

CADASIL

PLUS QU'UNE SIMPLE
MIGRAINE

Marie-Eve Emond-Boisjoly,
R6 médecine obstétricale

Réunion inter CHU, 14 mars 2024





PLAN DE LA
PRÉSENTATION

- **Vignette clinique**
- **CADASIL**
 - Physiopathologie
 - Clinique
 - Diagnostic
 - Prise en charge
- **Migraines** et diagnostic différentiel des lésions de la matière blanche
- **CADASIL** et grossesse

VIGNETTE CLINIQUE

- F, 32 ans, originaire de la France, Qc x 2019

RC : ATCD familial CADASIL, GI, 10+ semaines

- **ATCD :**

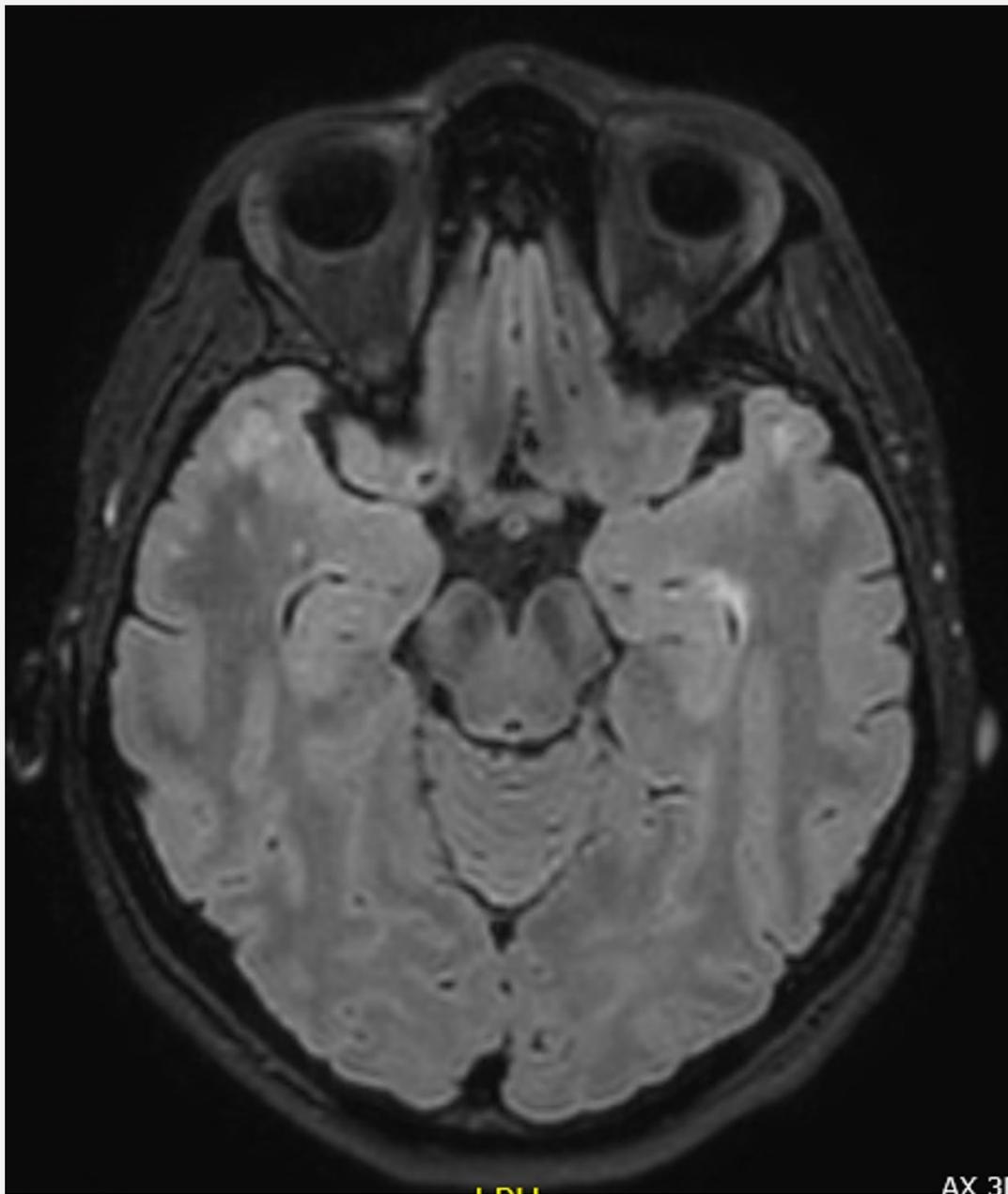
- Migraine avec aura visuel depuis l'adolescence
- TVP MIG 2018 sous contraceptifs oraux
- Pas de prise Rx, pas de tabagisme actif

- **ATCD familial :**

- Père diagnostiqué CADASIL suite à AVC, symptômes depuis l'âge de 40 ans, trouble cognitif et trouble de l'humeur
- 2 tantes paternelles possiblement diagnostic CADASIL

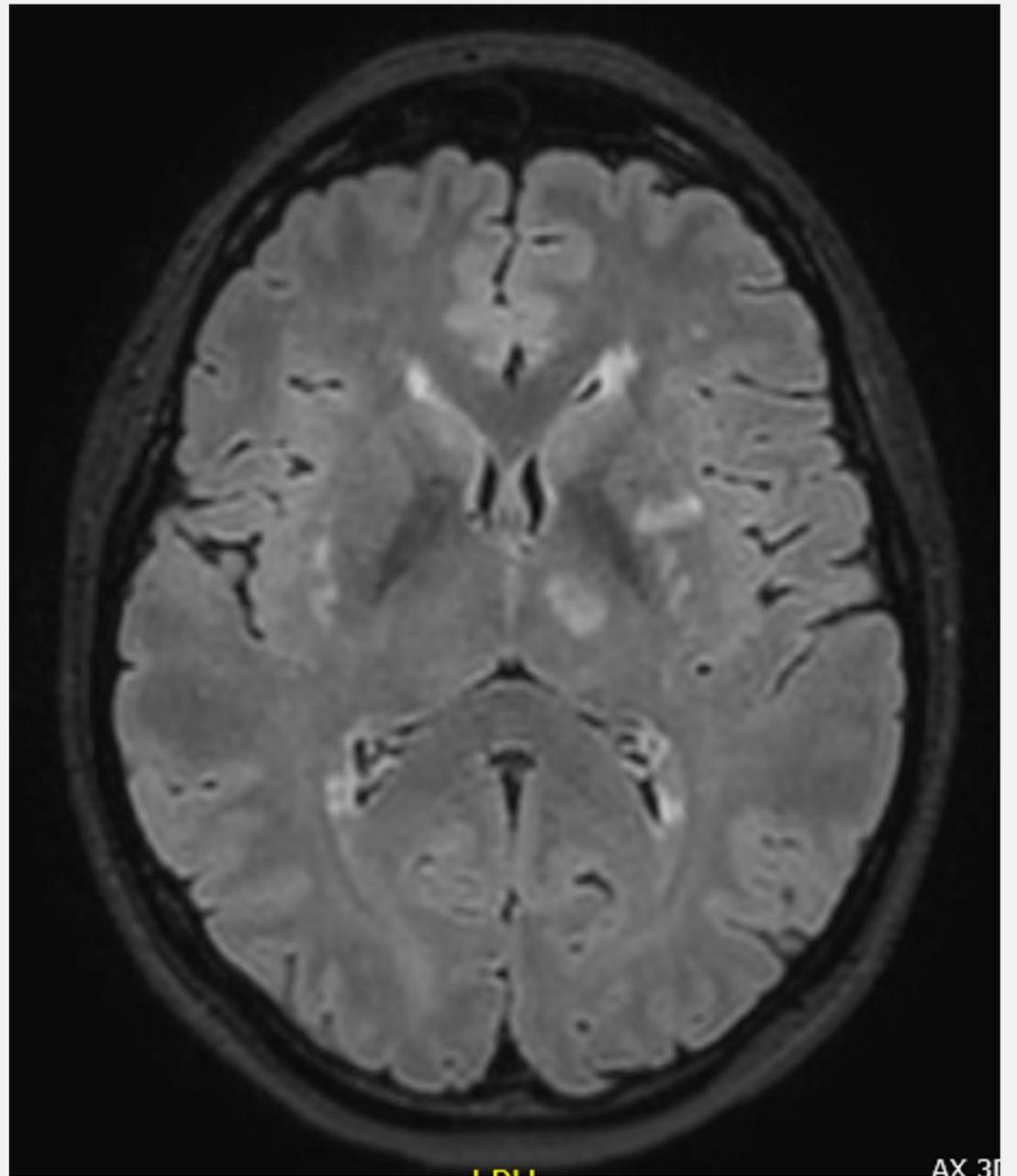
VIGNETTE CLINIQUE

- Questionnaire
 - Épisode 2-3 fois par année d'aura visuel (symptômes positifs sous forme de scintillement lumineux) de quelques minutes puis céphalée non invalidante
 - Un épisode 2021 paresthésie ascendante MSG jusqu'au visage avec trouble d'élocution de quelques minutes sans céphalée
 - Pas de plainte cognitive ou de trouble de l'humeur
- Examen physique
 - TA 114/61, IMC 22
 - Examen neurologique complet N
 - Pas de test neuropsychologique



FLAIR

AX 31



FLAIR

AX 31

TEST REQUESTED CADASIL

REASON FOR REFERRAL Presymptomatic testing

SUMMARY This individual has inherited the NOTCH3 variant previously identified in this family (see interpretation)

INTERPRETATION

This individual has inherited the c 397C>T (p Arg133Cys) NOTCH3 variant previously identified in this family. It should be noted that this testing is NOT useful in predicting age of onset, severity, type of symptoms, or rate of progression in asymptomatic individuals.

