

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

CADASIL **(Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy)**

Argumentaire

Juillet 2025

**Centre de Référence des Maladies Vasculaires
du Cerveau et de l'Œil**



Membre de la Filière de Santé Maladies Rares
du système nerveux central BRAIN-TEAM



Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des maladies vasculaires rares du cerveau et de l'œil. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy).
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence <https://cervco.fr/>

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
Argumentaire.....	6
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	24
Annexe 2. Liste des participants.....	25
Références bibliographiques	26

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
PNDP	Protocole National de Diagnostic et de Soins

Préambule

Le PNDS CADASIL a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

* références considérées comme d'intérêt majeur

Thème : manifestations cliniques		
<i>Titre, auteurs, référence, année</i>	<i>Résumé</i>	<i>Conclusion</i>
Determining Clinical Disease Progression in Symptomatic Patients With CADASIL. * Sofia Kaisaridi, Dominique Herve, Aude Jabouley, Sonia Reyes, Carla Machado, Stéphanie Guey, Abbas Taleb, Fanny Fernandes, Hugues Chabriat, Sophie Tezenas Du Montcel. Neurology. 2025 Jan 14;104(1): e210193.	Cette étude modélise la progression de la maladie CADASIL chez 395 patients, en identifiant deux sous-groupes : un groupe présentant des symptômes moteurs à apparition précoce et évoluant rapidement et présentant des symptômes cognitifs, influencés par le sexe, l'éducation et la localisation du variant NOTCH3.	- L'étude identifie deux profils de progression distincts chez les patients atteints de CADASIL : un sous-groupe d'apparition précoce et à évolution rapide caractérisé par des symptômes moteurs précoces et des déficits neurologiques focaux, et un groupe d'apparition tardive et à évolution lente présentant des symptômes cognitifs plus précoces. Cela suggère que les manifestations cliniques de CADASIL se développent de manière hétérogène et peuvent varier de manière significative en fonction du stade de la maladie. - Des facteurs tels que le sexe masculin, le faible niveau d'éducation, l'hypertension et la localisation des variants pathogènes du NOTCH3 dans les domaines de répétition du facteur de croissance épidermique (EGFr) 1 à 6 sont associés à des différences dans la progression de la maladie, ce qui indique que ces covariables peuvent influencer l'aggravation clinique de CADASIL au fil du temps.
Phenotypic variability in 446 CADASIL patients: Impact of NOTCH3 gene mutation location in addition to the effects of age, sex and vascular risk factors. * Charlotte Dupé, Stéphanie Guey, Lucie Biard, Sokhna Dieng, Jessica Lebenberg, Lina Grosset, Nassira Alili, Dominique Hervé, Elisabeth Tournier-Lasserre, Eric Jouvent, Sylvie Chevret, Hugues Chabriat. J Cereb Blood Flow Metab. 2023 Jan;43(1):153-166.	Les résultats ont confirmé que la localisation de la mutation dans les domaines de type EGFR du récepteur NOTCH3 est étroitement liée à la gravité clinique et ont montré que cet effet est principalement dû à une évolution différente des lésions tissulaires ischémiques les plus dommageables au niveau cérébral.	- L'étude a conclu que la localisation des mutations du gène NOTCH3 influait de manière significative sur la gravité clinique de CADASIL, des localisations de mutation spécifiques étant en corrélation avec le développement de lésions tissulaires ischémiques plus graves dans le cerveau. - En outre, la recherche a mis en évidence que les effets de la localisation des mutations sur le phénotype de la maladie sont aggravés par des facteurs tels que le vieillissement, le sexe masculin, l'hypertension et l'hypercholestérolémie, indiquant une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux dans la manifestation de CADASIL.
Elderly CADASIL patients with intact neurological status. * Ruiting Zhang, Elisa Ouin, Lina Grosset, Karine Ighilkrim, Jessica Lebenberg, Stéphanie Guey, Véronique François, Elisabeth Tournier-Lasserre, Eric Jouvent, Hugues Chabriat. J Stroke. 2022 Sep;24(3):352-362.	Près d'un patient sur cinq atteint de CADASIL peut rester à la neuvième place après l'âge de 65 ans et les facteurs qui contribuent à la préservation relative du tissu cérébral des lésions graves malgré l'âge restent à déterminer.	- Près d'un patient CADASIL âgé de plus de 65 ans sur cinq peut conserver son intégrité neurologique, présentant un profil clinique et d'imagerie différent de celui des patients présentant des symptômes neurologiques permanents. Cette différence ne peut pas être entièrement expliquée par la localisation des mutations NOTCH3 dans des domaines spécifiques de répétition de type facteur de croissance épidermique (EGFr). - Chez certains sujets, aucune lésion ischémique grave ne se développe, tandis que chez d'autres, tous les types de lésions cérébrales, y compris les hypers signaux de la substance blanche, semblent extrêmement limités et peuvent être retardés de plusieurs décennies. Les facteurs contribuant à cette préservation du tissu cérébral malgré le vieillissement restent à déterminer.

<p>Association of NOTCH3 Variant Position with Stroke Onset and Other Clinical Features Among Patients With CADASIL. * Bernard P H Cho, Amy A Jolly, Stefania Nannoni, Daniel Tozer, Steven Bell, Hugh S Markus. Neurology. 2022 Aug 1;99(5):e430-e439.</p>	<p>Dans cet article, les auteurs ont examiné l'association entre la position du variant NOTCH3 et l'apparition d'autres caractéristiques cliniques chez des patients traités par CADASIL au Royaume-Uni, et ont exploré comment l'agrégation protéique prédite in silico diffèrait selon la position du variant et la mesure dans laquelle cela influait sur le risque d'accident vasculaire cérébral.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude conclut que la position des variants de NOTCH3 est un prédicteur significatif de la gravité de la maladie dans CADASIL, influençant notamment l'âge auquel l'accident vasculaire cérébral survient et la présence d'une encéphalopathie, indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels. Les variants situés dans les domaines antérieurs de répétition analogue au facteur de croissance épidermique (EGFR) (1-6) sont associés à un début d'accident vasculaire cérébral plus précoce que ceux des domaines ultérieurs (7-34). - En outre, la recherche souligne que si les variants des EGFR 10 à 17 sont associés à un risque moindre d'accident vasculaire cérébral, une grande partie de la variabilité de la gravité de la maladie reste inexpliquée par la seule localisation des variants. Cela suggère que d'autres modificateurs génétiques autres que le gène NOTCH3 pourraient jouer un rôle en influençant l'expression phénotypique de CADASIL. Une étude plus approfondie de ces mécanismes moléculaires est justifiée.
<p>Clinical correlates of longitudinal MRI changes in CADASIL. * Ling Y, et al. J Cereb Blood Flow Metab. 2019.</p>	<p>Lors de l'IRM conventionnelle, le PBVC et le nombre de lacunes incidentes constituent les corrélats les plus sensibles et indépendants de l'aggravation clinique sur trois ans avec CADASIL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude conclut que parmi les différents marqueurs IRM de la maladie des petits vaisseaux, le pourcentage de variation du volume cérébral (PBVC) et le nombre de lacunes incidentes constituent les corrélats les plus sensibles et indépendants de l'aggravation clinique de CADASIL sur une période de suivi de trois ans. Ces marqueurs sont associés de manière significative à des événements cliniques incidents tels que les accidents vasculaires cérébraux et la démence. - Les résultats suggèrent que la progression de l'atrophie cérébrale et l'augmentation des lésions cérébrovasculaires sous-corticales peuvent être mesurées de manière fiable au fil du temps, ce qui indique que ces changements pourraient constituer des paramètres de substitution importants pour les futurs essais cliniques randomisés sur CADASIL.
<p>Bipolar II disorder as the initial presentation of CADASIL: an underdiagnosed manifestation. * Jianjun Wang, Jinfang Li, Fanxin Kong, Hanqing Lv, Zhouke Guo. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017 Aug 14;13:2175-2179.</p>	<p>Sur la base du chevauchement des hypersignaux de la substance blanche, de la mutation NOTCH3 et du traitement au valproate dans les troubles bipolaires et de CADASIL, la dépression bipolaire II peut être une manifestation mal reconnue de CADASIL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Le cas présenté dans l'article montre que le trouble bipolaire II peut être une manifestation méconnue de CADASIL, en particulier lorsque les troubles de l'humeur sont les premiers symptômes. Cela met en évidence la nécessité de procéder à des évaluations psychiatriques approfondies et à des IRM crâniennes chez les patients souffrant de troubles de l'humeur, en particulier lorsqu'il existe des antécédents familiaux d'accident vasculaire cérébral ou d'autres affections connexes. - Les résultats suggèrent que le chevauchement de caractéristiques cliniques, telles que les hypersignaux de la substance blanche et la réponse au traitement au valproate de sodium, indique un lien potentiel entre le trouble bipolaire et CADASIL. Ce lien souligne l'importance de considérer CADASIL comme un diagnostic différentiel chez les patients présentant un trouble bipolaire d'apparition tardive, en particulier lorsqu'ils présentent des caractéristiques atypiques ou une résistance au traitement.
<p>Pregnancy in CADASIL. * Donnini I, Rinnoci V, Nannucci S, Valenti R, Pescini F, Mariani G, Bianchi S, Dotti MT, Federico A, Inzitari D, Pantoni L. Acta Neurol Scand. 2017 Dec;136(6):668-671.</p>	<p>Aux femmes enceintes présentant un risque élevé d'événements vasculaires systémiques pendant la grossesse, on leur prescrit souvent des antithrombotiques, mais cette décision n'est pas fondée sur des preuves</p>	<ul style="list-style-type: none"> - CADASIL ne semble pas être associé à une issue défavorable de la grossesse chez la femme ou le fœtus, comme en témoigne l'absence d'apparition de la maladie ou d'événements ischémiques vasculaires cérébraux pendant la grossesse chez les patientes étudiées. Les résultats des grossesses chez les patientes atteintes de CADASIL étaient comparables à ceux de la population générale en ce qui concerne la croissance du fœtus et le poids du nouveau-né.

