

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

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

Texte du PNDS

Juillet 2025

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



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



Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	5
Texte du PNDS	8
1. Introduction	8
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
3. Diagnostic et évaluation initiale	10
3.1. Objectifs.....	10
3.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	10
3.3. Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic.....	11
3.4. Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel	12
3.5. Évaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic.....	14
3.6. Recherche de contre-indications au traitement	16
3.7. Annonce du diagnostic et information du patient.....	16
3.8. Conseil génétique	17
4. Principes de prise en charge	18
4.1. Objectifs.....	18
4.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	18
4.3. Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre).....	19
4.4. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	24
4.5. Recours aux associations de patients.....	24
4.6. Conseil génétique	25
5. Suivi.....	26
5.1. Objectifs.....	26
5.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	26
5.3. Suivi des patients symptomatiques	26
5.4. Suivi des personnes asymptomatiques.....	27
5.5. Rôle du médecin traitant.....	27
5.6. Examens complémentaires.....	27
5.7. Grossesse	28
5.8. Vaccinations	28
5.9. Voyages.....	28
5.10. Diagnostic prénatal, diagnostic pré-implantatoire	29
6. Accompagnement médico-social.....	30
6.1. Informations à communiquer sur les aides nécessaires à l'accompagnement de la personne atteinte de la maladie rare CADASIL et des aidants proches	30
6.2. Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte de la maladie rare CADASIL	33

6.3. Contacts et autres informations utiles	34
Annexe 1. Liste des participants	36
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients 37	
Références bibliographiques	40

Liste des abréviations

AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
AIT	Accident Ischémique Transitoire
ALD	Affection de Longue Durée
AMP	Assistance Médicale à la Procréation
APA	Allocation personnalisée d'autonomie
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMS	Atrophie Multi Systématisée
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (ou Artériopathie cérébrale autosomique dominant - infarctus sous-cortical - leuco-encéphalopathie)
CCAS	Centre Communal d'Action Sociale
CLIC	Centres Locaux d'Information et de Coordination
CRP	Protéine C Réactive
DPI	Diagnostic Pré-Implantatoire
EEG	Electroencéphalogramme
EGF	Epidermal Growth Factor (ou Facteur de croissance épidermique)
EGFr	Epidermal Growth Factor-like Repeat
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FA	Fibrillation auriculaire
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery (ou séquence d'inversion-récupération)
GOM	Granular Osmiophilic Material
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HTA	Hypertension artérielle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MAPA	Mesure ambulatoire de la pression artérielle
MB	MicroBleeds (ou Microsaignements cérébraux)
MDA	Maison Départementale de l'Autonomie
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
NFS	Numération de la Formule Sanguine
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PTA	Plateforme Territoriale d'Appui
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SAAD	Services d'Aide et d'Accompagnement à Domicile
SSIAD	Services de Soins Infirmiers à Domicile
SWI	Susceptibility Weighted Imaging (ou Imagerie de Susceptibilité Magnétique)
TCA	Temps de Céphaline Activé
TP	Taux de Prothrombine

Synthèse à destination du médecin traitant

- CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) est une affection génétique rare des petits vaisseaux cérébraux, à transmission autosomique dominante ⁽¹⁾.
- Son incidence et sa prévalence dans la population française sont indéterminées ⁽²⁾.
- L'expression clinique de CADASIL peut varier considérablement d'un individu à l'autre, parfois même entre les individus d'une même famille ^(3, 4).

Les circonstances de découverte de la maladie sont variables :

- 1) En présence de symptômes observés au cours de la maladie, comme la survenue de crises de migraine avec aura chez l'adulte jeune ou d'âge moyen, d'un accident vasculaire cérébral le plus souvent en rapport avec de petits infarctus cérébraux en moyenne vers l'âge de 50 ans, de troubles de l'humeur, d'une apathie et/ou de troubles cognitifs qui deviennent perceptibles entre l'âge de 50 et 60 ans, et qui s'aggravent progressivement pour aboutir à une démence associée à des troubles moteurs et de l'équilibre à la phase terminale de la maladie⁽⁵⁾. L'imagerie cérébrale montre des lésions de la substance blanche caractérisées par des hypersignaux sur les séquences d'imagerie par résonance magnétique (IRM) en T2 ou FLAIR, associées ou non à des infarctus profonds et des microsaignements visibles sur les séquences adaptées. Chez environ 2/3 des patients, la distribution des hypersignaux en IRM est évocatrice de la maladie en raison d'une atteinte des pôles antérieurs des lobes temporaux ⁽⁵⁻¹⁰⁾.
- 2) Découverte fortuite de lésions de la substance blanche, au cours d'un examen d'IRM cérébrale, dont la distribution est évocatrice de la maladie et observée chez un sujet adulte jeune ou d'âge moyen.
- 3) Après la réalisation d'un test génétique diagnostique, chez un sujet adulte asymptomatique appartenant à une famille dans laquelle le diagnostic a déjà été confirmé, dans le cadre d'une procédure diagnostique présymptomatique (cf. ci-après) ⁽¹¹⁾.

Suspicion du diagnostic

- En présence d'une histoire familiale de CADASIL, le diagnostic est suspecté en présence de symptômes évocateurs de la maladie ou d'anomalies IRM compatibles avec le diagnostic.
- Chez les personnes asymptomatiques apparentées à un malade, la réalisation d'un test génétique doit être impérativement discutée, dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire, avec au moins un neurologue, un généticien et un psychologue ⁽¹¹⁾. En l'absence de bénéfice individuel direct (absence de traitement préventif d'efficacité démontrée pour les sujets asymptomatiques), cette consultation est aujourd'hui réservée aux individus majeurs.
- En l'absence d'histoire familiale, le diagnostic sera suspecté si l'IRM a été réalisée et a montré des anomalies de la substance blanche évocatrices. À ce stade, l'avis d'un neurologue est nécessaire. La survenue de crises de migraine avec aura ne suffit pas à elle seule à faire suspecter le diagnostic de CADASIL.
- L'absence d'antécédent familial de CADASIL ne permet pas d'écarter le diagnostic en raison de cas sporadiques ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Confirmation du diagnostic Confirmation du diagnostic

- Le diagnostic, fortement suspecté sur ces données cliniques et neuroradiologiques, est confirmé par l'analyse moléculaire et la mise en évidence d'une variation pathogène du gène *NOTCH3* typique (responsable d'un nombre impair de cystéines) de la maladie ⁽¹⁵⁾. Avant la réalisation d'un prélèvement, le médecin informera le patient concerné de l'obligation légale d'informer ses apparentés à risque en cas de diagnostic*.
- Ces variants pathogènes sont responsables d'une accumulation d'une partie de la protéine NOTCH3 dans la paroi des petits vaisseaux et sont à l'origine de dépôts détectés grâce à un immunomarquage anti-NOTCH3 ⁽¹⁶⁾ en microscopie ou sont détectés en microscopie électronique sous la forme de GOM (Granular Osmiophilic Material). Le diagnostic peut donc être confirmé par biopsie cutanée lorsque l'interprétation du test génétique est difficile ⁽¹⁷⁻²¹⁾.
- NB : Certains variants du gène *NOTCH3* ne modifiant pas le nombre de cystéine ont été impliqués dans d'autres formes rares de maladies des petits vaisseaux cérébraux ⁽¹⁴⁾. Des travaux sont encore nécessaires pour déterminer les mécanismes exacts de ces affections distinctes de CADASIL.
- NB : Une autre affection autosomique dominante des petits vaisseaux d'origine génétique en rapport avec des variants pathogènes hétérozygotes du gène *HTRA1* est parfois appelée CADASIL de type 2. Les informations de ce PNDS ne concernent pas cette maladie génétique ⁽²²⁻²⁶⁾.

*Article L1131-1-2 du Code de la santé publique (modifié par la loi de bioéthique de 2011).

➤ Principes clés :

1) Devoir d'information du patient :

Le patient ayant réalisé un test génétique révélant une anomalie grave doit informer ses apparentés susceptibles d'être également porteurs s'il existe des mesures de prévention, de dépistage ou de traitement.

2) Possibilité de délégation au médecin :

Le patient peut demander au médecin prescripteur du test génétique d'informer lui-même ses apparentés, de manière indirecte, sans révéler son identité si besoin.

3) En pratique :

- Le médecin propose systématiquement au patient cette démarche et lui remet une note d'information standardisée.

- Si le patient refuse d'informer ou d'être identifié, le médecin peut envoyer une information anonyme aux apparentés à risque, sans violer le secret médical, sous certaines conditions.

4) Responsabilité légale :

Le médecin est tenu de s'assurer que le patient est informé de cette obligation.

Le patient est responsable de l'information, mais peut la déléguer.

Prise en charge

- Aucun traitement préventif spécifique de la maladie n'est à ce jour connu dans CADASIL.
- Le traitement des facteurs de risque vasculaire (dyslipidémie, diabète, HTA, tabagisme) est recommandé dès le diagnostic de la maladie ^(2, 26). Des résultats convergents montrent en effet que l'hypertension artérielle ⁽²⁷⁾ et le tabagisme pourraient aggraver la maladie et favoriser la survenue d'AVC ^(28, 29).

- En cas d'infarctus cérébral, la prise en charge associe un antiagrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique - aspirine - en première intention ou clopidogrel) ⁽³⁰⁾.
 - Attention ! Les antihypertenseurs sont à manier avec prudence en raison du risque d'hypoperfusion, en particulier au stade avancé de la maladie ⁽³¹⁻³⁵⁾.
 - Les anticoagulants ne sont pas recommandés, sauf indication formelle en raison d'une autre maladie thrombo-embolique à haut risque ⁽³³⁻³⁵⁾.
 - Pour traiter les crises de migraine avec aura, les vasoconstricteurs, tels que les triptans sont déconseillés en première intention, en raison du risque « théorique » de réduction possible du débit sanguin cérébral ⁽³⁶⁾.
 - Différents traitements symptomatiques deviennent souvent nécessaires avec la progression de la maladie (antalgiques, antidépresseurs, anxiolytiques...).
- Une rééducation fonctionnelle (ergothérapie, kinésithérapie) ou cognitive (orthophoniste, neuropsychologue) est importante lors de l'apparition d'un handicap moteur ou cognitif. L'apprentissage des techniques d'aide au transfert, à la mobilisation et à l'alimentation doit être proposé aux aidants.
- Le soutien psychologique est essentiel dans la prise en charge des conséquences psychologiques du handicap et du risque lié à la maladie. Il est aussi important, compte tenu du caractère familial et héréditaire de cette maladie grave.

Rôle du médecin traitant

- Chez les patients symptomatiques, il est essentiel de :
 - Prévenir et prendre en charge les facteurs de risque vasculaire,
 - Veiller à ce que certains traitements à risque soient évités ou utilisés avec prudence : traitements induisant une hypotension (antihypertenseurs, neuroleptiques, etc.) ou une vasoconstriction (triptans et dérivés de l'ergot de seigle, quelle que soit leur voie d'administration),
 - Détecter les événements et complications survenant au cours de la maladie (ex. : AVC, AIT, troubles de la déglutition, infections, complications thrombo-emboliques et celles liées au handicap),
 - Participer à la mise en place et coordonner le soin à domicile (renutrition, rééducation et préservation de l'autonomie, soins infirmiers).
- Chez les personnes asymptomatiques ayant eu un diagnostic génétique de la maladie :
 - Soutenir et orienter le patient en cas d'anxiété ou de souffrance psychologique après l'annonce diagnostique,
 - Prévenir et prendre en charge les facteurs de risque vasculaire,
 - Veiller à ce que certains traitements à risque soient évités ou utilisés avec prudence (cf. paragraphe ci-dessus),
 - Surveiller l'apparition éventuelle de symptômes évocateurs.

