



ASSEMBLEE GENERALE

de CADASIL FRANCE le 31 mars 2012

EXPOSES ET INTERVENTIONS DE L'EQUIPE MEDICALE

De nombreux membres de l'équipe médicale ont participé à cette « Journée de l'association Cadasil France » : Mme le Professeur Marie-Germaine BOUSSER (présidente du conseil scientifique de Cadasil France), Mme le Professeur Elisabeth Tournier-Lasserre (directrice d'unité à l'Inserm et responsable du laboratoire de génétique du CERVCO), Mr le Professeur Hugues CHABRIAT (chef du service neurologie du Groupe hospitalier Lariboisière et Fernand WIDAL, coordonnateur du CERVCO), Mme le Docteur Anne JOUTEL (directrice de Recherche à l'INSERM, en charge des recherches génétiques sur CADASIL), Mme Annie KURTZ (psychologue du service neurologie de l'hôpital Lariboisière et membre du conseil d'administration de Cadasil France), Mr le Dr Dominique HERVE (praticien hospitalier, neurologue en charge du Cervco), Mmes Sonia REYES et Aude JABOULEY (psychologues au Cervco), Mme Jocelyne RUFFIE (assistante du Professeur BOUSSER), Mme Solange HELLO (secrétaire du CERVCO), Mr Abbas TALER (Attaché de Recherche Clinique), Mme Yao MING (neurologue chinoise, dont l'hôpital à Pékin collabore avec l'équipe du Cervco).

1- La recherche génétique

2- La recherche clinique ; Activités et projets du Cervco ; Protocole Hospitalier de Recherche Clinique

3- Questions et réponses

1 - Exposé sur la recherche génétique

Le Dr Anne Joutel expose les avancées récentes, qui sont le résultat de travaux accumulés depuis plusieurs années. Le chemin parcouru a été parsemé de difficultés scientifiques et techniques. Il a abouti à une meilleure compréhension de la maladie, en particulier de ce qui se passe au niveau du récepteur du gène Notch3 lorsqu'il est muté et dans la cellule.

Pour rappel, l'exposé de l'an dernier avait porté sur la conviction que les mutations CADASIL confèrent à la protéine Notch3 une nouvelle fonction. Pour décrypter celle-ci, Mme Joutel et son équipe étaient partis d'un constat : quelle que soit la mutation du gène Notch3 -et il y a plus d'une centaine de mutations différentes dans ce gène, selon les familles- on observe toujours une accumulation anormale de Notch3 à la surface des cellules musculaires lisses des vaisseaux et des dépôts de GOM (**G**ranular **O**smiophilic **M**aterial) vus en microscopie électronique. De plus, les travaux d'un laboratoire Japonais et de son laboratoire avaient révélé que les GOM contiennent de la protéine Notch3.

Sur la base de ces observations, elle avait émis l'hypothèse que Notch3, en s'accumulant dans les GOM, agirait comme de la « colle » pour d'autres protéines et que la séquestration de ces protéines à l'intérieur des GOM serait à l'origine de la maladie. Plus précisément, l'accumulation anormale de ces protéines autour des cellules des vaisseaux pourrait être toxique et être à l'origine de la dégénérescence ou du dysfonctionnement des cellules vasculaires. Ou bien le « détournement » de ces protéines dans les GOM pourrait avoir pour conséquence une réduction de leur fonctionnalité habituelle.

Il avait été montré qu'une de ces protéines, appelée ici CAD1, s'accumulait de façon anormale dans les vaisseaux cérébraux et dans les GOM chez les patients CADASIL. Le domaine extracellulaire de Notch3 interagissait avec CAD1 et une quantité importante de Notch3, telle qu'on la voit dans CADASIL, favorisait l'agrégation de CAD1. L'analyse de souris porteuses du gène CADASIL tendait à prouver l'hypothèse d'une réduction de l'activité de la protéine CAD1, séquestrée dans les GOM.

Depuis l'assemblée générale de 2011, la recherche s'est poursuivie sur la connaissance de la composition des GOM et sur l'identification de ces protéines.