Genetic counselling is recommended.

Genetic analysis in combination with appropriate genetic counselling can be offered to any other adult family members who are at risk.



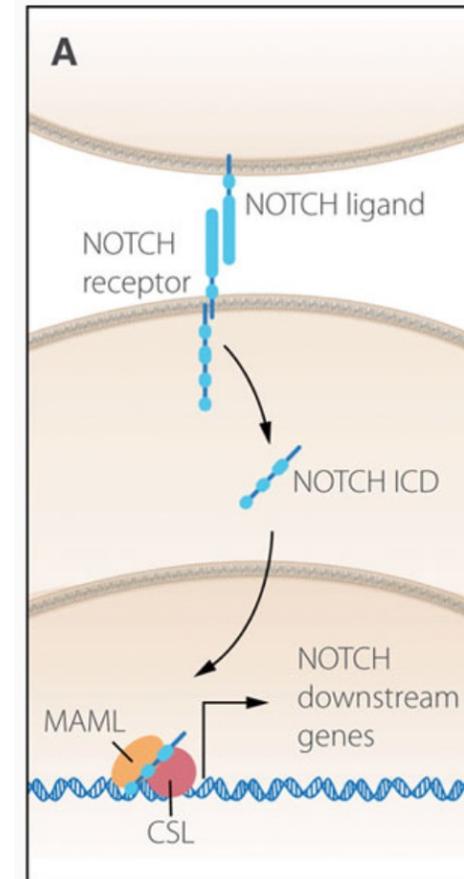
CADASIL

Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

- Suspectée en 1986 dans un contexte AVC chez un jeune patient sans FdR vasculaire et histoire familiale positive. Mise en évidence du gène en 1996
- Angiopathie des artères cérébrales et systémiques non athérosclérotique et non amyloïde
- Transmission autosomale dominante avec présentation variable intra et inter-familiale, mutation spontanée également décrite
- Prévalence clinique variable 2-5/100 000*, variation géographique (plus fréquent en Europe/Asie)

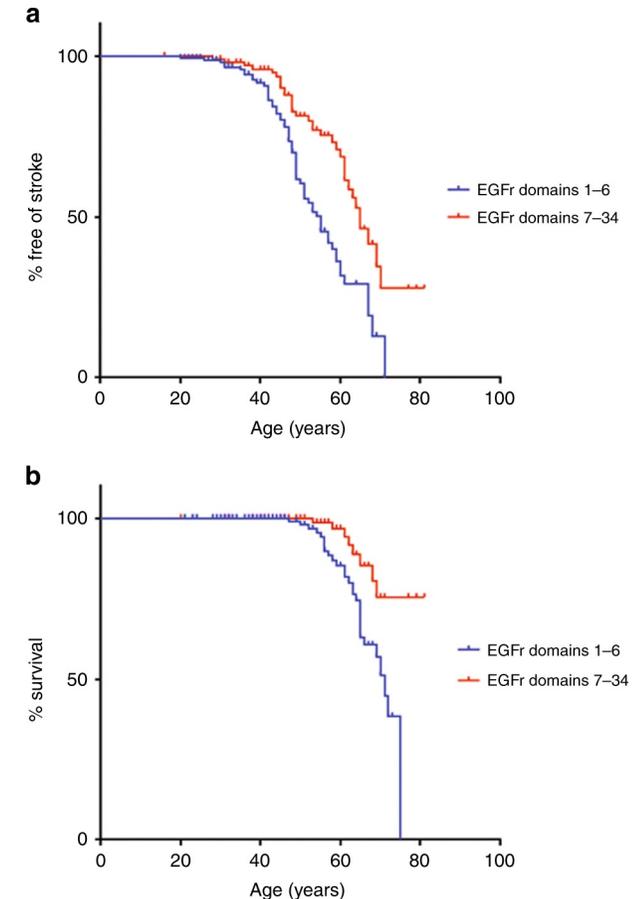
PHYSIOPATHOLOGIE

- Mutation du gène NOTCH3, bras court chromosome 19
- Accumulation anormale du domaine extracellulaire du récepteur NOTCH3
- Dépôts extra-cellulaires de GOM pathognomonique
- Altération des cellules musculaires lisses vasculaires : fonction et morphologie

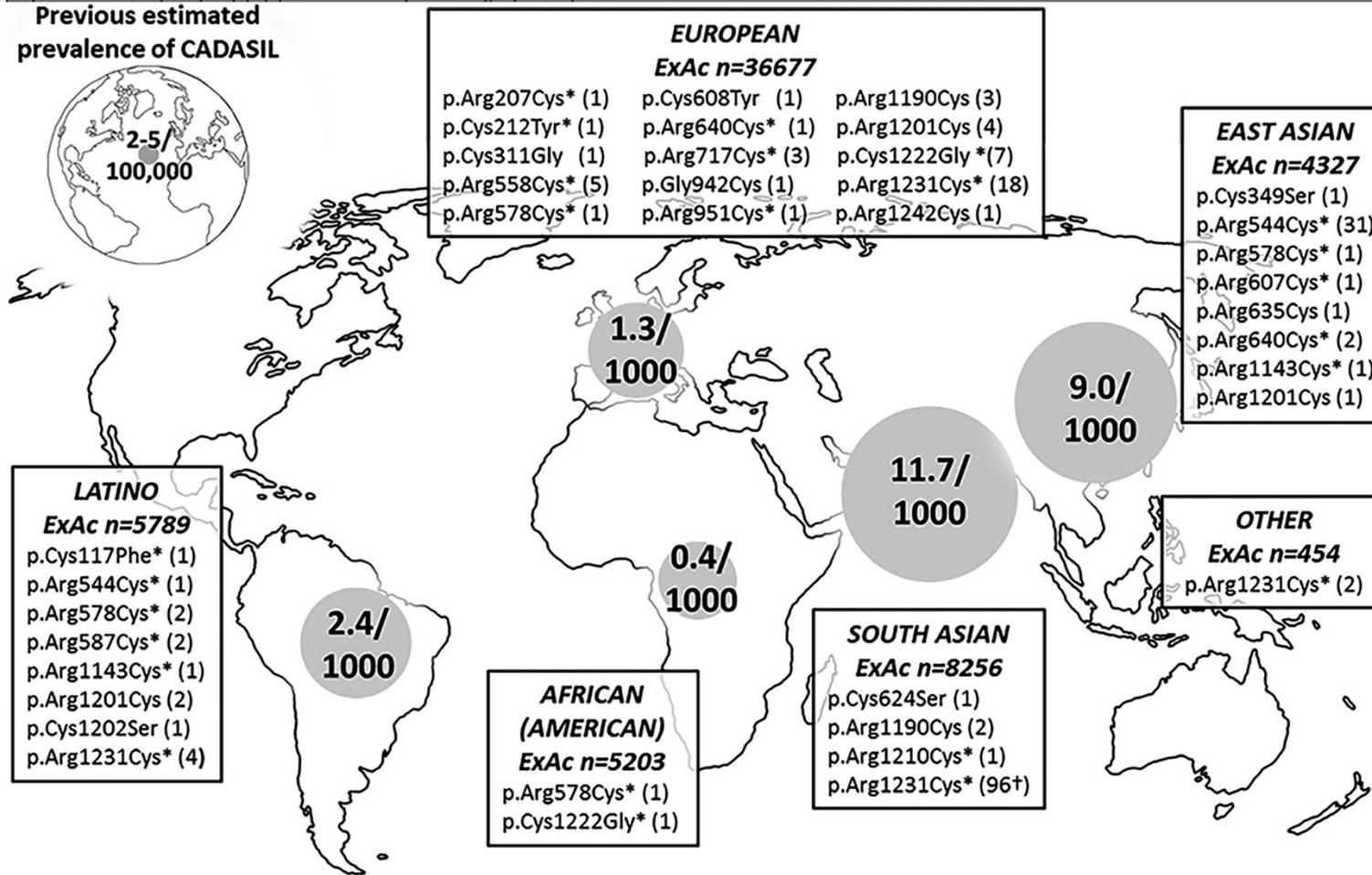


GÈNE NOTCH3

- Constitué de 33 exons
- Mutations pathologiques situées sur les 34 domaines EGFR composés de 6 résidus cystéine, encodé par les exons 2 à 24
- Mutation non-sens de la cystéine dans le domaine EGFR
 - Mutation implication acide aminé autre cystéine = VUS probablement NON PATHOLOGIQUE
- Mutations plus fréquentes dans les exons 3 et 4 (70%)
- Phénotype associé à la mutation
 - Domaine EGFR 1-6 : Manifestations plus précoces, plus de lésions matières blanches et infarctus à l'IRM, phénotype plus sévère/classique
 - Domaine EGFR 7-34 : Phénotype plus léger, non pénétrance possible



