

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole Nationale de Diagnostic et de Soins (PNDS)

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

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



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.
- Son incidence et sa prévalence dans la population française sont indéterminées.
- L'expression clinique de CADASIL peut varier considérablement d'un individu à l'autre, parfois même entre les individus d'une même famille.

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. 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.
- 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).

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. 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.

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.
- 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 de ce PNDS ne concernent pas cette maladie génétique.

*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. Des résultats convergents montrent en effet que l'hypertension artérielle et le tabagisme pourraient aggraver la maladie et favoriser la survenue d'AVC.
- En cas d'infarctus cérébral, la prise en charge associe un antiagrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique - aspirine - en première intention ou clopidogrel).
 - Attention ! Les antihypertenseurs sont à manier avec prudence en raison du risque d'hypoperfusion, en particulier au stade avancé de la maladie.
 - Les anticoagulants ne sont pas recommandés, sauf indication formelle en raison d'une autre maladie thrombo-embolique à haut risque.
 - 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.
 - 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/>)

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 ci-dessous.

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 Manoele 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 ;

l1bonnet@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