



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Elaboration d'un registre informatisé des vascularites cérébrales de l'Adulte

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur BOUCHAL SIHAM
Née le 16/06/1985 à Figuig

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : NEUROLOGIE

Sous la direction de :
Professeur BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI

Session Juin 2016

SOMMAIRE

Remerciements.....	2
RESUME DE L'ETUDE	3
Glossaire	6
PARTIE THEORIQUE:	7
I – INTRODUCTION	8
II – DIAGNOSTIC DE VASCULARITES CEREBRALES.....	9
II – 1 MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	9
II – 2 IMAGERIE	10
II –3– BIOLOGIE	16
II – 4 – ANATOMOPATHOLOGIE	18
II – 5 – DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	20
PARTIE PRATIQUE:.....	22
I– OBJECTIFS	23
II-MATERIELS ET METHODES.....	24
III-RESULTATS.....	28
CONCLUSION	42
Références.....	43

Remerciements

C'est avec un enthousiasme certain que je profite de ces quelques lignes pour rendre hommage aux personnes qui ont participé à leur manière à la réalisation de ce travail.

Je tiens à remercier mon rapporteur professeur Belahsen Mouhamed Faouzi de m'avoir confier cet intéressant sujet. Merci pour votre gentillesse, votre patience et vos précieux conseils. J'ai beaucoup apprécié travailler à vos côtés tant sur le plan scientifique que sur le plan humain. Je garde toujours beaucoup de plaisir à discuter avec vous et à bénéficier de vos conseils.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance et ma gratitude au professeur Mustafa Maaroufi pour tous ses suggestions et contributions concernant les données radiologiques de ce travail

Un remerciement particulier et sincère Mr EL Hassani Abdelhamid pour sa contribution précieuse dans la réalisation de la partie informatique de ce mémoire,

Je remercie chaleureusement Pr Tazi, Pr Maamar et Pr Bono. Vos remarques pertinentes et vos conseils précieux m'ont beaucoup aidé à améliorer la qualité de ce travail. Soyez assurés, chers professeurs, de mon estime et de ma profonde gratitude.

Résumé:

«Elaboration d'un registre informatisé des vascularites cérébrales de l'Adulte»

Les vascularites du système nerveux central (SNC) regroupent un grand nombre d'affections se caractérisant par une atteinte inflammatoire de la paroi des vaisseaux cérébraux ou médullaires. Elles sont rares et potentiellement graves. Elles posent un problème, diagnostique et thérapeutique. En effet le diagnostic de vascularite cérébrale repose très souvent sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques de présomption, pour la plupart peu spécifiques. De plus, la distinction entre une vascularite cérébrale primitive (VCP) et une vascularite cérébrale secondaire n'est pas toujours évidente.

Il n'existe pas de critères diagnostiques validés. Les investigations doivent être conduites de manière rigoureuse, afin d'écarter tous les autres diagnostics possibles en particulier une angiopathie réversible vasoconstrictive, et d'éliminer une vascularite secondaire notamment infectieuses. Le traitement des vascularites cérébrales notamment les VCP n'est pas encore bien codifié. Il ne repose sur aucune étude contrôlée. Leur pronostic est classiquement « réservé », mais là encore, les données publiées en termes de rechute ou de survie sont variables. L'évolution était considérée comme fatale dans les premières publications. Les publications plus récentes sont moins tranchées.

Vu la rareté et la difficulté diagnostique et thérapeutique de cette affection, l'élaboration d'un registre informatisé des vascularites cérébrales paraît intéressante avec comme objectifs:

- colliger et regrouper toutes les vascularites cérébrales à l'échelle locale et nationale et de revoir le degré de pertinence de ce diagnostic.
- comparer les différentes thérapeutiques adoptées par les équipes et l'évolution des patients.
- codifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique de vascularites cérébrales
- comparer notre population à d'autres registres internationaux.

Abstract

Development of a computerized register of cerebral vasculitis of Adult

Vasculitis of the central nervous system (CNS) include a large number of conditions characterized by an inflammatory disease of the vessel wall of the brain or spinal cord. They are rare and potentially serious. Cerebral vasculitis is a diagnosis challenge. Indeed cerebral vasculitis diagnosis often based on a clinical, biological and radiological presumption, mostly nonspecific. Moreover, the distinction between primary cerebral vasculitis (VCP) and a secondary cerebral vasculitis is not always obvious.

There are no validated diagnostic criteria. The investigations must be conducted in a rigorous manner, to rule out all other possible diagnoses, including infectious vasculitis, but also a reversible cerebral vasoconstriction syndrome. The treatment of cerebral vasculitis including VCP is not already odified. It is not based on controlled studies. Their prognosis is traditionally "reserved", but the data published in terms of relapse or survival vary. The change was considered inexorable and fatal in the first publications.

Given the rarity and the diagnostic and therapeutic difficulties of this disease, developing a computerized register of cerebral vasculitis seems interesting with the following objectives:

- collect all cerebral vasculitis at local and national level and to review the relevance of this diagnosis.
- compare different therapeutic adopted by the different teams and the evolution of patients.
- Codifying the diagnostic and therapeutic cerebral vasculitis.
- Compare our population to other international register.

GLOSSAIRE

- AAN : anticorps anti-nucléaire
- Ac : anticorps
- Ag : antigène
- HSV : Herpès Simplex virus
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- LCR : liquide céphalo-rachidien
- PCR : Polymérase Chain Réaction
- PL : ponction lombaire
- TDM : tomodensitométrie
- VCP: vascularite cérébrale primitive
- VIH: virus de l'Immunodéficience Humaine

PARTIE THEORIQUE

I – INTRODUCTION:

Les vascularites du système nerveux central regroupent un grand nombre d'affections se caractérisant par une atteinte inflammatoire de la paroi des vaisseaux cérébraux ou médullaires. Cette inflammation vasculaire peut s'intégrer dans le cadre d'une vascularite systémique ou être limitée au SNC. Elles sont rares, mais potentiellement graves. De plus, elles posent de nombreux problèmes, diagnostiques comme thérapeutiques. En l'absence de certitude histologique, qui impose la réalisation d'une biopsie cérébrale [1], le diagnostic de vascularite cérébrale repose très souvent uniquement sur des arguments cliniques, biologiques et radiologiques de présomption, pour la plupart peu spécifiques. De plus, la distinction entre une vascularite cérébrale primitive (VCP) et une vascularite cérébrale secondaire n'est pas toujours simple [2]. La quasi-totalité des maladies systémiques, mais aussi certaines infections ou hémopathies peuvent se compliquer ou, exceptionnellement, se révéler par une vascularite du SNC [3-5].