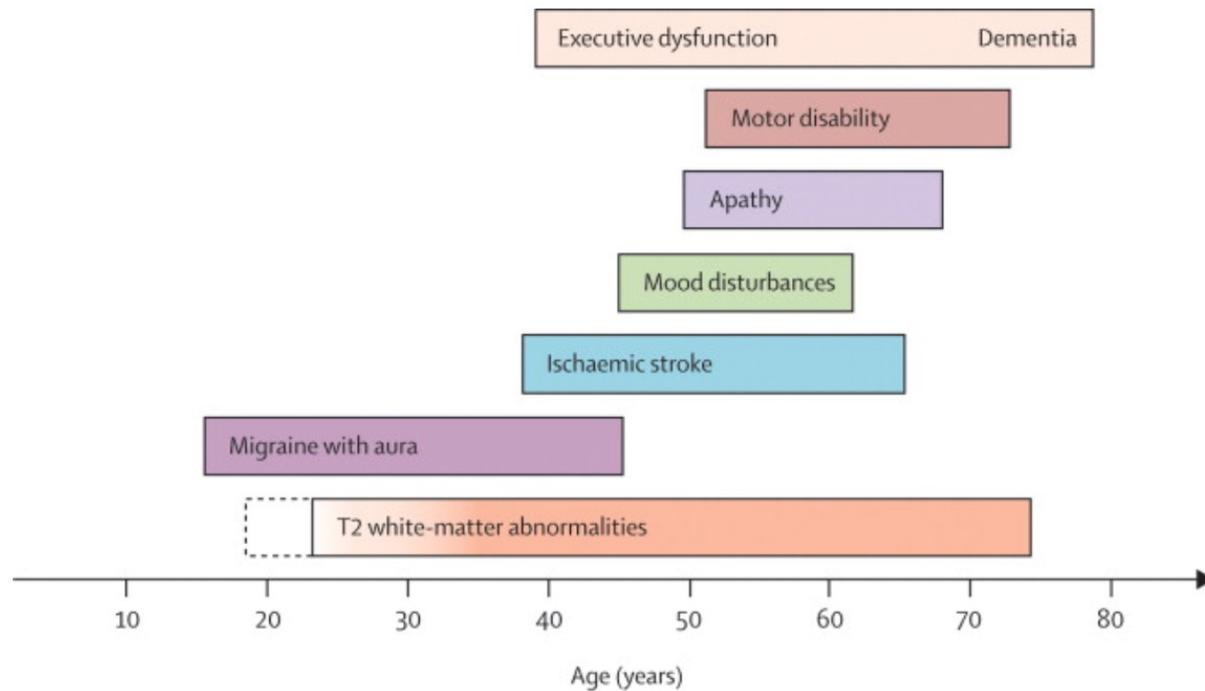
Previous estimated prevalence of CADASIL



PHYSIOPATHOLOGIE – TROPISME CÉRÉBRAL

- Moins de cellule musculaire lisse dans le SNC
- Plus faible régénérescence du tissu cérébral
- Moindre circulation collatérale
- Moindre densité vasculaire dans la substance blanche que grise

PRÉSENTATION CLINIQUE



- Migraines avec aura
- Accident ischémique transitoire
- Accident vasculaire cérébral
- Trouble cognitif
- Trouble de l'humeur
- Diminution de l'espérance de vie

MIGRAINES

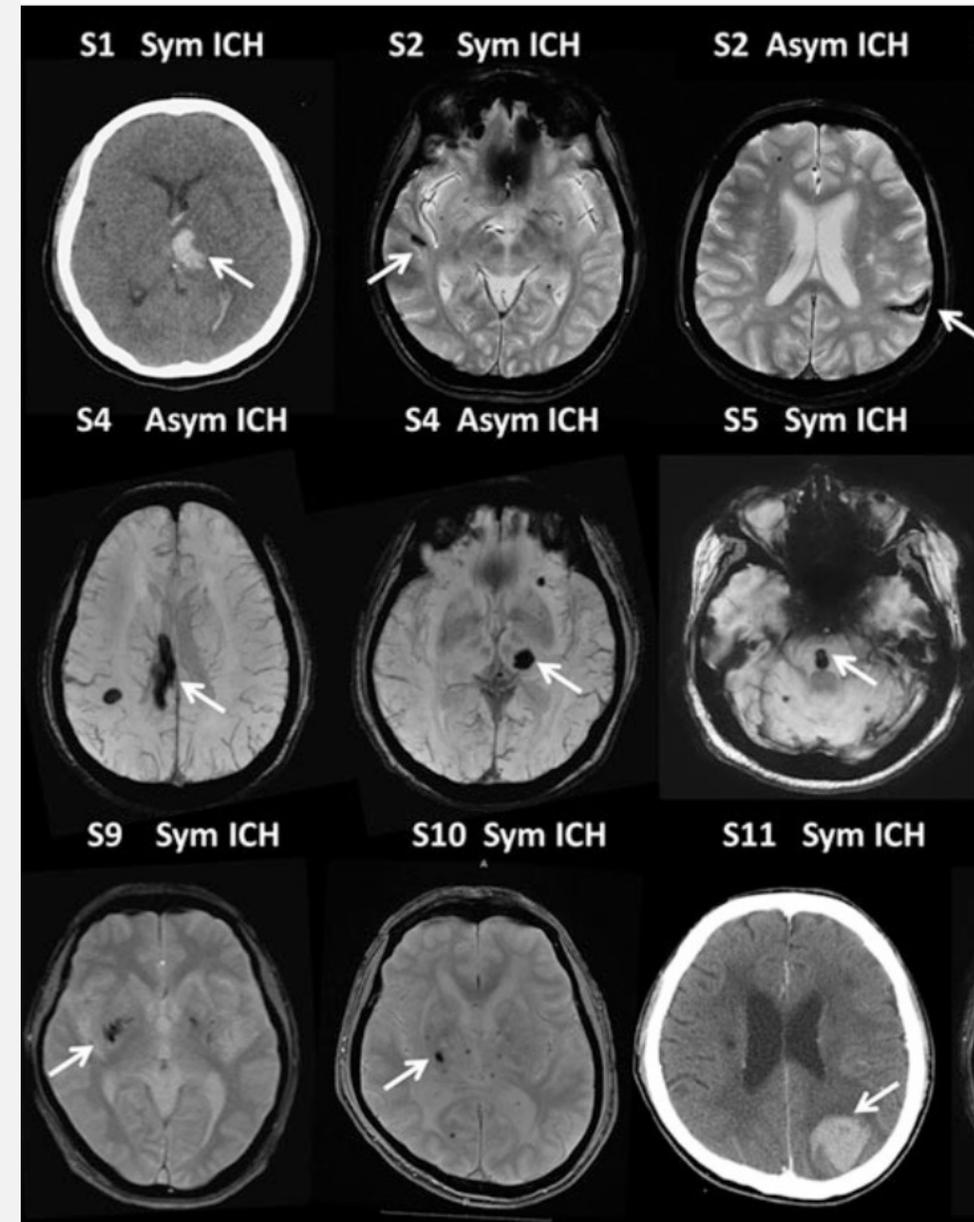
- Première manifestation et parfois isolée (12%)
- 20-40% des patients ont des migraines **avec aura (90%)**
 - Âge de début 30 ans (26 ans F, 36 ans H), F > H
 - Migraines **sans aura** idem à la population générale
 - Non fréquentes
- Tableau clinique
 - Présentation classique avec symptôme visuel positif 20-30 minutes puis céphalée
 - Présentation atypique fréquente (50%)
 - Absence de céphalée
 - Hémiparésie
 - Atteinte basilaire
 - Encéphalopathie – *CADASIL coma* –

ÉVÈNEMENTS CÉRÉBRAUX ISCHÉMIQUES

- Manifestation la plus fréquente jusqu'à 85%
 - Âge moyen du premier évènement 49 ans (20-70 ans)
 - Évènement plus précoce si FdR vasculaire additionnel (surtout HTA/tabac)
- Aura atypique souvent confondu avec AIT
- Atteinte sous-corticale avec syndrome lacunaire
 - Souvent asymptomatique
 - Récidive des événements ischémiques signent la maladie (moyenne 2 à 5 évènements)
 - Rare infarctus étendu

ÉVÈNEMENTS CÉRÉBRAUX HÉMORRAGIQUES

- Prévalence 2%, première manifestation 30%
 - Cohorte asiatique rapportée jusqu'à 17%
- Fatal dans 8% des cas
- Localisation fréquente au thalamus
- Facteurs associés :
 - Plus de 10 lésions de microsaignement ou localisé au niveau du tronc cérébral
 - HTA
 - Anticoagulation (pas d'association avec les antiplaquettaires)



TROUBLE PSYCHIATRIQUE

- Trouble de l'humeur chez 20% des patients atteints
 - Manifestations initiales 15% chez jeune patient
 - Épisode dépressif sévère
 - Épisode maniaque décrit
 - Rare épisode psychotique
- Apathie encore plus fréquente 40%
 - Indépendamment des troubles de l'humeur et cognitif

