



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE MÉDECIN – AFFECTION DE LONGUE DURÉE

CADASIL

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

**Protocole national de diagnostic et de soins
pour les maladies rares**

Juin 2011

Le guide médecin et la liste des actes et prestations sont
téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2, avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine
CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de
Santé en juin 2011.

© Haute Autorité de Santé – 2011.

Sommaire

Synthèse pour le médecin traitant	5
Guide	8
1 Introduction	8
1.1 Définition de la pathologie	8
1.2 Objectifs du travail	9
2 Évaluation initiale.....	10
2.1 Objectifs principaux	10
2.2 Professionnels impliqués	10
2.3 Circonstances de découverte.....	11
2.4 Confirmer le diagnostic.....	12
2.5 Annonce du diagnostic	14
2.6 Évaluation de la sévérité de la maladie et recherche de comorbidités associées	15
3 Prise en charge thérapeutique	16
3.1 Objectifs principaux	16
3.2 Professionnels impliqués	16
3.3 Traitements pharmacologiques.....	17
3.4 Traitements non pharmacologiques.....	19
3.5 Information et éducation thérapeutique.....	22
3.6 Conseil génétique.....	23
4 Suivi du patient	23
4.1 Objectifs principaux	23
4.2 Professionnels impliqués	23
4.3 Suivi des patients symptomatiques.....	24
4.4 Suivi des personnes asymptomatiques.....	24
4.5 Rôle du médecin traitant	25
4.6 Suivi et accompagnement des aidants	25
Annexe 1. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire.....	27
Annexe 2. Participants à l'élaboration du PNDS.....	28
Annexe 3. Coordonnées du centre de référence et de l'association de patients.....	29

Références bibliographiques 30

Synthèse pour le médecin traitant

CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) est une affection génétique rare, de transmission autosomique dominante. Son incidence et sa prévalence dans la population française sont inconnues.

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 : les crises de migraine avec aura débutant entre 20 et 40 ans, les infarctus cérébraux survenant en moyenne vers l'âge de 50 ans, les troubles de l'humeur, l'apathie et les 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.

L'imagerie cérébrale permet la détection d'une leuco-encéphalopathie caractérisée par des hypersignaux de la substance blanche, associée ou non à des infarctus sous-corticaux et des microsaignements. Chez environ 2/3 des patients, la distribution des hypersignaux en IRM est évocatrice de la maladie.

Suspicion du diagnostic

- En présence d'une histoire familiale de CADASIL, le diagnostic est suspecté en cas de symptomatologie neurologique ou d'anomalies IRM compatibles avec le diagnostic ;
- chez les personnes asymptomatiques apparentées à un malade, la réalisation d'une IRM cérébrale ou 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 ;
- l'absence d'antécédent familial de CADASIL ne permet pas d'écarter le diagnostic en raison de cas sporadiques ;
- en l'absence d'histoire familiale, le diagnostic sera suspecté si l'IRM a été réalisée et montre 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.

Confirmation du diagnostic

Le diagnostic, fortement suspecté sur ces données cliniques et neuroradiologiques, est confirmé par l'analyse moléculaire et la mise en évidence de mutations du gène Notch3 typiques de la maladie.

Prise en charge

Aucun traitement préventif spécifique de la maladie n'est à ce jour connu dans CADASIL. En cas d'infarctus cérébral (symptomatique ou non), la prise en charge associe un antiagrégant plaquettaire (aspirine en première intention) et le traitement des facteurs de risque vasculaire (dyslipidémie, diabète, HTA, tabagisme). Attention ! Les antihypertenseurs sont à manier avec prudence en raison du risque d'hypoperfusion. Les anticoagulants ne sont pas recommandés. Un traitement symptomatique devient souvent nécessaire avec la progression de la maladie. Pour traiter les crises de migraine avec aura, les vasoconstricteurs tels que les triptans sont déconseillés, en raison du risque théorique de réduction du débit sanguin cérébral.

Les techniques de rééducation sont importantes lors de l'apparition du 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 :
 - 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 (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 diagnostiquées :
 - ▶ 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 (<http://www.orphanet.net>) ;
- Centre de référence pour les maladies vasculaires rares du cerveau et de l'œil (CERVCO) (www.cervco.fr) ;
- Association CADASIL France (<http://www.cadasil.com>).

Guide

1 Introduction

1.1 Définition de la pathologie

L'acronyme CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) désigne l'une des rares causes identifiées de maladie héréditaire des petites artères cérébrales. Son mode de transmission est autosomique dominant. Ni l'incidence, ni la prévalence de CADASIL dans la population française ne sont connues avec précision ; cette maladie concernerait quelques centaines de personnes en France, mais elle est très probablement sous-diagnostiquée.