Lors de la découverte d'une vascularite cérébrale sans aucune affection générale antérieurement connue ou aisément identifiable, le diagnostic de VCP doit être discuté. Il n'existe pas de critères diagnostiques validés. Les investigations doivent être conduites de manière rigoureuse, afin d'écarter tous les autres diagnostics possibles, une vascularite secondaire notamment, mais aussi un syndrome de vasoconstriction réversible [6-9]. Le traitement dépend de la cause identifiée et fait appel souvent à l'utilisation conjointe de corticostéroïdes et d'un immunosuppresseur. À ce jour, aucun traitement n'a été validé par des essais thérapeutiques dans la prise en charge des vascularites cérébrales en particulier les VCP, et ne repose sur aucune étude contrôlée. Le pronostic des vascularites

notamment primitives est classiquement « réservé », mais là encore, les données publiées en termes de rechute ou de survie sont variables [10-11].

II-DIAGNOSTIC DE VASCULARITES CEREBRALES:

II-1-Manifestations cliniques:

Les vascularites cérébrales sont responsables de signes cliniques variés et non spécifiques. ils peuvent être soit des signes d'encéphalopathie diffuse, soit des signes plus focaux. L'association des deux types d'atteinte est extrêmement variable d'un patient à l'autre et explique le très grand polymorphisme de ces affections. Le mode d'évolution peut être chronique, parfois larvé, ou au contraire subaigu ou aigu. Les atteintes diffuses sont volontiers responsables de céphalées, souvent chroniques et lancinantes, plus rarement, les céphalées peuvent se révéler sur un mode aigu, en «coup de tonnerre», pouvant alors mimer une hémorragie méningée. D'autres manifestations neurologiques sont possibles au cours des atteintes diffuses, telles qu'un ralentissement psychomoteur, un syndrome méningé, des troubles cognitifs, des troubles de la vigilance ou psychiatriques. L'atteinte focale peut s'exprimer par un déficit focal (hémiplégie, atteinte d'un nerf crânien, ataxie cérébelleuse) ou par une crise convulsive. Très rarement, des atteintes pseudotumorales ou médullaires sont décrites.

Les signes généraux sont inconstants. Des arthralgies, des myalgies ou de la fièvre modérée sont possibles, mais peu spécifiques. L'examen général est indispensable, en particulier l'examen dermatologique, ophtalmologique et ORL, et peut permettre d'orienter vers une maladie systémique. L'absence de symptômes extraneurologiques fait discuter une VCP [10]

II-2-Imagerie cérébrale:

- La tomodensitométrie cérébrale (TDM): souvent pratiquée en urgence est peu utile pour le diagnostic de vascularite cérébrale car sa sensibilité est faible et sa spécificité médiocre. Il peut montrer des infarctus cérébraux d'âge et de territoires différents et/ou des signes d'hémorragie parenchymateuse ou méningée (Figure 1).

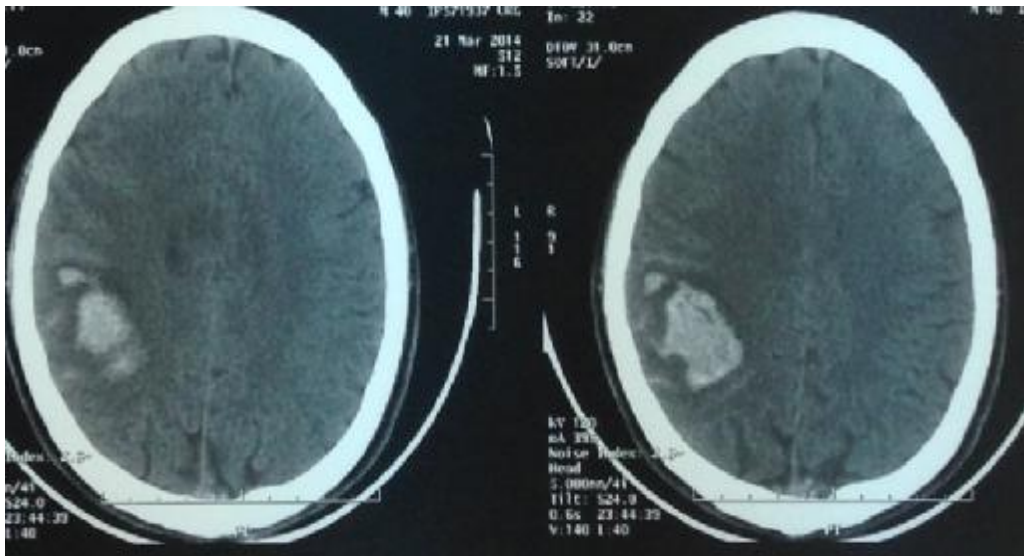


Figure 1: TDM cérébrale sans contraste: Hématome lobaire spontané chez un sujet jeune sur vascularite cérébrale

- L'angio-TDM: permet de dépister des sténoses et des irrégularités des vaisseaux cérébraux de gros et moyen calibre avec une sensibilité dépassant l'angio-MR pour les appareils de dernière génération multibarettes. En outre, elle permet aussi de détecter d'autres anomalies artérielles et en particulier l'athérome. [9-10]
- L'IRM cérébrale: est l'examen clé indispensable au diagnostic de vascularite cérébrale avec une sensibilité supérieure à 90 %. La présentation radiologique est très polymorphe, aucune image n'est en elle-même spécifique, mais c'est la combinaison d'anomalies parenchymateuses multiples ischémiques et

hémorragiques, vasculaires et méningées qui est évocatrice du diagnostic de vascularite cérébrale (Figure 2). Chaque séquence revêt un intérêt spécifique [10].

La séquence de diffusion permet de visualiser les zones d'ischémie artérielle récentes siège d'un œdème cytotoxique responsable d'un hypersignal et d'un abaissement du coefficient apparent de diffusion ou ADC. À l'inverse, l'ADC est augmenté en cas d'œdème vasogénique par infarctus veineux liée à une phlébite corticale qui est parfois associée aux lésions artérielles dans certains types de vascularite comme la maladie de Behçet.

La séquence T2 FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) permet d'identifier les infarctus cérébraux anciens dont certains ont pu être asymptomatiques. On observe typiquement l'association d'infarctus cérébraux d'âge et de topographie différents dont la taille dépend du diamètre des artères atteintes. Cette séquence peut également montrer des anomalies diffuses de la substance blanche peu spécifiques et souvent observées dans les vascularites cérébrales, sans topographie élective, comme dans la sclérose en plaques et pouvant parfois prendre des aspects trompeurs pseudo-tumoraux ou de pseudo-leuco-encéphalopathie postérieure [10]. La séquence FLAIR permet par ailleurs de visualiser des hypersignaux serpiginieux à la surface du cortex traduisant des phénomènes de flux lents corticaux liés à des sténoses artérielles distales.

La séquence en écho de gradient T2* sensible aux effets de susceptibilité magnétique permet de détecter les hémorragies cérébrales ou méningées de tout âge. Les hémorragies parenchymateuses peuvent affecter les régions lobaires mais aussi profondes. La séquence T2* permet aussi de visualiser des microhémorragies punctiformes «microbleeds» témoins de microsaignements liés à l'inflammation des petits vaisseaux.