Des protéines agrégées dans les GOM ont été identifiées par des travaux de fractionnement et de tamis sur des artères de souris exprimant une protéine Notch3 mutée. On commence à comprendre la fabrication des GOM et pourquoi certaines protéines s'y agglutinent. Une de ces protéines identifiées s'appelle TIMP3 (Tissue Inhibitor Metalloproteinase 3). Il a été constaté qu'elle s'accumule dans les artères des souris présentant une mutation Cadasil, dès un stade précoce, et l'analyse d'autopsies de cerveaux de patients atteints de Cadasil a mis en évidence une augmentation considérable (trente fois plus que la présence normale de cette protéine) dans la paroi des vaisseaux. Qu'il y ait ou pas de mutation dans le gène Notch3, TIMP3 interagit avec les protéines Notch3. Mais quand celles-ci s'accumulent dans les GOM, ceci a pour conséquence que plus de protéines TIMP3 se collent sur le domaine extracellulaire de Notch3, l'interaction de ces deux protéines est donc amplifiée. Une autre protéine, la vitronectine, interagit très peu avec Notch3. Par contre, elle interagit avec TIMP3, qui la détourne également quand elle s'accumule dans les GOM.

Les résultats suggèrent donc le scénario suivant. Au départ, dans une cellule normale il y a un peu de Notch3, de TIMP3 et de vitronectine. Quand le récepteur Notch3 est muté, il s'accumule anormalement, il recrute alors TIMP3, qui attire à son tour la vitronectine et sans doute d'autres protéines. Certaines de ces protéines ont été identifiées, d'autres restent à déterminer. Etablir leur catalogue complet nécessiterait un projet de recherche. L'accumulation de Notch3 conduit ainsi à la fabrication de GOM au bout d'un certain délai.

Est-ce que l'accumulation de TIMP3 et de vitronectine peut expliquer les lésions des vaisseaux ?

Il se trouve que TIMP3 joue un rôle important dans le renouvellement de la matrice extracellulaire (la « gelée » qui entoure les cellules). De plus, les travaux de l'équipe indiquent que TIMP3 joue un rôle important dans le fonctionnement des artères du cerveau ainsi qu'au niveau des capillaires.

La séquestration de TIMP3 pourrait diminuer son activité habituelle. A l'inverse, l'interaction de TIMP3 avec Notch3 pourrait stabiliser TIMP3 et augmenter son activité. Pour explorer ces hypothèses, l'équipe a obtenu auprès de collaborateurs des souris exprimant une quantité réduite de TIMP3 et les a croisées avec des souris transgéniques exprimant une protéine Notch3 mutée (« souris Cadasil »). L'objectif est de déterminer si la réduction de TIMP3 dans les souris CADASIL aggrave ou au contraire améliore les lésions. Les expériences sont en cours mais elles ont été retardées par des difficultés techniques. La vitronectine est également fonctionnellement importante pour la matrice extracellulaire. L'équipe utilise une approche similaire pour tester son implication dans la maladie.

La recherche a continué à s'intéresser à l'effet des mutations sur l'activité du récepteur Notch3 dans le contexte des artères cérébrales.

Le gène Notch3 code pour la fabrication d'un récepteur, c'est à dire d'une protéine qui envoie un signal. Jusqu'à présent, seule la piste d'une diminution de l'activité de Notch3 avait été explorée, avec des résultats contradictoires entre les mutations et entre les études. En particulier, alors que l'équipe avait montré que certaines mutations ne diminuaient pas l'activité, les travaux d'un groupe de chercheurs américains laissaient penser que les mutations provoquaient toujours une baisse de l'activité du récepteur. Néanmoins, cette étude américaine comportait des failles. Si on analyse la protéine Notch3 mutée seule, une baisse de l'activité du récepteur est peut-être le cas. Mais dans la réalité, les patients ont aussi des protéines Notch3 normales en sus des protéines mutées et il faut tenir compte de cette coexistence. Un étudiant de l'équipe a fait une recherche ayant abouti à une thèse. Il a développé des marqueurs très sensibles permettant de mesurer précisément le niveau d'activité de Notch3 dans les artères cérébrales. Il a utilisé pour cela différents modèles de souris, avec activation ou inactivation de Notch3. Puis il a étudié ces marqueurs dans les artères cérébrales de deux types de souris CADASIL. Ses résultats suggèrent que la protéine mutée, en présence de la protéine normale, est responsable d'une augmentation de l'activité du récepteur Notch3. Ces résultats sont à confirmer maintenant dans les artères cérébrales de patients.