Le gène responsable (*Notch3*) est localisé sur le bras court du chromosome 19 et code pour une protéine membranaire. Les mutations 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.

La maladie se révèle exceptionnellement avant l'âge de 20 ans. Le profil évolutif classique de la maladie se caractérise par l'apparition de crises de migraine avec aura entre 20 et 40 ans, suivies, une dizaine d'années plus tard, par un ou des accidents ischémiques cérébraux et, environ 20 ans après, l'apparition des premiers symptômes par des troubles cognitifs d'allure sous-corticale (à la différence des troubles cognitifs d'allure corticale observés au cours de la maladie d'Alzheimer). Ces troubles cognitifs aboutissent parfois à une démence. La période finale d'évolution de la maladie, de durée variable, est caractérisée par une perte progressive d'autonomie. 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.

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 mutations du gène *Notch3*. 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).

1.2 Objectifs du travail

L'objectif de ce Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de CADASIL.

Ce PNDS et la Liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe peuvent servir de référence au médecin traitant (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 a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie, afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, 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. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de CADASIL, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

Un document plus détaillé ayant servi de base à la rédaction de ce PNDS (argumentaire) est accessible sur le site internet du Centre de référence pour les maladies vasculaires rares du cerveau et de l'œil (CERVCO) (www.cervco.fr).

2 Évaluation initiale

2.1 Objectifs principaux

Les objectifs de l'évaluation initiale sont différents :

- si le patient est symptomatique :
 - confirmer le diagnostic de CADASIL,
 - évaluer la gravité et l'avancée 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).

2.2 Professionnels impliqués

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, comme la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire qui peut être coordonnée par un médecin du centre de référence ou du réseau d'experts associés au centre de référence (liste disponible sur le site du centre de référence : 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, psychomotriciens, diététicien(ne)s ;
- psychologues cliniciennes, neuropsychologues ;
- assistant(e)s social(e)s.

2.3 Circonstances de découverte

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 40 % des patients atteints de CADASIL ont une migraine avec aura. L'âge moyen d'apparition des crises de migraine avec aura est 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, aphasiques 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 ;
- **accidents ischémiques transitoires 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 ataxie. L'accumulation de ces infarctus lacunaires est responsable d'une symptomatologie neurologique d'aggravation progressive ou par à-coups associant troubles cognitifs, troubles de la marche et de l'équilibre, puis dans les stades plus avancés démence, état grabataire, syndrome pseudo-bulbaire (dysarthrie, dysphonie, troubles de la déglutition), troubles sphinctériens urinaires (rétention ou incontinence, infections urinaires parfois récidivantes) ;
- **troubles cognitifs et démence** : l'altération des fonctions exécutives et les troubles de l'attention sont les déficits les plus fréquemment rencontrés. L'aggravation se fait sur un mode progressif ou par à-coups (à l'occasion d'un infarctus

cérébral). Elle peut s'accompagner d'une apathie parfois 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 % des patients. Il s'agit le plus souvent de symptômes dépressifs parfois sévères pouvant évoquer une mélancolie. Ils peuvent dans certains cas alterner avec des épisodes maniaques et évoquer un trouble bipolaire ;
- **lésions de la substance blanche découvertes à l'IRM** : de découverte fortuite en l'absence de facteurs de risque vasculaire et/ou en cas d'histoire familiale cérébro-vasculaire.

2.4 Confirmer le diagnostic

2.4.1 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 : leuco-encéphalopathie 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 de mutations du gène Notch3 typiques de la maladie.

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

► Anamnèse et examen clinique

L'interrogatoire détaillé recherche des antécédents de migraine avec aura, une histoire de troubles psychiatriques et en particulier de troubles de l'humeur ou de symptôme

neurologique focal d'allure centrale évocateur d'accident vasculaire cérébral.

L'examen clinique comprend un examen neurologique complet et une évaluation neurocognitive détaillée, afin d'évaluer la sévérité de la maladie et son retentissement fonctionnel. Un examen général (en particulier pulmonaire, urinaire et de la circulation veineuse) vise à éliminer une complication générale au stade avancé de la maladie (infection urinaire, pneumopathie de déglutition, thrombose veineuse d'un membre inférieur).

► **Recherche d'une histoire familiale**

L'enquête familiale doit être systématiquement proposée. Elle met en évidence un mode de transmission autosomique dominant. Tous les membres porteurs du gène muté développent un jour les symptômes de la maladie. Néanmoins, l'expression de la maladie est variable suivant les individus. Des cas de mutations de novo du gène Notch3 responsable de la maladie sont rarement observés.

