ci jouent un rôle modeste dans la modulation du phénotype; toutefois, les AVC seraient plus précoces chez les fumeurs (6).

Des troubles cognitifs, voire une véritable démence, constituent, par ordre de fréquence, la 2^{ème} manifestation de la maladie. Ils atteignent

un à deux tiers des patients (4, 5). Ils surviennent souvent plus tardivement, vers l'âge de 60 ans. Comme pour les AVC, le syndrome démentiel est plus ou moins précoce et/ou sévère pour les différents membres d'une même famille. L'évolution se fait de manière progressive ou par à coup; cette démence est de type sous-cortical et est souvent précédée d'AVC à répétition, ce qui la distingue de la maladie d'Alzheimer. Elle remplit en fait les critères de démence vasculaire. Elle se manifeste cliniquement par des troubles de l'attention, de l'apragmatisme, de l'apathie et des troubles de mémoire. Elle est constamment associée à des signes pyramidaux, des troubles de la marche avec incontinence urinaire et un syndrome pseudo-bulbaire (5-7).

Les migraines sont présentes dans 20 à 40 % des cas (4, 5, 8). Elles apparaissent vers l'âge de 25-30 ans, ce qui est un peu plus tardif que dans la population générale. Elles ont la particularité de comporter une aura neurologique dans un peu moins de la moitié des cas (9). Les symptômes visuels, sensitifs et phasiques prédominent mais les formes moins habituelles d'aura sont fréquentes (basilaire; hémiplégique; prolongée; aura sans céphalée; avec confusion) (5-9). 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 (10). Les anomalies observées à la RMN cérébrale (voir plus loin) sont tout à fait superposables chez les patients CADASIL avec ou sans migraine (9). Une hyperhomocystéinémie serait associée à un risque accru de migraine (6).

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 (2, 10).

Des crises comitiales, une surdité de perception, une hémorragie cérébrale, des neuropathies optiques ischémiques et des encéphalopathies réversibles ont aussi été décrits (6, 11, 12).

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 (3), mais cette notion ne fait pas l'unanimité.

L'histoire de NJ (observation 2) rejoint parfaitement les données d'une étude rétrospective réalisée en Finlande chez 25 femmes atteintes de CADASIL (13). Un quart des grossesses survenues chez ces patientes ont été compliquées par l'apparition de symptômes neurologiques (hémiparésie, aphasie, hémiparésies, confusion, crises migraineuses sévères et prolongées) ou une prééclampsie durant la gestation ou le post-partum. Chez la majorité de ces patientes jeunes, les symptômes neurologiques ont constitué la première manifestation de la maladie. Les complications neurologiques ne sont donc pas rares au cours de la gestation, et il faut dès lors recommander une surveillance particulière durant cette période.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'examen anatomopathologique de patients décédés de la maladie révèle trois types de lésions (14) :

- de nombreux petits infarctus sous-corticaux (lacunes) au niveau de la substance blanche et des noyaux gris centraux, respectant le cortex,
- une leucoencéphalopathie diffuse avec une raréfaction étendue de la myéline des régions périventriculaires et des centres semi-ovales; ces lésions se retrouvent également dans la région pontique du tronc cérébral; et, enfin,
- une vasculopathie systémique non-athérosclérotique et non-amyloïde affectant principalement les petites artérioles cérébrales perforantes qui sont sténosées et fibrosées (15). Cette angiopathie est caractérisée par un épaississement concentrique de la paroi des artérioles cérébrales et leptoméningées, avec, au niveau de la média, un dépôt éosinophile, PAS positif, ainsi que par une dégénérescence et une désorganisation des cellules musculaires lisses (16). Elles peuvent disparaître et être remplacées par une fibrose collagène. En microscopie électronique, on observe, en relation étroite avec les fibres musculaires lisses de la paroi artérielle, des dépôts extra-cellulaires de matériel granulaire osmiophile (GOM) qui sont très spécifiques, et pathognomoniques de la maladie (8, 17).