Ces travaux ont été complétés par une équipe américaine collaborant avec celle du Dr Joutel. Le Professeur Mark Nelson, de l'université du Vermont, et son équipe, ont mis leur expertise en œuvre pour analyser la contractilité des petites artères à l'intérieur du cerveau. En France, nous ne pouvons qu'étudier les artères en surface du vaisseau. Sur des souris porteuses de la mutation Cadasil, il a démontré qu'il y avait une anomalie plus importante des artères intracérébrales et qu'il y avait un dysfonctionnement de certains canaux sous contrôle de Notch3.

Une autre avancée est la collaboration établie avec un laboratoire danois (Lundbeck). En partenariat avec ce laboratoire, l'équipe va mener une étude thérapeutique sur des souris CADASIL. Il s'agit d'une étude de type preuve de concept, qui vise à tester une solution pour sa capacité à éliminer les dépôts de Notch3 ou à empêcher leur apparition. Cette étude prendra trente mois. Cette société danoise est spécialisée dans le traitement des maladies neurologiques. Elle investit dans cette recherche, ce qui prouve qu'elle a confiance dans cette étude.

Le Dr Joutel est aidée par une équipe de six jeunes collaborateurs, réunissant des compétences variées et travaillant sur différents aspects de la recherche : protéines, marqueurs d'activité, contractilité des vaisseaux.

Le Professeur BOUSSER souligne l'importance des travaux du Dr Joutel et des collaborations internationales (Mark Nelson aux USA - un « super spécialiste du domaine neuro-vasculaire, connaissant surtout l'AVC, qui découvre l'intérêt de ses travaux pour les maladies des petits vaisseaux » -, l'équipe allemande du Prof. Dichgans, une autre équipe américaine étudiant les maladies des petits vaisseaux, une équipe de Bordeaux d'épidémiogénéticiens, etc.)

Cadasil est de plus en plus évoqué durant les colloques scientifiques, les milieux scientifiques s'y intéressent de plus en plus.

Un projet franco-américain de recherche a été présenté par Mme Joutel (avec Mark Nelson) à une fondation disposant de moyens importants, la fondation Leducq (créateur du groupe Elis de blanchisseries). Cette année, 100 projets ont été présentés, 12 ont été retenus dans un premier temps, avant une sélection finale de quatre qui obtiendront un financement.

(Note : après l'AG, le projet présenté par Mme Joutel a été retenu avec trois autres, ce qui est une grande nouvelle, encourageante pour les chercheurs, qui confirme le sérieux des études sur Cadasil, et pour les familles concernées par la maladie).

2 - La recherche clinique - Etude de suivi des patients et activités du CERVCO

En ce qui concerne l'**étude de suivi** des patients, débutée il y a neuf ans, ce sont 250 personnes atteintes de Cadasil qui ont été suivies, certaines depuis plus de cinq ans, d'autres trois ans, etc. La même étude a été conduite sur 150 à 200 patients en Allemagne, avec les mêmes examens sur une longue période, selon les mêmes méthodes et avec la même analyse des données. Cette collecte d'informations cliniques, d'imagerie, et sur les symptômes a pour but de mieux connaître la maladie et les facteurs d'évolution. Elle permettra d'optimiser les moyens nécessaires à un futur essai thérapeutique, pour établir des critères d'efficacité, de nombre de participants et de durée d'un test.

Beaucoup de données ont été collectées dans le cadre de ce protocole de suivi. Elles nécessitent un travail considérable d'analyse et de contrôle de qualité. Ce protocole d'étude est terminé et n'a plus de financement. Mais la base de données doit être complétée par les informations collectées lors des consultations des patients qui sont toujours suivis au Cervco.