Informations utiles

- Informations générales – Orphanet (<https://www.orpha.net/fr/disease/detail/136?name=CADASIL&mode=name>)
- Centre de référence des maladies vasculaires rares du cerveau et de l'œil (CERVCO) (www.cervco.fr) ;
- Association CADASIL France (<http://cadasil.fr/>)

Texte du PNDS

1. Introduction

L'acronyme CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) désigne une maladie héréditaire des petits vaisseaux cérébraux. Il s'agit d'une maladie rare, mais, CADASIL représente la plus fréquente des maladies vasculaires génétiques du cerveau ⁽²⁾. Son mode de transmission est autosomique dominant. Ni l'incidence, ni la prévalence de CADASIL dans la population française ne sont connues avec précision. Dans d'autres pays Européens, la prévalence varierait entre 1 et 10 pour 100 000 ⁽³⁷⁾. En France, une centaine de patients est diagnostiquée chaque année. Le gène responsable (*NOTCH3*) est localisé sur le bras court du chromosome 19 et code pour une protéine transmembranaire. Les variants pathogènes aboutissent à une accumulation de cette protéine au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux de petit calibre, cérébraux et extracérébraux ^(38 - 40). La fréquence des variants pathogènes semble beaucoup plus élevée dans la population générale que la maladie, observée rarement ⁽⁴¹⁾. Elle pourrait varier entre 1/300 et 1/500, ce qui suggère que d'autres facteurs, éventuellement génétiques, sont nécessaires pour devenir malade en présence de certaines de ces variants pathogènes ^(42, 43).

La maladie se révèle exceptionnellement avant l'âge de 20 ans ⁽⁴⁴⁾.

Le profil évolutif de la maladie se caractérise par :

- 1) **L'apparition de crises de migraine avec aura, chez environ un patient sur deux déjà suivis, d'âge moyen, entre 20 et 40 ans, et ce une dizaine d'années après diagnostic,**
- 2) La survenue d'un ou **des accidents ischémiques cérébraux (les hémorragies sont possibles mais plus rares)** 20 à 30 ans après,
- 3) La manifestation de troubles cognitifs d'allure sous-corticale et de troubles neuropsychiatriques comme l'apathie (à la différence des troubles cognitifs d'allure corticale observés au cours de la maladie d'Alzheimer) souvent **associés à un ralentissement de la marche et à des troubles de l'équilibre**. Ces troubles cognitifs aboutissent parfois à une démence.
- 4) La période finale d'évolution de la maladie, de durée variable, est caractérisée par une perte progressive d'autonomie au plan moteur et cognitif.

Une ou plusieurs crises d'épilepsie peuvent survenir au cours de la progression de la maladie (moins de 10 % des cas symptomatiques). Elles répondent habituellement bien au traitement antiépileptique ^(45 - 47).

Le profil évolutif de la maladie est cependant extrêmement variable, certains patients ne présentant que peu de symptômes, espacés dans le temps ou à début tardif ⁽⁴⁸⁾.

L'IRM met en évidence des hypersignaux de la substance blanche, des infarctus de type lacunaire et parfois des microsaignements. Le diagnostic, fortement suspecté sur les données cliniques et neuroradiologiques, est confirmé par la recherche de variants pathogènes caractéristiques du gène *NOTCH3* ^(6, 7, 49).

Aucun traitement spécifique n'est, à ce jour, connu dans cette maladie, mais une prise en charge symptomatique s'avère toujours nécessaire. L'importance du retentissement socio-psycho-affectif justifie une prise en charge adaptée (mise en place de mesures d'aide à domicile, soutien psychologique, consultation multidisciplinaire des personnes asymptomatiques).

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de CADASIL. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit néanmoins la prise en charge de référence d'un patient atteint de CADASIL. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<https://cervco.fr/>).

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1. Objectifs

Les objectifs de l'évaluation initiale sont différents :

- Si le patient est symptomatique :
 - Confirmer le diagnostic de CADASIL,
 - Évaluer la gravité et l'évolution de la maladie,
 - Informer le patient sur l'histoire naturelle de la maladie, la prise en charge, les recherches en cours et le mode de transmission.
- Si la personne est un apparenté asymptomatique :
 - Réaliser un interrogatoire minutieux pour s'assurer que la personne est bien asymptomatique,
 - Accompagner la demande diagnostique,
 - Réaliser éventuellement un test génétique selon une procédure adaptée (consultation spécialisée multidisciplinaire).

3.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic de la maladie est du domaine du spécialiste (neurologue) ou résulte d'une enquête familiale (généticien, conseil génétique).

Le diagnostic, l'évaluation initiale, et la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, pouvant être coordonnée par un médecin du centre de référence CERVCO ou du réseau d'experts associés au centre de référence (liste disponible sur le site du centre de référence CERVCO : www.cervco.fr).

Ces professionnels font intervenir :

- Des médecins de plusieurs disciplines : neurologues, psychiatres, médecins de médecine physique et de réadaptation, médecins généralistes, radiologues et tout autre spécialiste, dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique ;
- Des paramédicaux : infirmier(ère)s, orthophonistes, masseurs-kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychomotricien(ne)s, diététicien(ne)s ;
- Psychologues clinicien(ne)s, neuropsychologues ;
- Assistant(e)s social(e)s.

3.3. Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

L'expression clinique de CADASIL varie considérablement d'un individu à l'autre, y compris au sein d'une même famille. Les principales circonstances de découverte de la maladie sont :

- **Crises de migraine avec aura** : 20 à 50 % des patients atteints de CADASIL ont présenté une ou plusieurs crises de migraine avec aura. L'âge moyen d'apparition des crises de migraine avec aura est autour de 30 ans. Il s'agit le plus souvent du premier symptôme de la maladie. Les symptômes de l'aura sont, par ordre de fréquence : visuels, sensitifs, phasiques ou moteurs. Plus de la moitié des patients, souffrant de migraine avec aura, peuvent avoir des auras atypiques, évoquant une migraine basilaire ou hémiplégique. Certains patients ont des auras sévères, caractérisées par une confusion et des troubles de la vigilance, parfois associés à une hyperthermie et à un déficit visuel ou moteur. Ces tableaux sévères (encéphalopathie aiguë) peuvent nécessiter une hospitalisation, parfois en réanimation ⁽⁵⁰⁾. Bien pris en charge, ils sont toujours régressifs et ne laissent habituellement aucune séquelle ⁽⁵¹⁾.
- **Accidents ischémiques transitoires (AIT) ou constitués** : 60 à 85 % des patients ont au moins un accident ischémique cérébral transitoire ou constitué durant l'évolution de la maladie. Dans la majorité des cas, ces événements ischémiques surviennent en l'absence de facteur de risque vasculaire. La majorité de ces infarctus cérébraux est révélée par des syndromes lacunaires : déficit sensitif pur, déficit moteur pur ou hémiparésie ataxique. L'accumulation de ces infarctus de petite taille (dits « lacunaires ») est parfois responsable d'une symptomatologie neurologique d'aggravation progressive ou par à-coups conduisant progressivement à des troubles cognitifs, de la marche et de l'équilibre ⁽⁵²⁾. Le tableau clinique peut évoluer, vers des stades plus avancés de la maladie, jusqu'à des troubles cognitifs et moteurs sévères conduisant à une dépendance, souvent associés à un syndrome pseudobulbaire (dysarthrie, dysphonie, troubles de la déglutition), et à des troubles sphinctériens urinaires (rétention ou incontinence, infections urinaires parfois récidivantes) ^(3, 4).
- **Troubles cognitifs et démence** : le ralentissement cognitif, l'altération des fonctions exécutives et les troubles de l'attention sont les déficits les plus précoces et fréquemment rencontrés ; ils peuvent rester stables longtemps ^(53, 54). L'aggravation se fait sur un mode progressif ou par à-coups (à l'occasion d'un infarctus cérébral) ^(55 - 57). Elle peut s'accompagner, parfois, d'une apathie marquée. La démence est décrite chez un tiers des patients symptomatiques. Au stade initial de la maladie, on ne retrouve que rarement des déficits instrumentaux tels qu'une aphasie sévère, une apraxie ou encore une agnosie.
- **Troubles de l'humeur** : les troubles de l'humeur concernent 20 à 30 % des patients. Il s'agit le plus souvent de symptômes dépressifs parfois sévères pouvant évoquer une mélancolie ⁽⁵⁸⁾. Ils peuvent dans certains cas alterner avec des épisodes maniaques et évoquer un trouble bipolaire. D'autres troubles neuropsychiatriques sont fréquemment observés (irritabilité, anxiété, ruminations, agitation, troubles du sommeil) ⁽⁵⁵⁾.

3.4. Confirmation du diagnostic / diagnostic différentiel

Chez les patients symptomatiques

Le diagnostic de CADASIL repose initialement sur un faisceau d'arguments incluant, en fonction du contexte clinique :

- L'anamnèse et l'examen clinique
- Une histoire familiale évocatrice
- La mise en évidence en imagerie par résonance magnétique (IRM) d'une artériopathie cérébrale non expliquée par les facteurs vasculaires habituels : leucoencéphalopathie vasculaire +/- infarctus lacunaires +/- microsaignements.

Le diagnostic, fortement suspecté sur ces données cliniques et neuroradiologiques, est confirmé par l'analyse moléculaire et la mise en évidence d'une variation pathogène du gène *NOTCH3* typique de la maladie.

Les examens recommandés, dans le cadre de l'évaluation initiale, sont décrits ci-dessous.

➤ Anamnèse et examen clinique

L'interrogatoire détaillé permettra de rechercher des antécédents de migraine avec aura, la survenue brutale de symptômes neurologiques focaux d'allure centrale pouvant évoquer des accidents vasculaires cérébraux, des troubles psychiatriques, et en particulier la survenue de troubles de l'humeur.

L'examen clinique comprend un examen neurologique complet et une évaluation neuropsychologique détaillée, afin d'évaluer la sévérité de la maladie et son retentissement fonctionnel. Un examen général (en particulier cardiaque, pulmonaire, urinaire et de la circulation veineuse) est réalisé pour rechercher une complication générale au stade avancé de la maladie (infection urinaire, pneumopathie de déglutition, thrombose veineuse d'un membre inférieur) ou une maladie augmentant le risque d'AVC (cardiopathie emboligène par exemple).

➤ Recherche d'une histoire familiale

L'enquête familiale doit être systématiquement proposée. Elle met en évidence un mode de transmission autosomique dominant de la maladie. Néanmoins, l'expression de la maladie est variable suivant les individus. Il arrive rarement que la maladie soit due à une variation pathogène *de novo* du gène *NOTCH3*, c'est-à-dire apparue spontanément chez le patient, sans être héritée de ses parents.