► **Imagerie cérébrale**

L'IRM est essentielle au diagnostic de la maladie. Elle doit comporter des séquences T1, FLAIR, Écho de gradient et pondérées en diffusion. 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. Ces anomalies sont parfois détectées dès la phase présymptomatique de la maladie, et notamment à partir de 20 ans. Après 35 ans, toutes les personnes porteuses du gène muté ont une IRM anormale. Les infarctus lacunaires sont bien visualisés sur les séquences pondérées en T1, et sont retrouvés chez environ 2/3 des patients. Des microsaignements sont détectés chez 1/3 des patients à l'aide des séquences pondérées en écho de gradient ou T2*.

► **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 séquençage du gène Notch3 se déroule en plusieurs étapes. Dans un premier temps, les exons 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 18, 19, 20, 21, 22 et 23 sont analysés (sensibilité estimée à plus de 98 %). En cas de négativité, et si les arguments en faveur du diagnostic sont très forts, le criblage peut être étendu aux derniers exons du gène qui sont mutés chez un pourcentage très limité de patients CADASIL (sensibilité proche de 100 %).

► **Biopsie cutanée**

L'évolution des techniques de séquençage a maintenant supplanté l'étude de la biopsie de peau dans le diagnostic de la maladie. La biopsie cutanée n'est donc réalisée actuellement que lorsqu'il persiste un doute diagnostique à l'issue du séquençage des 23 exons du gène Notch3, ce qui est très rare ou en cas d'identification d'un variant de séquence n'impliquant pas un résidu cystéine et de signification inconnue.

2.4.2 Chez les personnes apparentées asymptomatiques

- La réalisation d'un test génétique chez un sujet sain, n'ayant aucune manifestation clinique de la maladie et n'ayant eu aucun examen préalable, ne doit être effectuée 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 (généticien), 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. 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 toujours proposé après l'annonce des résultats ;
- aucun test génétique n'est actuellement réalisé chez les sujets mineurs asymptomatiques.

2.5 Annonce du diagnostic

Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée. Elle comprend l'explication du diagnostic, la planification du suivi et du traitement, et des 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 faite à cette occasion.

2.6 Évaluation de la sévérité de la maladie et recherche de comorbidités associées

2.6.1 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. La recherche d'une hypertension artérielle ou d'un antécédent de diabète, de dyslipidémie, d'intoxication tabagique est cependant nécessaire pour réduire au maximum le risque vasculaire et guider le traitement ultérieur.

- Le bilan biologique visera la recherche :
 - de facteurs de risques vasculaires : glycémie à jeun, bilan exploratoire d'une dyslipidémie ;
 - d'un syndrome inflammatoire biologique : hémogramme, CRP ;
- un examen ultrasonore, un angioscanner ou une angio-IRM des artères cervicales et intracrâniennes sera réalisé, afin de rechercher des lésions athéromateuses associées ;
- l'examen des artères rétiniennes n'est pas recommandé de manière systématique ;
- des explorations fonctionnelles peuvent être réalisées en cas de troubles génito-urinaires.

¹ Association CADASIL France, Mail : info@cadasil.fr, Site web : www.cadasil.com

2.6.2 Chez les personnes asymptomatiques

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

- le bilan biologique visera la recherche :
 - de facteurs de risques vasculaires : glycémie à jeun, bilan exploratoire d'une dyslipidémie,
 - d'un syndrome inflammatoire biologique : hémogramme, CRP,
- un examen ultrasonore, un angioscanner ou une angio-IRM des artères cervicales et intracrâniennes sera réalisé, afin de rechercher des lésions athéromateuses associées.

3 Prise en charge thérapeutique

En l'absence de traitement curatif ou spécifique, la prise en charge de cette maladie chronique, évolutive et invalidante, repose essentiellement sur des médications 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 dans CADASIL.

3.1 Objectifs principaux

- Rechercher et traiter les symptômes de la maladie ;
- 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.

3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire (cf. professionnels impliqués au chapitre 2.2). Elle est coordonnée par un neurologue en lien avec :

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

3.3 Traitements pharmacologiques

3.3.1 Traitements pharmacologiques à visée préventive

La prévention des infarctus cérébraux dans CADASIL est basée sur les recommandations habituelles en cas d'infarctus cérébral en rapport avec l'athérosclérose. 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'infarctus cérébral (symptomatique ou asymptomatique), le traitement antiagrégant plaquettaire n'est pas recommandé.