	compte tenu du manque de données sur l'issue de la grossesse avec CADASIL.	- Rien ne prouve la nécessité d'un traitement antithrombotique préventif spécifique pendant la grossesse chez les patientes atteintes de CADASIL, ce qui suggère que les patientes et les professionnels de santé peuvent être rassurés quant au fait que la grossesse peut être initiée en toute sécurité sans l'utilisation systématique d'antithrombotiques.
Cadasil: a case with molecular diagnosis María C Zurrú, Ignacio Casas Parera, Graciela Moya, Claudia Giovanelli, Osvaldo Genovese, Emilia Gatto Medicina (B Aires). 2002;62(1):48-52.	Dans cet article, un patient de 43 ans a été admis au service de neurologie de l'hôpital clinique républicain de Simferopol pour un accident ischémique cérébral dans le bassin de l'artère cérébrale moyenne gauche.	- Le pronostic des patients atteints de CADASIL est défavorable en raison d'un risque élevé de développer un infarctus lacunaire, des troubles cognitifs progressifs entraînant une démence et d'autres manifestations de leucoencéphalopathie, nécessitant un diagnostic rapide et des stratégies de prise en charge appropriées
Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Presenting During the Postpartum Period as Postpartum Depression and Postpartum Psychosis. Mansoor Zafar, Meera Gajre, Aparna Balagopal, Syed Ashhar Naqvi, Darius S Khalesi, Rusiru Premathilaka, Ariful Islam, Stefano Berliti, Garabedian Hovagim, Kadir Hacikurt Cureus . 2023 May 16;15(5):e39099.	Cas clinique d'une femme de 27 ans qui était auparavant en bonne santé et qui a présenté une nouvelle confusion quatre semaines après l'accouchement, une faiblesse du côté droit et des tremblements.	- CADASIL est une maladie héréditaire rare qui peut présenter des symptômes ressemblant à des troubles psychiatriques post-partum, tels que confusion et faiblesse, en particulier chez les jeunes femmes pendant la période post-partum. Une évaluation approfondie des antécédents personnels et familiaux est cruciale pour un diagnostic précis, comme l'a démontré le cas d'une femme de 27 ans dont les premiers symptômes ont conduit à un diagnostic erroné de dépression et de psychose post-partum. - Le diagnostic de CADASIL est confirmé par des résultats d'IRM et des tests génétiques pour la mutation NOTCH3, le traitement principal étant la prise en charge symptomatique. Ce cas met en évidence l'importance de prendre en compte CADASIL dans les diagnostics différentiels chez les jeunes patients présentant des symptômes neurologiques, en particulier lorsqu'il existe des antécédents familiaux de cette maladie.
Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: Atypical clinical presentation with isolated frontotemporal dementia Abdulaziz A Alqarni, Bader Shirah, Hussein Algahtani, Hussain Almohiy, Ahmed Hassan J Neurosci Rural Pract. 2023 Apr-Jun;14(2):371-373.	Dans cet article, les auteurs ont rapporté un cas intéressant de CADASIL chez un patient saoudien présentant une mutation hétérozygote de l'exon 18 du gène NOTCH3 et présentant uniquement un déclin cognitif sans migraine ni accident vasculaire cérébral.	- L'étude met en lumière un cas de CADASIL chez un patient saoudien présentant un déclin cognitif isolé, démontrant que des manifestations cliniques atypiques peuvent survenir sans les symptômes courants de migraine ou d'accident vasculaire cérébral, soulignant la nécessité d'une reconnaissance plus large des manifestations de CADASIL. - Il souligne le rôle essentiel de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau dans le diagnostic de CADASIL, car les caractéristiques typiques de l'IRM ont joué un rôle essentiel dans la suspicion du diagnostic, plaidant ainsi en faveur d'une sensibilisation accrue des neurologues et des neuroradiologues afin de faciliter l'identification rapide de la maladie.
Disturbances of Ocular Circulation in Color Doppler Imaging, Retinal Changes and Electrophysiological Tests with Neuro-Ophthalmological Clinical Symptoms in the Course of CADASIL Syndrome-A Case Report Monika Modrzejewska, Patrycja Woźniak, Wiktoria Bosa-Gąsior, Adam Kaniewski J Clin Med. 2023 Mar 1;12(5):1964.	Dans cet article, les auteurs ont examiné les perturbations de la circulation oculaire et les modifications électrophysiologiques en présence de manifestations neuro-ophtalmiques chez un patient atteint de CADASIL.	- L'étude conclut que la perte de vision transitoire (TVL) chez le patient atteint de CADASIL peut être attribuée à des modifications hémodynamiques des vaisseaux rétinocoroïdiens, associées au rétrécissement des petits vaisseaux et à la présence de drusen dans la rétine. Ceci est corroboré par la diminution observée de l'amplitude de l'onde P50 dans l'électrorétinogramme à motifs (PERG) et les modifications corrélatives de la tomographie par cohérence optique (OCT) et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). - Les résultats soulignent l'importance de l'utilisation de l'imagerie Doppler couleur (CDI) pour évaluer la circulation oculaire, car elle a révélé une diminution du flux

		sanguin et une résistance vasculaire accrue dans les artères ciliaires rétiniennes et postérieures, ce qui peut contribuer aux symptômes neuro-ophtalmiques ressentis par le patient.
LBA11 CADASIL revealed by COVID-19: A case report and systematic review 2023 Stroke: vascular and interventional neurology Zaid R Najdawi, Nithin Kurra, Mohamed Elfil, Mohammad Aladawi, and Pierre Fayad.	Dans cet article, un rapport de cas et une revue systématique de la littérature effectués via la recherche PubMed qui a été effectuée jusqu'au 15 octobre 2022 ont été inclus, et les articles complets ont été examinés et résumés.	<ul style="list-style-type: none"> - L'infection à la COVID-19 peut agir comme un facteur déclenchant de l'exacerbation des symptômes chez les patients atteints de CADASIL, comme en témoigne le diagnostic de CADASIL établi dans quatre cas après l'infection à la COVID-19, ce qui suggère un lien potentiel entre les deux affections. - L'étude souligne que, bien que les mutations de CADASIL soient importantes, les déficits neurologiques observés chez ces patients ne sont peut-être pas uniquement attribués à ces mutations, ce qui indique que la COVID-19 pourrait contribuer aux manifestations neurologiques observées chez les patients atteints de CADASIL.
A case of recurrent intracranial hemorrhage in CADASIL caused by NOTCH3 c.1759C>T heterozygous mutation Ying Chu, Qi Wang, Yue Ma, Linying Xu, Kexin Ren, Jiahui Liu, Dingbo Tao, Hua Cao, Xiaofei Ji Clin Lab Anal. 2023 Jan;37(2): e24840.	CADASIL est une maladie cérébrovasculaire étroitement liée au gène NOTCH3, comme l'ont indiqué les auteurs.	<ul style="list-style-type: none"> - L'article traite d'un cas d'hémorragie intracrânienne récurrente chez un patient atteint de CADASIL, soulignant que si les accidents vasculaires cérébraux ischémiques récurrents et les dysfonctionnements cognitifs sont des manifestations courantes de la maladie, les hémorragies intracrâniennes symptomatiques sont considérées comme rares. - La présence d'une mutation hétérozygote NOTCH3 c.1759C>T chez le patient souligne le lien génétique avec CADASIL et suggère que cette mutation pourrait jouer un rôle dans la présentation atypique d'une hémorragie intracrânienne dans cette affection.
Update on the Epidemiology, Pathogenesis, and Biomarkers of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Yumi Yamamoto, Yi-Chu Liao, Yi-Chung Lee, Masafumi Ihara, Jay Chol Choi J Clin Neurol. 2023 Jan;19(1):12-27.	Comme indiqué dans cet article, Wang et al. ont montré que l'accumulation de matériel osmiophile granulaire dans le système vasculaire est une caractéristique de CADASIL, qui est causée par des mutations du gène NOTCH3 sur le chromosome 19, et plus de 280 mutations pathogènes distinctes ont été signalées.	<ul style="list-style-type: none"> - La prévalence de CADASIL, autrefois considérée comme rare, est aujourd'hui reconnue comme étant plus élevée que prévu, en particulier chez les Asiatiques, avec plus de 280 mutations pathogènes distinctes identifiées dans le gène NOTCH3, ce qui indique la nécessité d'une sensibilisation et d'un dépistage accrus dans la population générale. - Malgré l'identification de caractéristiques en imagerie cérébrale et la découverte de biomarqueurs sanguins prometteurs, la pathogenèse exacte de CADASIL reste largement incertaine, ce qui souligne la nécessité de poursuivre les recherches pour comprendre la corrélation génotype-phénotype et valider ces biomarqueurs.
A Rare Cause of Headache in A Middle-Aged Patient Krishnan Balagopal, Jeyaseelan Nadarajah, Maria Eldho Journal of Medical Sciences and Health, 2022, Volume: 8, Issue: 3, Pages: 286-287	Dans cet article, un homme de 45 ans qui a présenté des épisodes récurrents de migraine au cours des quinze dernières années et qui avait des antécédents de migraine chez les membres de sa famille a découvert qu'il était atteint de CADASIL.	<ul style="list-style-type: none"> - Ce cas souligne l'importance de considérer l'artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie (CADASIL) comme diagnostic potentiel chez les patients ayant des antécédents familiaux de migraine, en particulier lorsqu'elle s'accompagne d'épisodes récurrents de migraine et d'autres symptômes neurologiques. - L'identification d'une mutation du gène NOTCH3 par des tests génétiques chez le patient souligne la nature héréditaire de CADASIL et souligne l'importance de l'évaluation génétique chez les patients présentant une migraine, en particulier dans le contexte d'antécédents familiaux présentant des symptômes similaires.
Intracerebral Hemorrhage in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy: Prevalence, Clinical and Neuroimaging Features and Risk	CADASIL (artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie) mentionné dans cet article est un type de maladie	<ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs rapportent le cas d'un patient de CADASIL qui a présenté une hémorragie intracérébrale peu de temps après un AVC ischémique aigu, soulignant la nécessité d'une surveillance attentive et de la prise en compte de stratégies thérapeutiques dans de tels cas. - L'article suggère une réévaluation des méthodes de traitement antithrombotique

Factors. Yi-Chu Liao, Yu-Chen Hu, Chih-Ping Chung, Yen-Feng Wang, Yuh-Cherng Guo, Yu-Shuen Tsai, and Yi-Chung Lee Stroke, 2021 Mar;52(3):985-993.	artérielle.	pour les patients atteints de CADASIL, en particulier dans le contexte de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus et du risque associé d'événements hémorragiques ultérieurs.
CADASIL Affects Multiple Aspects of Cerebral Small Vessel Function on 7T-MRI Hilde van den Brink, Anna Kopczak, Tine Arts, Laurien Onkenhout, Jeroen C W Siero, Jaco J M Zwanenburg, Sandra Hein, Mathias Hübner, Benno Gesierich, Marco Duering, Michael S Stringer, Jeroen Hendrikse, Joanna M Wardlaw, Anne Joutel, Martin Dichgans, Geert Jan Biessels Ann Neurol. 2023 Jan;93(1):29-39.	De nombreux aspects de la fonction des petits vaisseaux cérébraux lors de l'IRM 7T étaient anormaux chez les patients traités par CADASIL, ce qui indique une augmentation de la rigidité artériolaire et des anomalies régionales de la réactivité, localement également liées à une lésion de la substance blanche.	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude a utilisé des techniques avancées d'IRM 7T pour étudier l'impact de CADASIL sur la fonction des petits vaisseaux cérébraux, en mettant en évidence les altérations spécifiques associées à cette maladie génétique. - Les résultats indiquent que CADASIL affecte de manière significative de multiples aspects de la fonction des petits vaisseaux cérébraux, contribuant ainsi à la compréhension de son rôle dans le développement des accidents vasculaires cérébraux et de la démence.
Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL): A Rare Cause of Transient Ischemic Attack Shoab Ashraf, Nishant Allena, Elina Shrestha, Manjeet Dhallu, Misbahuddin Khaja Cureus. 2022 Oct 31;14(10):e30940.	Dans cet article, les auteurs ont présenté une cause rare d'accident ischémique transitoire (AIT) chez une jeune femme à qui on a diagnostiqué plus tard CADASIL et ont pour objectif de mettre en évidence les causes rares et héréditaires de l'AIT et des accidents vasculaires cérébraux chez les patients plus jeunes.	<ul style="list-style-type: none"> - CADASIL est une artériopathie héréditaire, autosomique dominante, pouvant entraîner des accidents ischémiques transitoires et qui est souvent mal diagnostiquée en raison de ses manifestations variées, notamment des épisodes ischémiques, des migraines avec aura, des déficits cognitifs et des troubles psychiatriques. - Le diagnostic de CADASIL repose sur les antécédents personnels et familiaux, la biopsie cutanée et les résultats de l'IRM, mais il n'existe actuellement aucun traitement modificateur de la maladie, ce qui nécessite de se concentrer sur la prise en charge des facteurs de risque et des symptômes.
Recurrent generalized seizures as the prominent manifestation in a patient with CADASIL: a case report and literature review Lihua Pan, Yan Chen, Shanshan Zhao BMC Neurol. 2022 Sep 30;22(1):375.	Dans cet article, un cas de crises généralisées récurrentes, qui a finalement été diagnostiqué comme CADASIL avec un variant hétérozygote, c.1630 C > T (p. Arg544Cys), dans l'exon 11 du gène NOTCH3.	<ul style="list-style-type: none"> - CADASIL est une maladie héréditaire des petits vaisseaux cérébraux autosomique dominante qui survient à l'âge adulte et qui est principalement causée par des mutations du gène NOTCH3, et elle est reconnue comme la maladie cérébrovasculaire héréditaire la plus fréquente. Les tests génétiques constituent la référence absolue pour le diagnostic de CADASIL. - Les crises généralisées récurrentes peuvent être une manifestation neurologique importante de CADASIL, même en l'absence d'autres causes discernables. Ce rapport de cas souligne l'importance de l'utilisation de CADASIL chez les patients présentant des crises généralisées récurrentes, car les crises ne sont pas toujours secondaires à des lésions ischémiques.
Migraine aura-like symptoms at onset of stroke and stroke-like symptoms in migraine with aura Adrian Scutelnic, Lukas A Kreis, Morin Beyeler, Mirjam R Heldner, Thomas R Meinel, Johannes Kaesmacher, Arsany Hakim, Marcel Arnold, Urs Fischer, Heinrich P Mattle, Christoph J Schankin,	Bien que, dans l'ensemble, les fréquences des symptômes des deux groupes soient significativement différentes, la clarification du diagnostic différentiel chez un patient individuel nécessite des éléments d'histoire supplémentaires, des résultats physiques ou les résultats d'examens	<ul style="list-style-type: none"> - De nombreux patients ayant subi un AVC ischémique présentent des symptômes similaires à ceux de la migraine au début de leur AVC, ce qui indique un chevauchement significatif des tableaux cliniques des crises ischémiques et de la migraine avec aura. Cela suggère que la différenciation entre les deux affections peut être difficile en se basant uniquement sur les symptômes. - À l'inverse, les patients souffrant de migraine avec aura présentent souvent des symptômes semblables à ceux d'un accident vasculaire cérébral, y compris des