Mr Abbas TALER, Attaché de Recherche Clinique, est chargé de compléter et fiabiliser cette base de données. Cadasil France a versé une subvention de 10 000 euros afin de contribuer au financement de son poste.

Il doit encore « monitorer » les données (leur fiabilité, leur qualité, les informations manquantes) provenant d'environ 170 consultations réalisées au Cervco.

Les résultats pourront être publiés prochainement.

Globalement, sur la période de suivi, moins de 20% des patients ont présenté une aggravation clinique significative au bout de deux ou trois ans. Il faut donc extraire les éléments permettant de déterminer les facteurs de risque d'évolution, et les critères de sélection (par ex., l'évolution est un peu moins rapide chez les femmes) utiles pour un test thérapeutique.

Un autre aspect de l'analyse des données, en plus de l'évolution clinique, consiste à identifier les marqueurs de la maladie à l'imagerie.

Dans un essai thérapeutique, outre les événements cliniques (AVC, etc.), les anomalies observées à l'IRM (lésions de la substance blanche, petits infarctus du cerveau, volume cérébral...) peuvent être mesurées.

Le Dr Yao Ming, neurologue chinoise, actuellement en mission à l'hôpital Lariboisière, a travaillé sur les données d'imagerie, sur le lien entre le volume du cerveau et les lésions observées à l'IRM.

Dans le passé, on considérait que le volume des taches blanches n'était pas un signe prédicteur de l'évolution, de la gravité de la maladie et du handicap.

On avait démontré aussi que les petits infarctus sont les principaux marqueurs de la gravité et de l'évolution de la maladie. Ils sont associés à une réduction plus importante du volume cérébral.

Mme Yao Ming a ré-analysé les IRM de 400 patients. Elle a observé qu'en présence de lésions de la substance blanche très étendues, la diminution du volume cérébral est moindre que dans la population adulte générale. Cela pourrait prouver que ces lésions de la substance blanche refléteraient, au moins en partie, la présence d'œdème (plus d'eau) au niveau du cerveau.

L'hypertension artérielle est un facteur de risque des maladies des petites artères qui peut avoir un impact négatif sur les petits vaisseaux, indépendamment de la maladie de Cadasil. Cadasil est une maladie de la paroi artérielle qui entraîne une anomalie de la vasoconstriction. On peut donc penser que le profil tensionnel des patients pourrait avoir un impact au niveau du cerveau et de l'évolution de leur maladie.

Mais les mesures de pression artérielle ponctuelles réalisées lors des consultations au Cervco ne sont pas suffisantes pour évaluer l'impact du profil tensionnel d'une personne sur l'évolution de sa maladie et pour détecter la survenue éventuelle de chutes tensionnelles. Mieux connaître le profil tensionnel pourrait être utile pour le traitement de la maladie.

Le Dr Hervé a présenté un projet de l'équipe du Cervco au cours duquel on envisage d'organiser une mesure de pression artérielle sur une journée complète pour tous les patients suivis par le centre de référence.

Une prescription leur sera adressée pour obtenir auprès d'un cardiologue un holter tensionnel. Il leur confiera un appareil (holter), qui sera réglé pour tous de la même manière pour mesurer la tension. Cet appareil sera porté pendant 24H, avec un brassard. Il prendra des mesures régulières, par exemple tous les quarts d'heure en journée et toutes les demi-heures la nuit. Pour ce projet, l'équipe du Cervco a reçu des conseils de spécialistes de l'hypertension artérielle de l'hôpital Georges Pompidou.

Les données telles que les moyennes, les écarts entre de valeurs minimales et maximales, les chutes tensionnelles, etc., seront analysées pour faire un lien avec l'évolution de la maladie. Mr Abbas Taler, attaché de recherche clinique, sera mis à contribution pour organiser la collecte de ces mesures et pour analyser les résultats.