➤ Imagerie cérébrale

L'IRM est essentielle au diagnostic de la maladie. Elle doit comporter des séquences T1, T2 ou FLAIR, pondérées en diffusion et des séquences sensibles à l'hétérogénéité magnétique (en écho de gradient T2* ou Susceptibility-Weighted Images (SWI)). Les anomalies de la substance blanche sont observées sur les séquences FLAIR ou T2. L'atteinte du pôle antérieur des lobes temporaux est très évocatrice de la maladie chez les patients d'origine caucasienne mais elle est inconstante⁽⁵⁹⁻⁶²⁾. Ces anomalies peuvent être parfois détectées dès la phase présymptomatique de la maladie, et notamment à partir de 20 ans⁽⁶³⁾. Les infarctus lacunaires sont bien visualisés sur les séquences pondérées en T1, et sont retrouvés chez environ 2/3 des patients dans la forme la plus classique de

la maladie ^(10, 64, 65). Des microsaignements sont détectés chez 1/3 des patients à l'aide des séquences pondérées en écho de gradient ou T2* ^(66, 67).

Dans certaines formes de la maladie, en présence d'une hypertension artérielle non traitée ou de certaines mutations, des hémorragies focales peuvent survenir spontanément, surtout en profondeur du cerveau ^(27, 33, 68-70).

➤ Confirmation du diagnostic par analyse moléculaire

- L'histoire personnelle et familiale du patient ainsi que les données de l'IRM cérébrale permettent de suspecter la maladie, mais seule l'analyse moléculaire permet un diagnostic de certitude.
- Le diagnostic, fortement suspecté sur ces données cliniques et neuroradiologiques, est confirmé par un test génétique qui doit montrer une variation pathogène du gène codant pour la protéine NOTCH3. Il s'agit d'un récepteur transmembranaire qui est exprimé de façon systémique, à la surface des cellules musculaires lisses des petites artères ou, à celles des péricytes au niveau des capillaires. Cette variation pathogène affecte le domaine extracellulaire du récepteur, et conduit nécessairement à un nombre impair de cystéine, modifiant les propriétés physico-chimiques de la protéine.
- Ces variants « cystéine » sont responsables chez tous les patients d'une accumulation d'une partie de la protéine NOTCH3 dans la paroi des petits vaisseaux ^(40, 71, 72) et sont à l'origine de dépôts visibles en microscopie optique grâce à un immunomarquage spécifique de la protéine NOTCH3, ou sont détectés en microscopie électronique sous la forme de dépôts granuleux caractéristiques appelés GOM (Granular Osmiophilic Material). Le diagnostic peut donc être confirmé, lorsque l'interprétation du test génétique est particulièrement difficile (cas exceptionnel), par une biopsie cutanée (punch-biopsie).
- NB : Certains variants du gène *NOTCH3* ne modifiant pas le nombre de cystéine ont été impliqués dans d'autres formes rares de maladies des petits vaisseaux cérébraux. Des travaux sont encore nécessaires pour déterminer les mécanismes exacts de ces affections distinctes de CADASIL.
- NB : Une autre affection autosomique dominante des petits vaisseaux d'origine génétique en rapport avec des variants pathogènes hétérozygotes du gène *HTRA1* est parfois appelée CADASIL de type 2. Les informations contenues dans ce PNDS ne concernent pas cette maladie génétique.
- La recherche de variants pathogènes du gène *NOTCH3* est généralement réalisée par un séquençage à haut débit permettant de rechercher une variation conduisant à un nombre impair de cystéine au niveau des domaines EGF-like du récepteur NOTCH3. L'identification d'une variation "typique" conduisant à un nombre impair de cystéine dans l'un de ces domaines permet de confirmer le diagnostic. Cette analyse moléculaire est fréquemment couplée à la recherche de variants pathogènes dans d'autres gènes impliqués dans des formes monogéniques de maladies de petites artères cérébrales comme *HTRA1* (analyse dite 'en panel' de gènes).

➤ Biopsie cutanée

L'évolution des techniques de génétique moléculaire a relégué la biopsie cutanée au second plan dans le diagnostic de la maladie. Celle-ci n'est désormais réalisée que dans de rares situations où subsiste un doute diagnostique après le séquençage du gène *NOTCH3*, notamment en cas d'absence de variation identifiée ou lorsque le variant détecté n'affecte pas un résidu cystéine et présente une signification incertaine.

Chez les personnes apparentées asymptomatiques

La réalisation d'un test génétique chez une personne asymptomatique n'ayant aucune manifestation clinique de la maladie et n'ayant eu aucun examen préalable, ne peut être envisagée que dans le cadre d'une consultation spécialisée multidisciplinaire. Après une évaluation neurologique (neurologue), psychologique (entretien avec un(e) psychologue) et une consultation de génétique médicale, la demande du patient est évaluée de façon collégiale, et un délai de réflexion de plusieurs semaines est proposé avant la réalisation d'un prélèvement sanguin. Selon les recommandations professionnelles, il est préconisé d'effectuer deux prélèvements sanguins distincts pour confirmer l'analyse génétique et garantir la fiabilité du résultat.

Le choix de ne pas être informé des résultats du test est préservé tout au long de la procédure, jusqu'à l'annonce des résultats. Un suivi clinique et psychologique est systématiquement proposé après l'annonce des résultats.

Aucun test génétique n'est actuellement proposé chez les sujets mineurs asymptomatiques.

3.5. Évaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic

Chez les patients symptomatiques

L'évaluation initiale doit veiller à la recherche de comorbidités associées.

Les manifestations cliniques extracérébrales au cours de CADASIL sont exceptionnelles.

L'absence de facteur de risque vasculaire est fréquemment observée chez les patients atteints de CADASIL, mais le diagnostic est aujourd'hui fréquemment confirmé chez des patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque vasculaire (environ un tiers des patients). La recherche d'une hypertension artérielle ou d'un antécédent de diabète, de dyslipidémie, d'intoxication tabagique est particulièrement importante pour réduire au maximum le risque vasculaire et guider le traitement ultérieur. L'hypertension artérielle et la consommation de tabac augmentent significativement le risque d'AVC au cours de la maladie.

Le bilan biologique permettra la recherche :

- De facteurs de risques vasculaires : diabète (HbA1c) dyslipidémie (LDL, HDL)
- Des comorbidités éventuelles (bilan hépatique, rénal, recherche d'un syndrome inflammatoire)

Un examen ultrasonore, un angioscanner ou une angio-IRM des artères cervicales et intracrâniennes seront réalisés, pour rechercher d'éventuelles lésions athéromateuses associées ; un bilan cardiovasculaire, comprenant une échographie cardiaque transthoracique et un électrocardiogramme, pourra être proposé pour vérifier l'absence d'une autre cause potentielle d'accidents ischémiques cérébraux.

L'examen des artères rétinienes n'est pas recommandé de manière systématique.

Des explorations fonctionnelles peuvent être réalisées en cas de troubles génito-urinaires.

Chez les personnes asymptomatiques

La recherche de comorbidités comporte un bilan biologique et une exploration vasculaire :

- Le bilan biologique permettra la recherche :
 - De facteurs de risques vasculaires : diabète (HbA1c), dyslipidémie (LDL, HDL)
 - D'un syndrome inflammatoire biologique : hémogramme, CRP.
- Un examen ultrasonore, un angioscanner ou une angio-IRM des artères cervicales et intracrâniennes seront réalisés, afin de rechercher d'éventuelles lésions athéromateuses associées ; un bilan cardiovasculaire, comprenant une échographie cardiaque transthoracique et un électrocardiogramme, pourra être proposé pour vérifier l'absence d'une autre cause potentielle d'accidents ischémiques cérébraux.

Chez les personnes symptomatiques et asymptomatiques

Les résultats récents ont montré que la localisation de la variation pathogène (de type cystéine) au niveau du gène *NOTCH3* pouvait influencer le pronostic évolutif de la maladie. La localisation de la variation au sein des domaines EGFr (Epidermal Growth Factor-like repeat) 1 à 6 ou dans les domaines EGFr 7 à 34 est associée à des formes différentes de la maladie.

Pour les patients ayant une variation dans les domaines EGFr 1 à 6 du gène *NOTCH3*, les recommandations habituelles sont valides car il s'agit de la forme « classique » de la maladie, décrite dès la découverte de la maladie.

Pour les patients ayant une variation localisée dans les domaines EGFr de 7 à 34, l'évolution de la maladie apparaît plus lente et pourrait être beaucoup plus variable en fonction des familles. Cette évolution pourrait dépendre largement de facteurs associés comme certains facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, tabagisme) ou de facteurs génétiques modificateurs qui sont encore indéterminés.

Ainsi :

- Certains variants pathogènes dans les domaines EGFr 7 à 34 sont associées à des formes bénignes voire silencieuses de la maladie (elles sont fréquemment retrouvées dans la population générale en l'absence de symptômes).
- D'autres variants pathogènes dans les domaines EGFr 7 à 34 sont aussi parfois responsables de formes relativement sévères dans certains cas et restent silencieuses ou très lentement évolutives dans d'autres.

De façon générale, l'évaluation pronostique dépend surtout à court terme de l'état clinique et de l'importance des lésions observées à l'IRM (la survenue d'AVC ou l'importance des infarctus visibles en IRM ont un impact négatif sur le pronostic à 2 ans). L'évaluation pronostique à long terme reste difficile à prévoir au stade débutant de la maladie et chez les sujets jeunes, en particulier en présence d'une variation pathogène dans les domaines EGFr 7 à 34.

Chez les patients asiatiques, la survenue d'hémorragie intracérébrale est plus fréquente. Les crises de migraine avec aura sont plus rares, les anomalies de signal observées au sein de la substance blanche cérébrale temporale sont peu observées.

3.6. Recherche de contre-indications au traitement

À propos du traitement anticoagulant :

- Les anticoagulants ne sont pas indiqués en traitement préventif des accidents ischémiques cérébraux dans CADASIL, en raison du risque hémorragique de la maladie au niveau cérébral ^(34, 73).
- Cependant, il n'y a pas de contre-indication formelle au traitement anticoagulant lorsqu'une indication spécifique est identifiée, en particulier, en présence d'un risque élevé d'événement thrombotique ou embolique (fibrillation auriculaire, embolie pulmonaire, thrombose veineuse périphérique).
- L'indication et la posologie du traitement anticoagulant seront évaluées au cas par cas en fonction de la durée nécessaire de ce traitement, du risque hémorragique encouru (antécédents hémorragiques, microsaignements cérébraux ou microbleeds (MB), hypertension artérielle mal contrôlée) et de l'observance du patient ^(34, 73).

À propos du traitement thrombolytique à la phase aiguë d'un Accident Ischémique Cérébral (AIC ou AVC ischémique) :

- L'intérêt d'un traitement thrombolytique lors de la survenue d'un AIC en rapport avec l'occlusion d'une petite artère cérébrale due à CADASIL n'a pas été démontré.
- Il n'existe cependant pas de contre-indication formelle à ce traitement au cours de la maladie,
 - o Il pourra être utilisé, en association avec la thrombectomie, en cas d'occlusion aiguë d'une artère de gros ou moyen calibre,
 - o Il pourra être utilisé avec précaution, au cas par cas, lorsque le déficit aigu observé est important et qu'un phénomène thrombotique est suspecté, en l'absence de risque élevé d'hémorragie intracérébrale ^(74, 75).