L'hypertension artérielle doit être dépistée et traitée.

3.3.2 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 bêtabloquants peuvent être utilisés. Le traitement des crises de migraine repose sur l'utilisation d'antalgiques usuels ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

► 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 de 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, Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte, HAS, février 2009).

► 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, Accident Vasculaire Cérébral », HAS, mars 2007).

- 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 consécutif à l'atteinte cérébrale : d'après l'expérience du centre (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 la scopolamine (dans le cadre de l'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, microlavements) ;
- 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'antispastique (dantrolène, baclofène).

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

- Les traitements à risque d'hypotension (neuroleptiques, etc.) doivent être employés avec prudence en raison de leur possible effet péjoratif sur la perfusion cérébrale. 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 raison du risque théorique de réduction du débit sanguin cérébral chez des patients présentant un état hémodynamique précaire et une oligémie 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 évitée à la phase aiguë d'un infarctus cérébral, en raison du risque potentiel d'hémorragie.

3.4 Traitements non pharmacologiques

3.4.1 Rééducation, réadaptation, psychothérapie

► Kinésithérapie

La kinésithérapie doit être débutée dès l'apparition de troubles moteurs, afin d'essayer d'anticiper notamment les problèmes de chutes, les rétractions musculo-tendineuses, les limitations articulaires et les attitudes vicieuses. 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.

► **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 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 est également utile pour les aides techniques ponctuelles et pour évaluer les difficultés d'accessibilité du logement et de l'environnement.

► **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.

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**

La survenue de troubles de la déglutition peut nécessiter un apprentissage spécifique par un kinésithérapeute et justifier l'utilisation d'eau gélifiée et d'épaississants. Ces troubles de la déglutition imposent, parfois, lorsqu'ils sont sévères, la pose d'une gastrostomie associée à une nutrition entérale. Des aliments diététiques hyperprotidiques et hypercaloriques (boissons, crèmes desserts, céréales, plats mixés, etc.) doivent être prescrits en cas d'amaigrissement chez les patients alités, en mauvais état général. Pour toutes ces raisons, un apprentissage spécifique par une diététicienne est parfois nécessaire.

3.4.2 Prise en charge médico-sociale

Le rôle de l'assistant(e) social(e) est essentiel, notamment pour l'aide aux démarches administratives, le lien avec les instances administratives et le service social du secteur, l'orientation professionnelle, l'information sur la législation en rapport avec le handicap et sur les possibilités d'aides à domicile, les conseils pour la recherche de structures d'accueil et de financement pour un hébergement en centre spécialisé. Les aidants seront informés des possibilités d'aide.

3.4.3 Dispositifs médicaux et autres éléments de compensation de déficience

- La prise en charge d'un handicap peut justifier la prescription de dispositifs médicaux avec l'aide des structures adaptées (maisons départementales des personnes handicapées, centres spécialisés) ;
- la place de l'appareillage 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 rétrocochléaire) 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 gastrostomisés nécessitent le renouvellement des sondes de gastrostomie ;
- dans les formes évoluées, les étuis péniliens et les sondes urinaires permettent de pallier les conséquences des troubles fonctionnels urinaires.

3.5 Information et éducation thérapeutique

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

3.5.1 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.) justifiant la mise en route d'un traitement.

3.5.2 Mode de vie

- Mise en place d'un régime équilibré et visant le contrôle des éventuels facteurs de risque vasculaire associés à 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.

3.5.3 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.

3.5.4 Recours aux associations de patients

- Les professionnels de santé, 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 médicale de l'association CADASIL France (disponible sur demande auprès de l'association ou du centre de référence).

3.6 Conseil génétique

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

- le risque d'être porteur du gène muté et le risque de transmission ;
- le risque d'avoir des symptômes de la maladie ;
- la possibilité d'un diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

4 Suivi du patient

4.1 Objectifs principaux

- 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, soutenir.

4.2 Professionnels impliqués

- Le suivi de la maladie est assuré par un neurologue du centre de référence ou par un neurologue expert de la maladie associé au centre de référence ;
- il associe l'équipe pluridisciplinaire (médecins et paramédicaux mentionnés au chapitre 2.2) et les

professionnels de santé de proximité (en particulier le médecin traitant).

4.3 Suivi des patients symptomatiques

4.3.1 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 symptomatologie ;
- évaluation orthophonique et neurocognitive détaillé en cas de plainte cognitive du patient ou de l'entourage ;
- évaluation des incapacités motrices et conseils ergothérapeutiques : en fonction de la demande du patient, de son entourage, et des besoins fonctionnels ;
- évaluation psychologique évaluant en particulier l'existence de troubles thymiques ;
- suivi de la gastrostomie et de la sonde urinaire par une infirmière spécialisée si la situation le justifie.