TROUBLE COGNITIF

- 3^e manifestation la plus fréquente après les migraines
- Manifestations subtiles, avant évènement ischémique :
 - Atteinte des fonctions exécutives prédominantes même < 50 ans
- Trouble neurocognitif vasculaire sous-corticale
 - Apparition après évènements ischémiques multiples
 - Raisonnement
 - Déficit de la fluence verbale
 - Mémoire partielle préservée (endocage)

TROUBLE COGNITIF

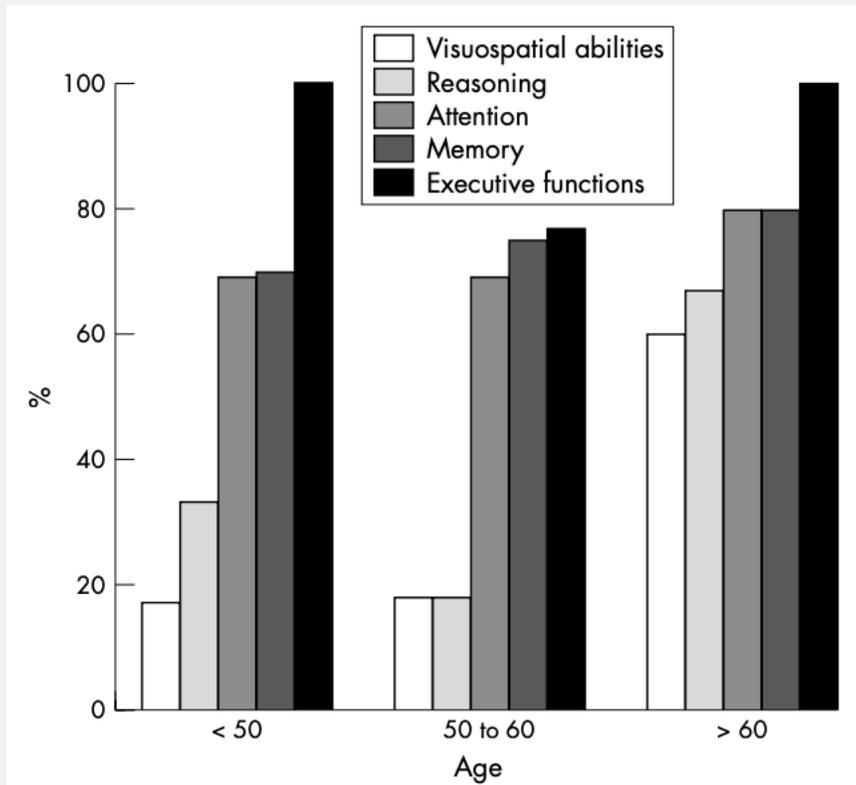


Table 3 Association between cognitive skill and symptomatic ischaemic stroke

	No stroke, n = 18	Ischaemic stroke, n = 22	p
Reasoning	5 (33%)	10 (48%)	0.5
Attention	10 (59%)	18 (82%)	0.16
Memory			
Non-verbal episodic memory	7 (39%)	10 (48%)	0.75
Verbal episodic memory	6 (40%)	9 (75%)	0.12
Semantic memory	1 (6%)	4 (19%)	0.35
Total (non-verbal and/or verbal and/or semantic memory)	11 (65%)	15 (83%)	0.26
Visuospatial ability	2 (13%)	10 (48%)	0.04*
Executive functions	15 (94%)	19 (90%)	1

*p<0.05.

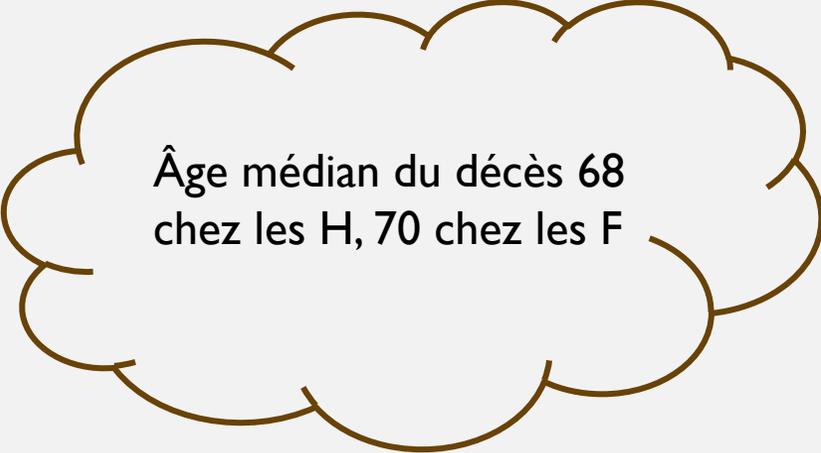
MANIFESTATIONS NON NEUROLOGIQUES

- Atteinte artérielle avec GOM retrouvée dans les autres lits vasculaires
- Rétinopathie
 - Rétrécissement artériel, croisement artério-veineux, nodule cotonneux
 - Souvent asymptomatique, anomalie mouvement oculaire secondaire à AVC
- Néphropathie
 - Néphroangiosclérose décrite chez patient sans FdR vasculaire (2 patients rapportés)
- Coronaropathie
 - Atteinte microvasculaire en lien avec la fibrose/épaississement des parois artérielles avec anomalie de la vasoréactivité coronaire
 - 1 cas décrit de dissection coronarienne (SCAD)

PRONOSTIC

Étude prospective cohorte européenne 2015 (Chabriat et al.)

- À l'inclusion dans l'étude
 - Âge moyen 51 ans
 - 4% asymptomatique
 - 39% migraine avec aura
 - 66% avec AIT ou AVC
 - 30% avec trouble de la marche
 - 14% avec trouble cognitif majeur
 - 5 lacunes en moyenne
- Évaluation 3 ans plus tard
 - **20% avec un nouvel AVC** – *FdR : tabac, nombre de lacunes (>3), atrophie cérébrale*
 - **21% avec un trouble cognitif majeur nouveau** – *FdR : tabac, atteinte fonctionnelle, atrophie cérébrale*
 - **9% avec nouvelle invalidité** – *FdR : trouble de la marche, trouble cognitif majeur, atrophie cérébrale*
 - 5% décédés

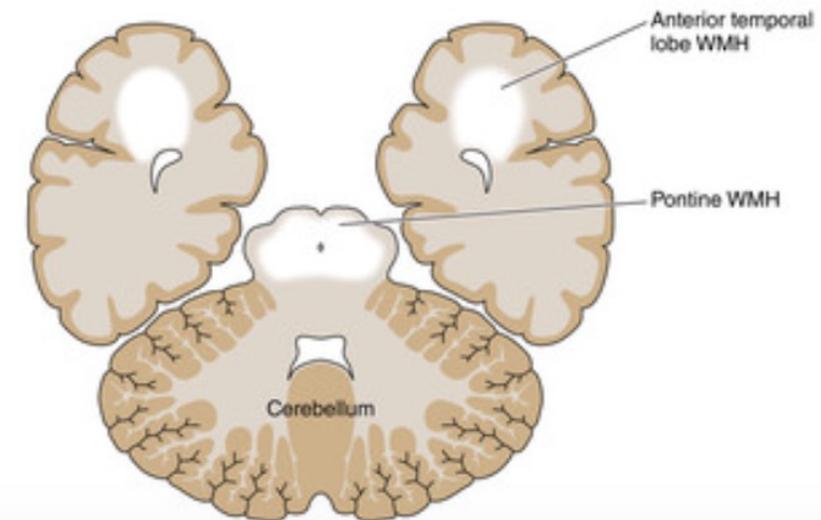
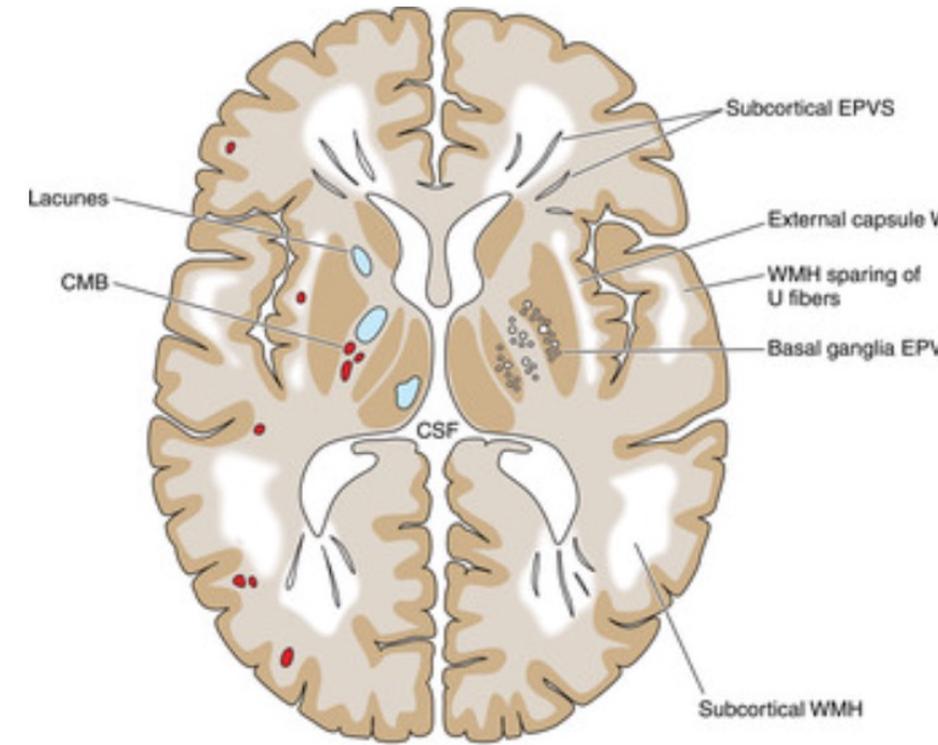