La séquence en pondération T1 permet de visualiser des lésions vasculaires anciennes apparaissant en hyposignal T1 mais également l'atrophie corticale qui peut s'installer dans les formes avancées. L'injection de gadolinium est essentielle pour rechercher des prises de contraste traduisant des lésions inflammatoires actives parenchymateuses, méningées (surtout dans les vascularites granulomateuses) ou directement en regard des artères corticales, très évocatrices du diagnostic de vascularite cérébrale (Figure 3, 4, 5).

L'angio-MR artérielle intracrânienne en temps de vol (Time Of Flight: TOF) permet d'étudier le polygone de Willis et ses premières branches de division sans injection de produit de contraste. Elle permet ensuite de reconstruire des images au calibres, des sténoses segmentaires, des occlusions, des dilatations post-sténotiques ou des anévrysmes [10].

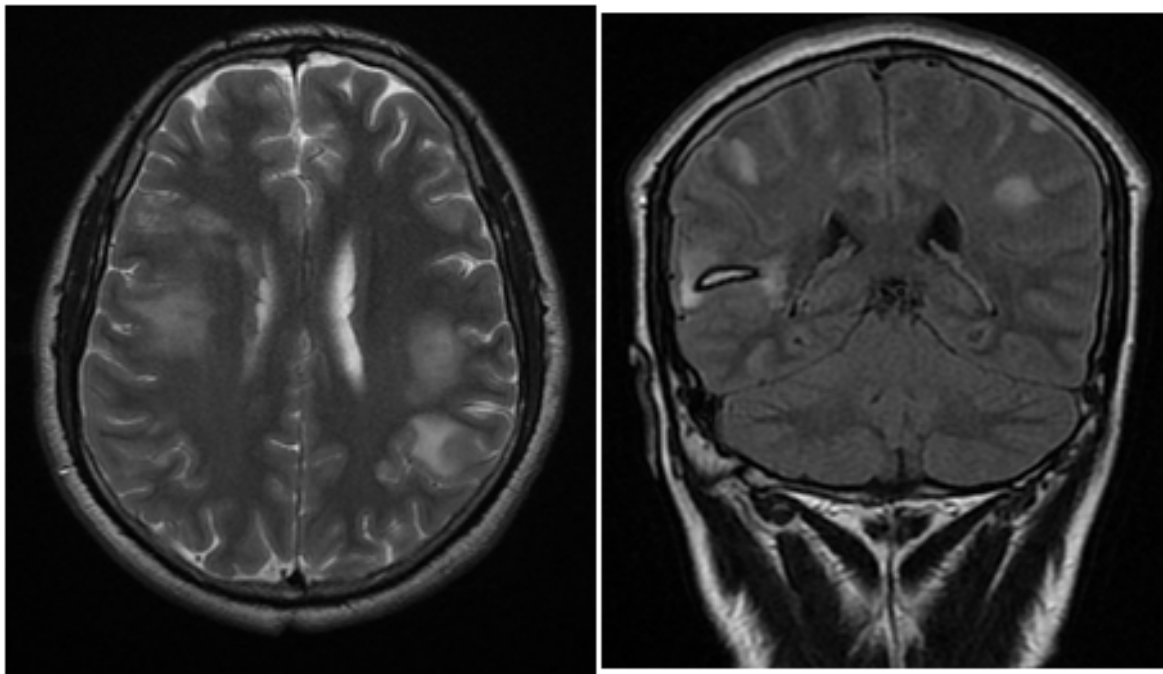


Figure 2: IRM cérébrale axiale T2 et coronale FLAIR montrant des lésions cortico-sous corticales multiples, ischémiques et hémorragique chez un patient de 30 ans présentant une vascularite cérébrale primitive.

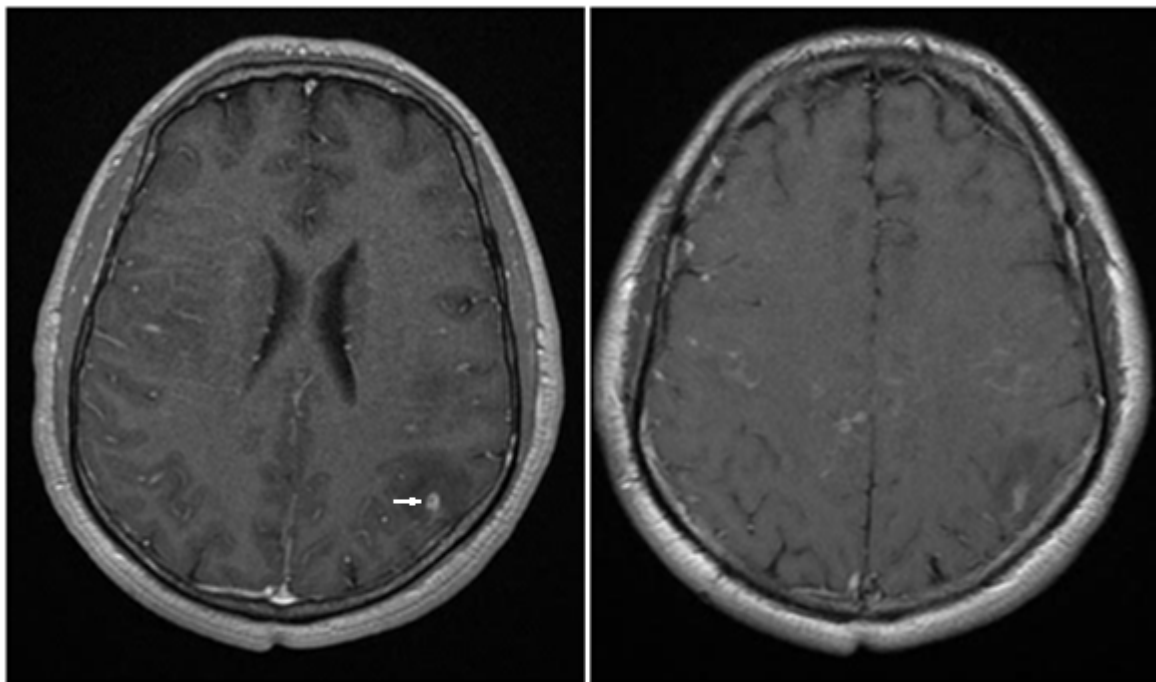


Figure 3: IRM cérébrale séquence axiale T1 injecté montrant une prise de contraste leptoméningée et aussi de la paroi des vaisseaux (flèche) chez un patient de 30 ans présentant une vascularite cérébrale primitive.



Figure 4: IRM cérébrale coronale T1 injecté montrant des prises de contraste méningée et corticales, chez un patient de 22 ans présentant une vascularite cérébrale secondaire tuberculeuse.



Figure 5: IRM cérébrale axiale T1 injectée montrant une prise de contraste de la paroi artérielle de l'artère cérébrale moyenne de façon bilatérale chez une patiente de 47 ans présentant une vascularite cérébrale compliquant une méningite purulente.