4.3.2 Imagerie cérébrale

Une imagerie cérébrale (scanner ou IRM) est justifiée à chaque fois qu'un déficit neurologique 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.

4.4 Suivi des personnes asymptomatiques

Un suivi neurologique tous les deux ans peut être proposé au patient. La fréquence 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.

4.5 Rôle du médecin traitant

- Chez les patients symptomatiques :
 - 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 (neuroleptiques, etc.) ou une vasoconstriction (triptans, dérivés de l'ergot de seigle, etc.),
 - 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 diagnostiqués :
 - prévenir et prendre en charge les facteurs de risque vasculaire,
 - surveiller l'apparition éventuelle de symptômes évocateurs,
 - veiller à ce que certains traitements à risque soient évités ou utilisés avec prudence (cf. ci-dessus).

4.6 Suivi et accompagnement des aidants

Le rôle des aidants est essentiel pour aider la personne dépendante dans ses activités quotidiennes. Or, sur le long terme, la santé de la personne aidante peut s'en trouver dégradée.

Il est nécessaire de prévenir, repérer et prendre en charge les effets délétères de l'accompagnement du malade sur la santé, le travail et la vie sociale des aidants.

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 une éventuelle dégradation de l'état psychique, physique ou nutritionnel des aidants ;
- d'estimer les besoins des aidants pour voir s'ils sont en adéquation avec 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 patient ou d'autres structures (structures de proximité, services de soins infirmiers à domicile) pour une aide et/ou une prise en charge spécifiques.

Annexe 1. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire

Méthode d'élaboration

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins par le centre de référence d'une maladie rare publiée par la HAS (mars 2006). Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. Une liste des actes et prestations a été définie à partir du PNDS.

Seules les propositions thérapeutiques dans le cadre de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), des Protocoles thérapeutiques temporaires (PTT), des Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et de l'article L. 162-17-2- 1 du CSS ont fait l'objet d'une relecture de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

Recherche documentaire

Les articles analysés pour la rédaction de ce PNDS ont été identifiés par une recherche réalisée sur la base de données bibliographiques PUBMED.

La recherche bibliographique a été réalisée sur la période janvier 1975 – Décembre 1992, avec la combinaison de mots clefs (*[familial or hereditary]* and *[vascular dementia or stroke]*) et sur la période janvier 1993 – mars 2010 avec le mot clef « CADASIL ». Cette recherche a abouti à 1 364 références. Au total, 154 articles ont été analysés après application des critères de sélection des articles (cf. ci-dessous). Quatre-vingt-quatre articles sont cités dans la bibliographie finale.

Seuls les articles présentant des résultats originaux ou un nombre important de patients ont été retenus pour analyse. Les « case reports » et les articles présentant de nouvelles mutations responsables de CADASIL n'ont pas été inclus.

Annexe 2. Participants à l'élaboration du PNDS

Ce travail a été coordonné par le Dr Hervé, du Centre de référence des maladies vasculaires rares du cerveau et de l'œil (CERVCO), au groupe hospitalier Lariboisière – Saint-Louis – Fernand-Widal, Paris, sous la direction du P^r Chabriat, en liaison avec le Dr Valérie Lindecker-Cournil, chef de projet au service des bonnes pratiques professionnelles à la Haute Autorité de Santé.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Groupe de travail

Dr Dominique Hervé, neurologue, Paris ;
Pr Hugues Chabriat, neurologue, Paris ;
M. Jean-Luc Airiau, association de patients CADASIL France ;
Mlle Alexia Bourgeois, psychologue, Paris ;
Dr Nacéra Bradaï, médecin de médecine physique et de réadaptation, Paris ;
M. Frédéric D'Herbes, masseur-kinésithérapeute, Paris ;
Mme Nelly Munier, psychomotricienne, Bordeaux ;
Dr Mathilde Risse, Régime social des indépendants, Saint-Denis ;
Mme Annick Robichon, orthophoniste, Vincennes.

Groupe de lecture

Dr Philippe Alla, neurologue, Toulon ;
Dr Marion Casadevall, médecin généraliste, Paris ;
Mme Frestelle Cointre, orthophoniste, Caen ;
Dr Rodica Cumurciuc, neurologue, Saint-Denis ;
Dr Christian Giroux, neurologue, Paris ;
Mme Sandra Lambert, infirmière, Paris ;
Dr Isabelle Leber, neurologue généticienne, Paris ;
Mme Hélène Marnef, masseur-kinésithérapeute, Paris ;
Mme Chantal Neau, association de patients CADASIL France.