Simon Jung Front Neurol. 2022 Sep 14:13:1004058.	auxiliaires.	symptômes négatifs tels que des déficits d'apparition soudaine. Cela met en évidence la nécessité d'une évaluation minutieuse et d'éléments diagnostiques supplémentaires pour clarifier le diagnostic différentiel chez chaque patient, car la fréquence des symptômes entre les deux groupes est significativement différente.
---	--------------	--

Thème : diagnostic génétique		
<i>Titre, auteurs, référence, année</i>	<i>Résumé</i>	<i>Conclusion</i>
Cysteine-sparing CADASIL mutations in NOTCH3 show proaggregatory properties in vitro. * Wollenweber FA, Hanecker P, Bayer-Karpinska A, Malik R, Bätzner H, Moreton F, Muir KW, Müller S, Giese A, Opherck C, Dichgans M, Haffner C, Duering M. Stroke. 2015 Mar;46(3):786-92.	Les résultats confirment l'idée selon laquelle des mutations épargnant la cystéine, telles que la D80G, pourraient provoquer le CADASIL dont le phénotype est largement impossible à distinguer des cystéines, et offrent de nouvelles informations sur les mécanismes pathologiques.	- L'étude fournit des preuves à l'appui de la signification clinique d'une nouvelle mutation NOTCH3 (D80G) épargnant la cystéine dans CADASIL, démontrant que cette mutation est associée à une imagerie cérébrale typique et à des phénotypes cliniques caractéristiques. - La caractérisation in vitro des mutations de NOTCH3, en particulier du variant D80G, révèle ses propriétés de pro agrégation, ce qui suggère que les mutations épargnant la cystéine pourraient jouer un rôle dans les mécanismes pathogènes de CADASIL, contribuant ainsi à la compréhension des bases moléculaires de la maladie chez les membres de la famille atteints.
Therapeutic NOTCH3 cysteine correction in CADASIL using exon skipping: in vitro proof of concept. * Julie W Rutten, Hans G Dauwerse, Dorien J M Peters, Andrew Goldfarb, Hanka Venselaar, Christof Haffner, Gert-Jan B van Ommen, Annemieke M Aartsma-Rus, Saskia A J Lesnik Oberstein. Brain 2016 Apr;139(Pt 4):1123-35.	Ce travail a déterminé la faisabilité technique du saut ciblé des exons NOTCH3, en concevant des oligonucléotides antisens ciblant les exons 2-3, 4-5 et 6, qui abritent ensemble la majorité des mutations distinctes provoquant le CADASIL, et a découvert que cette stratégie imite étroitement les événements évolutifs, au cours desquels l'élimination et la fusion des domaines NOTCH EGFR ont conduit à la génération de quatre homologues fonctionnels de NOTCH.	- L'étude présente une nouvelle stratégie thérapeutique pour CADASIL consistant à corriger la cystéine NOTCH3 via un saut d'exon ciblé, démontrant que cette approche est techniquement faisable et aboutit à la production de protéines de saut NOTCH3 qui subissent un traitement normal, conservent leur capacité de liaison au ligand et maintiennent la fonctionnalité de signalisation sans réduire les niveaux d'expression totaux de NOTCH3. - Le saut d'exons réussi dans les cellules musculaires lisses vasculaires dérivées de patients indique que cette méthode pourrait potentiellement atténuer l'accumulation toxique du mutant NOTCH3, constituant ainsi une première étape vers le développement d'une approche thérapeutique rationnelle applicable à une grande majorité des mutations responsables de CADASIL.
Archetypal NOTCH3 mutations frequent in public exome: implications for CADASIL. * Julie W Rutten, Hans G Dauwerse, Gido Gravesteijn, Martine J van Belzen, Jeroen van der Grond, James M Polke, Manuel Bernal-Quiros, Saskia A J Lesnik Oberstein. Ann Clin Transl Neurol. 2016 Sep 28;3(11):844-853.	Pour déterminer la fréquence des mutations distinctes de la cystéine de l'EGFR modifiant NOTCH3 dans les 60 706 exomes de la base de données du consortium d'agrégation d'exomes (ExaC), une base de données d'exomes contenant ces mutations a été construite.	- L'étude a révélé une prévalence de 3,4/1 000 pour les mutations NOTCH3 de la cystéine de l'EGFR modifiant la cystéine dans la base de données ExaC, soit 100 fois plus que prévu sur la base des estimations de prévalence de CADASIL. Cela indique que de nombreuses personnes peuvent être porteuses de ces mutations sans présenter de symptômes graves, ce qui remet en question les connaissances actuelles sur la gravité de la maladie CADASIL. - La recherche suggère une distinction entre les résultats cliniques en fonction de la localisation des mutations dans le gène NOTCH3 ; les mutations dans les domaines 1 à 6 de l'EGFR sont associées à un phénotype CADASIL « classique » plus sévère, tandis que les mutations dans les domaines 7 à 34 sont liées à une charge de lésions IRM significativement plus faible et peuvent entraîner le maintien de la paucisymptomatique chez les personnes âgées.

<p>Investigating diagnostic sequencing techniques for CADASIL diagnosis. * Dunn PJ, Maksemous N, Smith RA, Sutherland HG, Haupt LM, Griffiths LR. Hum Genomics. 2020 Jan 8;14(1):2.</p>	<p>Une revue systématique des données des tests de mutation NOTCH3 de 1997 à 2017 a permis de déterminer le taux de diagnostic des découvertes pathogènes et a révélé que le panel personnalisé par NGS augmentait la capacité d'identifier les mutations responsables de la maladie dans NOTCH3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude conclut que l'utilisation de technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS), en particulier d'un panel de gènes personnalisé, améliore considérablement la capacité d'identifier les mutations pathogènes dans le gène NOTCH3 associé à CADASIL, comme en témoigne un taux de détection des mutations plus élevé que les méthodes de séquençage traditionnelles de Sanger. - Une revue systématique des données des tests de mutation NOTCH3 de 1997 à 2017 confirme la découverte selon laquelle le panel personnalisé NGS améliore l'efficacité diagnostique, permettant ainsi de mieux comprendre les variants pathogènes et leur classification, ce qui est crucial pour un diagnostic et une prise en charge précis de CADASIL.
<p>Naturally occurring NOTCH3 exon skipping attenuates NOTCH3 protein aggregation and disease severity in CADASIL patients. * Gido Gravesteijn, Johannes G Dauwerse, Maurice Overzier, Gwendolyn Brouwer, Ingrid Hegeman, Aat A Mulder, Frank Baas, Mark C Kruit, Gisela M Terwindt, Sjoerd G van Duinen, Carolina R Jost, Annemieke Aartsma-Rus, Saskia A J Lesnik Oberstein, Julie W Rutten. Hum Mol Genet. 2020 Jul 21;29(11):1853-1863. doi: 10.1093/hmg/ddz285.</p>	<p>Cette étude fournit les premières preuves chez l'homme indiquant que le saut d'exon NOTCH3 correcteur de cystéine est associé à une moindre agrégation de NOTCH3 et à un phénotype atténué, justifiant la poursuite du développement thérapeutique de la correction de la cystéine NOTCH3 pour CADASIL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude fournit les premières preuves chez l'homme indiquant que le saut naturel de l'exon NOTCH3, dû à un variant NOTCH3 modifiant la cystéine, est associé à une agrégation réduite de la protéine NOTCH3 et à un phénotype CADASIL plus doux, comme en témoignent l'absence de symptômes graves et des résultats d'IRM minimales chez les personnes touchées. - Les résultats confirment le potentiel de stratégies thérapeutiques visant à corriger la cystéine NOTCH3, telles que le saut d'exon médié par l'antisens et l'édition du génome médiée par CRISPR/Cas9, afin d'atténuer les effets de CADASIL et de justifier de nouveaux développements dans ce domaine.
<p>Broad phenotype of cysteine-altering NOTCH3 variants in UK Biobank: CADASIL to nonpenetrance. * Julie W Rutten, Remco J Hack, Marco Duering, Gido Gravesteijn, Johannes G Dauwerse, Maurice Overzier, Erik B van den Akker, Eline Slagboom, Henne Holstege, Kwangsik Nho, Andrew Saykin, Martin Dichgans, Rainer Malik, Saskia A J Lesnik Oberstein. Neurology.2020 Sep 29;95(13): e1835-e1843. doi: 10.1212/WNL.0000000000010525.</p>	<p>Bien que les sujets vivant en communauté porteurs d'un variant NOTCH3 modifiant la cystéine présentent une charge d'IRM plus élevée que les sujets témoins, près de la moitié ne présentent aucune anomalie IRM avant l'âge de 70 ans, ce qui montre que les variants modifiant les cystéine NOTCH3 sont associés à un spectre phénotypique extrêmement large, allant de CADASIL à la non-pénétrance.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude conclut que les personnes de la communauté présentant des variants de NOTCH3 modifiant la cystéine présentent une charge de maladie des petits vaisseaux plus élevée à l'IRM que les personnes du groupe témoin du même âge et du même sexe, ce qui indique une association significative entre ces variantes et la pathologie des petits vaisseaux. Cependant, cette charge reste inférieure à celle observée chez les patients atteints de CADASIL ayant reçu un diagnostic clinique et présentant les mêmes variants. - Il est important de noter que près de la moitié des personnes présentant des variants NOTCH3 modifiant la cystéine ne présentent aucune anomalie IRM avant l'âge de 70 ans, ce qui met en évidence le large spectre phénotypique associé à ces variants, qui va des manifestations sévères observées avec CADASIL à des cas de non-pénétrance.
<p>Mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in 157 Korean CADASIL patients: a multicenter study. * Ji-You Min, Seo-Jin Park, Eun-Joo Kang, Seung-Yong Hwang, Sung-Hee Han. Neurogenetics. 2022 Jan;23(1):45-58. doi: 10.1007/s10048-021-00674-1.</p>	<p>Les auteurs ont étudié la mutation et le spectre clinique, ainsi que les corrélations génotype-phénotype chez des patients coréens atteints du CADASIL, et ont rapporté une distribution de l'EGFr différente chez les patients coréens par rapport aux patients européens et sa corrélation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude a identifié une distribution différente des variants du gène NOTCH3 chez les patients coréens atteints de CADASIL par rapport aux patients européens, la mutation la plus courante étant p.R544C, qui est associée à un début plus tardif de l'AVC et à une différence significative dans les courbes temporelles. - Il a été constaté que les patients coréens mettaient en moyenne 51,2 ans de plus à développer CADASIL que les patients européens, et que les patients présentant des variants de l'EGFr 1 à 6 présentaient des symptômes environ 4,81 ans plus tôt que ceux présentant des variants de l'EGFr 7 à 34.