Bien que ne se traduisant sémiologiquement qu'au niveau de l'encéphale, l'angiopathie est ubiquitaire et atteint également, sans conséquence clinique apparente, les artérioles de divers organes, des nerfs périphériques, des muscles et du derme. Ces derniers tissus peuvent être biopsiés à des fins diagnostiques (voir plus bas).

Sur le plan génétique et moléculaire, le CADASIL est une affection qui se transmet de manière autosomale dominante. Le groupe de

Tournier-Lasserre a démontré qu'elle était associée à un locus situé sur le chromosome 19q12 (1993), puis plus tard qu'elle résultait d'une mutation du gène codant pour Notch3 (18). Notch3 est un récepteur protéique transmembranaire qui s'exprime exclusivement au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux de tout l'organisme. Il est impliqué dans la transmission de signaux au milieu intracellulaire durant le développement, jouant dès lors un rôle dans le développement embryonnaire du tissu vasculaire (19). Les mécanismes par lesquels les mutations Notch3 débouchent sur une angiopathie ne sont pas connus.

Plusieurs dizaines de mutations différentes ont été rapportées (20, 21). Ces mutations (faux sens, modifications des sites d'épissage, délétion) surviennent dans le domaine extracellulaire de Notch3 qui comporte des répétitions de domaine EGF (epidermal growth factor) (20). Le gène codant pour Notch3 comporte 33 exons et des mutations ont été décrites dans plusieurs de ceux-ci (20, 22, 23, 24, 25). Environ 60 à 70% des mutations surviennent dans les exons 3 et 4 (20) et *quasi* 90% dans les exons 2 à 6 (23). Les mutations observées chez nos patients sont donc tout à fait typiques. Il est trop fastidieux et coûteux d'examiner tous les exons. Dès lors, seuls les exons 3 et 4 sont explorés en routine; ce qui signifie qu'un tiers des mutations ne sont pas décelées par la biologie moléculaire (faux négatifs), d'où la nécessité de méthodes diagnostiques complémentaires.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le diagnostic de CADASIL n'est donc pas toujours aisé à poser, et sa fréquence est certainement sous-estimée. Il n'y a pas toujours d'histoire familiale – elle n'est pas évidente chez notre patiente MVH. Tout d'abord, des mutations *de novo* ont été décrites (23, 26). Par ailleurs, le caractère héréditaire de la maladie peut ne pas être évident puisque sa pénétrance n'est complète que vers l'âge de 50-60 ans. Enfin le diagnostic est parfois méconnu ou soupçonné en raison de son mode de présentation variable, et du caractère non spécifique des anomalies, notamment à la RMN cérébrale. Souvent, en fonction de l'âge et du mode de présentation de la symptomatologie, une maladie de Binswanger, une maladie d'Alzheimer, une angiopathie amyloïde ou une sclérose en plaques peuvent être discutés. Outre les tests génétiques mentionnés ci-dessus, différentes techniques plus immédiatement disponibles peuvent être utilisées.

La résonance magnétique nucléaire cérébrale a joué un rôle déterminant dans l'identification de cette affection, puisque l'analyse de liaison génétique a été effectuée sur base des données de la neuroimagerie (16). Elle est essentielle au diagnostic. L'IRM cérébrale des patients symptomatiques est toujours anormale, ainsi que celle d'environ 40% des sujets asymptomatiques porteurs du gène muté (27). Les anomalies apparaissent entre l'âge de 20 et 30 ans (28, 29). Une IRM normale après 35 ans permettrait d'exclure le diagnostic de manière *quasi* certaine. Il est ainsi possible de dépister des sujets asymptomatiques, ce qui ne va pas sans poser de problèmes éthiques, à l'instar de ce qui se passe avec la maladie de Huntington, par exemple.

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 (16, 30). Elles traduisent une démyélinisation. Les lésions hypointenses en T1, correspondant à des infarctus lacunaires, sont beaucoup moins fréquentes (27).