Annexe 3. Coordonnées du centre de référence et de l'association de patients

Centre de référence pour les maladies vasculaires rares du cerveau et de l'œil (CERVCO) :

Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise-Paré, 75010 Paris ;

Secrétariat (Mme Solange Hello) ;

Tél : 01 49 95 25 91 ;

Email : secretariat.cervco@lrb.aphp.fr ;

Site web : www.cervco.fr.

Association CADASIL France

Mail : info@cadasil.fr

Site web : www.cadasil.com

Références bibliographiques

1. Tournier-Lasserre, E. *et al.* Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet*, 1993. **3**(3): p. 256-9.
2. Bousser, M.G. and E. Tournier-Lasserre. Summary of the proceedings of the First International Workshop on CADASIL. Paris, May 19-21, 1993. *Stroke*, 1994. **25**(3): p. 704-7.
3. Ducros, A., *et al.* Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, genetic homogeneity, and mapping of the locus within a 2-cM interval. *Am J Hum Genet*, 1996. **58**(1): p. 171-81.
4. Dichgans, M., *et al.* Identification of a key recombinant narrows the CADASIL gene region to 8 cM and argues against allelism of CADASIL and familial hemiplegic migraine. *Genomics*, 1996. **32**(1): p. 151-4.
5. Joutel, A., *et al.* Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*, 1996. **383**(6602): p. 707-10.
6. Baudrimont, M., *et al.* Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinicopathological study. *Stroke*, 1993. **24**(1): p. 122-5.
7. Kalimo, H., *et al.* CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. *Brain Pathol*, 2002. **12**(3): p. 371-84.
8. Okeda, R., K. Arima, and M. Kawai. Arterial changes in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in relation to pathogenesis of diffuse myelin loss of cerebral white matter: examination of cerebral medullary arteries by reconstruction of serial sections of an autopsy case. *Stroke*, 2002. **33**(11): p. 2565-9.
9. Chabriat, H., *et al.* Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant

- arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet*, 1995. **346**(8980): p. 934-9.
10. Desmond, D.W., *et al.* The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. *Stroke*, 1999. **30**(6): p. 1230-3.
11. Dichgans, M., *et al.* The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol*, 1998. **44**(5): p. 731-9.
12. Reyes, S., *et al.* Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology*, 2009. **72**(10): p. 905-10.
13. Chabriat, H., *et al.* Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology*, 1998. **51**(2): p. 452-7.
14. Peters, N., *et al.* Spectrum of mutations in biopsy-proven CADASIL: implications for diagnostic strategies. *Arch Neurol*, 2005. **62**(7): p. 1091-4.
15. Chabriat, H., *et al.* Cadasil. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(7): p. 643-53.
16. Razvi, S.S., *et al.* The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. **76**(5): p. 739-41.
17. Joutel, A., *et al.* De novo mutation in the Notch3 gene causing CADASIL. *Ann Neurol*, 2000. **47**(3): p. 388-91.
18. Viswanathan, A., *et al.* Cortical neuronal apoptosis in CADASIL. *Stroke*, 2006. **37**(11): p. 2690-5.
19. Miao, Q., *et al.* Fibrosis and stenosis of the long penetrating cerebral arteries: the cause of the white matter pathology in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Brain Pathol*, 2004. **14**(4): p. 358-64.
20. Joutel, A., *et al.* Notch3 mutations in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), a mendelian condition causing stroke and vascular dementia. *Ann N Y Acad Sci*, 1997. **826**: p. 213-7.

21. Joutel, A., *et al.* The ectodomain of the Notch3 receptor accumulates within the cerebrovasculature of CADASIL patients. *J Clin Invest*, 2000. **105**(5): p. 597-605.
22. Prakash, N., *et al.* Mouse Notch 3 expression in the pre- and postnatal brain: relationship to the stroke and dementia syndrome CADASIL. *Exp Cell Res*, 2002. **278**(1): p. 31-44.
23. Joutel, A., *et al.* Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet*, 2001. **358**(9298): p. 2049-51.
24. Ishiko, A., *et al.* Notch3 ectodomain is a major component of granular osmiophilic material (GOM) in CADASIL. *Acta Neuropathol*, 2006. **112**(3): p. 333-9.
25. Ruchoux, M.M., *et al.* Transgenic mice expressing mutant Notch3 develop vascular alterations characteristic of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Am J Pathol*, 2003. **162**(1): p. 329-42.
26. Dubroca, C., *et al.* Impaired vascular mechanotransduction in a transgenic mouse model of CADASIL arteriopathy. *Stroke*, 2005. **36**(1): p. 113-7.
27. Lacombe, P., *et al.* Impaired cerebral vasoreactivity in a transgenic mouse model of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy arteriopathy. *Stroke*, 2005. **36**(5): p. 1053-8.
28. Chabriat, H., M.G. Bousser, and S. Pappata. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a positron emission tomography study in two affected family members. *Stroke*, 1995. **26**(9): p. 1729-30.
29. Mellies, J.K., *et al.* SPECT study of a German CADASIL family: a phenotype with migraine and progressive dementia only. *Neurology*, 1998. **50**(6): p. 1715-21.
30. Tuominen, S., *et al.* Positron emission tomography examination of cerebral blood flow and glucose metabolism in