	avec un âge d'apparition plus tardif.	
Effect of NOTCH3 EGFr Group, Sex, and Cardiovascular Risk Factors on CADASIL Clinical and Neuroimaging Outcomes. * Remco J Hack, Minne N Cerfontaine, Gido Gravesteijn, Stephan Tap, Anne Hafkemeijer, Jeroen van der Grond, Marie-Noëlle Witjes-Ané, Frank Baas, Julie W Rutten, Saskia A J Lesnik Oberstein Stroke. 2022 Oct;53(10):3133-3144. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.039325.	Le groupe EGFr NOTCH3 est le principal modificateur de la maladie CADASIL, non seulement en ce qui concerne l'âge au moment du premier accident vasculaire cérébral et le volume d'hypersignaux de la substance blanche, mais aussi, de manière frappante, pour toute une série de mesures de la maladie cliniquement pertinentes, telles que le volume lacunaire et un index de diffusion moyenne du tissu cérébral.	<ul style="list-style-type: none"> - Le groupe EGFr NOTCH3 est identifié comme le modificateur le plus significatif de la gravité de la maladie CADASIL, influençant des résultats critiques tels que l'âge au moment du premier AVC, le volume d'hypersignaux de la substance blanche, le volume lacunaire et un index de diffusion moyenne au sein du tissu cérébral indiquant son rôle central dans la progression de la maladie et les manifestations cliniques. - Après le groupe NOTCH3 EGFr, le sexe masculin et l'hypertension sont reconnus comme les prochains modificateurs les plus importants affectant les résultats cliniques et les marqueurs de neuroimagerie, mettant en évidence l'interaction entre les facteurs génétiques et les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels dans la prise en charge du CADASIL.
Phenotypic variability in 446 CADASIL patients: Impact of NOTCH3 gene mutation location in addition to the effects of age, sex and vascular risk factors. * Charlotte Dupé, Stéphanie Guey, Lucie Biard, Sokhna Dieng, Jessica Leberberg, Lina Grosset, Nassira Ailli, Dominique Hervé, Elisabeth Tournier-Lasserre, Eric Jouvent, Sylvie Chevret, Hugues Chabriat. J Cereb Blood Flow Metab. 2023 Jan;43(1):153-166. doi: 10.1177/0271678X221126280.	Les résultats ont confirmé que la localisation de la mutation dans les domaines de type EGFR du récepteur NOTCH3 est étroitement liée à la gravité clinique et ont montré que cet effet est principalement dû à une évolution différente des lésions tissulaires ischémiques les plus dommageables au niveau cérébral.	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude a conclu que la localisation des mutations du gène NOTCH3 influait de manière significative sur la gravité clinique de CADASIL, des localisations de mutation spécifiques étant en corrélation avec le développement de lésions tissulaires ischémiques plus graves dans le cerveau. - En outre, la recherche a mis en évidence que les effets de la localisation des mutations sur le phénotype de la maladie sont aggravés par des facteurs tels que le vieillissement, le sexe masculin, l'hypertension et l'hypercholestérolémie, indiquant une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux dans la manifestation de CADASIL.
Protein aggregates containing wild-type and mutant NOTCH3 are major drivers of arterial pathology in CADASIL. * Nicolas Dupré, Florian Gueniot, Valérie Domenga-Denier, Virginie Dubosclard, Christelle Nilles, David Hill-Eubanks, Christelle Morgenthaler-Roth, Mark T Nelson, Céline Keime, Lydia Danglot, Anne Joutel. J Clin Invest. 2024 Feb 22;134(8): e175789. doi: 10.1172/JCI175789.	Il est démontré que le NOTCH3ECD de type sauvage était co-agrégé avec le mutant NOTCH3ECD et que l'élimination d'une copie de NOTCH3ECD de type sauvage dans tGnotch3R169C était suffisante pour atténuer l'accumulation de NOTCH3ECD et la pathologie artérielle.	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude conclut que l'accumulation du domaine extracellulaire du récepteur NOTCH3 (NOTCH3ECD), qui implique à la fois le NOTCH3 mutant et le NOTCH3 de type sauvage, contribue de manière significative à la perte de cellules musculaires lisses artérielles (SMC) dans CADASIL, ce qui indique une relation critique entre l'accumulation de NOTCH3ECD et la pathologie artérielle. - Les résultats suggèrent que la réduction des taux de NOTCH3ECD par le biais de stratégies thérapeutiques visant à réduire le NOTCH3 pourrait constituer une approche potentielle pour atténuer la pathologie artérielle et la perte de SMC dans CADASIL, comme en témoigne l'atténuation de l'accumulation de NOTCH3ECD lorsqu'une copie du NOTCH3 de type sauvage a été éliminée chez des souris transgéniques.
Disease Severity Staging System for NOTCH3-Associated Small Vessel Disease, Including CADASIL. * Gido Gravesteijn, Julie W Rutten, Minne N Cerfontaine, Remco J Hack, Yi-Chu Liao, Amy A Jolly, Stéphanie Guey, Shao-Lun Hsu, Jae-Young Park, Yun Yuan, Anna	Un système de classification de la gravité de la maladie NOTCH3-SVD a été développé, comprenant 9 stades, pour saisir le spectre complet de la maladie des petits vaisseaux, du stade débutant au stade terminal, et a été validé dans les cohortes internationales	<ul style="list-style-type: none"> - Le système de classification NOTCH3 -SVD capture efficacement le spectre complet de la gravité de la maladie associée aux variants modifiant la cystéine du NOTCH3, allant des personnes asymptomatiques à celles en phase terminale de la maladie, fournissant un outil complet pour les milieux cliniques et de recherche. - Le système de classification a démontré de fortes associations avec les résultats de la neuroimagerie, les performances cognitives et les taux sériques de chaînes légères des neurofilaments.

<p>Kopczak, Nicola Rifino, Sam J Neilson, Anna Poggesi, Md Manjurul Islam Shourav, Satoshi Saito, Hiroyuki Ishiyama, Ana Domínguez Mayoral, Renata Nogueira, Elena Muiño, Pia Andersen, Nicola De Stefano Gustavo Santo, Nontapat Sukhonpanich, Francesco Mele, Ashley Park, Jung Seok Lee, Mar Rodríguez-Girondo, Sebastiaan J J Vonk, Amy Brodtmann, Anne Börjesson-Hanson, Leonardo Pantoni, Israel Fernández-Cadenas, Ana Rita Silva, Vinícius V A Montanaro, Rajesh N Kalaria, Diego Lopergolo, Masafumi Ihara, James F Meschia, Keith W Muir, Anna Bersano, Francesca Pescini, Marco Duering, Jay Chol Choi, Chen Ling, Hyunjin Kim, Hugh S Markus, Hugues Chabriat, Yi-Chung Lee, Saskia A J Lesnik Oberstein. JAMA Neurol. 2025 Jan 1;82(1):49-60. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.4487.</p>	<p>CADASIL et dans la biobanque britannique.</p>	
<p>CADASIL in central Italy: a retrospective clinical and genetic study in 229 patients Silvia Bianchi, Enza Zicari, Alessandra Carluccio, Ilaria Di Donato, Francesca Pescini, Serena Nannucci, Raffaella Valenti, Michele Ragno, Domenico Inzitari, Leonardo Pantoni, Antonio Federico, Maria Teresa Dotti J Neurol. 2015 Jan;262(1):134-41. doi: 10.1007/s00415-014-7533-2.</p>	<p>L'étude augmente le nombre de mutations pathogènes NOTCH3 et, en raison du spectre mutationnel hétérogène observé, suggère que le séquençage complet des exons 2 à 24 est obligatoire pour le dépistage du CADASIL dans la population italienne.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude met en évidence une prévalence minimale élevée du CADASIL dans une zone géographique définie du centre de l'Italie, ce qui suggère que la maladie est peut-être plus courante qu'on ne le pensait, et souligne la nécessité de campagnes éducatives destinées aux médecins généralistes et aux spécialistes des accidents vasculaires cérébraux afin d'améliorer la sensibilisation et le diagnostic. - Les résultats indiquent que le phénotype clinique des patients italiens atteints de CADASIL présente des caractéristiques uniques, notamment un âge moyen plus élevé au moment du diagnostic et une fréquence plus faible de migraine comme premier symptôme par rapport aux autres populations, ainsi qu'une prévalence notable de troubles psychiatriques, qui peuvent être liés à des mutations spécifiques du gène NOTCH3.
<p>Hypomorphic NOTCH3 mutation in an Italian family with CADASIL features. Marcello Moccia, Lorena Mosca, Roberto Erro, Mariarosaria Cervasio, Roberto Allocca, Carmine Vitale, Antonio Leonardi, Ferdinando Caranci, Maria Laura Del Basso-De Caro, Paolo Barone, Silvana Penco Neurobiol Aging. 2015 Jan;36(1): 547.e5-11. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.021.</p>	<p>La présente étude élargit le spectre des mutations de CADASIL et ouvre de nouvelles perspectives sur la signalisation Notch3, en étudiant une famille porteuse d'une mutation non-logique NOTCH3, avec des troubles cérébrovasculaires récurrents héréditaires dominants.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude identifie une mutation hypomorphe NOTCH3 (p.ARG103x) dans une famille italienne, associée à un syndrome de type CADASIL, ce qui suggère que de telles mutations atypiques pourraient jouer un rôle significatif dans les accidents ischémiques cérébraux et élargir le spectre des mutations CADASIL. Cela met en évidence la nécessité de poursuivre les recherches sur les implications des mutations hypomorphes du NOTCH3 sur la pathologie cérébrovasculaire. - Les résultats indiquent que la mutation peut entraîner un mécanisme de perte de fonction, pouvant entraîner des syndromes CADASIL non canoniques, comme en témoignent l'absence de matière osmiophile granulaire typique dans les biopsies cutanées et la suggestion d'une désintégration de l'ARNm induite par des absurdités. Cela met en évidence la complexité des maladies liées au NOTCH3 et la