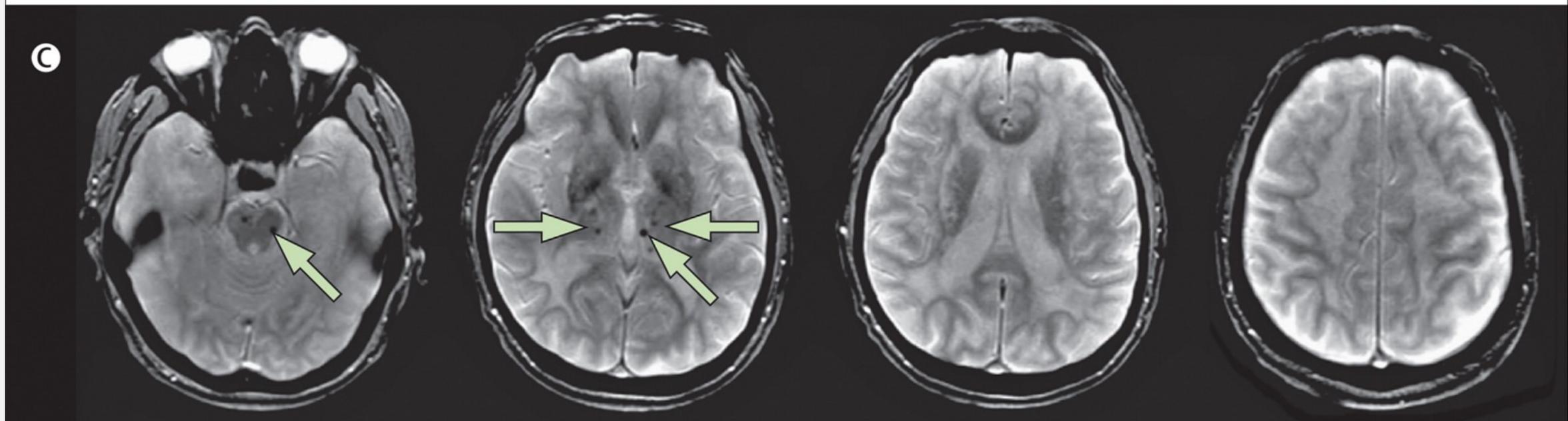
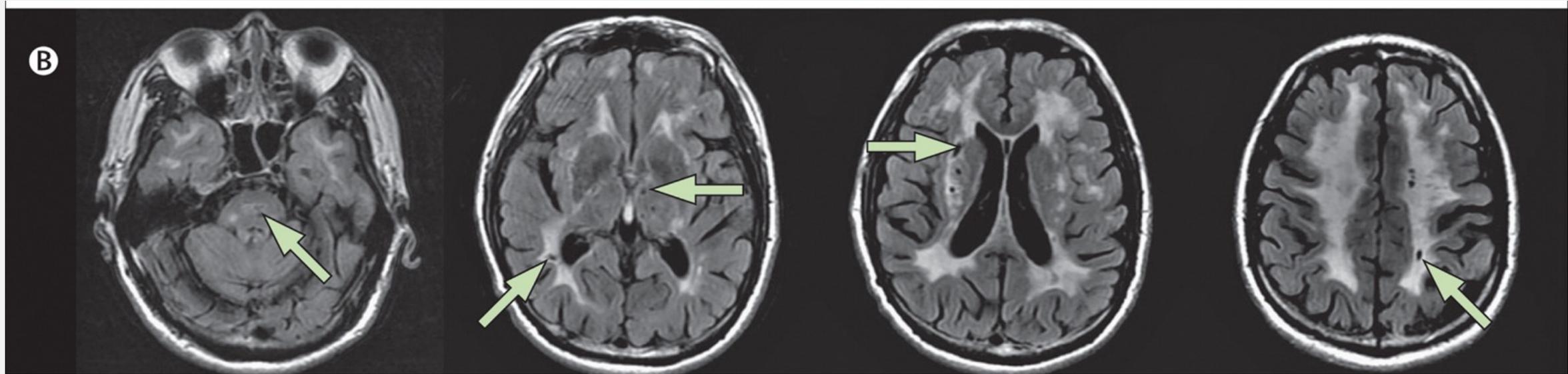
Âge médian du décès 68
chez les H, 70 chez les F

IMAGERIES

- Lésions souvent présentes (près 100%) dès l'âge 30 ans chez patient asymptomatique avec mutation pathologique
- CT scan cérébral : Changements matière blanche non spécifique
- IRM cérébral :
 - Séquences T2 ou FLAIR : lésions hyperintenses
 - Atteinte matière blanche avec atteinte temporale antérieure et capsules externes caractéristique (>90%)
 - Lacune et infarctus lacunaire
 - Microsaignement à prédominance sous-corticale
 - Augmentation taille des ventricules et atrophie cérébrale avec évolution de la maladie

Lésions matières blanches = démyélinisation, perte axonales, vacuolation intramyélinique et diminution de la densité des cellules gliales





PATHOLOGIES ASSOCIÉES MUTATIONS NOTCH 3

- **Syndrome Lehman (autosomal dominant)**
 - Méningocèles avec retard développemental, paraparésie
 - Dysmorphie faciale : hypertélorisme, fentes palpébrales, rotation postérieure des oreilles, micrognathie, palais ogival
 - Anomalies squelettiques (vertèbres, petite taille, scoliose)
- **Leucoencéphalopathie cavitaire progressive (autosomal récessif)**
 - Tableau CADASIL + Sneddon
 - Livedo reticularis, atteinte matière blanche, infarctus cérébraux
- **Myofibromatose infantile (transmission variable)**
 - Nodules cutanées ou tableau avec atteinte organes viscéraux

Maladies
très rares,
GOM non
retrouvés



QUOI FAIRE DES
MIGRAINEUSES AVEC
AURA ET UNE IRM
CÉRÉBRALE
ANORMALE AU DSQ?

ATTEINTE DE LA MATIÈRE BLANCHE EN MIGRAINE ?

- Atteinte de la matière blanche 10% population à 40 ans et 80% à 80 ans
 - Chez les patients avec migraine 40-70% en fonction de l'âge, les FdR vasculaires additionnels (*plusieurs études sans ajustement pour FdR vasculaires*)
- FdR population générale:
 - Âge, risque vasculaire (tabac, HTA, DLP, DB), cardiopathie, AVC, TNC
 - Migraine avec aura OR 1.68-6, migraine sans aura OR 1.34-4
- FdR chez les patients avec migraine ? Littérature controversée ++
 - Présence d'aura
 - Durée des crises
 - Fréquence des crises
 - Intensité de la douleur
 - Symptômes associés (nausée, vomissement)

**Consensus non officiel : l
lésion par décennie jusqu'à
40 ans est dans les normes**

Article | [Open access](#) | [Published: 25 May 2021](#)

White matter hyperintensity in different migraine subtypes

[L. A. Dobrynina](#), [A. D. Suslina](#), [M. V. Gubanova](#) , [A. V. Belopasova](#), [A. N. Sergeeva](#), [S. Evers](#), [E. V. Gnedovskaya](#) & [M. V. Krotenkova](#)

- 92 patients 18 à 50 avec migraine SANS FdR vasculaire
 - HTA, DB, DLP, IMC > 30, tabagisme ou prises COC exclu, collagénose, SAPL, thrombophilie, cardio/néphro/hématopathie OU
 - Bilans positifs comprenant bilan lipidique, glucose à jeun, créatinine, ANA, bilan SAPL, homocystéine, fibrinogène

Table 1 Characteristics of migraine patients and subjects of the control group; there were no significant differences.

From: [White matter hyperintensity in different migraine subtypes](#)

	Migraine with aura (n= 36)	Migraine without aura (n= 56)	Episodic migraine (n= 61)	Chronic migraine (n= 31)	Control (n= 24)
Female sex (n, %)	28 (78%)	45 (80%)	48 (79%)	25 (81%)	20 (83%)
Age, years (mean ± SD)	33.2 (8.5)	35.5 (9.1)	33.5 (8.6)	36.5 (9.3)	32.8 (6.9)
Systolic blood pressure, mm Hg (mean ± SD)	107.5 (11.4)	106.7 (11.8)	105.4 (10.7)	110.2 (12.7)	106.5 (13.5)
Diastolic blood pressure, mm Hg (mean ± SD)	70.8 (8.5)	69.2 (8.8)	68.3 (8.1)	72.9 (9.1)	70.8 (8.3)
Body mass index, kg/m ² (mean ± SD)	25.79 (2.64)	25.51 (2.66)	25.43 (2.68)	25.99 (2.58)	23 (5.6)
Glucose level, mmol/L (mean ± SD)	5.0 (0.6)	5.0 (0.5)	4.9 (0.6)	5.1 (0.5)	5.2 (0.8)
Cholesterol level, mmol/L (mean ± SD)	5.3 (0.6)	5.2 (0.7)	5.2 (0.7)	5.2 (0.7)	4.5 (1.2)
Family history of migraine (n, %)	25 (69%)	32 (57%)	41 (67%)	16(52%)	–
Disease duration (years) (Me [Q25%; Q75%])	13 [8.5; 21.5]	15.5 [10.5; 22.5]	14 [6; 21]	16 [11; 24]	–

	Migraine with aura (n= 36)	Migraine without aura (n= 56)	Episodic migraine (n= 61)	Chronic migraine (n= 31)	Control (n= 24)
MRI findings					
WMH (n, %)	16(44.4%)	23 (41.0%)	27 (44.2%)	12 (38.7%)	–
Silent infarct-like lesions	–	–	–	–	–
Microbleeds	–	–	–	–	–

[Neuroimage Clin.](#) 2023; 37: 103312.