3.7. Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée.

Elle comprend l'explication du diagnostic et son traitement, la planification du suivi avec les informations concernant les perspectives de recherche. Elle peut associer les différents membres de l'équipe pluridisciplinaire, notamment les psychologues. Il est recommandé d'informer le médecin traitant du patient, et de l'associer à l'annonce du diagnostic en fonction de ses disponibilités.

La présentation de l'association d'aide aux patients et aux familles (CADASIL France¹) est réalisée à cette occasion.

¹ Association CADASIL France, mail : info@cadasil.fr, site web : <http://cadasil.fr/>

3.8. Conseil génétique

L'information génétique, assurée par des équipes spécialisées, s'adresse aux patients majeurs ainsi qu'à leurs apparentés qui en font la demande. Le conseil génétique comprend le dépistage familial et une information claire et adaptée, portant à la fois sur la nature et l'évolution de la maladie CADASIL, ses manifestations cliniques, et son mode de transmission autosomique dominant. Il comprend également les objectifs et limites du test génétique, en particulier la possibilité de détecter un variant de signification inconnue ou de ne pas identifier de variation malgré un tableau clinique évocateur. Enfin, le conseil génétique inclut l'information sur les conséquences familiales d'un résultat positif, la possibilité de refuser le test, d'en différer la réalisation, ou de choisir de ne pas être informé du résultat.

Le test présymptomatique (chez un sujet sain apparenté à un cas index) ne peut être réalisé que dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire (neurologue, généticien, psychologue), et après un délai de réflexion de plusieurs semaines. Deux prélèvements sanguins distincts sont recommandés pour garantir la fiabilité du résultat. Un accompagnement psychologique est proposé à toutes les étapes, notamment lors de la restitution des résultats.

En l'absence de mesures préventives d'efficacité démontrée et d'une possibilité de traitement curatif à ce jour, aucun test génétique à visée diagnostique ne peut être proposé chez un mineur asymptomatique (Article R.1131-5 du Code de la santé publique). Le test est donc reporté à l'âge adulte, lorsque la personne est en capacité de donner un consentement libre et éclairé, et de décider en toute autonomie de son accès à l'information génétique.

Enfin, le conseil génétique permet d'aborder d'autres dimensions importantes notamment le diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

4. Principes de prise en charge

En l'absence de traitement curatif ou spécifique, la prise en charge de cette maladie chronique, évolutive et parfois invalidante, repose essentiellement sur des médicaments à visée préventive et symptomatique, sur le conseil génétique, sur la rééducation/réadaptation et sur des aides médico-sociales et psychologiques. À ce jour, aucun traitement n'a fait preuve d'une efficacité sur la réduction du handicap pouvant survenir au cours de l'évolution de CADASIL.

4.1. Objectifs

- Rechercher et traiter certains symptômes de la maladie (migraine avec aura, accident ischémique cérébral, douleurs, dépression, anxiété, agitation, troubles du sommeil...) ;
- Dépister les comorbidités associées et initier les traitements à visée préventive ;
- Évaluer le retentissement psychologique et les conséquences socio-professionnelles de la maladie ;
- Maintenir l'autonomie et compenser les incapacités, en adaptant au mieux la vie quotidienne.

4.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les professionnels impliqués sont les personnels :

- Médicaux : médecin traitant, neurologue, psychiatre, médecin du travail, et tout autre spécialiste impliqué dans la prise en charge de la maladie,
- Paramédicaux : kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute,
- Assistant(e) social(e),
- Psychologue, neuropsychologue

Un médecin spécialiste, en général le neurologue, assure la coordination des différents professionnels impliqués, en lien avec le patient et sa famille.

La prise en charge globale du patient, notamment les décisions thérapeutiques, repose sur une coopération pluridisciplinaire qui peut être coordonnée par un médecin des centres de référence ou de compétence CERVCO ou un membre du réseau d'experts associés au réseau de compétence.

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire (cf. ci-dessus et professionnels impliqués au chapitre 3.2).

Elle est coordonnée par un neurologue en lien avec :

- le centre de référence CERVCO ;
- le médecin traitant : celui-ci participe à la mise en place et à la coordination des soins à domicile.

4.3. Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

En dehors d'un traitement antiplaquettaire (acide acétylsalicylique (aspirine) ou clopidogrel) prescrit à titre préventif après la survenue d'un Accident Ischémique Cérébral (transitoire ou constitué), des traitements symptomatiques classiquement employés en cas de dépression, d'anxiété, de troubles du sommeil ou de douleurs, aucun traitement faisant l'objet d'un accès dérogatoire (accès précoce, accès compassionnel ou cadre de prescription compassionnelle) ou utilisé hors AMM, n'est particulièrement recommandé dans CADASIL, bien que certains traitements pour réduire certains symptômes soient parfois utilisés de façon exceptionnelle dans un cadre hors-AMM (comme la scopolamine par exemple pour réduire la salivation en présence de certains troubles de la déglutition ou la paroxétine pour réduire le rire et le pleurer spasmodique).

Les traitements proposés font habituellement l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie. Une prise en charge à 100 % sera proposée en cas de survenue d'un AVC ou en présence de symptômes permanents de la maladie.

Traitements pharmacologiques à visée préventive

La prévention des infarctus cérébraux dans CADASIL est basée sur les recommandations habituelles en cas d'infarctus cérébral. Elle repose sur l'utilisation d'aspirine (ou de clopidogrel en cas d'allergie à l'aspirine) et sur la prise en charge des facteurs de risque vasculaire (diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle). En l'absence d'AVC en rapport avec un infarctus cérébral, le traitement antiagrégant plaquettaire n'est pas recommandé. Il peut être discuté en présence d'infarctus cérébraux récurrents détectés à l'imagerie cérébrale.

L'hypertension artérielle doit être dépistée et traitée. L'objectif tensionnel est d'obtenir des chiffres de pression artérielle moyenne inférieurs à 130 mmHg pour la pression artérielle systolique et de 80 mmHg pour la pression artérielle diastolique. La fourchette de pression artérielle souhaitable n'est pas aujourd'hui définie, elle pourrait varier en fonction des stades de la maladie. Une pression artérielle trop basse, pouvant conduire à une hypotension artérielle doit être par contre évitée.

Traitements pharmacologiques à visée symptomatique

➤ Traitement antimigraineux

Les crises de migraine avec aura sont, le plus souvent, peu fréquentes. Elles peuvent justifier un traitement de fond. Lorsque cela est nécessaire, les bêta-bloquants peuvent être utilisés. Le traitement des crises de migraine repose sur l'utilisation transitoire d'antalgiques usuels (sans opioïde(s)) ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les traitements vasoconstricteurs ne doivent être utilisés qu'en cas d'échec aux autres traitements compte-tenu de leur risque « théorique » sur la circulation intracrânienne (normalement limitée aux vaisseaux de la dure-mère et épargnant les vaisseaux cérébraux).

➤ Traitement anticholinestérasique

Les données disponibles (une étude comparative randomisée donépézil [n = 86] *versus* placebo [n = 82] chez des patients ayant des troubles cognitifs discrets à modérés) sont insuffisantes pour recommander l'utilisation du donépézil chez des patients atteints de CADASIL.

➤ **Traitement antidépresseur**

Troubles de l'humeur : les symptômes psychiatriques de la maladie sont traités par les molécules usuelles. Un traitement antidépresseur doit être introduit en cas de syndrome dépressif (cf. « Guide ALD n°23, Troubles dépressifs récurrents ou persistants chez l'adulte », HAS, Janvier 2025 : https://www.has-sante.fr/jcms/c_767572/fr/ald-n-23-troubles-depressifs-recurrents-ou-persistants-chez-l-adulte).

➤ **Autres traitements médicamenteux symptomatiques**

La prise en charge des complications cérébrovasculaires au cours de CADASIL comprend également des mesures symptomatiques en partie communes avec celles recommandées de façon plus générale après un AVC (cf. « Guide ALD n°1, Accident vasculaire cérébral », HAS, Janvier 2016 : https://www.has-sante.fr/jcms/c_534745/fr/ald-n-1-accident-vasculaire-cerebral).

- Épilepsie : un traitement antiépileptique au long cours doit être initié en cas de survenue de crises partielles ou généralisées ;
- Douleurs : les douleurs secondaires à des rétractions musculo-tendineuses ou aux points de pression (en cas d'immobilité) relèvent de soins de kinésithérapie et d'ergothérapie. Les molécules antalgiques prescrites ne sont pas spécifiques, elles s'appuient sur les bonnes pratiques de la prise en charge de la douleur chronique. En cas de douleurs rebelles, le recours à un centre antidouleur doit être privilégié ;
- Syndrome pseudo-bulbaire, parfois conséquent à l'atteinte cérébrale : d'après l'expérience du centre de référence coordonnateur (pas de données publiées dans CADASIL), le « rire et pleurer » spasmodique pourrait être amélioré par la paroxétine (hors AMM). L'hypersalivation de stase peut être améliorée par des traitements comme la scopolamine transdermique ou en injections sous-cutanées (hors AMM) ;
- Troubles génito-urinaires : dans les stades avancés de la maladie, la survenue de troubles sphinctériens urinaires d'origine centrale peut conduire à la réalisation d'une évaluation spécifique (bilan uro-dynamique) et si besoin à une prise en charge thérapeutique. Les troubles anorectaux, et en particulier la constipation, bénéficient de mesures hygiéno-diététiques et des traitements usuels (laxatifs, micro lavements) ;
- Infections : les troubles de la déglutition, les troubles sphinctériens urinaires d'origine centrale et l'alitement prolongé au stade avancé de la maladie peuvent favoriser la survenue d'infections, en particulier broncho-pulmonaires et urinaires. La prescription d'une antibiothérapie ou d'antimycosiques est parfois nécessaire ;
- Spasticité : l'apparition d'une hypertonie d'origine pyramidale au cours de la maladie justifie parfois l'utilisation d'antispastiques (dantrolène, baclofène ou autre myorelaxants), dans certains cas elle peut nécessiter des injections de toxine botulinique par un médecin expert (spécialiste en rééducation fonctionnelle ou neurologue).

Traitements médicamenteux à éviter ou à utiliser avec prudence après confirmation du diagnostic (personne symptomatique et asymptomatique)

- Les traitements à risque d'hypotension (antihypertenseurs, neuroleptiques, etc.) doivent être employés avec prudence en raison de leur possible effet péjoratif sur la perfusion cérébrale diminuée au cours de CADASIL. Les choix thérapeutiques au cours de l'anesthésie devront être réalisés pour réduire le risque d'hypotension et/ou de variations tensionnelles brutales ;
- Les vasoconstricteurs (triptans et dérivés de l'ergot de seigle) doivent être évités en première intention en raison du risque théorique de réduction du débit sanguin cérébral, en particulier chez des patients à un stade avancé dans la maladie, présentant un état hémodynamique précaire et une oligohémie corticale ;
- Les anticoagulants doivent être évités en dehors d'indications spécifiques, en raison du risque possible d'hémorragies cérébrales ;
- En l'absence d'occlusion identifiée d'une artère de moyen ou gros calibre, la thrombolyse doit être décidée au cas par cas, à la phase aiguë d'un infarctus cérébral, en raison du risque potentiel d'hémorragie et en fonction du bénéfice attendu.