- L'artériographie cérébrale: demeure l'exploration angiographique de référence pour le diagnostic des vascularites cérébrales. Les lésions typiques d'angéites associent des rétrécissements segmentaires multifocaux et des dilatations fusiformes réalisant un aspect dit «en chapelet», ainsi que des occlusions distales, des formations anévrysmales et des irrégularités pariétales des vaisseaux (Figure 6). La taille des vaisseaux atteints peut orienter le diagnostic. Sa sensibilité pour dépister des lésions de vascularite cérébrale est supérieure à 90 % mais sa spécificité n'est que de 60%. La découverte de sténoses artérielles cérébrales multifocales multiples peut s'observer dans d'autres maladies non inflammatoires comme le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR), l'athérome intracrânien, en

cas d'embols cérébraux multiples partiellement recanalisés, de dissections intracrâniennes ou dans la dysplasie fibromusculaire.

L'artériographie reste toutefois un examen invasif pouvant se compliquer rarement d'AVC transitoires ou définitifs dans 1 à 2% des cas et nécessite une injection d'iode parfois délicate chez les patients fragiles ou allergiques.[10]



Figure 6: Artériographie cérébrale (carotide interne gauche, profil, temps artériel) montrant des rétrécissements segmentaires multifocaux et des dilatations fusiformes (flèches) chez un patient de 47 ans présentant une vascularite cérébrale primitive.

II – 3 BIOLOGIE:

À ce jour, il n'existe aucun examen biologique spécifique de vascularite cérébrale. Néanmoins, un bilan biologique de première intention est indispensable face à une suspicion de vascularite cérébrale. Ce bilan comprend une numération formule sanguine, un bilan d'hémostase, un ionogramme avec créatinine, une VS, une C-reactive protein (CRP), une électrophorèse des protéines et un bilan hépatique (tableau 1). Le syndrome inflammatoire est inconstant et peut être absent. Une lymphopénie doit être systématiquement cherchée, notamment lorsqu'une cause infectieuse opportuniste est suspectée.

D'autres examens sont effectués à la recherche de maladies inflammatoires chroniques (connectivites, vascularites systémiques), de maladies infectieuses, malignes et toxiques. [9-10]

Le bilan auto-immun de base comprend la recherche des anticorps antinucléaires (AAN), des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles, des anticorps anti-DNA natifs, particulièrement si le contexte évoque une connectivite. La recherche d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) est indispensable pour documenter une éventuelle vascularite systémique associée aux ANCA. Les explorations immunologiques doivent également comporter une recherche d'anticorps antiphospholipides, de cryoglobulines, une analyse du complément (C3, C4, CH50), et un dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour dépister une éventuelle sarcoïdose. En fonction du contexte et du terrain, d'autres recherches auto-immunes (anticorps anti-neuronaux, anticorps de la maladie coeliaque...) seront réalisées.

Une enquête microbiologique minimale est également nécessaire en l'absence d'orientation étiologique. Elle comprend des sérologies sanguines virales et bactériennes (virus de l'immunodéficience humaine [VIH], Herpes virus, hépatites B

et C, syphilis, maladie de Lyme), des hémocultures et une intradermo réaction à la tuberculine [11;13;14]. De nombreux autres agents infectieux peuvent être associés à une vascularite cérébrale et leur recherche est guidée par le contexte.

La ponction lombaire (PL) est un examen indispensable qui révèle souvent un liquide céphalorachidien (LCR) inflammatoire, avec une pléiocytose volontiers lymphocytaire, parfois panachée, selon la cause sous-jacente. La protéinorachie peut être augmentée. L'électrophorèse des protéines du LCR peut montrer une sécrétion intrathecale d'immunoglobulines. La glycorrachie est le plus souvent normale mais peut être abaissée en cas d'infiltrat cellulaire ou bactérien. De nombreuses recherches infectieuses dans le LCR par PCR ou sérologies peuvent être effectuées en fonction du contexte et des résultats des sérologies plasmatiques.[9; 11]

La confrontation de l'IRM avec l'étude du LCR permet souvent de suspecter le diagnostic de vascularite cérébrale. En revanche, la normalité de ces deux examens doit faire remettre en question le diagnostic [11-12].

II – 4 - Anatomopathologie:

Seule l'histologie permet d'affirmer le diagnostic de vascularite notamment dans sa forme primitive. Les complications de la biopsie cérébrale restent relativement rares. Par voie stéréotaxique, la biopsie cérébroméningée a un taux de mortalité de 0,3 à 1,5 % et un taux de complications de 12%, le plus souvent réversibles. La fréquence des hémorragies est de 1,7 à 7 %, mais la moitié d'entre elles reste asymptomatique [15]. Dans une étude récente portant sur 42 biopsies cérébrales à ciel ouvert, seulement trois patients (7%) ont présenté des complications, mineures et transitoires, et aucun patient n'a eu de déficit persistant ou n'est décédé [15;16]. La plupart des auteurs recommande de réaliser une biopsie des lésions constatées en imagerie, par voie chirurgicale plutôt que stéréotaxique, ou, en l'absence de cible, de réaliser une biopsie chirurgicale cérébro-méningée à la surface du lobe temporal de l'hémisphère mineur [9; 17]. Les prélèvements doivent comporter une recherche large d'agents infectieux (coloration spéciales, cultures bactériennes, mycobactériennes, parasitologiques) [9-10]

Tableau 1 [10] :Investigation complémentaires à envisager devant une suspicion de vascularite cérébrale .

<i>Biologie sanguine</i>	Numération et formule sanguine Etude de la coagulation (TP, TCA, fibrinogène) Créatininémie, biologie hépatique, protéine Créactive Sérologie VIH, hépatite B et C, syphilis, borréliose de Lyme Electrophorèse des protides sériques Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles , Ac antinucléaires Ac anticardiolepine, Ac anti-β2GP1, recherche d'anticoagulant circulant Enzyme de conversion de l'angiotensine Recherche de toxiques (Cannabis, Cocaine...)
<i>LCR</i>	Etude cytologique, biochimique et anatomopathologique Examen direct et culture pour recherche de bactéries, mycobactéries et parasites PCR pour recherche d'herpesviridase, entérovirus Ac anti-virus varicelle-zona (sang et LCR) Electrophorèse des protides du LCR
<i>Autres</i>	Bandelette urinaire (protéinurie, hématurie)
<i>Selon l'orientation</i>	Ac anti-SSA, Facteur rhumatoïde Ac anti-thyroperoxidase, Ac anti-gliadine Sérologie brucellose, bartonellose LCR: immunophénotypage des lymphocytes, sérologies (Lyme, syphilis) PCR bactéries/ mycobactéries, enzyme de conversion Biopsie de peau saine (Lymphome endovasculaire) PCR Tropheryma Whipplei (sang, selle, LCR) Biologie moléculaire (CADASIL, COL 4A1, maladie de Fabry...)

II-5-Diagnostics différentiels:

Devant des signes neurologiques centraux multiples avec atteinte neuroradiologique multifocale, de nombreux diagnostics peuvent être évoqués : maladies inflammatoires, infectieuses, néoplasiques, métaboliques et vasculaires dont les vascularites cérébrales [9-10].