		variabilité de la présentation clinique chez les personnes touchées.
<p>Two novel mutations in NOTCH3 gene causes cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcritical infarct and leucoencephalopathy in two Chinese families Yuyou Zhu, Juan Wang, Yuanbo Wu, Guoping Wang, Bai Hu Int J Clin Exp Pathol. 2015 Feb 1;8(2):1321-7. eCollection 2015.</p>	<p>La mutation fautive d'hétérozygotie du 19 (e) exon du gène NOTCH3 est la nouvelle mutation pathogène du CADASIL et enrichit le spectre de mutation du gène NOTCH3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude a identifié deux nouvelles mutations faux-sens d'hétérozygotie dans le gène NOTCH3, en particulier [c. 3043 T > A (p.Cys1015SER)] dans le 19e exon et [c.316T > G (p.Cys106Gly)] dans le 3e exon, qui sont associées à une artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus subcritique et leucoencéphalopathie (CADASIL) dans deux familles chinoises. - Les résultats contribuent à la compréhension du spectre de mutation du gène NOTCH3 et fournissent une base moléculaire pour le conseil génétique et le diagnostic prénatal pour les familles touchées par CADASIL.
<p>New mutations in the Notch3 gene in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL) Natalya Abramychева, Maria Stepanova, Lyudmila Kalashnikova, Maria Zakharova, Marina Maximova, Marine Tanashyan, Olga Lagoda, Ekaterina Fedotova, Sergey Klyushnikov, Rodion Kononov, Alla Sakharova, Sergey Illarionov J Neurol Sci. 2015 Feb 15;349(1-2):196-201. doi: 10.1016/j.jns.2015.01.018.</p>	<p>Une évaluation minutieuse des données généalogiques, cliniques et de neuroimagerie chez les patients ayant subi un AVC lacunaire peut aider à sélectionner les patients présentant une forte probabilité de détecter des mutations lors du dépistage génétique.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude identifie de nouvelles mutations du gène Notch3 associées au CADASIL, contribuant ainsi à la compréhension des bases génétiques de cette maladie et de ses implications cliniques. - Les résultats soulignent l'importance des tests génétiques pour détecter les mutations de Notch3 chez les patients atteints de CADASIL, car ils peuvent faciliter le diagnostic et la prise en charge de la maladie.
<p>CADASIL with a novel NOTCH3 mutation (Cys478Tyr) Kokoro Ozaki, Takashi Irioka, Kinya Ishikawa, Hidehiro Mizusawa J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015 Mar;24(3):e61-2. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.11.022.</p>	<p>Les résultats actuels suggèrent que les tests génétiques pour détecter les mutations du NOTCH3 chez les patients présentant des caractéristiques distinctes d'IRM, même si les symptômes sont aussi légers que des céphalées chroniques, devraient contribuer à élargir le spectre mutationnel et clinique de CADASIL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude identifie une nouvelle mutation hétérozygote NOTCH3 (p.CYS478TYR) chez deux patients atteints de CADASIL, ce qui suggère que même des symptômes cliniques légers, tels que des céphalées chroniques, peuvent être associés à des affections génétiques sous-jacentes importantes telles que CADASIL. - Les résultats plaident en faveur de tests génétiques pour détecter les mutations du gène NOTCH3 chez les patients présentant des caractéristiques IRM distinctes du CADASIL, quelle que soit la gravité de leurs symptômes cliniques, afin de mieux comprendre le spectre mutationnel et clinique de la maladie.
<p>A CADASIL-Like Case with a Novel Nonglycine Mutation of the NOTCH3 Gene and Granular Deposits in the Renal Arterioles Kuniyuki Nakamura, Tetsuro Ago, Akihiro Tsuchimoto 2, Nozomi Noda, Asako Nakamura, Toshiharu Ninomiya, Takeshi Uchiyama, Kazuhiko Tsuruya, Masahiro Kamouchi, Hiroaki Ooboshi, Takanari Kitazono Case Rep Neurol Med. 2015;2015:431461. doi: 10.1155/2015/431461.</p>	<p>Une nouvelle mutation hétérozygote faux-sens du gène NOTCH3, c.4039G>C dans l'exon 24, entraînant une substitution de p.Gly1347Arg dans son domaine extracellulaire, pourrait être à l'origine de la pathogenèse des lésions de la substance blanche dans le cerveau et de l'insuffisance rénale chronique dans le cas présent.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude présente le cas d'un homme de 62 ans présentant des symptômes similaires à ceux du CADASIL et une nouvelle mutation hétérozygote faux-sens du gène NOTCH3, en particulier une mutation c.4039G>C entraînant une substitution de p.Gly1347Arg, qui peut contribuer à des troubles vasculaires cérébraux et rénaux, indiquant un impact plus large des mutations NOTCH3 au-delà des présentations typiques du CADASIL. - Les résultats suggèrent que la mutation atypique du gène NOTCH3 pourrait être associée à des problèmes de régulation microvasculaire systémique, comme en témoignent l'insuffisance rénale chronique du patient et la présence de dépôts granulaires dans les artérioles rénales, mettant en évidence un lien potentiel entre les mutations du NOTCH3 et l'artériopathie rénale.

<p>The genetic spectrum and the evaluation of CADASIL screening scale in Chinese patients with NOTCH3 mutations Xiao Liu, Yuehuan Zuo, Wei Sun, Wei Zhang, He Lv, Yining Huang, Jiangxi Xiao, Yun Yuan, Zhaoxia Wang J Neurol Sci. 2015 Jul 15;354(1-2):63-9. doi: 10.1016/j.jns.2015.04.047.</p>	<p>La faible sensibilité de l'échelle dans le groupe de patients a indiqué que l'échelle CADASIL devait être affinée en fonction des caractéristiques cliniques des patients chinois atteints de CadaSil lorsqu'elle est utilisée dans des populations chinoises, et deux nouvelles mutations élargissant le spectre mutationnel NOTCH3 ont été signalées.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude a identifié deux nouvelles mutations faux-sens du gène NOTCH3 chez des patients atteints de CADASIL, élargissant ainsi le spectre génétique de la maladie, et a mis en évidence que les mutations sont principalement regroupées dans l'exon 4, suivi de l'exon 3, chez les patients de Chine continentale. - Les résultats ont indiqué l'absence de corrélation évidente entre le phénotype et le génotype dans CADASIL et ont souligné la nécessité d'affiner l'échelle CADASIL afin de mieux refléter les caractéristiques cliniques des patients chinois, en tenant compte des différences dans les antécédents familiaux, les caractéristiques de l'IRM et la fréquence des migraines par rapport aux patients caucasiens.
<p>R54C Mutation of NOTCH3 Gene in the First Rungus Family with CADASIL Kheng-Seang Lim, Ai-Huey Tan, Chun-Shen Lim, Kek-Heng Chua, Ping-Chin Lee, Norlisah Ramli, Giri Shan Rajahram, Fatimah Tina Hussin, Kum-Thong Wong, Meenakshi B Bhattacharjee, Ching-Ching Ng PLoS One. 2015 Aug 13;10(8):e0135470. doi: 10.1371/journal.pone.0135470. eCollection 2015.</p>	<p>Le premier cas de CADASIL dans une famille indigène de rungus (Kadazan-Dusun) à Kudat, dans le Sabah, en Malaisie, a été confirmé par une mutation R54C (c.160C>T, p.Arg54cyS) du NOTCH3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cette étude rapporte le premier cas de CADASIL dans une sous-tribu Rungus de l'ethnie Kadazan-Dusun, identifiant une mutation NOTCH3 spécifique (c.160C>T, R54C) dans l'exon 2, mettant en évidence la base génétique de la maladie au sein de cette population indigène. - Les résultats indiquent que la pénétrance de la mutation R54C est incomplète, ce qui suggère une variabilité de la présentation clinique entre les membres de la famille, et soulignent le potentiel des anomalies cérébrales par IRM en tant que marqueur d'un diagnostic précoce, ce qui pourrait contribuer à la prévention primaire des accidents vasculaires cérébraux.
<p>Cadasil - genetic and ultrastructural diagnosis. Case report Julio Cesar Vasconcelos da Silva, Leila Chimelli, Felipe Kenji Sudo, Elias Engelhardt Dement Neuropsychol. 2015 Oct-Dec;9(4):428-432. doi: 10.1590/1980-57642015DN94000428.</p>	<p>Les résultats actuels indiquent que les résultats négatifs des examens ultrastructuraux de biopsie ne devraient pas exclure le diagnostic de la maladie et que des analyses supplémentaires de l'échantillon peuvent être nécessaires pour détecter la présence de GOM.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'identification des mutations du gène NOTCH 3 est cruciale pour le diagnostic de CADASIL en raison de sa haute spécificité, et l'examen ultrastructural des biopsies cutanées pour détecter le matériel osmiophile granulaire (GOM) peut nécessiter une analyse approfondie de plusieurs coupures pour éviter des résultats faussement négatifs, en particulier lorsque les données cliniques et de neuroimagerie appuient fortement le diagnostic. - Le rapport de cas souligne l'importance d'analyses répétées des échantillons de biopsie cutanée, même lorsque les premiers résultats sont négatifs, car un examen plus approfondi peut révéler la présence de GOM, confirmant ainsi le diagnostic de CADASIL chez les patients présentant de fortes indications cliniques.
<p>A Japanese CADASIL kindred with a novel two-base NOTCH3 mutation S Suda, S Okubo, M Ueda, K Sowa, A Abe, J Aoki, K Muraga, K Suzuki, Y Sakamoto, I Mizuta, T Mizuno, K Kimura Eur J Neurol. 2016 May;23(5):e32-4. doi: 10.1111/ene.12977.</p>	<p>Des frères et sœurs japonais présentant une nouvelle mutation à deux bases dans NOTCH3, une protéine transmembranaire exprimée dans les cellules musculaires lisses vasculaires, sont décrits, qui est considérée comme la cause de la maladie chez ces personnes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude identifie une nouvelle mutation à deux bases (c.521_522Delinstg) dans le gène NOTCH3, entraînant un remplacement de l'acide aminé Cys174Leu, en tant que facteur causal potentiel du CADASIL chez les frères japonais décrits, contribuant ainsi à la compréhension des variations génétiques associées à cette affection. - La présentation clinique des patients, y compris les accidents vasculaires cérébraux récurrents, les troubles cognitifs et les résultats spécifiques de l'IRM, étayaient le diagnostic du CADASIL, soulignant l'importance des tests génétiques pour confirmer le diagnostic et comprendre les caractéristiques familiales de la maladie.
<p>Evaluation of NOTCH3 Pro167Ser Variation</p>	<p>Il est bien connu que toutes les</p>	<p>- L'étude porte sur l'importance pathogène de la variation NOTCH3 Pro167Ser</p>

<p>in a Japanese Family with Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Toshiki Mizuno, Ikuko Mizuta, Hidekazu Tomimoto Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2016 May 4;6(2):183-4. doi: 10.1159/000445499. eCollection 2016 May-Aug.</p>	<p>mutations à l'origine du CADASIL sont localisées dans le domaine de répétition semblable au facteur de croissance épidermique de NOTCH3, et que la plupart d'entre elles entraînent le gain ou la perte d'un résidu de cystéine dans l'une des répétitions.</p>	<p>(P167S) identifiée dans une famille japonaise avec CADASIL, soulignant que si la mutation R141C est une mutation pathogène typique, la pathogénicité du P167S nécessite des recherches plus approfondies, notamment des tests génétiques et des examens pathologiques. - Les résultats indiquent que la mère de la famille présentant la variation P167S a souffert d'un infarctus cérébral et que ses filles ont souffert de migraines, les résultats de l'IRM montrant les caractéristiques du CADASIL, suggérant un lien potentiel entre la variation P167S et les manifestations cliniques de la maladie.</p>
<p>Possible Role of a Missense Mutation of p.P167S on NOTCH3 Gene Associated with Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Byung Woo Choi, Seongho Park, Hee-Jin Kim Dement Neurocogn Disord. 2016 Jun;15(2):52-54. doi: 10.12779/dnd.2016.15.2.52. Epub 2016 Jun 30.</p>	<p>Une mutation fortuite de la proline en sérine au niveau du codon 167 de l'exon 4 du gène NOTCH3, qui a entraîné la substitution de la cytosine à la thymine, entraînant une migraine, un accident vasculaire cérébral et des troubles cognitifs vasculaires est suggérée.</p>	<p>- L'étude suggère que la mutation faux-sens p.P167S du gène NOTCH3, en particulier du variant c.499C>T, est associée à des symptômes d'artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie (CADASIL), notamment migraine, accident vasculaire cérébral et troubles cognitifs vasculaires, comme en témoigne le tableau clinique de la patiente de 71 ans et des membres de sa famille porteurs de la même mutation. - Malgré certains débats concernant la classification de la mutation c.499C>T en tant que polymorphisme rare plutôt qu'en tant que mutation causant Cadasil, les auteurs affirment que la présence de symptômes similaires à CADASIL chez les membres de la famille affectés confirme l'idée que cette mutation est effectivement pathogène et contribue à la compréhension du CADASIL et des troubles génétiques associés.</p>
<p>Novel mutation of the NOTCH3 gene in a Polish family with CADASIL Julia Buczek, Beata Błażejewska-Hyżorek, Agnieszka Cudna, Małgorzata Lusawa, Eliza Lewandowska, Iwona Kurkowska-Jastrzębska, Anna Członkowska Neurol Neurochir Pol. 2016 Jul-Aug;50(4):262-4. doi: 10.1016/j.pjnns.2016.04.008.</p>	<p>Une famille polonaise présentant une nouvelle mutation non signalée auparavant dans l'exon 12 c.1851C>C/g du gène NOTCH3 et une expression variable de la maladie est présentée, confirmant la variabilité phénotypique de CADASIL non seulement entre les familles porteuses de la même mutation, mais également au sein de celles-ci.</p>	<p>- L'étude souligne l'importance d'analyser les 23 exons du gène NOTCH3 chez les patients suspectés d'être porteurs de CADASIL, en particulier dans des régions comme la Pologne où le spectre de mutation n'est pas bien compris. Cette analyse complète est cruciale pour un diagnostic précis et une compréhension de la maladie. - Les résultats indiquent que le CADASIL affecte principalement le cerveau, mais qu'il peut également toucher d'autres organes, entraînant des symptômes et des signes non neurologiques tout au long de la progression de la maladie, démontrant la complexité et la variabilité des manifestations du CADASIL.</p>