3 - Questions et réponses

« Est-ce que la maladie, ou les conséquences des AVC, peut être à l'origine d'acouphènes ? »

Réponse : Une petite lésion des nerfs auditifs d'origine vasculaire pourrait provoquer une perte d'acuité auditive au cours de CADASIL. Certains patients ont eu des réductions brutales d'audition. C'est probablement lié à une petite atteinte des tous petits vaisseaux de l'appareil auditif. Mais il est extrêmement rare qu'il y ait des acouphènes de longue durée. En cas de perte auditive, il ne faut pas attendre pour prendre rendez-vous avec un spécialiste et envisager un appareillage si nécessaire.

« Est-ce que la maladie, ou les conséquences des AVC, peut être à l'origine de problèmes urinaires ? »

Réponse : Une maladie des petits vaisseaux avec des lésions de la substance blanche peut être à l'origine de troubles urinaires à type d'impériosité mictionnelle (difficultés pour se retenir, besoin pressant). Mais il y a aussi différentes causes possibles (infections urinaires, prostate, conséquences des accouchements, etc.), qui nécessitent des examens médicaux.

A un stade très avancé de la maladie, lorsqu'il y a des problèmes de marche, il peut y avoir des épisodes de rétention urinaire. Des médicaments peuvent les améliorer.

« Cadasil France avait financé pour le Cervco un appareil pour mesurer la vitesse de la marche. Est-ce que cela a permis d'identifier une évolution chez les patients suivis ? »

Réponse : Des données ont été collectées pour plusieurs dizaines de patients. Il est nécessaire de poursuivre ces mesures et de les réaliser pour ces personnes sur plusieurs années afin de pouvoir en tirer des conclusions. Un lien devra être établi avec les autres paramètres du suivi des patients et avec les anomalies détectées à l'IRM.

« Mon dentiste s'apprête à arracher une dent et souhaite que je remplace le Plavix pendant une certaine période avant et après l'intervention. Qu'en pensez-vous ? »

et « L'aspirine est-elle conseillée. Quel est le rapport bénéfice / risque, notamment au niveau des saignements ? »

Réponse : Le Professeur Bousser recommande l'aspirine, sauf pour les personnes qui présentent des risques de saignement, mais sinon c'est conseillé pour les personnes ayant un risque d'artères qui se bouchent. L'aspirine limite les risques de migraines, d'artères qui se bouchent, d'infarctus du myocarde et cérébraux (et leur gravité), limite la cancérisation des polypes du côlon, les récidives de cancer, etc. La dose conseillée est de 75 mg par jour à prendre au milieu des repas. Dans Cadasil, le risque d'hémorragie est faible. De plus en plus, les chirurgiens et dentistes réalisent leurs interventions sans demander d'arrêter l'aspirine.

Le Plavix est aussi un antiplaquettaire, plus cher, qui empêche les plaquettes de se coller sur la paroi et les artères de se boucher. Mais il agit sur les plaquettes par une voie différente. Il est conseillé aux personnes allergiques à l'aspirine, ou ayant un ulcère à l'estomac. Après un infarctus du myocarde, les cardiologues prescrivent souvent une association plus puissante des deux traitements, aspirine et Plavix, mais il y a l'effet secondaire des risques de saignements.

Dans Cadasil, le risque d'hémorragie cérébrale est très faible. Mais dans Cadasil, lorsqu'une artère se bouche à la suite d'un petit infarctus, on ne sait pas s'il y a un caillot ou si c'est l'artère qui fait un spasme. Dans le doute, ce n'est pas dangereux de prendre un peu d'aspirine.

Les chirurgiens n'aiment pas le Plavix, certaines personnes y sont très sensibles et vont beaucoup saigner, c'est imprévisible. Ils demandent donc d'arrêter ce traitement cinq jours avant l'intervention, s'il y a un risque de saignements.

Le paracétamol est un antalgique, il n'empêche pas les artères de se boucher.

« Est-ce que le traitement NeuroAID, issu de la médecine chinoise, peut être efficace pour récupérer à la suite d'une attaque cérébrale ? Peut-il être prescrit par un neurologue ou est-il uniquement commercialisé sur internet ? Il semble cher ? »

Réponse (Mme Bousser) : une entreprise française basée à Singapour commercialise en effet sur internet un produit de la médecine traditionnelle chinoise qui améliorerait la récupération aussi bien après un infarctus qu'une hémorragie cérébrale. Il n'y a pas eu d'étude d'efficacité selon les normes internationales jusqu'ici comparant les effets de cette substance à un placebo, mais une étude (CHIMES) est en cours sur 1 000 patients en Asie. Le résultat sera disponible dans un an. Il est conseillé d'attendre ces résultats.