PMCID: PMC9827384

Published online 2023 Jan 3. doi: [10.1016/j.nicl.2023.103312](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103312)

PMID: [36610309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36610309/)

Prevalence and clinical characteristics of white matter hyperintensities in Migraine: A meta-analysis

[Wenyuan Zhang](#)^{a,1,*} [Zicheng Cheng](#)^{b,1} [Fangwang Fu](#)^c and [Zhenxiang Zhan](#)^b

▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) [PMC Disclaimer](#)

- Association des lésions de la matière blanche avec l'âge (et le début des migraines), la présence d'aura, HTA/DB et shunt D -> G
- Pas d'association avec la durée ou la fréquence des épisodes ainsi que l'intensité de la douleur

TABLEAU RADIOLOGIE ATTEINTE DE LA MATIÈRE BLANCHE EN MIGRAINE

- Tableau radiologique attendu en migraine :
 - Prédominance des lésions (2.5 mm) au lobe **frontal (90%)** > pariétal >>> temporal
 - Hyperdensité punctiforme de la **matière blanche sous-corticale (90%)** >>> **péri-ventriculaire**
 - Patients avec migraines > 45 ans
 - Dissémination, confluence des lésions, lésions ischémiques circulation postérieure, microsaignement

Atteinte de la matière blanche – Étiologies*

- **Migraine** 
- Autoimmunes :
 - **Sclérose en plaques** 
 - Trouble du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD ou «maladie de Devic»)
 - Maladie associée aux anticorps MOG (MOGAD)
 - ADEM
 - Autres
- Maladies des petits vaisseaux
 - **Arthérosclérose** 
 - Dépôt amyloïde
 - Génétique (CADASIL, Fabry, etc)
 - Inflammatoire (vasculite, Susac)
 - Radiation
 - Néoplasique (lymphome intravasculaire)
- Toxico-métabolique
 - Myélinolyse osmotique
 - Toxicité médicamenteuse (Methotrexate, Tacrolimus)
 - PRES
 - ROH
 - Wernicke
 - Marchiafava-Bignami
 - Héroïne
 - Monoxide carbone
- Infectieux
 - Leucoencéphalopathie multifocale progressive (PML)
 - VIH
 - Maladie de Lyme
 - CMV

TEST DÉPISTAGE PESCINI

Migraine	1
Migraine with aura	3
TIA or stroke	1
TIA/stroke onset ≤50 y	2
Psychiatric disturbances	1
Cognitive decline/dementia	3
Leukoencephalopathy	3
Leukoencephalopathy extended to temporal pole	1
Leukoencephalopathy extended to external capsule	5
Subcortical infarcts	2
Family history* in at least 1 generation	1
Family history* in at least 2 generations	2

The total score (ranging from 0 to 25) is obtained by the sum of the score attributed to each variable. A total score ≥ 15 is predictive of CADASIL diagnosis.

CADASIL indicates cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy.

*For at least 1 of the typical disturbances (headache, transient ischemic attack/stroke, cognitive decline, psychiatric disturbances).

Sensibilité 98%, spécificité 74%
ATT ! Population asiatique sous représentée

DIAGNOSTIC

- +/- Histoire familiale
- Changements à l'IRM **** CONTRE-INDICATION ANGIOGRAPHIE ****
- Confirmation génétique
 - Test hors Qc (preventiongenetics.com)
 - Séquençage de l'ensemble des exons du gène NOTCH3 vs recherche de la mutation connue dans la famille
 - > 90% des mutations pathologiques identifiées
- Biopsie cutanée si clinique en faveur et test génétique négatif/non accessible
 - Mise en évidence de dépôts de GOM sur la membrane basale des cellules musculaires lisses près des artères/artérioles/capillaires à la microscopie électronique
 - Spécificité de 100%, sensibilité < 100% en fonction du spécimen
 - Marquage immunohistochimique NOTCH3 au niveau de la média des artères

SITOUT EST NÉGATIF, CONSIDÉRER PANEL GÉNÉTIQUE ATTEINTE DES PETITS VAISSEAUX !

Name	Inheritance	OMIM ID
Aicardi-Goutieres Syndrome 1	AR	225750
Axenfeld-Rieger Syndrome Type 3	AD	602482
Brain small vessel disease 3	AR	618360
CARASIL Syndrome	AR	600142
Cerebral Arteriopathy, Autosomal Dominant, with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy, Type 2	AD	616779
Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts And Leukoencephalopathy	AD	125310
Cerebroretinal Microangiopathy with Calcifications and Cysts	AR	612199
Fabry's Disease	XL	301500
Galactosialidosis	AR	256540
Iridogoniodysgenesis Type1	AD	601631
Porencephaly 1	AD	175780
Porencephaly 2	AD	614483
Vasculopathy, Retinal, With Cerebral Leukodystrophy	AD	192315

PRISE EN CHARGE

- Dépistage fréquent et agressif des FdR cardiovasculaires traditionnels
- Dépistage fréquent de l'atteinte cognitive avec tests neuropsychologiques
- Dépistage familial à discuter

PRÉVENTION PRIMAIRE DES ÉVÈNEMENTS ISCHÉMIQUES

- Pas de données supportant l'utilisation antiplaquettaire**, anticoagulant ou statine en absence d'indication autre
- Pas de contre-indication aux COC
- **Aucun traitement approuvé pour modifier l'évolution de la maladie**

PRÉVENTION SECONDAIRE DES ÉVÈNEMENTS ISCHÉMIQUES

- Antiplaquettaire (pas de données pour double antiplaquettaire)
- Pas d'indication de statine si bilan lipidique normal

PRISE EN CHARGE AIGUE

AVC aigu :

- **Thrombolyse non recommandée** en 1^{ère} intention compte tenu de la physiopathologie des évènements ischémiques
- Thrombolyse peut être considérée si occlusion proximale d'une étiologie autre vs thrombectomie avec diminution risque saignement