Thème : perspectives thérapeutiques et critères d'évaluation

<i>Titre, auteurs, référence, année</i>	<i>Résumé</i>	<i>Conclusion</i>
Intracerebral Hemorrhage in Autosomal Dominant Cerebral Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. * Hu F, et al. Eur J Neurol. 2025.	<ul style="list-style-type: none"> - CADASIL est la maladie des petits vaisseaux du cerveau héréditaire la plus courante, avec une augmentation de la prévalence de l'HIC dans certaines populations. - L'étude a porté sur 190 patients atteints de CADASIL et 179 patients atteints de SVD sporadique. - L'hypertension, le score total de SVD et la mutation p.R544C sont liés à l'HIC chez les patients atteints de CADASIL. - Les lésions d'HIC étaient plus fréquentes dans le thalamus et les ganglions de la base. - La recherche souligne la nécessité d'un contrôle intensif de la pression artérielle chez les patients atteints de CADASIL. 	<ul style="list-style-type: none"> - L'HIC est une manifestation clinique courante chez les patients CADASIL dans le sud-est de la Chine côtière. - L'hypertension, le score SVD total et la mutation p.R544C sont associés à l'HIC chez les patients CADASIL. - L'étude suggère que CADASIL devrait être envisagé chez les patients atteints d'HIC. - La prévalence de l'HIC chez les patients CADASIL varie selon les régions. - Des études prospectives sont nécessaires pour établir des relations de cause à effet entre les mutations et l'HIC. - Les résultats indiquent que les patients CADASIL atteints d'HIC ont un pronostic plus défavorable que ceux qui ont subi un AVC ischémique.
Genetic diagnosis of individuals at risk of CADASIL: prospect for future therapeutic development. * Madeleine Akrich, Vololona Rabeharisoa, Florence Paterson, Hugues Chabriat. J Neurol. 2024 Oct;271(10):6912-6922. doi: 10.1007/s00415-024-12640-6.	<ul style="list-style-type: none"> - CADASIL est la maladie héréditaire des petits vaisseaux cérébraux la plus fréquente, entraînant des symptômes cognitifs et moteurs à un âge avancé. - L'étude explore les facteurs qui influencent la décision de subir un test génétique chez les personnes à risque. - Les résultats indiquent un processus décisionnel complexe influencé par l'âge, les symptômes et les relations personnelles avec l'incertitude. - Des dilemmes éthiques se posent concernant le diagnostic présymptomatique et la participation à des essais cliniques. - L'étude met en évidence la complexité de la prise de décision concernant les tests génétiques chez les personnes à risque de CADASIL. - Les participants ont montré des 	<ul style="list-style-type: none"> - Les dilemmes éthiques découlent des risques individuels potentiels par rapport aux avantages collectifs du dépistage génétique. - Les résultats suggèrent que les expériences personnelles et les relations avec la maladie influencent les décisions de diagnostic. - Il est nécessaire de respecter les choix des individus concernant la connaissance de leur état de santé. - Les thérapies futures pourraient modifier les perceptions et l'acceptation du diagnostic génétique présymptomatique.

	attitudes variables vis-à-vis du diagnostic présymptomatique et de la participation aux essais cliniques.	
<p>Safety and Effectiveness of Intravenous Thrombolysis in Patients With CADASIL: A Multicenter Study. *</p> <p>Chih-Hao Chen, Satoshi Saito, Yi-Chung Lee, Joong-Goo Kim, Yu-Wen Cheng, Yi-Chu Liao, Jay Chol Choi, Masafumi Ihara, Sung-Chun Tang</p> <p>Stroke. 2024 Dec;55(12): e321-e322. doi: 10.1161/STROKEAHA.124.048953.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude évalue la sécurité et l'efficacité de la thrombolyse intraveineuse (IVT) chez les patients atteints de CADASIL, une maladie héréditaire des petits vaisseaux cérébraux causée par des mutations du gène NOTCH3. - Il s'agit de la plus grande étude multicentrique rétrospective portant sur 12 patients atteints de CADASIL ayant reçu une thrombolyse intraveineuse pour un accident vasculaire cérébral ischémique aigu. - Malgré une prévalence élevée de micro-saignements cérébraux, les résultats indiquent que l'IVT peut être administrée en toute sécurité, aucune hémorragie intracérébrale post-thrombolytique n'ayant été observée. - La plupart des patients ont obtenu des résultats fonctionnels favorables, ce qui suggère que l'IVT peut être une option de traitement viable pour les patients CADASIL. 	
<p>CADA-PRO: A Patient Questionnaire Measuring Key Cognitive, Motor, Emotional, and Behavioral Outcomes in CADASIL. *</p> <p>Cécile Di Folco, Aude Jabouley, Sonia Reyes, Carla Machado 2, Stéphanie Guey, Dominique Hervé, Fanny Fernandes, Joseph Agossa, Hugues Chabriat, Sophie Tezenas du Montcel.</p> <p>Stroke. 2024 Oct;55(10):2439-2448. doi: 10.1161/STROKEAHA.124.047692.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La recherche se concentre sur le développement et la validation du CADA-PRO, un instrument de mesure des résultats rapportés par les patients, spécifiquement pour les personnes atteintes de la maladie cérébrale des petits vaisseaux, en particulier CADASIL. - L'étude a consisté à générer 79 éléments en collaboration avec des patients et des experts, pour finalement aboutir à une échelle de 18 éléments qui évalue les différents impacts de la maladie cérébrale des petits vaisseaux, 	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude n'a pas constaté d'aggravation significative de l'état perçu par les patients sur un an, ce qui indique une progression lente de la maladie. - Le questionnaire CADA-PRO a démontré une bonne fiabilité test-retest, mais la cohérence de l'environnement est cruciale pour obtenir des résultats précis. - Les patients à des stades précoces ou intermédiaires de la maladie sont les plus pertinents pour tester les interventions préventives. - L'outil CADA-PRO présente une corrélation efficace avec les évaluations cliniques chez les patients CADASIL, ce qui souligne son utilité. - Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour améliorer les mesures des résultats rapportés par les patients pour d'autres types de la maladie cérébrale des petits vaisseaux. - Les propriétés psychométriques de l'ensemble final d'items ont été analysées en profondeur, ce qui confirme sa robustesse.

	<p>y compris les aspects émotionnels et cognitifs. - Les résultats de la validation ont indiqué une cohérence interne et une fiabilité élevées, avec des corrélations significatives entre les scores du CADA-PRO et les mesures cliniques établies sur, en particulier chez les patients atteints de CADASIL.</p> <p>- Le CADA-PRO est proposé comme un outil précieux pour les futurs essais</p>	
<p>Trajectory Pattern of Cognitive Decline in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *</p> <p>Brice S, et al. Neurology. 2022. PMID: 35705499</p>	<p>- L'étude analyse les trajectoires de déclin cognitif dans CADASIL entre 25 et 75 ans, révélant des schémas de déclin hétérogènes.</p> <p>- Le déclin cognitif varie en fonction de la capacité cognitive et du test utilisé, des changements significatifs étant observés en particulier au milieu de la vie. - Les facteurs tels que le sexe masculin et les troubles de la marche prédisent des changements cognitifs plus précoces dans des sous-groupes spécifiques. - Les résultats suggèrent de prendre en compte le stade de la maladie et la population cible dans les futurs essais cliniques sur le déclin cognitif.</p>	<p>- L'étude caractérise les schémas de déclin cognitif chez les personnes atteintes de la maladie de CADASIL âgées de 25 à 75 ans.</p> <p>- Les altérations cognitives varient de manière significative en fonction des stades de progression de la maladie.</p> <p>- Le sexe masculin et les handicaps de base prédisent des changements cognitifs plus précoces. - Les résultats suggèrent des considérations pour les futurs essais cliniques ciblant le déclin cognitif.</p>
<p>Treatment options for patients with CADASIL and large-scale cerebral infarction: mechanical thrombectomy and antiplatelet therapy-A case report</p> <p>Shuyue Xiao, Man Ke, Kaiwei Cai, Anding Xu, Menglong Chen</p> <p>Front Neurol. 2024 Jun 19;15:1400537. doi: 10.3389/fneur.2024.1400537. eCollection 2024.</p>	<p>- Cet article traite de CADASIL, une maladie artérielle héréditaire entraînant un infarctus lacunaire, avec de rares cas d'infarctus cérébral à grande échelle dû à l'occlusion d'un vaisseau.</p> <p>- Un homme de 52 ans a subi un infarctus cérébral important dû à une occlusion de la M2 gauche, quatre mois après le diagnostic de CADASIL.</p> <p>- Le patient a subi une thrombectomie et une dilatation par ballonnet, suivies d'une double thérapie antiplaquettaire.</p> <p>- Après le traitement, le score NIHSS du patient s'est amélioré de manière significative, indiquant un soulagement des symptômes.</p>	<p>- CADASIL affecte principalement les petits vaisseaux sanguins intracrâniens, mais des infarctus cérébraux de grande ampleur peuvent se produire en raison de l'occlusion d'autres vaisseaux.</p> <p>- Les procédures endovasculaires et les traitements antiplaquettaires peuvent améliorer les résultats des patients atteints de CADASIL.</p> <p>- Des visites de suivi régulières sont essentielles pour surveiller la récupération et le risque d'hémorragie intracrânienne.</p> <p>- L'étude met en évidence le potentiel d'options thérapeutiques efficaces, pour les patients atteints de la maladie de CADASIL avec une occlusion avérée d'une grosse artère.</p>

<p>A multicenter, single-arm, phase II clinical trial of adrenomedullin in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy Kazuo Washida, Satoshi Saito, Tomotaka Tanaka, Yuriko Nakaoku, Hiroyuki Ishiyama, Soichiro Abe, Takehito Kuroda, Shinsaku Nakazawa, Chikage Kakuta, Katsuhiko Omae, Kenta Tanaka, Manabu Minami, Yoshiaki Morita, Tetsuya Fukuda, Akihiro Shindo, Takakuni Maki, Kazuo Kitamura, Hidekazu Tomimoto, Toshihiko Aso, Masafumi Ihara Cereb Circ Cogn Behav. 2024 Feb 6:6:100211. doi: 10.1016/j.cccb.2024.100211. eCollection 2024.</p>	<p>- L'étude porte sur l'efficacité et la sécurité de l'adrénomédulline (AM) chez les patients atteints de CADASIL, une maladie héréditaire des petits vaisseaux cérébraux. - Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique à un seul bras visant à recruter 60 patients. - Les patients recevront un traitement à l'AM de 8 heures pendant 14 jours, avec un suivi aux jours 15, 28, 90 et 180. - Le critère d'évaluation principal est le changement du débit sanguin cérébral dans le cortex frontal, évalué par IRM ASL.</p>	<p>- L'étude AMCAD vise à découvrir l'efficacité et la sécurité de l'adrénomédulline chez les patients atteints de CADASIL - L'étude répond à un besoin médical non satisfait dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes.</p>
<p>Association of NOTCH3 Variant Risk Category With 2-Year Clinical and Radiologic Small Vessel Disease Progression in Patients With CADASIL Minne N Cerfontaine, Remco J Hack, Benno Gesierich, Marco Duering, Marie-Noëlle W Witjes-Ané, Mar Rodríguez-Girondo, Gido Gravesteyn, Julie Rutten, Saskia A J Lesnik Oberstein Neurology. 2024 May 28;102(10):e209310. doi: 10.1212/WNL.000000000209310.</p>	<p>- L'étude porte sur l'association entre les catégories de risque de la variante NOTCH3 et l'évolution à deux ans des résultats cliniques et de neuro-imagerie dans CADASIL, une maladie héréditaire des petits vaisseaux cérébraux. - Parmi les 128 participants, ceux présentant des variantes NOTCH3 à haut risque (HR) présentaient une progression significativement plus rapide des marqueurs de neuro-imagerie et un nombre plus élevé de lacunes incidentes par rapport aux variantes à risque modéré (MR). - L'étude souligne l'importance de la catégorisation des variantes NOTCH3 pour la prédiction et le suivi de la maladie, ainsi que pour la conception d'essais cliniques, en insistant sur le fait que les variantes HR-NOTCH3 sont en corrélation avec une progression plus sévère de la maladie.</p>	<p>- Les patients atteints de CADASIL présentent une progression significative des marqueurs de neuro-imagerie, des fonctions exécutives et du handicap sur deux ans. - Les variantes HR-NOTCH3 entraînent une progression plus rapide de la maladie que les variantes MR-NOTCH3. - L'étude souligne l'importance des catégories de risque des variantes NOTCH3 dans les résultats cliniques. - Les traitements modificateurs de la maladie peuvent être bénéfiques pour les individus en phase de pré-manifestation en raison de l'agrégation précoce de NOTCH3 au niveau vasculaire. - Les résultats ont des implications pour la prédiction et le suivi de la maladie, ainsi que pour la conception d'essais cliniques.</p>
<p>Safety and Efficacy of Intravenous Thrombolysis for Patients with CADASIL</p>	<p>- L'article étudie la sécurité et l'efficacité de la thrombolyse</p>	<p>- L'étude indique que la thrombolyse intraveineuse (IVT) peut avoir une efficacité limitée pour les patients CADASIL en raison de la pathophysiologie unique de</p>