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 périventriculaires, mais peuvent aussi être présentes, quoiqu'à un moindre degré, au niveau des noyaux gris centraux. L'importance des lésions augmente avec l'âge et chez les sujets plus âgés, les lésions confluent et prennent un aspect plus diffus au point d'occuper toute la substance blanche (27, 29, 31). Des hypersignaux peuvent également être observés au niveau du tronc cérébral (28, 30).

La capsule externe et la substance blanche de la partie antérieure des lobes temporaux sont les zones les plus fréquemment atteintes (7). L'atteinte des lobes temporaux serait plus spécifique et constituerait un bon marqueur de l'affection (22, 30, 31, 32). Elle permet de faire la distinction entre la leucoencéphalopathie du CADASIL et celle pouvant rentrer dans le cadre d'une maladie hypertensive. Les atteintes du corps calleux (rares dans la maladie de Biswanger) sont relativement fréquentes dans le CADASIL (31, 33). Les lésions corticales ou cérébelleuses sont exceptionnelles (27, 33) et il n'y a pas de lésion médullaire qui ait été rapportée (27), mais cette région n'a, nous semble-t-il, pas fait l'objet de beaucoup d'attention.

La sévérité des lésions cérébrales est corrélée à l'importance de l'atteinte cognitive et est fonc-

tion de l'âge (34). Cependant, on recense des cas de patients de plus de 60 ans, asymptomatiques, en dépit de lésions sévères à l'IRM (5). Il n'y a pas de relation entre les facteurs de risque cardio-vasculaire classiquement associés à un risque accru de microangiopathie, et l'importance de la leucoencéphalopathie à l'IRM (6).

Les séquences T2 en écho de gradient peuvent montrer des dépôts d'hémossidérine séquellaires de microhémorragies chez 31% des porteurs symptomatiques (29, 35).

Chez les patients atteints, l'examen de la biopsie de peau en microscopie électronique peut révéler des dépôts granulaires osmiophiles (GOM) typiques de l'affection au niveau de la lame basale des petits vaisseaux (14). La biopsie de peau a dès lors été proposée comme méthode diagnostique mais des faux négatifs ont été rapportés (36, 37). Une étude systématique a révélé une sensibilité de 45% et une spécificité de 100% (22). L'étude immunohistochimique de ces biopsies avec des anticorps monoclonaux Notch3 permet d'atteindre une sensibilité de 96% avec une spécificité de 100% (38).

L'examen ophtalmologique peut apporter des informations complémentaires. Les artéριοles cérébrales et rétinienne partagent une même origine embryologique, ainsi qu'une anatomie et une physiologie très similaires. On ne sera dès lors pas surpris d'observer des anomalies des vaisseaux rétinien chez les patients atteints d'artériolopathie comme le CADASIL. Haritoglou et coll. (39) ont noté des épaississements de parois artériolaires (30%), des rétrécissements artériolaires (80%) et des boucles artérioveineuses (90%). Quelques 39% des patients symptomatiques étudiés par Curmurciuc (40) présentaient des anomalies rétinienne. Il n'y a cependant pas d'infarctus rétinien, d'occlusion vasculaire, d'exsudation, de microanévrisme, d'hémorragie rétinienne, ni de signe d'hypoperfusion à l'angiographie fluoresceinique (39). Il ne semble pas y avoir de relation entre ces anomalies rétinienne, marqueurs périphériques de la maladie, et sa sévérité (40).

TRAITEMENT

A l'heure actuelle, aucun traitement n'a fait la preuve d'une réelle efficacité. Compte tenu de l'effet favorable surprenant de l'acétazolamide (inhibiteur de l'anhydrase carbonique) (250 mg/j) dans les canalopathies telle que l'ataxie épisodique, ce médicament a été testé avec un succès relatif dans la prévention des migraines des patients souffrant de CADASIL (41). En raison de son bénéfice avéré en matière de préven-

tion secondaire des récives d'AVC induites par l'athérosclérose, l'aspirine à petites doses mérite certainement d'être prescrite, mais son efficacité n'a pas été évaluée spécifiquement dans cette indication particulière (25). Les anticoagulants sont contre-indiqués compte tenu des microsaignements spontanés observés en RMN. Il faut enfin noter que les artériographies sont contre-indiquées en raison de la susceptibilité aux complications vasospastiques de ces patients et de l'inutilité diagnostique de cet examen dans cette pathologie (42).