Traitements non pharmacologiques**Rééducation, réadaptation, psychothérapie****➤ Kinésithérapie**

La kinésithérapie doit être débutée dès l'apparition de troubles moteurs, afin d'essayer d'anticiper les troubles de l'équilibre et un éventuel risque de chute, les rétractions musculo-tendineuses, les limitations articulaires et les attitudes vicieuses.

Elle peut comprendre un travail fonctionnel (des transferts, de la marche, de l'équilibre, des activités de la vie quotidienne...), un travail moteur, du renforcement musculaire, de l'activité physique. Elle comprend également une rééducation respiratoire en cas d'encombrement lié à des troubles de la déglutition, une infection des voies respiratoires ou un alitement prolongé. La prise en charge doit pouvoir être réalisée à domicile, en cabinet libéral ou en centre spécialisé en fonction de la situation particulière de chaque patient.

Chez les patients atteints de CADASIL, certaines échelles permettent d'évaluer l'état moteur initial et de suivre l'évolution de la maladie dans le cadre de la rééducation. Entre autres :

- la cotation de Held et Pierrot Deseilligny pour la motricité,
- le test de marche de 6 minutes (6-Minute Walk Test - 6MWT) pour l'endurance à la marche,
- la Berg Balance Scale (BBS) et le Mini-BESTest pour l'équilibre,
- le Timed Up and Go (TUG) pour la mobilité et l'équilibre.

Ces outils, combinés à l'évaluation clinique, offrent des repères objectifs pour ajuster et suivre l'efficacité de la rééducation.

À une phase plus avancée, le travail fonctionnel et le maintien le plus longtemps possible des possibilités fonctionnelles (retournements, transferts et marche) deviennent primordiaux.

La Filière de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM dispose d'un pôle kinésithérapie à destination des patients et des professionnels afin de rendre accessible l'auto-rééducation des patients. Il propose notamment la mise en relation avec des kinésithérapeutes experts en neurologie et des fiches de bonnes pratiques à destination des kinésithérapeutes.

Pour en savoir plus, <https://brain-team.fr/pole-kinesitherapie/>.

La filière propose également un outil web, brain mouv', pour favoriser l'activité physique des patients atteints de maladies neurologiques rares. Il est accessible gratuitement et propose des exercices physiques et des programmes adaptés au profil du patient.

Pour en savoir plus, <https://brainmouv.com/>.

➤ **Orthophonie et rééducation cognitive**

La rééducation orthophonique ou neurocognitive est débutée dès l'apparition d'une dysarthrie, de troubles de la déglutition ou de troubles cognitifs ayant un impact sur les activités de la vie quotidienne et/ou la qualité de vie.

➤ **Ergothérapie**

Elle est envisagée lorsqu'une gêne fonctionnelle apparaît et dès qu'il existe un retentissement sur l'autonomie (toilette, habillage, alimentation, écriture, utilisation d'un clavier d'ordinateur, etc.). Elle permet d'évaluer les besoins en aides techniques et d'adapter l'environnement aux déficiences (par exemple l'accessibilité au logement).

➤ **Psychomotricité**

La thérapie psychomotrice permet d'intervenir sur les conséquences des troubles cognitifs lorsqu'ils sont évolués : coordination des gestes, troubles de la communication, troubles du comportement, troubles du schéma corporel.

Par une intervention à forte médiation corporelle, cette approche peut avoir un effet apaisant sur le ressenti douloureux ou anxieux.

➤ **Psychothérapie**

Le soutien psychologique est d'une importance cruciale, pour la famille et pour le patient. Il doit permettre de prendre en charge les conséquences psychologiques liées au déficit neurologique, mais également tenir compte des conséquences familiales de la maladie héréditaire.

➤ **Prise en charge diététique / nutritionnelle**

À un stade avancé de la maladie, l'apparition de troubles de la déglutition nécessite une rééducation par un kinésithérapeute ou un orthophoniste.

Des adaptations peuvent être mises en place, comme l'utilisation d'épaississants ou d'eau gélifiée, afin de sécuriser les prises alimentaires. En cas de troubles sévères, une gastrostomie avec nutrition entérale peut s'avérer nécessaire. Par ailleurs, chez les patients alités, en mauvais état général ou présentant un amaigrissement, la prescription d'aliments diététiques hyperprotidiques et hypercaloriques (boissons, crèmes desserts, céréales, plats mixés, etc.) est recommandée. Un accompagnement par une diététicienne est alors essentiel pour adapter les apports nutritionnels aux besoins spécifiques du patient et assurer un apprentissage personnalisé.

➤ **Dispositifs médicaux et autres éléments de compensation de déficience**

- Selon l'évolution de la pathologie et de l'âge du patient, différentes aides à la compensation du handicap peuvent être sollicitées.
- Le recours aux appareillages en cas d'apparition de troubles moteurs se discute au cas par cas, et le plus tôt possible. Dès les troubles de déambulation, des aides techniques et adaptations diverses doivent être envisagées (cannes, béquilles, orthèses, déambulateur, fauteuil de douche, couverts adaptés, etc.) ;
- Un fauteuil roulant peut-être proposé au patient lorsque la marche devient pénible ou impossible ;
- En cas de forme évoluée, et plus généralement dès qu'il existe une incapacité fonctionnelle nécessitant une aide humaine, il faut envisager l'utilisation de lève-personne, de matériel d'aide aux transferts, ou/et de lit médicalisé ;
- La survenue d'hypoacousie (surdité de perception d'origine cochléaire ou rétro cochléaire) peut nécessiter de recourir à un appareillage adapté ;
- Pour améliorer le confort et prévenir les escarres, des coussins et des matelas spécifiques sont nécessaires chez les patients grabataires ;
- Les patients gastrotomisés nécessitent le renouvellement des sondes de gastrostomie ;
- Dans les formes évoluées, les étuis péniers et les sondes urinaires permettent de pallier les conséquences des troubles fonctionnels urinaires.

➤ **Prise en charge médico-sociale**

L'assistant(e) sociale joue un rôle essentiel dans la prise en charge du patient et de sa famille /aidants. Ce professionnel apporte un soutien dans les démarches administratives, sollicite les instances administratives pour l'accès aux droits et aux services liées à la situation de handicap (à domicile ou en établissement) et conseille sur l'orientation professionnelle (maintien dans l'emploi ou invalidité), les lieux de vie et les aides financières adaptées à la situation du patient mais aussi de l'aidant.

Pour en savoir plus, cf. Chapitre 6. Accompagnement médico-social

4.4. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'élaboration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) sera programmée à la fin de l'année 2025.

Information

Une information concernant la prise en charge thérapeutique de la maladie est donnée au patient dès la première consultation :

- **Information claire et précise concernant CADASIL**, afin d'améliorer l'observance ultérieure aux traitements éventuels et de diffuser l'information auprès des autres membres de la famille ;
- **Traitements médicamenteux :**
 - Informations sur les traitements préventifs et symptomatiques, adaptés à la situation particulière de chaque patient, informations sur leurs effets indésirables potentiels,
 - Informations sur les manifestations cliniques de la maladie relevant d'un traitement symptomatique,
 - Informations sur le dépistage de comorbidités associées (HTA, diabète, etc.) nécessitant l'introduction d'un traitement.

Mode de vie

- Mise en place d'un régime équilibré et réduction des éventuels facteurs de risque vasculaire pouvant aggraver la maladie ;
- Orienter selon les cas vers une prise en charge rééducative (orthophonique, neurocognitive, kinésithérapique) ou psychologique ainsi que vers des assistantes sociales ;
- Favoriser le maintien d'une insertion professionnelle et le maintien d'une vie à domicile.

Formation des aidants

L'apprentissage des techniques d'aide au transfert, à la mobilisation et à l'alimentation doit être proposé aux aidants. Les aidants pourront se référer au « Guide des aidants ou accompagnants de malades de CADASIL » disponible sur le site de l'association CADASIL France <http://www.cadasil.fr/articles.php?lng=fr&pg=294>.

4.5. Recours aux associations de patients

Les professionnels de santé et du secteur social et médico-social, ainsi que les patients et les aidants doivent être informés de l'existence d'une association de patients. Cette association contribue à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les aidants et les soignants, en diffusant des documents, tels que la carte d'information médicale de l'association CADASIL France. Une carte « d'urgence patient » pouvant être rangée dans un portefeuille peut être demandée auprès du centre de référence CERVCO en lien avec la filière de santé maladies rares BRAIN-TEAM.

Les coordonnées de l'association de patients CADASIL France sont précisées en annexe 2 de ce PNDS.

4.6. Conseil génétique

Une consultation de conseil génétique répondra aux questions du patient ou des apparentés concernant :

- La description des caractéristiques cliniques et évolutives de la maladie ;
- Le risque d'être porteur d'une variation pathogène du gène *NOTCH3* et le risque de transmission à la descendance (risque de 50 % pour la descendance en cas de portage) ;
- La probabilité de développer des symptômes de la maladie et les facteurs modulateurs encore partiellement connus ;
- La possibilité de recourir à diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI).

Pour plus d'information, cf. chapitre 3.8. Conseil génétique »

5. Suivi

5.1. Objectifs

- Apprécier l'évolution de la maladie et surveiller l'apparition de complications ;
- Adapter les traitements et les modalités de la prise en charge ;
- Anticiper l'évolution du handicap ;
- Informer le patient et son entourage de l'état des connaissances scientifiques et des avancées récentes ;
- Répondre aux questions du patient et de son entourage, accompagner, et soutenir.

5.2. Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi de la maladie est assuré par un neurologue du centre de référence CERVCO ou par un neurologue expert de la maladie associé au centre de référence. Il associe l'équipe pluridisciplinaire (médecins et paramédicaux mentionnés au chapitre 3.2) et les professionnels de santé de proximité (en particulier le médecin traitant).

5.3. Suivi des patients symptomatiques

Suivi clinique

La fréquence des consultations de suivi est adaptée à la sévérité et à l'évolutivité clinique. De manière générale, la fréquence des consultations est d'au minimum une, tous les deux ans.

L'évaluation clinique de suivi est identique à celle réalisée lors de l'évaluation initiale. Elle doit comprendre les points suivants :

- Entretien : situation familiale, professionnelle, sociale, lieu de vie, etc. ;
- Évaluation neurologique : interrogatoire et examen clinique détaillé à la recherche d'une progression de la maladie ;
- Évaluation orthophonique et neurocognitive détaillée en cas de plainte cognitive du patient ou de l'entourage ;
- Évaluation des incapacités motrices et conseils ergothérapiques : en fonction de la demande et des besoins du patient et de son entourage ;
- Évaluation psychologique permettant d'identifier des troubles cognitifs et /ou thymiques ;
- Suivi de la gastrostomie et de la sonde urinaire par une infirmière spécialisée si la situation le justifie.