<p>Presenting with Acute Ischemic Stroke Huanwen Chen, Marco Colasurdo, Mihir Khunte, Ajay Malhotra, Dheeraj Gandhi Stroke. 2024 Nov;55(11):e300-e301. doi: 10.1161/STROKEAHA.124.048515.</p>	<p>intraveineuse (IVT) chez les patients atteints d'artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie (CADASIL) qui subissent des accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus. - Elle souligne que si l'IVT est généralement efficace pour les AVC ischémiques aigus, ses bénéfices chez les patients CADASIL sont incertains en raison de facteurs physiopathologiques uniques. - Une analyse rétrospective de 400 patients CADASIL a montré que les personnes traitées par IVT avaient plus de chances d'être renvoyées chez elles sans complications, ce qui suggère que l'IVT peut être sûre et efficace dans cette population.</p>	<p>l'AVC. - Les patients traités par IVT avaient plus de chances d'obtenir une sortie de routine que ceux qui n'avaient pas reçu d'IVT. - L'American Heart Association recommande d'envisager l'IVT au cas par cas en raison de l'insuffisance des données sur l'innocuité et l'efficacité. - L'analyse souligne la nécessité de poursuivre les recherches sur la sécurité de l'IVT chez les patients CADASIL, qui peuvent être exposés à un risque hémorragique accru. - Dans l'ensemble, les résultats suggèrent une application prudente de l'IVT dans les cas de CADASIL, en mettant l'accent sur des approches thérapeutiques individualisées.</p>
<p>First intravenous thrombolysis for pCys194Arg Notch 3 mutation in a Moroccan CADASIL patient with stroke Mohamed Amine Mnaili Radiol Case Rep. 2024 Apr 4;19(6):2549-2551.</p>	<p>- CADASIL est une maladie héréditaire des petits vaisseaux causée par des mutations du gène NOTCH3, qui entraîne des accidents vasculaires cérébraux et des troubles cognitifs. - L'IRM révèle des hyperintensités de la substance blanche et des infarctus lacunaires, en particulier dans les lobes temporaux. - L'article traite d'un cas de CADASIL traité par thrombolyse intraveineuse pour un accident vasculaire cérébral ischémique aigu</p>	<p>- CADASIL doit être envisagé chez les jeunes patients présentant de multiples AVC ischémiques ou des infarctus cérébraux silencieux. - Le patient de l'étude n'a pas connu de complications hémorragiques. - La thrombolyse intraveineuse donne de bons résultats cliniques chez les patients CADASIL présentant un AVC ischémique aigu.</p>
<p>Study protocol for LOMCAD Trial: Effect of lomerizine hydrochloride to prevent recurrence of cerebral ischemic events in CADASIL patients. Toshiki Mizuno, Tomoyuki Ohara, Ikuko Mizuta, Akari Naito, Mitsuko Nakata, Aoi Uno-Kadowaki, Yayoi Iwami, Akiko Watanabe-Hosomi, Hiraku Matsuura, Daiki Fukunaga, Toshiko Ito-Ihara, Satoshi Teramukai J Stroke Cerebrovasc Dis. 2024</p>	<p>- L'essai LOMCAD vise à vérifier l'efficacité du chlorhydrate de lomérizine dans la prévention des accidents ischémiques cérébraux récurrents chez les patients CADASIL. - Le chlorhydrate de lomérizine est un inhibiteur des canaux calciques approuvé pour la prévention de la migraine, qui présente un potentiel pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux.</p>	<p>- L'essai LOMCAD vise à vérifier l'efficacité du chlorhydrate de lomérizine dans la prévention des accidents ischémiques cérébraux chez les patients CADASIL. - Une approche bayésienne est utile pour concevoir des essais cliniques sur les maladies rares. - Des études antérieures suggèrent que le chlorhydrate de lomérizine pourrait réduire les accidents ischémiques cérébraux récurrents chez les patients CADASIL.</p>

<p>Dec;33(12):108042. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.108042.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - L'essai est une étude multicentrique, prospective, à un seul bras, utilisant des contrôles historiques et recrutant des patients ayant subi des événements ischémiques récents. - Le critère d'évaluation principal est la survenue d'événements ischémiques cérébraux symptomatiques sur une période de 24 mois. - Les critères d'inclusion se concentrent sur le diagnostic CADASIL et les événements ischémiques récents, tandis que les critères d'exclusion garantissent la sécurité des patients. 	
<p>Improvement of an External Predictive Model Based on New Information Using a Synthetic Data Approach: Application to CADASIL Henri Chhoa, Hugues Chabriat, Adelina Joanita Anato, Mamadou Bamba, Florent Zittoun, Sylvie Chevret, Lucie Biard Neurol Genet. 2023 Aug 3;9(5):e200091. doi: 10.1212/NXG.000000000200091. eCollection 2023 Oct.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La recherche se concentre sur l'amélioration des modèles prédictifs du déclin cognitif chez les patients atteints de CADASIL en incorporant des informations génétiques liées aux mutations du gène NOTCH3. - L'étude a utilisé des données synthétiques pour améliorer les performances du modèle, démontrant que l'emplacement des mutations affecte de manière significative les résultats cognitifs. - Les résultats indiquent que la robustesse du modèle prédictif s'est améliorée, indépendamment de l'inclusion des données génétiques, soulignant l'importance de l'emplacement des mutations dans l'évaluation de la gravité de la maladie. - Des travaux futurs sont nécessaires pour une validation externe et pour explorer des covariables supplémentaires afin d'affiner le modèle prédictif. 	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude a amélioré le modèle prédictif des changements de score MDRS dans CADASIL en incorporant l'information génétique des mutations NOTCH3. - L'utilisation de données synthétiques a permis d'améliorer les performances prédictives du modèle et la robustesse de l'estimation. - Une association significative a été trouvée entre la localisation de la mutation NOTCH3 et la variation du score MDRS à 3 ans. - L'approche permet une meilleure évaluation pronostique et informe les futurs essais cliniques. - Les limites incluent la petite taille de la cohorte et la nécessité d'investigations supplémentaires pour affiner le modèle.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données PUBMED
Période de recherche	2005 à 2025
Langues retenues	English
Mots clés utilisés	CADASIL, NOTCH3
Nombre d'études recensées	217
Nombre d'études retenues	75

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Hugues Chabriat, Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares du Cerveau et de l'Oeil (CERVCO).

Ont participé à l'élaboration du PNDS CADASIL :

Rédacteur

Pr Hugues Chabriat, neurologue, Hôpital Lariboisière, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire

D^r Elisabeth Molinier, neurologue, CHRU Bretonneau, Tours

D^r Stéphanie Guey, neurologue, Hôpital Lariboisière, Paris

D^r Carole Schmidt, médecin généraliste, Paris

D^r Thibault Coste, généticien moléculaire, Hôpital Bichat, Paris

Mme Aude Jabouley, psychologue, Hôpital Lariboisière, Paris

Mme Annie Kurtz, psychologue, Hôpital Lariboisière, Paris

Mme Helena Pires-Oliveira, infirmière pratique avancée, Hôpital Lariboisière, Paris

Mme Catherine Surjous, Présidente de l'association Cadasil France

Mme Isabelle Maumy, chargée de mission médico-social, filière BRAIN-TEAM, Angers

Mr Valentin Domingues, masseur - kinésithérapeute, Hôpital Rothschild, Paris

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS CADASIL ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence CERVCO.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Échanges téléphoniques et mails sur les mois de mai, juin et juillet 2025.

Étude Bibliographique

Pr Chabriat a effectué le travail de recherche bibliographique.

Références bibliographiques

1. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriat H, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nature genetics*. 1993;3(3):256-9.
2. Chabriat H, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. CADASIL: yesterday, today, tomorrow. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2020;27(8):1588-95.
3. Chabriat H, Vahedi K, Bousser MG, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. *The Lancet*. 1995;346(8980):934-9.
4. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Bruning R, Muller-Hocker J, Rungger G, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol*. 1998;44(5):731-9.
5. De Guio F, Vignaud A, Chabriat H, Jouvent E. Different types of white matter hyperintensities in CADASIL: Insights from 7-Tesla MRI. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2017;271678X17690164.
6. Chabriat H, Levy C, Taillia H, Iba-Zizen MT, Vahedi K, Joutel A, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology*. 1998;51(2):452-7.
7. Chabriat H, Mrissa R, Levy C, Vahedi K, Taillia H, Iba-Zizen MT, et al. Brain stem MRI signal abnormalities in CADASIL. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30(2):457-9.
8. Chabriat H, Pappata S, Poupon C, Clark CA, Vahedi K, Poupon F, et al. Clinical severity in CADASIL related to ultrastructural damage in white matter: in vivo study with diffusion tensor MRI. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30(12):2637-43.
9. Jouvent E, Mangin JF, Porcher R, Viswanathan A, O'Sullivan M, Guichard JP, et al. Cortical changes in cerebral small vessel diseases: a 3D MRI study of cortical morphology in CADASIL. *Brain : a journal of neurology*. 2008;131(Pt 8):2201-8.
10. Herve D, Godin O, Dufouil C, Viswanathan A, Jouvent E, Pachai C, et al. Three-dimensional MRI analysis of individual volume of Lacunes in CADASIL. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(1):124-8.
11. Reyes S, Kurtz A, Herve D, Tournier-Lasserre E, Chabriat H. Presymptomatic genetic testing in CADASIL. *Journal of neurology*. 2012;259(10):2131-6.
12. Joutel A, Dodick DD, Parisi JE, Cecillon M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. De novo mutation in the Notch3 gene causing CADASIL. *Ann Neurol*. 2000;47(3):388-91.
13. Singh A, Mehta S, Goyal LK, Jain G, Ramrakhiani D. Sporadic CADASIL: A Rare Occurrence. *Neurol India*. 2019;67(4):1145-6.
14. Mazzei R, Conforti FL, Lanza PL, Sprovieri T, Lupo MR, Gallo O, et al. A novel Notch3 gene mutation not involving a cysteine residue in an Italian family with CADASIL. *Neurology*. 2004;63(3):561-4.
15. Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, Troesch A, Chabriat H, Vayssière C, et al. Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet*. 1997;350(9090):1511-5.
16. Joutel A, Favrole P, Labauge P, Chabriat H, Lescoat C, Andreux F, et al. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet*. 2001;358(9298):2049-51.
17. Ruchoux MM, Brulin P, Leteurtre E, Maurage CA. Skin biopsy value and leukoariaiosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;903:285-92.
18. Brulin P, Godfraind C, Leteurtre E, Ruchoux MM. Morphometric analysis of ultrastructural vascular changes in CADASIL: analysis of 50 skin biopsy specimens and pathogenic implications. *Acta neuropathologica*. 2002;104(3):241-8.
19. Lewandowska E, Leszczynska A, Wierzba-Bobrowicz T, Skowronska M, Mierzewska H, Pasennik E, et al. Ultrastructural picture of blood vessels in muscle and skin biopsy in CADASIL. *Folia neuropathologica / Association of Polish Neuropathologists and Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences*. 2006;44(4):265-73.
20. Cotrutz CE, Indrei A, Badescu L, Dacalu C, Neamtu M, Dumitrescu GF, et al. Electron microscopy analysis of skin biopsies in CADASIL disease. *Rom J Morphol Embryol*. 2010;51(3):455-7.
21. Lewandowska E, Szpak GM, Wierzba-Bobrowicz T, Modzelewska J, Stepien T, Pasennik E, et al. Capillary vessel wall in CADASIL angiopathy. *Folia neuropathologica / Association of Polish Neuropathologists and Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences*. 2010;48(2):104-15.
22. Bekircan-Kurt CE, Cetinkaya A, Gocmen R, Kosukcu C, Soylemezoglu F, Arsava EM, et al. One Disease with two Faces: Semidominant Inheritance of a Novel HTRA1 Mutation in a Consanguineous Family. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*. 2021;30(9):105997.
23. Wu X, Li C, Mao J, Li L, Liu Y, Hou Y. Heterozygous HTRA1 missense mutation in CADASIL-like family disease. *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(5):e6632.
24. Cao H, Liu J, Tian W, Ji X, Wang Q, Luan S, et al. A novel heterozygous HTRA1 mutation in an Asian family with CADASIL-like disease. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2022;36(2):e24174.
25. Yao T, Zhu J, Wu X, Li X, Fu Y, Wang Y, et al. Heterozygous HTRA1 Mutations Cause Cerebral Small Vessel Diseases: Genetic, Clinical, and Pathologic Findings from 3 Chinese Pedigrees. *Neurology: Genetics*. 2022;8(6).