Le SVCR est le principal diagnostic différentiel des vascularites cérébrales. Il s'agit d'une affection non inflammatoire liée à la survenue de vasospasmes artériels cérébraux diffus. Il touche préférentiellement la femme jeune et se manifeste par des céphalées sévères, d'apparition brutale en coup de tonnerre pouvant mimer une hémorragie méningée, souvent au décours d'une prise de substances vaso-actives (décongestionnants nasaux, cocaïne) ou en post-partum. Les complications neurovasculaires sont plus rares que pour les vascularites cérébrales et il s'agit alors plus fréquemment de manifestations hémorragiques parenchymateuses ou méningées que d'infarctus cérébraux [7]. L'imagerie cérébrale vasculaire montre des sténoses artérielles intracrâniennes étagées mais qui sont à la différence des vascularites cérébrales très régulières, réalisant un aspect en «collier de perles» et touchant plus volontiers les artères de gros et de moyen calibre. L'étude du LCR est le plus souvent normale. L'évolution est spontanément favorable en moins de 6 à 12 semaines, et les lésions artérielles disparaissent généralement complètement en quelques semaines mais une surveillance régulière et rapprochée est indispensable. [7]

Les vasculopathies cérébrales non inflammatoires posent aussi un problème de diagnostic différentiel avec les vascularites cérébrales , incluant des maladies fréquentes, tels que l'athérome intracrânien, la dysplasie fibromusculaire, les dissections artérielles et l'angiopathie amyloïde, mais aussi certaines maladies vasculaires rares. Parmi celles-ci, certaines affections s'associent à une ou plusieurs

atteintes extra-neurologiques qu'il faut savoir rechercher activement, tel que le livedo du syndrome de Sneddon , les douleurs acrales et les angiokératomes de la maladie de Fabry, les stries angioïdes et les lésions des grands plis du pseudoxanthome élastique, ou encore l'atteinte rétino-cochléaire du syndrome de Susac [17-21].

Ainsi que certaines affections vasculaires d'origine génétique de révélation tardive dont différents types ont été décrits ces 20 dernières années. Le chef de file de cette famille est le cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical Infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Le CADASIL se révèle à l'âge adulte par une association variable de migraines avec aura, d'accidents vasculaires cérébraux, et de troubles de l'humeur, pour aboutir à une démence vasculaire. Certains aspects IRM sont évocateurs. Le contexte familial aide au diagnostic, mais des cas sporadiques ont été décrits [22].

PARTIE PRATIQUE

I-Objectifs:

La réalisation de ce registre a pour objectifs:

v Objectifs Primaires:

- Colliger de manière rétrospective un maximum de cas des vascularites cérébrales, mais aussi de manière prospective afin de constituer une authentique cohorte longitudinale de patients atteints de vascularites cérébrales. et ceux à l'échelle locale et après nationale.
- Etudier l'évolution des patients pour lesquels le diagnostic de vascularites cérébrales a été retenu et d'analyser l'influence des traitements utilisés.
- Comparer les séries à l'échelle nationale et internationale
- Permettre l'émergence de recommandations

v Objectifs Secondaires:

Ce projet, incitera en parallèle, à la création d'un groupe d'expertise multidisciplinaire en neurologie, médecine interne, neuroradiologie, neurochirurgie et neuropathologie qui va analyser et comparer des cas retenus et le degré de pertinence de ce diagnostic.

II-Matériels et Méthodes:

Les items de ce registre ont été élaborés à partir d'une revue de la littérature, de dernières mises au point sur les vacularites cérébrales et auprès des certains experts marocains dans ce domaine.

Le registre comporte tous les éléments cliniques, paracliniques permettant de retenir le diagnostic de vacularites cérébrales ainsi le type primitif ou secondaire et les différentes traitements que le patient avaient reçu et son évolution à court et au long terme.

le registre permet après inclusion de dossier la genèse de son compte-rendu forme PDF.

Le registre était établi d'une façon flexible avec des situations de choix unique ou multiples, avec des possibilité de saisie de texte dans le cas ou un élément ne figure pas dans la liste de choix

les outils et langages informatiques utilisés sont:

v PHP

Hypertext Preprocessor, plus connu sous son sigle PHP (Acronyme récursif), est un langage de programmation conçu pour permettre la création d'applications dynamiques, le plus souvent développées pour le Web.

PHP permet de récupérer des informations issues d'une base de données, d'un système de fichiers (contenu de fichiers et de l'arborescence) ou plus simplement des données envoyées par le navigateur afin d'être interprétées ou stockées pour une utilisation ultérieure.

Son utilisation commence avec le traitement des formulaires puis par l'accès aux bases de données.

v HTML5

Le HTML est le langage fondamental pour la création des sites internet ou des applications web, il sert à structurer et définir l'interface du site ou l'application. D'autres langages peuvent s'ajouter lors de la conception, mais tous les sites web contiennent du HTML. HTML5 désignant la version du langage HTML.

v CSS3

CSS est un langage informatique qui sert à décrire la présentation des documents HTML. Les standards définissant CSS sont publiés par le World Wide Web Consortium (W3C). Introduit au milieu des années 1990, CSS devient couramment utilisé dans la conception de sites web et bien pris en charge par les navigateurs web dans les années 2000. CSS3 est la dernière version du CSS.

v Bootstrap

Bootstrap est une collection d'outils utile à la création de sites web et applications web. C'est un ensemble qui contient des codes HTML et CSS, des formulaires, boutons, outils de navigation et autres éléments interactifs, ainsi que des extensions JavaScript en option. C'est l'un des projets les plus populaires sur la plate-forme de gestion de développement GitHub.

▼ L'interface du registre RVC

L'authentification est la première étape du processus de la connexion du médecin utilisateur à l'interface du registre RVC.

Une fois que l'utilisateur est connecté, l'interface d'accueil est chargée. Dès le chargement de cette interface, un défilement de deux images à gauche est affiché, permettant ainsi de donner au médecin une première idée sur comment utiliser le registre RVC.

Le menu des fonctionnalités du registre est positionné à droite de l'interface. Les fonctionnalités principales du registre RVC sont :

- § Créer un dossier pour un patient
- § Lister les dossiers des patients
- § Modifier les données associées à un patient
- § Supprimer un dossier

En cliquant sur le bouton « créer un dossier » un message de confirmation apparaît pour affirmer la demande du médecin utilisateur. Une fois la demande est validée, une nouvelle interface est chargée.

Toutes les informations reliées au dossier du patient sont présentées sous forme de quatre sections :

- § Profil du patient
- § Paraclinique
- § Traitement
- § Evolution

Chacune d'elles contient des sous sections structurées sous forme des onglets. Le tableau ci-dessous permet de citer tous les onglets associés à chaque section :

Les sections	Les onglets associés
Profil du patient	§ Identification
	§ Diagnostic de vascularite
	§ Les signes cliniques
Paraclinique	§ Radiologie
	§ Biologie
	§ Histologie
	§ Etude du LCR
	§ Traitement
Evolution	§ Evolution à court terme
	§ Evolution à long terme
Traitement	§ Traitement de fond
	§ Traitement de la poussée
	§ Autres

Chacun de ces onglets porte un formulaire permettant de récupérer toute information liée à l'onglet, via des champs de saisies et des cases à cochers à choix unique ou multiple. Ces éléments graphiques sont organisés sous forme de division selon le contexte d'utilisation.