Imagerie cérébrale

Une imagerie cérébrale (scanner ou IRM) est justifiée à chaque fois qu'un déficit neurologique focal d'allure centrale survient brutalement pour écarter la survenue d'une hémorragie cérébrale, confirmer l'origine ischémique éventuelle, rechercher une autre cause associée et adapter le traitement préventif si besoin.

La réalisation d'un examen IRM tous les deux ans est préconisée pour la surveillance de l'évolution des lésions cérébrales responsables de la maladie.

5.4. Suivi des personnes asymptomatiques

Un suivi neurologique tous les deux ans peut être proposé aux personnes asymptomatiques. La fréquence du suivi peut être adaptée au cas par cas.

Il a pour objectif de vérifier l'absence d'apparition de symptômes et éventuellement de nouvelles lésions cérébrales à l'IRM. Les données actuelles ne permettent pas de fixer la fréquence de réalisation d'une IRM chez ces sujets.

5.5. Rôle du médecin traitant

- Chez les patients symptomatiques, il est de :
 - Prévenir et de prendre en charge les facteurs de risque vasculaire,
 - Veiller à ce que certains traitements à risque soient évités ou utilisés avec prudence : traitements induisant une hypotension (antihypertenseurs, neuroleptiques, etc.) ou une vasoconstriction (utilisation en première ligne de triptans, ou de dérivés de l'ergot de seigle),
 - Détecter les événements et complications survenant au cours de la maladie (ex. : AVC, AIT, troubles de la déglutition, déshydratation, dénutrition, infections, complications thrombo-emboliques et celles liées au handicap),
 - Participer à la mise en place et coordonner le soin à domicile (renutrition, rééducation et préservation de l'autonomie, soins infirmiers).
- Chez les personnes asymptomatiques diagnostiqués :
 - Prévenir et prendre en charge les facteurs de risque vasculaire,
 - Surveiller l'apparition d'éventuelles symptômes évocateurs,
 - Veiller à ce que certains traitements à risque soient évités ou utilisés avec prudence (cf. ci-dessus).

Le suivi du patient doit être, pour le médecin, en particulier le médecin généraliste, l'occasion :

- D'identifier le ou les principaux aidants naturels du patient ;
- De rechercher des signes de dégradation de l'état psychique, physique ou nutritionnel des aidants ;
- D'estimer les besoins des aidants pour mieux adapter les moyens mis en place pour les soutenir (aides médico-sociales, financières etc.) ;
- Le cas échéant, d'orienter l'aidant vers d'autres professionnels (par exemple les psychologues, les assistantes sociales), l'association de patients ou d'autres structures (structures de proximité, services de soins infirmiers à domicile) pour une aide et/ou une prise en charge spécifiques.

5.6. Examens complémentaires

Au cours du suivi des patients, différents examens complémentaires peuvent être prescrits en fonction des événements observés.

Après la survenue d'un accident ischémique cérébral, un bilan à la recherche d'une autre cause possible est recommandé, en particulier s'il s'agit du premier AVC. Ainsi, une évaluation de l'état des vaisseaux de gros ou moyen calibre à destinée encéphalique est nécessaire (échodoppler ou angiographie par résonance magnétique ou angioscanner des vaisseaux du cou), un électrocardiogramme à la recherche d'un trouble du rythme cardiaque, d'une fibrillation auriculaire (FA) et une échographie cardiaque transthoracique (à la recherche d'une cardiopathie emboligène) sont importants. Pour compléter l'évaluation, la réalisation d'un bilan biologique est indiquée : Numération Formule Sanguine (NFS), Plaquettes et une Hémostasie (TP, TCA).

Un électroencéphalogramme (EEG) pourra être utile en cas de doute sur une épilepsie (10 % des patients symptomatiques) ou pour conforter l'efficacité d'un traitement de crises difficiles à prendre en charge.

Une MAPA (mesure ambulatoire de la pression artérielle) pendant 24 heures permet de diagnostiquer une hypertension artérielle et d'évaluer l'efficacité ou l'innocuité des traitements, pour un meilleur contrôle de la pression artérielle. Une sensibilisation et formation à la réalisation des automesures au domicile par le patient ou l'aidant peuvent être une bonne méthode pour le bon contrôle de l'HTA.

5.7. Grossesse

Aucune mesure spécifique n'est préconisée au cours de la grossesse chez les patientes ayant un diagnostic confirmé de CADASIL. L'indication de l'aspirine éventuellement prescrite au long cours, après un AIC, doit être réévaluée, en l'absence de preuve d'efficacité et du risque éventuel lié à la grossesse.

Une recrudescence des crises de migraine avec aura peut être observée pendant la période du post-partum.

5.8. Vaccinations

Une aggravation de la maladie avec de larges lésions cérébrales additionnelles a été rapportée à plusieurs reprises au cours des infections au COVID-19. La vaccination en prévention de la COVID-19 est donc recommandée pour prévenir ces complications.

Il n'y a pas de contre-indication à une quelconque vaccination en présence de la maladie CADASIL.

5.9. Voyages

La réalisation d'un voyage en avion ou en train est possible chez les patients ayant un diagnostic confirmé de CADASIL. Il est fortement recommandé de bien s'hydrater au cours du voyage pour limiter les risques de déshydratation et par conséquent les risques d'hypotension artérielle. Il est très important de sensibiliser les malades qui voyagent à l'étranger, à prendre leurs traitements en quantité suffisante pour tout le séjour (pour ceux qui voyagent en avion, leur conseiller de mettre leurs traitements dans les bagages cabine). Lors de voyages en voiture ou en bus, en montagne, il est recommandé de progresser par étape lorsqu'une altitude de plusieurs milliers de mètres doit être atteinte en raison de difficultés possibles d'adaptation aux variations de pression atmosphérique de l'hémodynamique intracérébrale.

5.10. Diagnostic prénatal, diagnostic pré-implantatoire

Le diagnostic prénatal (DPN) ne peut être envisagé que dans des situations exceptionnelles. Il ne peut être autorisé, selon le Code de la santé publique, que « *lorsqu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic.* ». Dans le contexte de CADASIL, le DPN est rarement proposé et uniquement à la demande explicite des parents, dans des situations très particulières (antécédents familiaux particulièrement sévères, début précoce de la maladie, souffrance psychologique majeure, etc.). Lorsque le recours au DPN est envisagé, une consultation de conseil génétique est obligatoire. Le DPN ne peut être réalisé que dans des centres pluridisciplinaires agréés et spécialisés, répertoriés sur le site officiel : www.cpdpn.fr. Ces centres sont les seuls habilités à pratiquer les actes invasifs nécessaires (amniocentèse, biopsie de villosités choriales) ainsi que le suivi médical et psychologique associé.

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) peut aussi être envisagé lorsqu'un des deux parents est porteur d'une variation pathogène confirmée du gène *NOTCH3* et souhaite éviter la transmission à la descendance. Dans certains cas particuliers, un DPI d'exclusion peut également être proposé : il s'agit d'une stratégie permettant de sélectionner des embryons ne partageant pas le segment chromosomique à risque, sans connaître le statut mutationnel du parent à risque, par exemple lorsque le grand-parent est porteur mais que le parent ne souhaite pas connaître son propre statut génétique.

Le parcours du DPI comprend plusieurs étapes réglementées :

- 1) Consultation de conseil génétique avec évaluation du contexte familial et du risque de transmission ;
- 2) Confirmation en laboratoire de la variation pathogène familiale *NOTCH3* ;
- 3) Soumission du dossier à l'Agence de la biomédecine pour autorisation (après avis d'un comité pluridisciplinaire) ;
- 4) Stimulation ovarienne, puis fécondation in vitro (FIV) et analyse génétique des embryons ;
- 5) Transfert d'un embryon non porteur de la variation pathogène (si un embryon compatible est disponible).

Le DPI est très encadré en France. Cinq centres de diagnostic préimplantatoire sont autorisés à pratiquer le DPI. Ils sont situés à Grenoble, Montpellier, Nantes, Paris et Strasbourg. Chaque centre est doté d'une équipe pluridisciplinaire qui accompagne durant les différentes étapes du DPI (généticien et/ou conseiller en génétique, gynécologue, biologiste du diagnostic génétique, psychologue, etc.).

- 1) Centre de Paris-Clamart :

Pavillon Jean d'Alsace – Service de gynécologie-obstétrique – Hôpital Antoine-Béclère – 157 rue de la Porte de Trivaux – 92140 Clamart – Tel : 01 45 37 47 68 – Email : secretariat.dpi.abc@aphp.fr

- 2) Centre de Montpellier :

Hôpital Arnaud de Villeneuve – 371 avenue du Doyen Gaston Giraud – 34295 Montpellier Cedex 5 – Tel : 04 67 33 64 04 – Email : secbdr@chu-montpellier.fr

3) Centre de Strasbourg :

CHU de Strasbourg – 19 rue Louis Pasteur – 67300 Schiltigheim – Tel : 03 69 55 34 57 – Email : dpi@chru-strasbourg.fr

4) Centre de Nantes :

Hôpital mère-enfant maternité – 38 boulevard Jean Monnet – 44093 Nantes Cedex 1 – Tel : 02 40 08 33 97 – Email : bp-secretariat-coordination-dpi@chu-nantes.fr

5) Centre de Grenoble :

Équipe de coordination DPI – Hôpital couple-enfant – 2^{ème} étage – CHU Grenoble Alpes – CS 10217 – 38043 Grenoble Cedex 9 – Tel : 04 76 76 78 82 – Email : dpi@chu-grenoble.fr

6. Accompagnement médico-social

Il n'y a pas de publications scientifiques sur les bonnes pratiques médico-sociales pour CADASIL. Ce chapitre du PNDS est une volonté du Centre de Référence pour fournir des informations sur l'accompagnement médico-social, un soutien essentiel tout au long du parcours de vie des patients. La maladie a souvent un impact sur leur vie quotidienne. Elle peut modifier la place et le rôle du patient et des membres de sa famille, ce qui peut engendrer des bouleversements au sein de la cellule familiale. Il est donc nécessaire de prévoir un accompagnement qui prenne en charge à la fois le patient mais aussi sa famille pour le soutenir dans cette épreuve.

Ces recommandations restent des indications, car le soutien médico-social couvre un large éventail d'aides et d'interventions possibles. Ces dernières ne peuvent être mises en place sans l'accord du patient (ou de son représentant légal) et doivent être discutées en concertation avec ses aidants, ses proches et l'ensemble des professionnels (médecins, paramédicaux, équipes mobiles, structures d'aide à domicile, établissement médico-social, ...) impliqués dans sa prise en charge, afin d'éviter toute rupture dans son parcours de vie.

6.1. Informations à communiquer sur les aides nécessaires à l'accompagnement de la personne atteinte de la maladie rare CADASIL et des aidants proches

Différents soutiens médico-sociaux sont à repérer pour le patient et sa famille/aidant :

Soutiens pour le patient

Les personnes atteintes de CADASIL peuvent bénéficier de soutiens qui peuvent être différents en fonction de l'âge et de la situation. Il est conseillé de se faire aider dans ces démarches et de commencer par constituer un dossier MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées) ou un dossier APA (Allocation Personnalisée d'Autonomie) ou d'invalidité, qui ouvre les principaux droits. Il est important d'anticiper ces aides car les délais de réponse peuvent parfois être longs et les interlocuteurs différents (MDPH, Conseil Départemental ou Sécurité sociale/MSA, etc.).