- young CADASIL patients. *Stroke*, 2004. **35**(5): p. 1063-7.
31. Tatsch, K., *et al.* Cortical hypometabolism and crossed cerebellar diaschisis suggest subcortically induced disconnection in CADASIL: an 18F-FDG PET study. *J Nucl Med*, 2003. **44**(6): p. 862-9.
32. Chabriat, H., *et al.* Cerebral hemodynamics in CADASIL before and after acetazolamide challenge assessed with MRI bolus tracking. *Stroke*, 2000. **31**(8): p. 1904-12.
33. Pfefferkorn, T., *et al.* Reduced cerebrovascular CO₂ reactivity in CADASIL: A transcranial Doppler sonography study. *Stroke*, 2001. **32**(1): p. 17-21.
34. Granild-Jensen, J., *et al.* Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy resulting in stroke in an 11-year-old male. *Dev Med Child Neurol*, 2009. **51**(9): p. 754-7.
35. Hartley, J., *et al.* Childhood-onset CADASIL: clinical, imaging, and neurocognitive features. *J Child Neurol*. **25**(5): p. 623-7.
36. Vahedi, K., *et al.* Migraine with aura and brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with CADASIL. *Arch Neurol*, 2004. **61**(8): p. 1237-40.
37. Opherk, C., *et al.* Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain*, 2004. **127**(Pt 11): p. 2533-9.
38. Mourad, A., *et al.* [CADASIL with minimal symptoms after 60 years]. *Rev Neurol (Paris)*, 2006. **162**(8-9): p. 827-31.
39. Chabriat, H., *et al.* Autosomal dominant migraine with MRI white-matter abnormalities mapping to the CADASIL locus. *Neurology*, 1995. **45**(6): p. 1086-91.
40. Feuerhake, F., *et al.* Reversible coma with raised intracranial pressure: an unusual clinical manifestation of CADASIL. *Acta Neuropathol*, 2002. **103**(2): p. 188-92.
41. Schon, F., *et al.* CADASIL coma : an underdiagnosed acute

- encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003. **74**(2): p. 249-52.
42. Verin, M., *et al.* New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995. **59**(6): p. 579-85.
43. Bousser, M. and E. Tournier-Lasserre. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: from stroke to vessel wall physiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. **70**(3): p. 285-7.
44. Peters, N., *et al.* A two-year clinical follow-up study in 80 CADASIL subjects: progression patterns and implications for clinical trials. *Stroke*, 2004. **35**(7): p. 1603-8.
45. Taillia, H., *et al.* Cognitive alterations in non-demented CADASIL patients. *Cerebrovasc Dis*, 1998. **8**(2): p. 97-101.
46. Dichgans, M. Cognition in CADASIL. *Stroke*, 2009. **40**(3 Suppl): p. S45-7.
47. Buffon, F., *et al.* Cognitive profile in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006. **77**(2): p. 175-80.
48. Peters, N., *et al.* The pattern of cognitive performance in CADASIL: a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia. *Am J Psychiatry*, 2005. **162**(11): p. 2078-85.
49. Kumar, S.K. and G. Mahr. CADASIL presenting as bipolar disorder. *Psychosomatics*, 1997. **38**(4): p. 397-8.
50. Coto, E., *et al.* A new de novo Notch3 mutation causing CADASIL. *Eur J Neurol*, 2006. **13**(6): p. 628-31.
51. Tournier-Lasserre, E., *et al.* Autosomal dominant syndrome with strokelike episodes and leukoencephalopathy. *Stroke*, 1991. **22**(10): p. 1297-302.
52. Dichgans, M., *et al.* Quantitative MRI in CADASIL: correlation with disability and cognitive performance. *Neurology*, 1999. **52**(7): p. 1361-7.