La tolérance semble très bonne. Les données de tests sur des modèles animaux expérimentaux d'infarctus cérébral et sur des cultures de neurones par un chercheur français de haut niveau semblent montrer que cette substance serait efficace. Il a retiré progressivement certains des quatorze ingrédients pour n'en conserver que certains, d'origine végétale ; une efficacité identique est observée. Il se demande si ce traitement pourrait également avoir un intérêt sur les maladies dégénératives des neurones.

Ce produit commercialisé sur internet comme un « complément alimentaire » est en effet cher.

Etant donné le point où on en est, il est recommandé d'attendre des conclusions scientifiques. Mais chacun peut faire un choix et l'efficacité de ce traitement traditionnel semble au moins autant convaincante que les annonces de l'industrie pharmaceutique depuis plusieurs dizaines d'années, après des études très coûteuses.

« En 2008 vous disiez, concernant les statines, « il est souhaitable, au niveau actuel des connaissances, d'envisager des statines seulement en présence d'un taux de cholestérol trop élevé... ». Que dites-vous à leur sujet aujourd'hui (en 2012) et pourquoi ? »

Réponse : Mme le Prof. Bousser indique qu'un essai sur des personnes n'ayant pas d'hypercholestérolémie, pas d'antécédent d'infarctus du myocarde et ayant présenté un infarctus cérébral (non spécifiquement lié à Cadasil) a montré que les statines avaient diminué le risque d'infarctus.

Mais les statines ont surtout été développées pour l'athérosclérose et le Prof. Chabriat confirme sa position : il ne préconise pas les statines, sauf en cas de taux de cholestérol élevé.

« Est-ce qu'il peut y avoir un lien entre ces trois pathologies : CADASIL, artérites des membres inférieurs et spondylarthrite ankylosante car d'après les informations que nous avons eues le gène notch3 muté est la cause de la fragilité des artères ? »

Réponse : le gène Notch3 est présent dans tous les vaisseaux de l'organisme. Il a une fonction particulière au niveau des vaisseaux cérébraux, où il y a un couplage neuro-vasculaire. Sa mutation n'a un impact que sur ce fonctionnement neuro-vasculaire et elle n'est pas à l'origine des problèmes de vaisseaux qui se bouchent dans les autres organes. Il n'y a pas de lien avec l'artérite des membres inférieurs ni avec la spondylarthrite ankylosante.

« Est ce que les patients CADASIL pourraient être issus d'une même "famille" à l'origine ? »

Réponse : Non, ce n'est pas possible. Une famille a en commun la même mutation du gène Notch3, qui peut être différente des autres familles. En France, certaines familles ont des mutations proches, mais globalement, cette maladie est apparue dans différentes familles avec des mutations particulières à chacune.

Certaines mutations sont plus fréquentes en France, on peut donc penser que certaines de ces familles dépendent d'une même anomalie génétique à l'origine.

La maladie apparaît de plus dans de nouvelles familles (hasard d'une naissance, les parents n'étant pas porteurs, ce sont des cas « de novo »).

« Quelle peut être l'évolution de la maladie, sachant que pour chaque patient la maladie se présente de façon différente ? »

Réponse : L'évolution de la maladie chez un patient n'est pas prévisible. Le protocole de suivi a pour objectif d'étudier cette évolution. Ce qu'on observe, c'est que pendant longtemps, la maladie (l'état clinique) évolue peu. En général, quand le handicap (troubles de la marche, difficultés de concentration et de mémoire) commence à se manifester, il y a une accélération de l'évolution. Un AVC n'est pas un signe de aggravation sur le plan fonctionnel, la récupération est bonne au début de la maladie. C'est l'accumulation des petits infarctus qui explique la gravité de la maladie.