Les associations de patients contribuent également à apporter un soutien.

Il est aussi fortement recommandé de contacter les assistant(e)s sociaux (hospitalière, des centres de référence, de secteur, du Centre Communal d'Action Sociale (CCAS), des Centres Locaux d'Information et de Coordination (CLIC), de la sécurité sociale, du personnel d'entreprise, des Plateforme Territoriale d'Appui (PTA), etc.....) pour accompagner le patient et sa famille dans ces démarches qui peuvent sembler très compliquées car les soutiens possibles sont très variés et dépendent de l'âge et de la situation des personnes.

Pour les patients atteints de CADASIL, les principales aides sont :

- **La reconnaissance de la maladie rare CADASIL comme Affection Longue Durée (ALD) :**
L'ALD permet une prise en charge financière complète des soins médicaux, des traitements nécessaires et du transport pour les soins. C'est le médecin traitant qui élabore le protocole de soin associé à une ALD. Ce protocole est ensuite validé par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM).
- **Le soutien administratif :** Le patient et sa famille peuvent obtenir une aide administrative, notamment des assistant(e)s sociaux pour la gestion de la maladie : ouverture des droits, constitution des dossiers administratifs (MDPH ou APA selon l'âge), demande d'aide financière, reconnaissance de la situation du handicap, etc....
- **Le soutien au maintien dans l'emploi, à l'insertion professionnelle et à la mise en invalidité :**
Plusieurs professionnels peuvent accompagner le patient dans sa recherche d'emploi, le maintien dans l'emploi, la formation, les aménagements du poste de travail (matériels, horaires, aides humaines, ...) : le médecin du travail, Cap Emploi, la MDPH. Lorsque le patient n'est déjà plus en capacité de travailler, il peut être en arrêt de travail et continuer à être rattaché à son entreprise.
Il est important pour le patient de se faire accompagner par l'assistante sociale de l'entreprise ou de la sécurité sociale ou de la MSA (Mutualité Sociale Agricole) afin de pouvoir ouvrir des droits à une pension d'invalidité et déposer un dossier MDPH ou APA (entre autres pour une aide financière pour de l'aide humaine, etc...).
- **Le soutien psychologique :** la maladie CADASIL a un impact majeur sur la vie sociale du patient. Il est important pour le patient de bénéficier d'un soutien psychologique afin d'être aidé pour faire face aux bouleversements émotionnels liés à la perte d'autonomie. Pour la famille, un accompagnement psychologique peut aussi être nécessaire pour mieux comprendre la maladie et gérer le stress, la culpabilité ou l'épuisement liés à l'évolution de l'état de santé du patient. Le choix du psychologue revient au patient, qui peut le consulter dans différents types de structures : en libéral, centres de référence, maisons de santé, centres médico-psychologiques (CMP), services d'accompagnement à la vie sociale (SAVS), services hospitaliers, associations de patients, etc.
- **Le maintien à domicile :** L'accompagnement à domicile des patients vise à maintenir leur autonomie tout en soulageant les aidants. Différents services sont proposés selon les situations et les besoins : services d'aide et d'accompagnement à domicile (SAAD), services de soins infirmiers à domicile (SSIAD), Hospitalisation à Domicile (HAD), etc.... Pour la prise en charge de ses différents services, des aides financières sont possibles selon la situation et l'âge du patient (Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA), Prestation de Compensation du Handicap (PCH), caisses complémentaires de retraite, majoration pour tierce personne (invalidité), etc.

- **Le soutien juridique** : Les patients atteints de CADASIL qui perdent progressivement leurs facultés décisionnelles, peuvent nécessiter une assistance légale et administrative. Il est important de se renseigner sur la mise en place d'une mesure de protection juridique (tutelle / curatelle / habilitation familiale) pour garantir que les décisions médicales et financières soient prises dans l'intérêt du patient. Cette démarche doit être réalisée auprès du juge des contentieux de la protection (ex-juge des tutelles) du Tribunal Judiciaire du lieu de résidence du patient, qui décidera du type de protection juridique nécessaire.

Soutiens pour les familles/aidants

Afin de conserver une vie sociale, familiale et professionnelle, il est recommandé aux familles/aidants de « se préserver » notamment en s'accordant du temps de répit, de la formation et du soutien psychologique. Des droits peuvent être sollicités selon certaines situations. Les associations de patients contribuent à apporter un soutien aux aidants.

Il est fortement conseillé de solliciter les assistant(e)s sociaux (hospitalière, des centres de référence, de secteur, du Centre Communal d'Action Sociale (CCAS), des Centres Locaux d'Information et de Coordination (CLIC), de la sécurité sociale, du personnel d'entreprise, des Plateforme Territoriale d'Appui (PTA), etc.....) pour accompagner les familles/aidants dans ces démarches car les soutiens sont nombreux. Les plateformes de répit sont aussi des lieux d'information et de conseil sur le répit très bénéfique pour les aidants car elles aident à trouver des solutions de répit et des activités sociales, culturelles et artistiques à proximité du lieu géographique de résidence du patient.

- **Les aides pour les aidants** : Selon la situation de l'aidant, plusieurs aides peuvent être sollicitées : congé du proche aidant, allocation journalière du proche aidant (AJPA), prise en charge de séjours temporaires en établissement ou d'intervenants à domicile pour le patient, don de jours de congé entre salariés, l'assurance vieillesse des aidants (AVA), etc.
- **Les formations/temps d'échanges destinées aux aidants** : Les formations ou temps d'échanges à destination des aidants permettent d'acquérir des connaissances pratiques et psychologiques, à gérer des situations quotidiennes sur la maladie afin de mieux accompagner un proche atteint de CADASIL tout en préservant son propre bien-être. Il existe différentes formations ou temps d'échanges : ateliers d'information, ateliers de sensibilisation, groupes de parole, Éducation thérapeutique du patient (ETP), etc. Plusieurs types de structures proposent ces formations ou temps d'échanges : association française des aidants, associations de patients, plateformes de répit, etc.
- **Le répit** : Les aides au répit sont destinées à soutenir les aidants en leur permettant de se reposer et de se décharger temporairement de la prise en charge de leur proche malade. Ces aides sont particulièrement importantes pour les aidants car elles contribuent à prévenir l'épuisement et à maintenir l'équilibre familial. Différentes aides au répit sont proposées, les principales sont :
 - Les accueils de jour ;
 - Les services d'aide à domicile ;

- Le répit à domicile (relais entre proches ou aides professionnelles (aides-soignants, auxiliaires de vie) ;
- Les séjours de répit (maisons de vacances, centres de vacances, établissements de santé, associations).

6.2. Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte de la maladie rare CADASIL

- Remplir un dossier de reconnaissance du handicap (dossier MDPH) ou de perte d'autonomie (dossier APA) pour un patient atteint de CADASIL nécessite une attention particulière car certains troubles sont invisibles pour les évaluateurs et l'enjeu sera de fournir des informations suffisamment précises de l'impact de la maladie rare sur la vie quotidienne de la personne et de sa famille. Il s'agit d'apporter des éléments détaillés en donnant des exemples concrets pour permettre de comprendre les changements comportementaux, les difficultés cognitives sous-jacentes, l'évolution de la maladie, les limitations, la fatigabilité, etc. et rendre lisible aux évaluateurs les difficultés que cela engendre pour le patient et son aidant.
- Il est fortement conseillé d'anticiper la démarche de constitution du dossier MDPH ou APA et de se faire aider, notamment par une assistante sociale (hospitalière, des centres de référence, de secteur, de la MDPH, du Centre Communal d'Action Sociale (CCAS), des Centres Locaux d'Information et de Coordination (CLIC), de la sécurité sociale, du personnel d'entreprise, des Plateforme Territoriale d'Appui (PTA), etc.).
- Il est aussi recommandé de prendre rendez-vous avec le médecin traitant pour une consultation spécifique, dédiée au remplissage du certificat médical du dossier MDPH. Pour une première demande et sous réserve que d'autres pathologies ne participent pas significativement au handicap fonctionnel du patient, ce certificat peut être rempli par le médecin du Centre de Référence ou du Centre de Compétence.
- **Insister sur certains points médicaux**, notamment sur les troubles invisibles et les symptômes spécifiques de la maladie (symptômes comportementaux et dysfonctionnements cognitifs invisibles) car si le patient peut présenter une autonomie dans certaines tâches quotidiennes (s'habiller, faire sa toilette, se nourrir), ses déficits cognitifs (non visibles) ne lui permettent pas d'être autonome dans les gestes de la vie quotidienne. Il est important de bien mettre en avant l'intensité, la variabilité et l'imprévisibilité des symptômes (avec l'impact que cela entraîne sur la vie quotidienne (crises de migraine avec aura) :
 - Accidents vasculaires cérébraux (AVC) avec : paralysie, perte de la sensibilité, troubles de la parole, de l'équilibre ou de la coordination des mouvements, etc., troubles cognitifs et démence ;
 - Troubles de la marche, avec l'impossibilité de se retenir d'uriner (incontinence urinaire) et dans certains cas, difficultés pour avaler (troubles de la déglutition), crises d'épilepsie ;
 - Les fluctuations et l'évolution des symptômes : les symptômes peuvent fluctuer ou évoluer avec le temps. Il est important de décrire les changements progressifs dans l'autonomie fonctionnelle. Par exemple, si le patient était capable de préparer des repas seuls il y a quelques mois mais a maintenant besoin d'aide, il faut le noter.

- Les variations selon les périodes : Les symptômes peuvent s'intensifier par moments, notamment en cas de stress, de fatigue ou de maladies concomitantes. Si le patient est plus autonome certains jours et plus dépendant d'autres, cela doit être indiqué pour que l'évaluateur prenne en compte ces fluctuations.
- **Compléter le dossier APA ou MDPH avec tous les documents complémentaires permettant de mieux comprendre l'impact de la maladie sur la vie quotidienne** : Les évaluations neuropsychologiques, le bilan d'un ergothérapeute, le bilan orthophonique, des comptes rendus médicaux, des ordonnances, etc... tous documents utiles et complémentaires pour justifier de la demande et permettre de comprendre la situation et l'état de santé du patient.
- **Joindre aux dossier APA ou MDPH le PNDS et la fiche Orphanet de la maladie CADASIL.**
- **Prendre du temps pour remplir la page 8 du dossier MDPH** – « vie quotidienne (ex-projet de vie) » : La page 8 du dossier MDPH est un élément clé pour exprimer les besoins et les attentes du patient et de ses aidants. Il permet aux évaluateurs de la MDPH de comprendre la situation et ainsi attribuer les aides et les compensations adaptées à la situation.
- **Pour le dossier MDPH, utiliser aussi le document complémentaire MDPH (notamment pour une demande de PCH).** Ce document facultatif a été créé à l'initiative de la CNSA (Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie) pour fournir à la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) des informations détaillées sur la maladie rare d'une personne, pour mieux évaluer ses besoins en matière de compensation du handicap. C'est un document qui complète le dossier MDPH obligatoire.