CONCLUSIONS

Le CADASIL n'est pas une affection rare ou exceptionnelle, ainsi que le suggèrent les nombreuses observations rapportées dans la littérature en quelques années après sa description. Bien qu'affectant l'ensemble du lit vasculaire, cette artériopathie s'exprime cliniquement uniquement au niveau du SNC, par des migraines avec aura (éventuellement atypiques), des AVC précoces, puis une détérioration motrice et cognitive. Les observations que nous rapportons sont tout à fait typiques. La RMN cérébrale joue un rôle majeur dans sa détection. Les difficultés diagnostiques ont été soulignées. On peut penser que d'autres formes d'artériopathie à caractère génétique seront identifiées dans un proche avenir (43, 44, 45).

BIBLIOGRAPHIE

1. Artavanis-Tsakonas S, Matsuno K, Fortini ME.— Notch signaling. *Science*, 1995, **268**, 225-232.
2. Auer DP, Putz B, Gossel C, et al.— Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy : MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology*, 2001, **218**, 443-451.
3. Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, et al.— Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinicopathological study. *Stroke*, 1993, **24**, 122-125.
4. Ceroni M, Poloni TE, Tonietti S, et al.— Migraine with aura and white matter abnormalities: Notch3 mutation. *Neurology*, 2000, **54**, 1869-1871.
5. Chabriat H, Joutel A, Vahedi K, et al.— CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). *J Mal Vasc*, 1996, **21**, 277-282.
6. Chabriat H, Levy C, Taillia H, et al.— Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology*, 1998, **51**, 452-457.
7. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, et al.— Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet*, 1995, **346**, 934-939.
8. Chabriat H, Joutel A, Vahedi K et al.— Progrès neurologiques : CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy). *Rev Neurol*, 1997, **153**, 376-385.
9. Chabriat H, Pappata S, Poupon C, et al.— Clinical severity in CADASIL related to ultrastructural damage in white matter: in vivo study with diffusion tensor MRI. *Stroke*, 1999, **30**, 2637-2643.
10. Coulthard A, Blank SC, Bushby K, et al.— Distribution of cranial MRI abnormalities in patients with symptomatic and subclinical CADASIL. *Br J Radiol*, 2000, **73**, 256-265.
11. Cumurciuc R, Massin P, Paques M, et al.— Retinal abnormalities in CADASIL: a retrospective study of 18 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, **75**, 1058-1060.
12. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, et al.— The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol*, 1998, **44**, 731-739.
13. Dichgans M, Filippi M, Bruning R, et al.— Quantitative MRI in CADASIL: correlation with disability and cognitive performance. *Neurology*, 1999, **52**, 1361-1367.
14. Dotti MT, Federico A, Mazzei R, et al.— The spectrum of Notch3 mutations in 28 Italian CADASIL families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, **76**, 736-738.
15. Hagel C, Groden C, Niemeyer R, et al.— Subcortical angiopathic encephalopathy in a German kindred suggests an autosomal dominant disorder distinct from CADASIL. *Acta Neuropathol*, 2004, **108**, 231-240.
16. Haritoglou C, Rudolph G, Hoops JP, et al.— Retinal vascular abnormalities in CADASIL. *Neurology*, 2004, **62**, 1202-1205.
17. Jen J, Cohen AH, Yue Q, et al.— Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS). *Neurology*, 1997, **49**, 1322-1330.
18. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al.— Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*, 1996, **383**, 707-710.
19. Joutel A, Dodick DD, Parisi JE, et al.— De novo mutation in the Notch3 gene causing CADASIL. *Ann Neurol*, 2000, **47**, 388-391.
20. Joutel A, Favrole P, Labauge P, et al.— Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet*, 2001, **358**, 2049-2051.
21. Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, et al.— Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet*, 1997, **350**, 1511-1515.
22. Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, et al.— Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology*, 2001, **57**, 1066-1070.
23. Lesnik Oberstein SA, van Duinen SG, van den Boom R, et al.— Evaluation of diagnostic NOTCH3 immunostaining in CADASIL. *Acta Neuropathol*, 2003, **106**, 107-111.
24. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, et al.— Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology*, 2002, **59**, 1134-1138.
25. Mayer M, Straube A, Bruening R, et al.— Muscle and skin biopsies are a sensitive diagnostic tool in the diagnosis of CADASIL. *J Neurol*, 1999, **246**, 526-532.
26. Miao Q, Paloneva T, Tuominen S, et al.— Fibrosis and stenosis of the long penetrating cerebral arteries: the