26. Guey S, Chabriat H. Monogenic causes of cerebral small vessel disease and stroke. *Handb Clin Neurol.* 2024;204:273-87.
27. Chen CH, Cheng YW, Zhang R, Tezenas Du Montcel S, Guey S, Herve D, et al. Intracerebral Hemorrhage in Patients With CADASIL: Additive Impact of the NOTCH3 R544C Variant and Hypertension? *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2025.
28. Kaiseridi S, Herve D, Jabouley A, Reyes S, Machado C, Guey S, et al. Determining Clinical Disease Progression in Symptomatic Patients With CADASIL. *Neurology.* 2025;104(1):e210193.
29. Singhal S, Bevan S, Barrick T, Rich P, Markus HS. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain: a journal of neurology.* 2004;127(Pt 9):2031-8.
30. Bousser MG. Some translations in vascular neurology. The Johann Jacob Wepfer Award 2008. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland).* 2008;26(3):328-34.
31. Pettersen JA, Keith J, Gao F, Spence JD, Black SE. CADASIL accelerated by acute hypotension: Arterial and venous contribution to leukoaraiosis. *Neurology.* 2017;88(11):1077-80.
32. Sweeney BJ. Acute Simultaneous Multiple Diffusion-Weighted MRI Abnormalities in a Patient With CADASIL. *Headache.* 2018;58(5):744-5.
33. Chiang CC, Christiansen ME, O'Carroll CB. Fatal Intracerebral Hemorrhage in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL): A Case Report. *The neurologist.* 2019;24(4):136-8.
34. Palazzo P, Le Guyader G, Neau JP. Intracerebral hemorrhage in CADASIL. *Revue neurologique.* 2021;177(4):422-30.
35. Hu F, Xie W, Fan M, Wang Y, Xu S, Qiu W, et al. Intracerebral Hemorrhage in Autosomal Dominant Cerebral Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies.* 2025;32(3):e70100.
36. Raschi E, Poluzzi E, De Ponti F. Stroke, Migraine and Triptans: From Bedside to Bench. *EBioMedicine.* 2016;6:14-5.
37. Yamamoto Y, Liao YC, Lee YC, Ihara M, Choi JC. Update on the Epidemiology, Pathogenesis, and Biomarkers of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Journal of clinical neurology.* 2023;19(1):12-27.
38. Monet-Lepretre M, Haddad I, Baron-Menguy C, Fouillot-Panchal M, Riani M, Domenga-Denier V, et al. Abnormal recruitment of extracellular matrix proteins by excess Notch3 ECD: a new pathomechanism in CADASIL. *Brain : a journal of neurology.* 2013;136(Pt 6):1830-45.
39. Capone C, Cognat E, Ghezali L, Baron-Menguy C, Aubin D, Mesnard L, et al. Reducing Timp3 or vitronectin ameliorates disease manifestations in CADASIL mice. *Ann Neurol.* 2016;79(3):387-403.
40. Dupre N, Gueniot F, Domenga-Denier V, Dubosclard V, Nilles C, Hill-Eubanks D, et al. Protein aggregates containing wild-type and mutant NOTCH3 are major drivers of arterial pathology in CADASIL. *J Clin Invest.* 2024.
41. Rutten JW, Dauwerse HG, Gravesteijn G, van Belzen MJ, van der Grond J, Polke JM, et al. Archetypal NOTCH3 mutations frequent in public exome: implications for CADASIL. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(11):844-53.
42. Rutten JW, Hack RJ, Duering M, Gravesteijn G, Dauwerse JG, Overzier M, et al. Broad phenotype of cysteine-altering NOTCH3 variants in UK Biobank: CADASIL to nonpenetrance. *Neurology.* 2020;95(13):e1835-e43.
43. Cho BPH, Nannoni S, Harshfield EL, Tozer D, Graf S, Bell S, et al. NOTCH3 variants are more common than expected in the general population and associated with stroke and vascular dementia: an analysis of 200 000 participants. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2021;92(7):694-701.
44. Torres M, Hamby T, Tilley J, Schenk A, Acosta F, Kurjee N, et al. Three Pediatric Siblings With CADASIL. *Pediatric neurology.* 2022;129:31-6.
45. Haan J, Lesnik Oberstein SAJ, Ferrari MD. Epilepsy in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Cerebrovascular Diseases.* 2007;24(2-3):316-7.
46. Haddad N, Ikard C, Hiatt K, Shanmugam V, Schmidley J. Recurrent status epilepticus as the primary neurological manifestation of CADASIL: A case report. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2015;3:26-9.
47. Chen BS, Cleland J, King RI, Anderson NE. CADASIL presenting with focal and generalised epilepsy due to a novel NOTCH3 mutation. *Seizure.* 2019;66:36-8.
48. Dupe C, Guey S, Biard L, Dieng S, Lebenberg J, Grosset L, et al. Phenotypic variability in 446 CADASIL patients: Impact of NOTCH3 gene mutation location in addition to the effects of age, sex and vascular risk factors. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 2023;43(1):153-66.
49. Chabriat H, Molko N, Pappala S, Mangin J, Poupon C, Jobert A, et al. Thalamic microstructural alterations secondary to white-matter damage in CADASIL: evidence from diffusion tensor imaging study. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2001;32(1):342.
50. Drazyk AM, Tan RYY, Tay J, Traylor M, Das T, Markus HS. Encephalopathy in a Large Cohort of British Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2019;50(2):283-90.
51. Guey S, Mawet J, Herve D, Duering M, Godin O, Jouvent E, et al. Prevalence and characteristics of migraine in CADASIL. *Cephalalgia : an international journal of headache.* 2016;36(11):1038-47.
52. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Cadasil. *Lancet neurology.* 2009;8(7):643-53.

53. Zuluaga-Castano Y, Montoya-Arenas DA, Velilla L, Ospina C, Arboleda-Velasquez JF, Quiroz YT, et al. Cognitive performance in asymptomatic carriers of mutations R1031C and R141C in CADASIL. *Int J Psychol Res (Medellin)*. 2018;11(2):46-55.
54. Jouvent E, Reyes S, De Guio F, Chabriat H. Reaction Time is a Marker of Early Cognitive and Behavioral Alterations in Pure Cerebral Small Vessel Disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2015;47(2):413-9.
55. Chabriat H, Bousser MG. Neuropsychiatric manifestations in CADASIL. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2007;9(2):199-208.
56. Buffon F, Porcher R, Hernandez K, Kurtz A, Pointeau S, Vahedi K, et al. Cognitive profile in CADASIL. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2006;77(2):175-80.
57. Taillia H, Chabriat H, Kurtz A, Verin M, Levy C, Vahedi K, et al. Cognitive alterations in non-demented CADASIL patients. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 1998;8(2):97-101.
58. Noh SM, Chung SJ, Kim KK, Kang DW, Lim YM, Kwon SU, et al. Emotional disturbance in CADASIL: its impact on quality of life and caregiver burden. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2014;37(3):188-94.
59. Ueda A, Ueda M, Nagatoshi A, Hirano T, Ito T, Arai N, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of CADASIL in Japan: the experience at a referral center in Kumamoto University from 1997 to 2014. *Journal of neurology*. 2015;262(8):1828-36.
60. van Den Boom R, Lesnik Oberstein SA, van Duinen SG, Bornebroek M, Ferrari MD, Haan J, et al. Subcortical lacunar lesions: an MR imaging finding in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Radiology*. 2002;224(3):791-6.
61. Yousry TA, Seelos K, Mayer M, Bruning R, Uttner I, Dichgans M, et al. Characteristic MR lesion pattern and correlation of T1 and T2 lesion volume with neurologic and neuropsychological findings in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *AJNR American journal of neuroradiology*. 1999;20(1):91-100.
62. Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, Chan S, Chin SS, Shungu DC, et al. CADASIL in a North American family: clinical, pathologic, and radiologic findings. *Neurology*. 1998;51(3):844-9.
63. Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, Middelkoop HA, Ferrari MD, Knaap YM, van Houwelingen HC, et al. Incipient CADASIL. *Archives of neurology*. 2003;60(5):707-12.
64. Gesierich B, Duchesnay E, Jouvent E, Chabriat H, Schmidt R, Mangin JF, et al. Features and Determinants of Lacune Shape: Relationship with Fiber Tracts and Perforating Arteries. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2016;47(5):1258-64.
65. Duering M, Csanadi E, Gesierich B, Jouvent E, Herve D, Seiler S, et al. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain: a journal of neurology*. 2013;136(Pt 9):2717-26.
66. Dichgans M, Holtmannspotter M, Herzog J, Peters N, Bergmann M, Yousry TA. Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(1):67-71.
67. Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, van Houwelingen HC, Bakker E, Vollebregt E, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology*. 2001;57(6):1066-70.
68. Lai QL, Zhang YX, Wang JJ, Mo YJ, Zhuang LY, Cheng L, et al. Occurrence of Intracranial Hemorrhage and Associated Risk Factors in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical neurology*. 2022;18(5):499-506.
69. Rinnoci V, Nannucci S, Valenti R, Donnini I, Bianchi S, Pescini F, et al. Cerebral hemorrhages in CADASIL: report of four cases and a brief review. *Journal of the neurological sciences*. 2013;330(1-2):45-51.
70. Choi JC, Kang SY, Kang JH, Park JK. Intracerebral hemorrhages in CADASIL. *Neurology*. 2006;67(11):2042-4.
71. Baron-Menguy C, Domenga-Denier V, Ghezali L, Faraci FM, Joutel A. Increased Notch3 Activity Mediates Pathological Changes in Structure of Cerebral Arteries. *Hypertension*. 2017;69(1):60-70.
72. Joutel A, Faraci FM. Cerebral small vessel disease: insights and opportunities from mouse models of collagen IV-related small vessel disease and cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(4):1215-21.
73. Tsai HH, Kim JS, Jouvent E, Gurol ME. Updates on Prevention of Hemorrhagic and Lacunar Strokes. *Journal of stroke*. 2018;20(2):167-79.
74. Pescini F, Torricelli S, Squitieri M, Giacomucci G, Poggesi A, Puca E, et al. Intravenous thrombolysis in CADASIL: report of two cases and a systematic review. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2023;44(2):491-8.
75. Chen CH, Saito S, Lee YC, Kim JG, Cheng YW, Liao YC, et al. Safety and Effectiveness of Intravenous Thrombolysis in Patients With CADASIL: A Multicenter Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2024;55(12):e321-e2.