53. Auer, D.P., *et al.* Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology*, 2001. **218**(2): p. 443-51.
54. O'Sullivan, M., *et al.* MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology*, 2001. **56**(5): p. 628-34.
55. Markus, H.S., *et al.* Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology*, 2002. **59**(8): p. 1134-8.
56. Chabriat, H., *et al.* Brain stem MRI signal abnormalities in CADASIL. *Stroke*, 1999. **30**(2): p. 457-9.
57. Herve, D., *et al.* Three-dimensional MRI analysis of individual volume of Lacunes in CADASIL. *Stroke*, 2009. **40**(1): p. 124-8.
58. Viswanathan, A., *et al.* Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL. *Neurology*, 2007. **69**(2): p. 172-9.
59. Dichgans, M., *et al.* Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. *Stroke*, 2002. **33**(1): p. 67-71.
60. van den Boom, R., *et al.* Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR imaging findings at different ages--3rd-6th decades. *Radiology*, 2003. **229**(3): p. 683-90.
61. Viswanathan, A., *et al.* Blood pressure and haemoglobin A1c are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study. *Brain*, 2006. **129**(Pt 9): p. 2375-83.
62. Dichgans, M., J. Herzog, and T. Gasser. NOTCH3 mutation involving three cysteine residues in a family with typical CADASIL. *Neurology*, 2001. **57**(9): p. 1714-7.
63. Dichgans, M., *et al.* Small in-frame deletions and missense mutations in CADASIL: 3D models predict misfolding of Notch3 EGF-like repeat domains. *Eur J Hum Genet*, 2000. **8**(4): p. 280-5.

64. Dotti, M.T., *et al.* A novel NOTCH3 frameshift deletion and mitochondrial abnormalities in a patient with CADASIL. *Arch Neurol*, 2004. **61**(6): p. 942-5.
65. Joutel, A., *et al.* Splice site mutation causing a seven amino acid Notch3 in-frame deletion in CADASIL. *Neurology*, 2000. **54**(9): p. 1874-5.
66. Federico, A., S. Bianchi, and M.T. Dotti, *The spectrum of mutations for CADASIL diagnosis*. *Neurol Sci*, 2005. **26**(2): p. 117-24.
67. Joutel, A., *et al.* Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet*, 1997. **350**(9090): p. 1511-5.
68. Monet, M., *et al.* The archetypal R90C CADASIL-NOTCH3 mutation retains NOTCH3 function in vivo. *Hum Mol Genet*, 2007. **16**(8): p. 982-92.
69. Ruchoux, M.M., *et al.* Presence of ultrastructural arterial lesions in muscle and skin vessels of patients with CADASIL. *Stroke*, 1994. **25**(11): p. 2291-2.
70. Ruchoux, M.M., *et al.* Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol*, 1995. **89**(6): p. 500-12.
71. Ruchoux, M.M. and C.A. Maurage. CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1997. **56**(9): p. 947-64.
72. Ebke, M., *et al.* CADASIL: skin biopsy allows diagnosis in early stages. *Acta Neurol Scand*, 1997. **95**(6): p. 351-7.
73. Tikka, S., *et al.* Congruence between NOTCH3 mutations and GOM in 131 CADASIL patients. *Brain*, 2009.
74. Lesnik Oberstein, S.A., *et al.* Evaluation of diagnostic NOTCH3 immunostaining in CADASIL. *Acta Neuropathol*, 2003. **106**(2): p. 107-11.
75. Chabriat, H. and M.G. Bousser, eds. *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and*

- Leukoencephalopathy. Elsevier ed. Hand Book of Clinical Neurology, ed. C. Duyckerts and I. Litvan. Vol. 89. 2008.
76. Dichgans, M., M. Wick, and T. Gasser. Cerebrospinal fluid findings in CADASIL. *Neurology*, 1999. **53**(1): p. 233.
77. Cumurciuc, R., *et al.* Retinal abnormalities in CADASIL: a retrospective study of 18 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004. **75**(7): p. 1058-60.
78. Haritoglou, C., *et al.* Retinal vascular abnormalities in CADASIL. *Neurology*, 2004. **62**(7): p. 1202-5.
79. Haute Autorité de Santé. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.
80. Choi, J.C., *et al.* Intracerebral hemorrhages in CADASIL. *Neurology*, 2006. **67**(11): p. 2042-4.
81. Adib-Samii, P., *et al.* Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke*. **41**(4): p. 630-4.
82. Endres, M., *et al.* Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. **95**(15): p. 8880-5.
83. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2002.
84. Dichgans, M., *et al.* Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(4): p. 310-8.