Des cas très atypiques ont été rencontrés : certaines personnes porteuses du gène muté ne présentent pas de symptômes à 70 ans.

« Comment faire le suivi de la maladie car personne ne nous a refixé un rendez vous pour 2012 ? (IRM régulier, visites chez un neurologue, bilan de santé à faire y compris pour la mémoire, et fonctions cognitives ? »

Réponse : Il faut prendre contact avec le secrétariat du Cervco (01.49.95.25.91 et secretariat.cervco@lrb.aphp.fr)

« Qu'est ce qui peut être pris en charge ? Le 100 % pour Cadasil ? Actuellement mon mari est pris en charge pour l'artérite uniquement : la kinésithérapie est pour Cadasil, le pédicure régulièrement est à notre charge car il est hors de question de soigner les pieds soi-même en raison de l'artérite ?

Et une thérapie pour aider le patient ? Peut-elle être prise en charge ? Si oui comment choisir le thérapeute ? »

Réponse : Suite à l'AG, Mme Morel, assistante sociale à temps partiel au Cervco, a communiqué au Président de l'association un document visant à répondre aux questions posées. Elle est joignable pour répondre à vos question administratives au 01 49 95 65 41.

- La prise en charge à 100 % couvre les actes et les soins référencés dans le protocole National de Diagnostic et de Soins (rédigé par des experts avec l'aide de l'association de patient). Ce sont des recommandations validées par la Haute Autorité de Santé, dans la limite des tarifs de la Sécurité Sociale.
- La prise en charge à 100 % n'est en général accordée que pour quelques années et c'est au patient d'en demander le renouvellement, par le biais de son médecin traitant. Le 100 % ne couvre pas les dépassements d'honoraires, les frais de santé non liés à Cadasil, la participation forfaitaire de 1 €, les franchises médicales de 0.50 € et le forfait journalier hospitalier.
- Les patients dont l'état de santé ne justifie pas une prise en charge à 100% sont remboursés à 80 ou 60 % par la sécurité sociale et la complémentaire santé finance la somme restante, dans la limite des conditions de chaque contrat de mutuelle.
- Une thérapie dans une structure de soins publique (hôpital ou centre médico-psychologique) est prise en charge dans le cadre de la couverture dont le patient bénéficie (100 % ou sécurité sociale & mutuelle). Il en va de même si on fait appel à un thérapeute de ville dont les actes sont répertoriés dans la Nomenclature Générale des Actes Professionnels, comme un psychiatre, un généraliste. Par contre, la séance chez un thérapeute dont les actes ne sont pas cotés dans cette nomenclature ne donnera pas droit à des remboursements.
- Les soins de pédicurie ne sont pas pris en charge, sauf pour certains patients atteints de diabète. Si la consultation et les soins de pédicurie ont été prescrits par un médecin, la sécurité sociale peut rembourser environ un euro, ce qui peut permettre de déclencher un complément par une mutuelle, selon le type de contrat souscrit.

« Nous avons avisé le frère de mon mari d'un dépistage concernant CADASIL. Son médecin généraliste ne savait pas de quoi il retournait mais l'a envoyé voir un neurologue de la région parisienne (neurologue qui a fait un stage à Lariboisière) : ce dernier a simplement fait un examen (toucher du doigt le nez, réflexes, marche....) et posé des questions et lui a dit qu'il n'était pas atteint de CADASIL ;

Est ce qu'un examen comme cela suffit pour déterminer CADASIL ? Ou bien doit-il faire d'autres examens à Lariboisière (et cela s'il le souhaite).»

Réponse : Pour le diagnostic de la maladie, une simple consultation n'est pas suffisante. Un examen d'IRM montrant des lésions dans certaines zones du cerveau qui sont assez caractéristiques de la maladie peut être très évocateur de la maladie pour une personne appartenant à une famille dans laquelle Cadasil a déjà été diagnostiqué. Mais seul le test génétique peut le confirmer.

Vous pouvez lui recommander de s'adresser au Cervco, s'il le souhaite, pour une démarche diagnostique, dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire.