Cas particulier pour les personnes au-delà de 60 ans :

Les personnes au-delà de 60 ans dépendent en principe du système d'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA). Cependant, il est important de vérifier si la personne peut prouver que la maladie a débuté avant 60 ans, car dans ce cas, elle pourrait prétendre aux prestations des MDPH/MDA (Maison Départementale de l'Autonomie) qui sont plus avantageuses que le système APA.

6.3. Contacts et autres informations utiles

N'hésitez pas à contacter les services sociaux des centres de référence et de compétence CERVCO prenant en charge la maladie CADASIL.

Pour aider les patients / familles / aidants / professionnels médico-sociaux, la Filière de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM propose sur son site internet un volet « médico-social » qui informe des droits et des soutiens possibles sous différentes formes (ligne téléphonique juridique, documentation, webinaires, etc...) : <https://brain-team.fr/accueil-ms/>

Accès aux guides et formulaires :

- Site web de la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie permettant l'accès aux guides et aux formulaires suivants : <https://www.cnsa.fr/documentation/formulaires>

- Formulaire de demande à la MDPH et certificat médical
- GEVA-sco (Guide d'évaluation des besoins de compensation en matière de scolarisation)
- Site web de la Filière de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM :
<https://brain-team.fr/documentation/ms-doc/>

Soutiens pour le patient

- <https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/>
- <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/N332>
- [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre avec une maladie rare en France.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf)
- www.ameli.fr
- <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R1261> (dossier invalidité sécurité sociale)
- <http://parcourssantevie.maladiesraresinfo.org/>
- <https://www.cnsa.fr/>
- <http://brain-team.fr/documentation/ms-doc/>

Soutiens pour les familles/aidants

- <https://maboussoleaidants.fr/>
- <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/vivre-avec-une-maladie-chronique/article/les-aidants-et-les-proches>
- <https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/solutions-pour-les-aidants/trouver-du-soutien/aidant-familial-proche-aidant-quelles-definitions-et-quelles-aides>
- Association française des aidants : <https://www.aidants.fr/> - <https://formation.aidants.fr/>
- Association nationale JADE (pour les jeunes aidants) : <https://jeunes-aidants.com/>
- Congé de proche aidant : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F16920>
- Plateformes de répit : <https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/preserver-son-autonomie/a-qui-s-adresser/les-plateformes-d-accompagnement-et-de-repit>
- Filière de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM : <https://brain-team.fr/>

Recommandations pour le remplissage des dossiers

- <https://www.cnsa.fr/>
- www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr
- Dossier APA : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F10009>
- Dossier complémentaire MDPH : <https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/>

Annexe 1. 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'Œil (CERVCO).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

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, CHU d'Angers

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

Déclarations d'intérêt

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

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et de l'association de patients

Le Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares du Cerveau et de l'Œil (CERVCO) est composé de deux centres de référence et de 22 centres de compétences. Seuls les centres de compétence pouvant accueillir des patients atteints de CADASIL sont listés dans cette annexe 2.

Centres de référence

Site coordonnateur

Paris – Responsable : Pr Hugues Chabriat

AP-HP. Nord – Université Paris Cité, Hôpital Lariboisière, Centre de Neurologie Vasculaire Translationnel, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris

Tél : 01 49 95 25 91 – Courriel : secretariat.cervco.lrb@aphp.fr

Site internet : <https://www.cervco.fr/>

Centre constitutif

Paris – Responsable : Dr Manoelle Kossorotoff

AP-HP. Centre – Université Paris Cité, hôpital Necker-Enfants malades, service de Neuropédiatrie, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Tél : 01 42 19 26 93

Centres de compétences

Amiens – Responsable adulte : Dr Audrey Arnoux-Courselle

CHU Amiens-Picardie, site Sud, service de Neurologie, 1 rue du Professeur Christian Cabrol, 80000 Amiens

Tél : 03 22 08 80 00 poste 63224 – Courriel : neurologie.secretariat@chu-amiens.fr

Besançon – Responsable adulte : Dr Elisabeth Medeiros de Bustos ; responsables adjoints : Dr Louise Bonnet, Dr S. Belleney

CHRU de Besançon, Hôpital Jean-Minjoz, Service de neurologie d'urgences et neurovasculaire, 3 boulevard Fleming, 25030 Besançon

Tél : 03 81 66 81 66 – Courriel : edebustomedeiros@chu-besancon.fr ; lbonnet@chu-besancon.fr ; sbelleney@chu-besancon.fr

Bordeaux – Responsable adulte : Dr Sabrina Debruxelles

CHU Bordeaux, Hôpital Pellegrin, service de Neurologie, place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux CEDEX

Tél : 05 56 79 56 79 – Courriel : sec.neurovasculaire@chu-bordeaux.fr

Brest – Responsable adulte : Pr Serge Timsit

CHU de Brest, Hôpital de la Cavale Blanche, service de Neurologie, boulevard Tanguy Prigent, 29200 Brest

Tél : 02 98 22 33 33 – Courriel : serge.timsit@chu-brest.fr

Caen – Responsable adulte : Pr Emmanuel Touze

CHU de Caen, site Côte de Nacre, service de Neurologie, avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen

Tél : 02 31 06 31 06 – Courriel : sec-neuro@chu-caen.fr

Responsable médical : Dr Jean Bouchart – Courriel : bouchart-j@chu-caen.fr

Clermont-Ferrand – Responsable adulte : Dr Anna Ferrier
CHU Clermont-Ferrand, Hôpital Gabriel Montpied, service de Neurologie - Unité Neurovasculaire,
58 rue Montalembert 63000 Clermont-Ferrand
Tél : 04 73 75 07 50 – Courriel : aferrier@chu-clermontferrand.fr

Dijon – Responsable adulte : Pr Yannick Béjot
CHU de Dijon-Bourgogne, Hôpital François Mitterrand, service de Neurologie, 14 rue Paul Gaffarel,
21079 Dijon
Tél : 03 80 29 30 31 – Courriel : secretariat.neurologie@chu-dijon.fr

La Réunion (Saint-Denis) – Responsable adulte : Dr Julien Dufour
CHU de La Réunion, CHU Felix Guyon, service de Neurologie, Allée des Topazes, CS 11021, 97400
Saint Denis
Tél : 02 62 90 65 90 – Courriel : consultation.neuro.fguyon@chu-reunion.fr

Lille – Responsable adulte : Dr Nelly Dequatre-Ponchelle
CHU Lille, Hôpital Salengro, service de Neurologie, 2 avenue Oscar Lambret, 59000 Lille
Tél : 03 20 44 59 62 – Courriel : neurob@chru-lille.fr, nelly.dequatre@chru-lille.fr

Lyon – Responsable adulte : Dr Laurent Derex
Hospices Civils de Lyon, Hôpital Pierre Wertheimer, service de Neurologie vasculaire, 59 boulevard
Pinel, 69677 Bron
Tél : 04 72 35 78 07 – Courriel : laurent.derex@chu-lyon.fr

Marseille – Responsable adulte : Dr Emmanuelle Robinet
AP-HM, Hôpital de la Timone, service de Neurologie et Unité Neurovasculaire, 264 rue Saint-Pierre,
13385 Marseille
Tél : 04 91 38 00 00 – Courriel : emmanuelle.robinet-borgomano@ap-hm.fr ;
marie-pierre.chambon@ap-hm.fr

Montpellier – Responsables adulte : Dr Caroline Arquizan, Dr Lucas Corti, Pr Anne Ducros
CHU de Montpellier, service des Scléroses en plaques et substances blanches, 80 avenue Augustin
Fliche, 34295 Montpellier
Tél : 04 67 33 67 33 – Courriel : c-arquizan@chu-montpellier.fr ; l-corti@chu-montpellier.fr ;
a-ducros@chu-montpellier.fr

Nantes – Responsable adulte : Dr Solène de Gaalon ; responsable adjoint : Dr Benoît Guillon
CHU de Nantes, Hôpital Nord Laennec, service de Neurologie, boulevard Jacques Monod, 44800
Saint-Herblain
Tél : 02 40 08 33 33 – Courriel : solene.degaalon@chu-nantes.fr ; benoit.quillon@chu-nantes.fr

Paris – Responsable adulte : Dr Laure Bottin
AP-HP. Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, service d'urgences cérébro-vasculaires, 47-
83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris
Tél : 01 42 16 05 48 – Courriel : laure.bottin@aphp.fr

Paris – Responsable adulte : Pr Christian Denier
AP-HP. Université Paris-Saclay, Hôpital Bicêtre, service de Neurologie, 78 rue du Général Leclerc,
94270 Le Kremlin-Bicêtre
Tél : 01 45 21 25 02 – Courriel : christian.denier@aphp.fr

Poitiers – Responsable adulte : Pr Jean-Philippe NEAU ; responsable adjoint : Dr Matthias Lamy
CHU de Poitiers, Hôpital de la Milétrie, service de Neurologie, 2 rue de la Milétrie, 86000 Poitiers
Tél : 05 49 44 48 75 – Courriel : jean-philippe.neau@chu-poitiers.fr ; matthias.lamy@chu-poitiers.fr

Rennes – Responsable adulte : Dr Stéphane Vannier
CHU Rennes, Hôpital Pontchaillou, service de Neurologie, 2 rue Henri Le Guilloux 35000 Rennes
Tél : 02 99 28 42 93 – Courriel : secretariatneurologie@chu-rennes.fr

Rouen – Responsable (adulte) : Dr Aude Triquenot Bagan
CHU de Rouen, Hôpital Charles-Nicolle, département de Neurologie, 37 boulevard Gambetta 76000 Rouen
Tél : 02 32 88 89 90 – Courriel : consultation.neurologie@chu-rouen.fr
– Responsables adjoints : Dr Gaël Nicolas, Dr Lucie Guyant-Maréchal
CHU de Rouen, Hôpital Charles-Nicolle, unité de génétique clinique, 37 boulevard Gambetta 76000 Rouen
Tél : 02 32 88 87 47 – Courriel : secretariat.genetique.clinique@chu-rouen.fr

Strasbourg – Responsable adulte : Pr Valérie Wolff, Dr Véronique Quenardelle
CHU de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Unité neurovasculaire, 1 avenue Molière 67200 Strasbourg
Tél : 03 88 12 86 06 – Courriel : valerie.wolff@chru-strasbourg.fr ;
veronique.quenardelle@chru-strasbourg.fr

Toulouse – Responsable adulte : Dr Lionel Calvière
CHU Toulouse, Hôpital Pierre Paul Riquet, service de Neurologie, place du Docteur Baylac 31000 Toulouse
Tél : 05 61 77 94 86 – Courriel : calviere.l@chu-toulouse.fr

Tours – Responsable adulte : Dr Elisabeth Molinier ; responsables adjoints : Dr Marie Gaudron, Pr Lescanne
CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau, service de neurologie, 2 boulevard Tonnellé 37000 Tours
Tél : 02 47 47 37 22 – Courriel : m.gaudron@chu-tours.fr

Association de patients et familles CADASIL France

Site internet : <http://cadasil.fr/>

Contact : president.cadasil@yahoo.fr ou info@cadasil.fr

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, Boussier 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, Boussier 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, Mrisa 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, Boussier 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 leukoaraiosis. *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, Wierzbobrowicz 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, Wierzbobrowicz T, Modzelewska J, Stepień 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. Kaisaridi 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, Poiteau 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, Poggese 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.