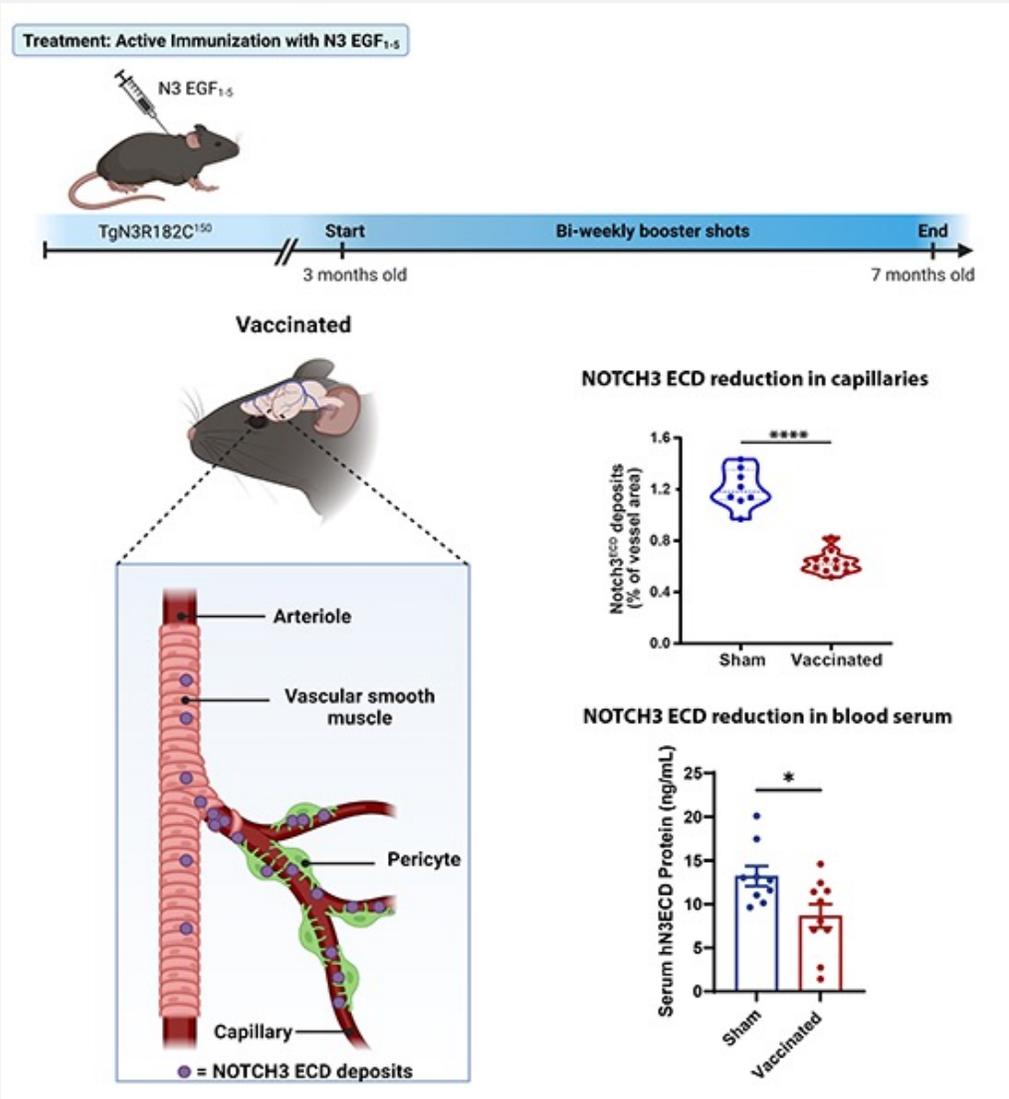
PRISE EN CHARGE

MIGRAINES

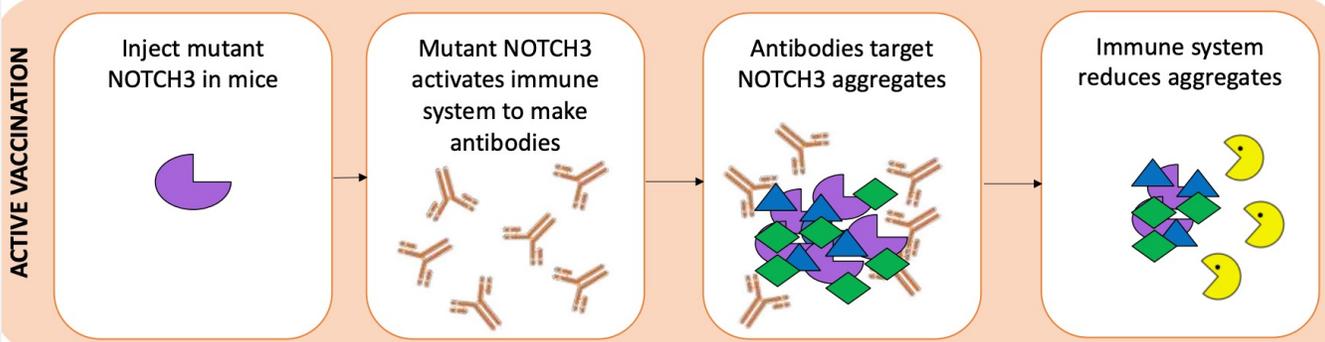
- Traitement usuel des épisodes aigus
 - Triptan sécuritaire (aucun épisode évènement ischémique rapporté)
- Rare besoin de prophylaxie
 - Pas de données anticorps monoclonaux CGRP
 - Efficacité anecdotique acétazolamide

TROUBLES PSYCHIATRIQUES ET COGNITIFS

- Traitement usuel en fonction de la pathologie



LE FUTUR



A pregnant woman is seated in a medical office. She is wearing a white tank top and a grey cardigan. Her hands are resting on her belly. To her right, a doctor's hands are visible, one holding a pen and the other resting on her belly. The background is a blurred medical setting.

CADASIL ET GROSSESSE

Neurologic symptoms are common during gestation and puerperium in CADASIL

Abstract—Based on a structured questionnaire and medical records, the authors found that 12 of 25 mothers with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) with the R133C *NOTCH3* mutation had had neurologic symptoms in 17 of their 43 pregnancies, most commonly hemiparesthesia (76%), hemiparesis (36%), aphasia (65%), and visual disorders (47%). In 82% of the patients, the symptoms were the first manifestation of CADASIL. The symptoms were most common during puerperium and in patients older than age 30.

NEUROLOGY 2005;64:1441–1443

S. Roine, MD; M. Pöyhönen, MD, PhD; S. Timonen, MD, PhD; S. Tuisku, MD; R. Marttila, MD, PhD; R. Sulkava, MD, PhD; H. Kalimo MD, PhD; and M. Viitanen, MD, PhD

Étude rétrospective
finlandaise, 25 patientes,
78 grossesses

Accepted: 15 May 2017

DOI: 10.1111/ane.12784

ORIGINAL ARTICLE

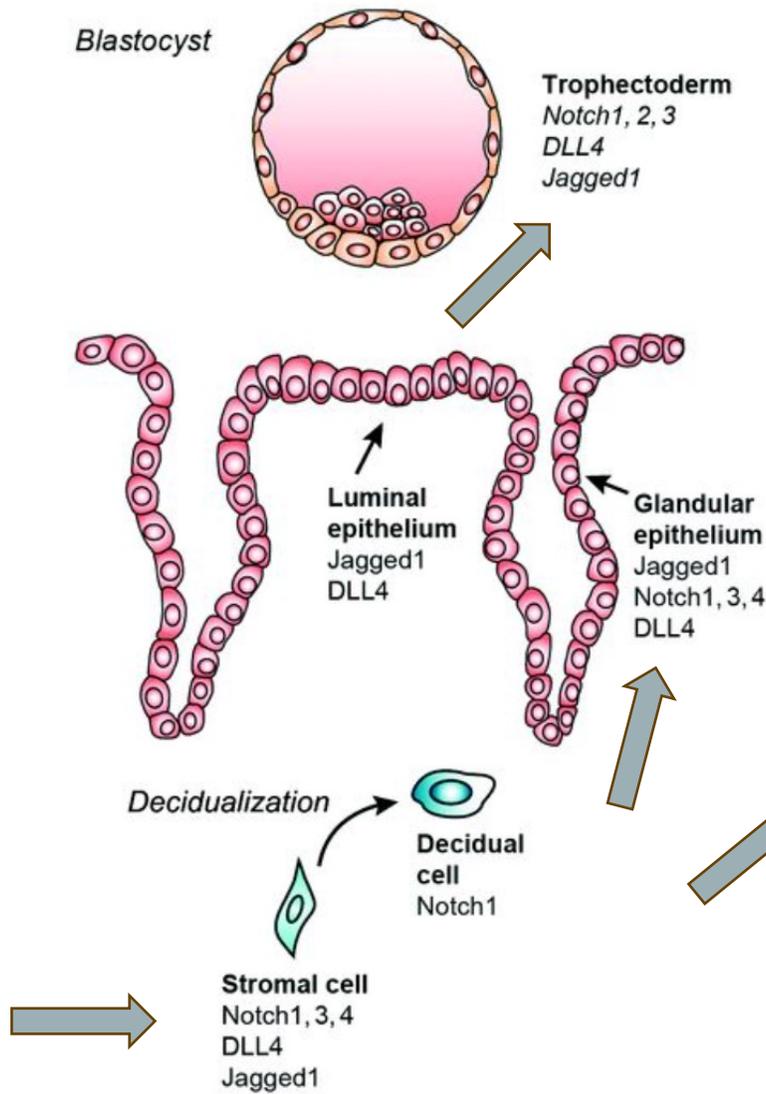
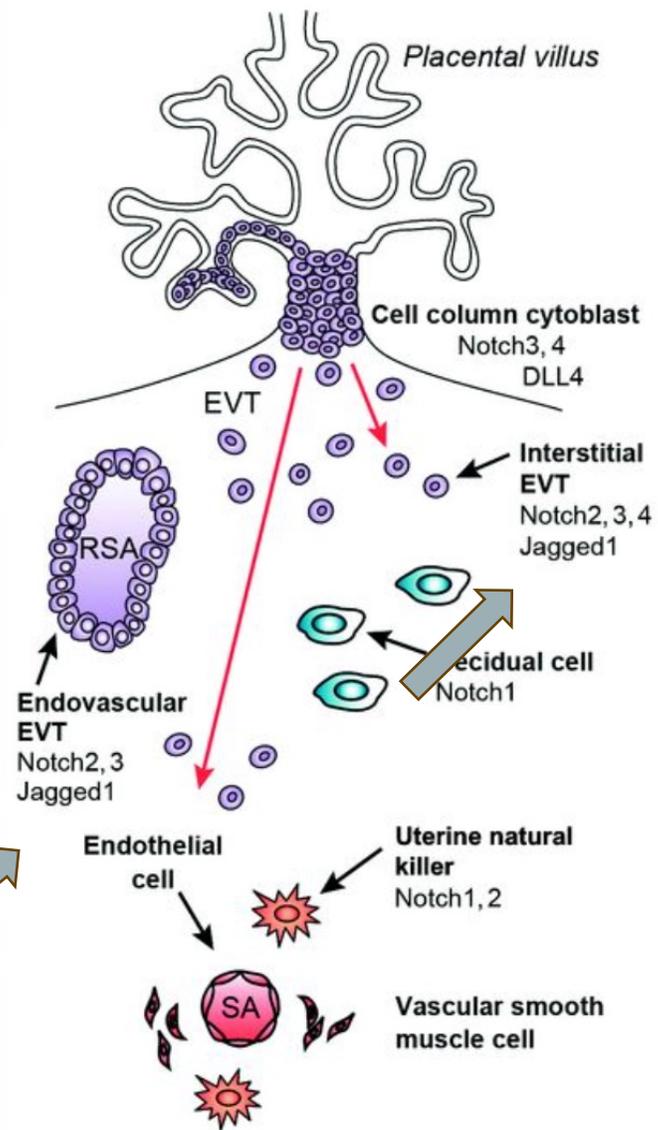
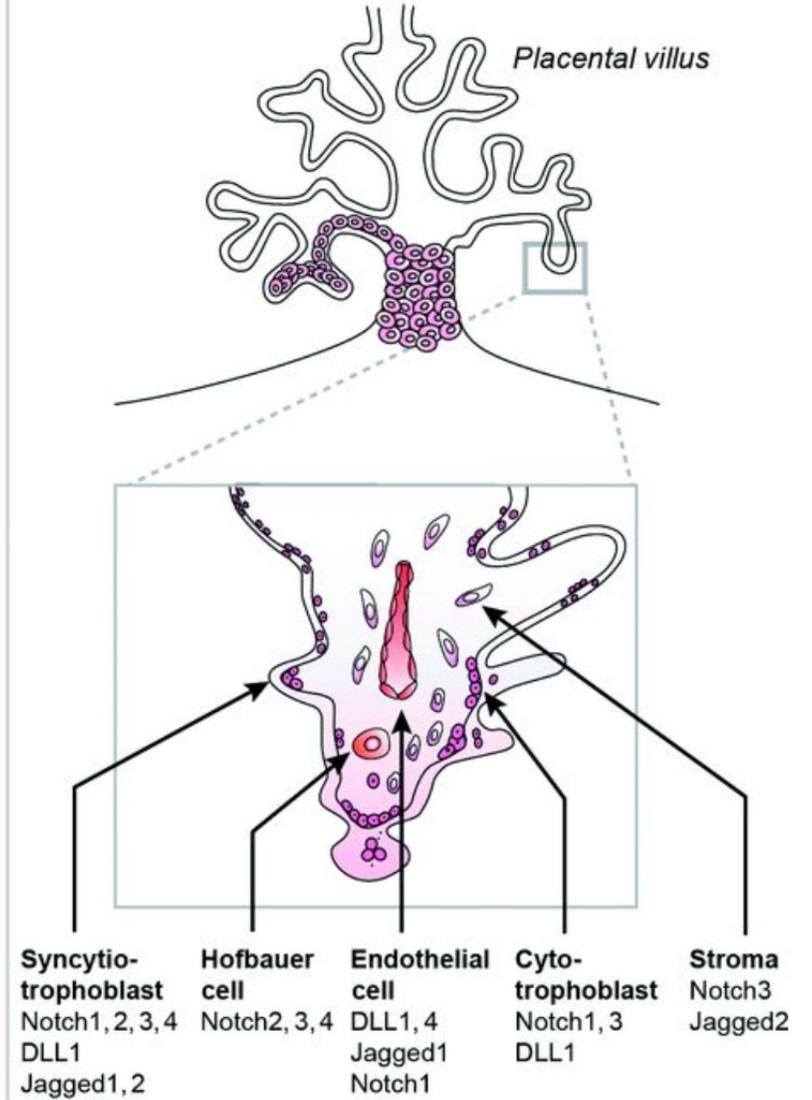
WILEY