La deuxième fonctionnalité du registre RVC « lister les dossiers » permet, comme l'intituler l'indique, de lister tous les dossiers sauvegardés dans la base de données du registre. En termes d'affichage, chaque dossier est présenté par le nom du patient, ce prénom du patient, son Identificateur, sa date de naissance, et l'état de son dossier. Le bouton à droite est ajouté à la liste pour générer automatiquement un rapport englobant toutes les informations saisies pour le dossier correspondant.

III - Résultats:

on se connecte au lien: <http://208.89.215.187/medecine/login.php>

pseudo : admin

mot de passe : admin



L'interface nous donnera la possibilité de créer un dossier c'est à dire inclure un cas de vascularite cérébrale, lister les dossiers inclus, et de générer le compte rendu



Créer dossier:

on remplit les données sur l'Identité et antécédents du patient:

The screenshot shows the 'Identification' tab of the RVC (Registre de vascularite cérébrale) form. The form is divided into several sections for data entry:

- Identification:** Includes fields for Nom du patient, Prénom du patient, Date de naissance, Sexe (Homme/Femme), Nom de jeune fille, Adresse, Ville, Code postal, Département, Pays, Téléphone privé, Téléphone professionnel, Autres téléphones, and Email.
- Etat du dossier:** Includes a radio button for 'Actif' (selected) or 'Inactif'.
- Numéro d'assuré:** A text field for the insurance number.
- Mots clés:** A text field for keywords.
- Code du patient:** A text field for the patient code.
- Médecin responsable:** A text field for the responsible doctor.
- Lieu de naissance:** A text field for the birthplace.
- Pays de naissance:** A text field for the birth country.
- Décès ?** A radio button for 'Oui' (selected) or 'Non'.
- Assurance maladie:** A text field for the health insurance.
- Antécédents:** A text field for medical history.

The left sidebar contains a menu with 'Profil du patient' (selected), 'Paraclinique', 'Evolution', and 'Traitement'. The top bar shows the RVC logo and the patient ID '0 016'.

Diagnostic:

Une fois l'identité du patient est faite, on passe à la partie diagnostic pour préciser le type de vascularite cérébrale primitive ou secondaire, le degré de certitude de ce diagnostic, le délai diagnostic et la date de diagnostic.

The screenshot shows the 'Diagnostic de vascularite' tab of the RVC form. The form is divided into several sections for data entry:

- Date de début de la maladie:** A text field for the start date of the disease.
- Délai de diagnostic:** A text field for the time delay to diagnosis.
- Date de diagnostic:** A text field for the date of diagnosis.
- Staff:** A text field for the staff member.
- Sénior:** A text field for the senior member.
- Médecin:** A text field for the doctor.
- Diagnostic retenu:** Includes radio buttons for 'vascularite primitive' and 'vascularite secondaire' (selected). Below is a dropdown menu labeled 'Veuillez choisir le Diagnostic...'. Underneath, there are radio buttons for 'Diagnostic certain' (selected), 'Diagnostic probable', and 'Diagnostic peu probable'.
- Sur critères:** Includes checkboxes for 'Clinique', 'IRM', 'Artériographie', 'LCR', 'Biologie', and 'Histologie'.

The left sidebar contains a menu with 'Profil du patient', 'Paraclinique' (selected), 'Evolution', and 'Traitement'. The top bar shows the RVC logo and the patient ID '0 016'. A 'Valider' button is located at the bottom right of the form.

La clinique:

on choisit les symptômes neurologiques fonctionnels ainsi ceux de l'examen clinique révélant la vascularite. On précisera l'existence d'autres symptômes extra-neurologiques: généraux, dermatologiques....

0 016 : L'identificateur généré automatiquement pour le patient

Identification Diagnostic de vascularite Les signes cliniques

☒ Signes neurologiques fonctionnels

Céphalée récente	☐	Signes sensitifs	☐	Trouble psychiatrique	☐
Crises épileptiques	☐	Trouble de langage	☐	Vertige	☐
Lourdeur	☐	Trouble de mémoire	☐	Trouble de l'équilibre	☐

☒ Signes neurologiques physiques

Déficit moteur	☐	Aphasie	☐	Atteinte des paires crâniennes	☐
Monoparésie/ou plégie	☐	MMS altéré <= 30	☐	Syndrome méningé	☐
Hémi-parésie/ou plégie	☐	Syndrome confusionnel	☐	Ataxie	☐
Tétraparésie/ou plégie	☐	Déficit sensitif	☐	Syndrome médullaire	☐
Syndrome pyramidal	☐	Syndrome extrapyramidal	☐		

☒ Signes extra-neurologiques

Signes généraux : Fièvre, myalgies, asthénie	☐	Signes ORL	☐
Manifestations dermatologiques	☐	Signes ophtalmologiques	☐
Arthralgie ou arthrite inflammatoire	☐	Signes digestifs	☐
Signes cardiovasculaires	☐	Signes hématologiques	☐
Signes pleuro-pulmonaire	☐		

Valider

Centre Hospitalier Universitaire Hassan II, Service de Neurologie © 2015. RVC : Registre de vascularite cérébrale

Paraclinique:

on précise les résultats des explorations paracliniques :

-**Radiologie** avec les résultats de la TDM cérébrale, angioscanner cérébral, l'IRM et l'artériographie cérébrale. La liste des anomalies possibles décrites dans la littératures pour chaque imagerie apparaitra un fois qu'on choisi l'examen réalisé.

The screenshot shows the RVC web application interface. The sidebar menu on the left includes sections for 'Profil du patient', 'Paraclinique', 'Evolution', and 'Traitement'. The 'Paraclinique' section is expanded, showing sub-items for 'Radiologie', 'Biologie', 'Histologie', and 'Etude du LCR'. The 'Radiologie' sub-item is selected, and the 'TDM cérébrale' (Brain CT) examination is chosen. The main content area displays a list of possible findings for the TDM cérébrale examination, including 'Normale', 'Lésions ischémiques vasculaires', 'Lésions hémorragiques: hématome, Hémorragie méningée', 'Thrombose veineuse', 'Lésions de la substance blanche', 'Prise de contraste méningée', and 'Atrophie'. The 'Réalisée' (Completed) checkbox is checked. Below the list, there is a section for 'Autres ?' (Others?) with a text input field labeled 'Veuillez saisir ici...'.

IRM **Protocole**

- ☐ T2
- ☐ FLAIR
- ☐ T1
- ☐ Echo de gradient
- ☐ Injection de gadolinium
- ☐ 2D TOF
- ☐ 3D TOF
- ☐ Diffusion
- ☐ Perfusion

Autres ?

☐ Veuillez saisir ici...