Un premier rendez-vous avec un neurologue, un psychologue et un généticien permettra de le renseigner et de le conseiller dans sa démarche. Après un délai de réflexion, le prélèvement de sang sera réalisé. A tout moment, il pourra renoncer à sa démarche. La communication des résultats est faite lors d'une troisième consultation.

Cette démarche de consultation multidisciplinaire et d'accompagnement pour réaliser le test génétique a fait l'objet d'une publication du Cervco début 2012 dans un magazine de référence aux Etats Unis. Elle est indispensable pour limiter le retentissement de l'annonce du diagnostic.

« Le don de moelle osseuse est-il possible si on est atteint de Cadasil ? »

Réponse : Cette question n'a pas été envisagée pour le moment. Elle doit être évaluée par l'équipe médicale avant de communiquer une réponse.

« Quelle attitude adopter avec les jeunes qui envisagent de devenir parents alors qu'il y a le risque qu'ils soient atteints de Cadasil et puissent le transmettre ? »

Réponse : Ce sujet pose de nombreuses questions, humaines et éthiques. Pour un couple qui envisage la conception d'un enfant, alors que le père ou la mère a un risque de 50 % d'être porteur du gène muté de Cadasil, il faut d'abord se poser les questions suivantes.

- Le couple veut-il savoir si un des deux a hérité du gène muté de ses parents ? Et au cas où il sait qu'il en est porteur, engager une procédure pour éviter de le transmettre ? Dans ce cas, le couple doit s'adresser à un centre de **Diagnostic Prénatal (DPN)** agréé (il y en a un dans chaque CHU) où une aide leur sera donnée pour affiner leur réflexion, lors d'un rendez-vous de conseil génétique avec un généticien, un gynéco-obstétricien et une psychologue. Lorsque la grossesse sera démarrée, un prélèvement sera réalisé aux alentours de la dixième semaine sur un petit morceau de placenta, qui correspond au tissu enveloppant le fœtus. A la suite de l'analyse génétique de ce prélèvement, les futurs parents peuvent se trouver en situation de décider une interruption de grossesse si le futur enfant est porteur de l'anomalie génétique. Ils doivent avoir auparavant envisagé cette possibilité. Si le couple n'est pas prêt à l'IVG, quel est l'intérêt de savoir et aussi de subir les risques d'avortement liés au prélèvement de placenta ?
- Ou bien, le couple ne souhaite pas connaître son statut génétique et une Fécondation In Vitro (FIV) permettra de sélectionner un embryon sur lequel on aura vérifié qu'il n'en est pas porteur (**méthode préimplantatoire -DPI-**), sans dire aux parents si des embryons n'ont pas été sélectionnés car ils avaient hérité de la mutation et dans ce cas l'un d'eux apprendrait qu'il en est porteur. Cette méthode n'est pas simple, la maman doit subir des traitements hormonaux pour stimuler l'ovulation, Or, la stimulation perd de son efficacité dès l'âge de 30 ans et a moins de chance d'aboutir à une grossesse chez une maman dès 35 ans. La procédure est lourde et longue, il faut souvent plusieurs tentatives. Psychologiquement, pour les parents, il n'y a pas à affronter une décision d'interruption de grossesse. Sur la région Ile de France, une filière pour le DPI (Diagnostic Pré-Implantatoire) a été mise en place. Les coordonnées des centres spécialisés sont indiquées sur le site du Cervco et peuvent être demandées à son secrétariat.

La loi permet ces démarches dans le cas d'une maladie sévère pour laquelle il n'y a pas de traitement. Les généticiens prennent en compte un autre élément : avec un début précoce, ce qui n'est pas le cas de Cadasil.

Et engager un DPN ou DPI demande au couple d'être prêt à affronter ce sujet, alors que la maladie ne se déclare qu'à l'âge adulte, avec certaines formes plus bénignes et atypiques.

L'accompagnement par des psychologues est très important.

Pour les parents des jeunes couples qui se posent ces questions, il est important de les accompagner dans leurs réflexions, sans prendre parti ni tenter de les influencer. L'accès aux informations sur le sujet doit leur être facilité, en respectant le cheminement personnel du couple.