Acta
Neurologica
Scandinavica

Pregnancy in CADASIL

I. Donnini¹ | V. Rinnoci¹ | S. Nannucci^{1,2} | R. Valenti¹ | F. Pescini³ | G. Mariani⁴ |
S. Bianchi⁵ | M. T. Dotti⁵ | A. Federico⁵ | D. Inzitari¹ | L. Pantoni¹ 

Étude rétrospective
italienne, 50 patientes
dont 6 évaluées
prospectivement, 93
grossesses

A**B****C**



[Acta Neuropathol.](#) 2008 Mar; 115(3): 369–370.

PMCID: PMC2668585

Published online 2008 Jan 12. doi: [10.1007/s00401-007-0335-1](https://doi.org/10.1007/s00401-007-0335-1)

PMID: [18196251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18196251/)

No vessel wall abnormalities in a human foetus with a *NOTCH3* mutation

[Saskia A. J. Lesnik Oberstein](#),^{✉1} [Marion L. C. Maat-Schieman](#),^{2,3} [Elles M. J. Boon](#),¹ [Joost Haan](#),^{2,4} [Martijn H. Breuning](#),¹
and [Sjoerd G. van Duinen](#)^{2,3}

▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) [PMC Disclaimer](#)

CADASIL → GROSSESSE

- Roine et al. 2005 :
 - 19 grossesses compliquées (symptômes neurologiques ET/OU pré-éclampsie) = 24%
 - 17/19 des grossesses compliquées de symptômes neurologiques
 - 8/19 des grossesses compliquées de pré-éclampsie = 10%
 - 6/8 non primipare
 - 2/8 n'avaient pas de symptômes neurologiques outre céphalée non migraineuse
 - Comparaison entre le groupe sans complication et complications :
 - Pas de différence significative par rapport aux avortements spontanés ou le mode d'accouchement
 - Âge gestationnel à l'accouchement modifiée selon par la présence pré-éclampsie (34-39 semaines)

CADASIL → GROSSESSE

- Donnini et al. 2017 :
 - 16/93 (17%) fausses couches
 - 8 précoces en TI
 - 1 IVG
 - 1 mort-naissance
 - 1/77 grossesse avec pré-éclampsie
 - Patiente connue pour insuffisance rénale chronique, césarienne à 38+3
 - 5/77 accouchements par césarienne
 - 3 césariennes électives (siège)
 - 2 césariennes urgentes en travail
 - Poids gestationnel et âge gestationnel à la naissance idem à la population générale
 - 4/6 grossesses prospective traitées par HBPM prophylactique ? Pas ASA

TABLE 1 Mean age at time of diagnosis, reasons for referral and clinical features of CADASIL patients (retrospective series of 44 patients)

Mean age (year±SD) at time of diagnosis	53.48 (±15.79)	
Reason for referral	n	%
Patient	23	52
Relative of patient	21	48
Clinical features		
Cerebrovascular events	15	34
TIA	5	11
Ischemic stroke	11	25
Hemorrhagic stroke	2	5
Cognitive deficits	18	41
Mild cognitive impairment	15	34
Dementia	3	7
Psychiatric disturbances	34	77
Headache	37	84
Migraine	29	66
Migraine with aura	15	34
Seizures	3	7
Gait disturbances	14	32
Urinary disturbances	15	34
Dysphagia	6	14
Dysarthria	5	11
Vascular risk factors	35	80
Hypertension	17	39
Diabetes mellitus	5	11
Hyperlipidemia	19	43
Smoking habit	15	34

GROSSESSE → CADASIL

- Donnini et al. 2017 :
 - Aucun symptôme neurologique focal durant la grossesse
 - Aucun symptôme révélateur de la maladie en grossesse
 - Un épisode psychotique 20 jours post-partum (épisode antérieur ? Dépression ?)

PRISE EN CHARGE PÉRI-PARTUM/PÉRI-OPÉRATOIRE

RECOMMANDATIONS AHA 2023 ET EUROPEAN ACADEMY OF NEUROLOGY 2020 :

- Pas de prise en charge particulière en lien avec la grossesse
- Pas d'indication ASA ou thromboprophylaxie
- Pas de contre-indication à l'accouchement vaginal
- Technique neuraxiale non contre-indiquée
- Importance maintenir auto-régulation cérébrale
 - Monitoring TA
 - Éviter hypo/hypercapnie (diminution réactivité CO₂)
 - Éviter Trendelenburg
- Exposer risque de détérioration des symptômes, principalement migraines, en péri-partum

COUNSELING GÉNÉTIQUE

- Si un parent atteint :
 - 50% de risque pour le fœtus
 - 100% si parent avec mutation pathogène biallélique NOTCH3
- Mutation spontanée également décrite (rare)
- Difficile de prédire sévérité chez les enfants :
 - Variabilité intra-familiale importante
 - Impact de l'environnement et FdR vasculaires

RETOUR SUR LA VIGNETTE

- Diagnostic CADASIL par l'atteinte caractéristique à l'IRM et mutation reconnue pathologique
 - Mutation exon 4 du gène NOTCH3 codant pour **EGFR 2-5**
- Pas de désir de diagnostic prénatal par le couple
- Décision d'ajouter ASA à la première consultation : **cesser au suivi suite à la présentation !**
- Thromboprophylaxie pour ATCD TVP (**pas d'autre FdR pour HIC**)
- Actuellement à 15 semaines et sans complication

MESSAGES CLÉS

- Les indices d'une migraine avec aura monogénique :
 - Histoire familiale de migraine avec aura, AVC, TNC
 - Anomalies de la substance blanche
 - Avant 30 ans
 - Prédominant en région temporale et capsule externe
 - Indices extra-neurologique pour CARASIL/CARASAL
- Diagnostic pré-conception pertinent pour counseling génétique
- Risque de trouble hypertensif de la grossesse à préciser



QUESTIONS ?