IRM **Résultats**

☒ Réalisée

- ☐ Normale
- ☐ Anomalie corticale
- ☐ Anomalie sous corticale
- ☐ Anomalie de la substance blanche
- ☐ Lésions ischémiques
- ☐ Lésions hémorragiques
- ☐ Thrombose veineuse
- ☐ Hypersignal des vaisseaux
- ☐ Prise de contraste de la paroi vasculaire
- ☐ Prise de contraste méningée
- ☐ Forme pseudotumorale
- ☐ Augmentation de l'ADC

Radiographie thoracique

☒ Réalisée

- ☐ Normale
- ☐ Epanchement pleural liquidien
- ☐ Anomalie pulmonaire
- ☐ Anomalie médiastinale

Autres ?

☐ Veuillez saisir ici...

Echographie trans-thoracique

☒ Réalisée

☐ Normale

☐ Epanchement pleural liquidien

☐ Anomalie pulmonaire

☐ Anomalie médiastinale

Autres ?

Veuillez saisir ici...

Valider

▼ **La biologie:** comprend une numération formule sanguine (NFS), un bilan d'hémostase, un ionogramme avec créatinine, une VS, une C-reactive protein (CRP), une électrophorèse des protéines et un bilan hépatique. Le bilan auto-immun de base comprend la recherche des anticorps antinucléaires (AAN), des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles, des anticorps anti-DNA natifs, et les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) on précisera aussi les résultats de la recherche d'anticorps antiphospholipides, de cryoglobulines, une analyse du complément (C3, C4, CH50), et un dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Une enquête microbiologique comprend des sérologies sanguines virales et bactériennes (virus de l'immunodéficience humaine, Herpes virus, hépatites B et C, syphilis, maladie de Lyme), des hémocultures

pour chaque paramètre fait, on précisera la valeur obtenu chez le patient et son interprétation.

RVC

Profil du patient

- Identification
- Diagnostic de vascularite
- Les signes cliniques

Paraclinique

- Radiologie
- Biologie
- Histologie
- Etude du LCR

Evolution

Traitement

00 : L'identificateur généré automatiquement pour le patient

RadiologieBiologieHistologieEtude du LCRTraitement

NFS

Globules blancs

Anormale ?

Commentaire

Lymphocytes

Anormale ?

Commentaire

Neutrophiles

Anormale ?

Commentaire

Monocytes

Anormale ?

Commentaire

Eosinophiles

Anormale ?

Commentaire

Basophiles

Anormale ?

Commentaire

Plaquettes

Hémoglobine

VGM

Chimie

Protéine totale

Anormale ?

Commentaire

Albumine

Anormale ?

Commentaire

Calcium

Anormale ?

Commentaire

Urée

Anormale ?

Commentaire

Acid Urique

Anormale ?

Commentaire

Créatinine

Anormale ?

Commentaire

SGOT/AST

Anormale ?

Commentaire

SGPT/ALT

Anormale ?

Commentaire

Gamma-GT

Anormale ?

Commentaire

Dr. Bouchal Siham

34

Bilan inflammatoire

CRP Anormale ? ☐ Commentaire	VS Anormale ? ☐ Commentaire	EPP des pro plasmatique Anormale ? ☐ Commentaire
Fibrinogène Anormale ? ☐ Commentaire	TP Anormale ? ☐ Commentaire	TCA Anormale ? ☐ Commentaire

Analyse urinaire

BU Anormale ? ☐ Commentaire	ECBU Anormale ? ☐ Commentaire	Protéinurie de 24H Anormale ? ☐ Commentaire
---	---	---

Bilan Immunologique

FAN Anormale ? ☐ Commentaire	Anticorps antiADN Anormale ? ☐ Commentaire	ANCA Anormale ? ☐ Commentaire
anti-antigènes nucléaires solubles Anormale ? ☐ Commentaire	FR Anormale ? ☐ Commentaire	CCA Anormale ? ☐ Commentaire
Anticorps Anormale ? ☐ Commentaire	Anti cardiolipine Anormale ? ☐ Commentaire	Anti phospholipides Anormale ? ☐ Commentaire

Complément C3 Complément C4 Complément CH50 Anormale ? ☐ Commentaire	Cryoglobulinémie Anormale ? ☐ Commentaire
---	--

Bilan infectieux

Sérologie HIV Anormale ? ☐ Commentaire	HVB Anormale ? ☐ Commentaire	HVC Anormale ? ☐ Commentaire
VDRL/TPHA Anormale ? ☐ Commentaire	Lyme Anormale ? ☐ Commentaire	brucellose Anormale ? ☐ Commentaire

Herpes Anormale ? ☐ Commentaire	Hémoculture Anormale ? ☐ Commentaire	BK crachats Anormale ? ☐ Commentaire
Autres Anormale ? ☐ Commentaire		

Autres

Autres ? ☐ Veuillez saisir ici...
--

v L'étude du LCR:

indispensable, on précise le nombre de cellules blanches retrouvé dans le LCR et la formule. ainsi que la chimie du LCR. L'électrophorèse des protéines du LCR peut montrer une sécrétion intrathécale d'immunoglobulines. on précise aussi si un germe a été identifié dans le LCR ou la présence de cellule tumorale

à la fin de cet item : on fait la conclusion de l'étude de LCR.

v Histologie :

dans cet item si une biopsie cérébro-méningée a été faite, la voie de sa réalisation et ses résultats.

Toujours dans le cadre du bilan étiologique de vascularite cérébrale une biopsie des glandes salivaires accessoires peut être faite. si elle est réalisée on précise les anomalies retrouvées selon la classification Chisholm

00 : L'identificateur généré automatiquement pour le patient

Radiologie Biologie Histologie Etude du LCR Traitement

Etude du LCR

☒ Réalisée

Date de l'examen	Lymphocytes(%)	Bandes oligoclonales	Germes
		☐ Pas fait	☐ Oui
Protéines (mg/l)	polynucléaire neutrophiles (%)	☐ BOC absent dans le LCR	☒ Non
		☐ BOC détecté dans le LCR	Commentaire...
Glucose (mg/l)	LCR	Nombre de bandes oligoclonales	Cellule anormale
	☐ Normal		☒ Oui
Albumine (mg/l)	☐ Traumatique	☐ BOC correspondant dans le sérum	☐ Non
	☐ Anormale	☐ Pas de BOC dans le sérum	Commentaire...
Nb de globules blancs/mm3	Interprétation	☐ IEF du sérum non effectuée	

RVC

Profil du patient

- Identification
- Diagnostic de vascularite
- Les signes cliniques

Paradiagnostic

- Radiologie
- Biologie
- Histologie
- Etude du LCR

Evolution

00 : L'identificateur généré automatiquement pour le patient

Radiologie Biologie **Histologie** Etude du LCR Traitement

Biopsie cérébrale

- ☒ Réalisée
- ☐ Voie chirurgicale
- ☐ voie stéréotaxique
- ☐ Normale
- ☐ Signes de vascularite
- ☐ Identification de germe

Biopsie des glandes salivaires accessoires

- ☒ Réalisée ?