- cause of the white matter pathology in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Brain Pathol*, 2004, **14**, 358-364.
27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Ophoff RA, DeYoung J, Service SK, et al.— Hereditary vascular retinopathy, cerebroretinal 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.
 31. 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.
 32. Peters N, Opherk C, Bergmann T, et al.— Spectrum of mutations in biopsy-proven CADASIL: implications for diagnostic strategies. *Arch Neurol*, 2005, **62**, 1091-1094.
 33. Roine S, Poyhonen M, Timonen S, et al.— Neurologic symptoms are common during gestation and puerperium in CADASIL. *Neurology*, 2005, **64**, 1441-1443.
 34. Rubio A, Rifkin D, Powers JM, et al.— Phenotypic variability of CADASIL and novel morphologic findings. *Acta Neuropathol*, 1997, **94**, 247-254.
 35. Ruchoux MM, Guerouaou D, Vandehaute B, et al.— Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol*, 1995, **89**, 500-512.
 36. Rufa A, De Stefano N, Dotti MT, et al.— Acute unilateral visual loss as the first symptom of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Arch Neurol*, 2004, **61**, 577-580.
 37. Schon F, Martin RJ, Prevett M, et al.— "CADASIL coma": an underdiagnosed acute encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, **74**, 249-252.
 38. Schultz A, Santoianni R, Hewan-Lowe K.— Vasculopathic changes of CADASIL can be focal in skin biopsies. *Ultrastruct Pathol*, 1999, **23**, 241-247.
 39. Singhal S, Bevan S, Barrick T, et al.— The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain*, 2004, **127**, 2031-2038.
 40. Skehan SJ, Hutchinson M, MacErlaine DP.— Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR findings. *AJNR*, 1995, **16**, 2115-2119.
 41. Tournier-Lasserre E, Iba-Zizen MT, Romero N, Bousser MG.— Autosomal dominant syndrome with strokelike episodes and leukoencephalopathy. *Stroke*, 1991, **22**, 1297-1302.
 42. 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**, 256-259.
 43. Vahedi K, Chabriat H, Levy C, et al.— Migraine with aura and brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with CADASIL. *Arch Neurol*, 2004, **61**, 1237-1240.
 44. van den Boom R, Lesnik Oberstein SA, Ferrari MD, et al.— Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy : MR imaging findings at different ages--3rd-6th decades. *Radiology*, 2003, **229**, 683-690.
 45. Verin M, Rolland Y, Landgraf F, et al.— New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, **59**, 579-585.
 46. Weller M, Dichgans J, Klockgether T.— Acetazolamide-responsive migraine in CADASIL. *Neurology*, 1998, **50**, 1505.
 46. Weller M, Petersen D, Dichgans J, Klockgether T.— Cerebral angiography complications link cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy to familial hemiplegic migraine. *Neurology*, 1996, **46**, 844.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Professeur B. Sadzot, Service de Neurologie, B35, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.