Anormale ?

- ☒ Oui
- ☐ Non

Grade ?

- ☐ Grade I
- ☐ Grade II
- ☐ Grade III
- ☐ Grade IV

Valider

Traitement : précisera le traitement de la poussée adopté pour le patient avec le protocole choisi, et après on notera le traitement de fond choisi, sa posologie et sa durée de prescription

pour les formes secondaires, on a fait une liste de traitement possible avec l'éventualité de saisie de texte.

The screenshot displays the RVC (Registre de Vascularites Cérébrales) software interface. The top left corner features the RVC logo. The main header area shows the patient identifier '001' and the text 'L'identificateur généré automatiquement pour le patient'. The interface is divided into several sections for treatment management.

Traitement du fond (Background Treatment):

- Corticothérapie voie orale:** Includes radio buttons for 'Oui' (selected) and 'Non', and input fields for 'La dose' and 'La durée'.
- Cyclophosphamides:** Includes radio buttons for 'Oui' (selected) and 'Non', and input fields for 'La dose'. Below this, there are checkboxes for 'Protocoles1' (J1, J15, J30, J45, J60, J75) and 'Protocoles2' (Oui).
- Autres immunosuppresseurs ?** Includes radio buttons for 'Oui' and 'Non' (selected), and an input field for 'Lequel ?'.
- Azathioprine:** Includes radio buttons for 'Oui' and 'Non' (selected).
- Biothérapie : Rituximab:** Includes radio buttons for 'Oui' and 'Non' (selected), and an input field for 'La dose'.

Traitement de la poussée (Flare Treatment):

- Bolus de méthylprednisolone:** Includes radio buttons for 'Oui' (selected) and 'Non', and input fields for 'La dose' and 'La durée'.
- Echange plasmatique:** Includes radio buttons for 'Oui' and 'Non' (selected).

A blue box in the Cyclophosphamides section contains the text: 'Une perfusion chaque 2 mois pendant 48 mois (dose cumulée de 12g)'.

Traitement étiologique

Antibiothérapie

- ☐ C3G
- ☐ Anti-bacillaire
- ☐ Pénic
- ☐ Anti-rétroviraux

Autres

- ☐ antiagrégants plaquettaires
- ☐ Anticoagulation
- ☐ Antipaludéiens du synthèse
- ☐ Colchicine
- ☐ Antiépileptiques

Valider

Centre Hospitalier Universitaire Hassan II, Service de Neurologie © 2015.

RVC : Registre de vascularite cérébrale

v L'évolution:

on précisera l'évolution à court et à long terme

The screenshot displays the RVC (Registre de vascularite cérébrale) web application. The interface is in French. On the left, there is a sidebar with a menu containing 'Profil du patient', 'Paraclinique', 'Evolution', and 'Traitement'. The main area shows the 'Evolution' section for a patient. It includes two columns for 'A court terme' and 'A long terme'. Each column has radio buttons for 'Amélioration', 'Stabilité', and 'Aggravation', and a 'Décès ?' section with 'Oui' and 'Non' options. A 'Valider' button is at the bottom right. The footer mentions 'Centre Hospitalier Universitaire Hassan II, Service de Neurologie © 2015.' and 'RVC : Registre de vascularite cérébrale'.

L'inclusion de donnée de 7 dossiers a été essayé et on a prouvé que le registre est assez exhaustif sans qu'il soit compliqué ou trop détaillé. La durée nécessaire pour remplir un dossier varie de 15 min à 25 min en fonction de degré de connaissance de dossier c'est à dire que la saisie est plus rapide lorsqu'elle faite par le médecin traitant.

CONCLUSION

Le diagnostic de vascularite cérébrale est rare et assez difficile. Le développement de registre informatisé permet d'effectuer un recensement des cas atteints de vascularite cérébrale, de préciser le degré de pertinence de ce diagnostic, la forme de cette vascularite, les traitements prescrits et l'évolution des patients.

Des réunions sont prévues avec les différents intervenants pour la mise en route de l'utilisation de ce registre à FES et à Rabat.

REFERENCES

- [1] Parisi JE, Moore PM. The role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. *Semin Neurol* 1994;14: 341-8.
- [2] Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57: 30-8.
- [3] Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1989;39: 167-73.
- [4] Zuber M, Blustajn J, Arquizan C, Trystram D, Mas JL, Meder JF. Angiitis of the central nervous system. *J Neuroradiol* 1999;26: 101-17.
- [5] Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24: S71-81.
- [6] Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992;59: 293-306.
- [7] Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007;146: 34-44.
- [8] Calabrese L. Primary angiitis of the central nervous system: the penumbra of vasculitis. *J Rheumatol* 2001;28: 465-6.

- [9] A. Néel,, C. Pagnoux, L. Guillevin**b**, M. Hamidou. Les vascularites du système nerveux central : mise au point Central nervous system vasculitides: An update
- [10]- Hubert de Boysson, Anthony Faivre, Christian Pagnoux Vascularites cérébrales
?- H.de Boysson; C . Pagnoux; M.Zuber. Vascularites du système nerveux central
Volume 9 numero 4 octobre 2012
- [11]- Salvarani C, Brown RD, Jr., Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. Ann Neurol 2007;62: 442-451.
- [12]-Appenzeller S, Faria AV, Zanardi VA, Fernandes SR, Costallat LT, Cendes F. Vascular involvement of the central nervous system and systemic diseases: etiologies and MRI findings. Rheumatol Int 2008;28:1229-37.
- [13]-Guillevin L. Vasculitides in the context of HIV infection. AIDS 2008;22(Suppl. 3):S27-33.
- [14]-Maisonobe T, Leger JM, Musset L, Cacoub P. Complications neurologiques des cryoglobulinémies. Rev Neurol (Paris) 2002;158:920-4.
- [15]-Burns JD, Cadigan RO, Russell JA. Evaluation of brain biopsy in the diagnosis of severe neurologic disease of unknown etiology. Clin Neurol Neurosurg 2009;111:235–9.
- [16]-Grossman R, Sadetzki S, Spiegelmann R, Ram Z. Haemorrhagic complications and the incidence of asymptomatic bleeding associated with stereotactic brain biopsies. Acta Neurochir (Wien) 2005;147:627–31

- [17]-Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:30–8.
- [18] Gould DB, Phalan FC, van Mil SE, Sundberg JP, Vahedi K, Massin P, et al. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2006;354:1489–96
- [19] Ophoff RA, DeYoung J, Service SK, Joosse M, Caffo NA, Sandkuijl LA, 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;69:447–53.
- [20] Jen J, Cohen AH, Yue Q, Stout JT, Vinters HV, Nelson S, et al. Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS). *Neurology* 1997;49:1322–30.
- [21] - T. Papo et al. Syndrome de SUSAC. *La Revue de médecine interne* 33 (2012) 94–98
- [22]- Choi EJ, Choi CG, Kim JS. Large cerebral artery involvement in CADASIL. *Neurology* 2005;65:1322–4.