



La Lettre

Sommaire

- Le mot du conseil d'administration
- Le Brain Prize
- L'AG du 6 avril 2019

Le mot du conseil d'administration

L'assemblée générale du 6 avril 2019 a été un événement fort pour CADASIL France, durant lequel nous avons fêté les vingt ans de l'association et le prix international prestigieux décerné récemment à l'équipe de recherche.

Avec les membres de CADASIL France qui ont pu se déplacer, accompagnés de leurs proches, nous avons fait le bilan de l'année 2018 et présenté les orientations de l'association pour 2019.

Nous avons évoqué les grandes étapes des vingt années depuis la création de l'association en 1999 par Nicole Jollet, qui était présente à cette AG.

De nombreux membres des équipes médicales et de recherche nous ont rejoints ensuite pour l'après-midi consacré aux exposés médicaux.

Certains d'entre eux ont participé au déjeuner convivial, à la suite duquel nous avons félicité les Professeurs Bousser, Tournier-Lasserre, Chabriat, ainsi que le Docteur Joutel pour le Brain Prize (« Prix du Cerveau ») dont ils ont été les lauréats 2019.

Ce prix est une belle reconnaissance pour leurs travaux sur CADASIL et pour leur persévérance !

Il ouvre des nouvelles perspectives pour la recherche sur les maladies neuro-vasculaires et pour de futurs essais de traitements.

Le Brain Prize

Ce prix attribué par la fondation danoise Lundbeck récompense des scientifiques pour l'importance de leurs travaux de recherche en neurosciences.

Il met à l'honneur les travaux initiés par le Professeur Bousser il y a près de 40 ans, qui ont conduit à l'identification de CADASIL, la maladie génétique des petits vaisseaux cérébraux la plus fréquemment diagnostiquée, et à la recherche menée avec les trois autres lauréats français.

Le Pr Bousser nous a souvent dit que la recherche sur la circulation cérébrale (« la tuyauterie ») était considérée comme moins noble que celle sur les neurones (« le câblage »). Un tel prix permet de prouver l'intérêt de la connaissance neuro vasculaire pour la recherche !



Sur internet, le site de « The Lundbeck Foundation » vous permettra de découvrir un article à ce sujet et un film présentant les lauréats français.

<https://www.lundbeckfonden.com/en/thebrainprize/media/videos/>

Assemblée générale du 6 avril 2019

Catherine Surjous a rappelé que l'association avait été créée en juin 1999 par Nicole Jollet, sous le nom d'ACF (Artériopathies Cérébrales) France, ainsi que quelques faits liés à cette fondation et aux premières années : le Pr Chabriat et Mme Annie Kurtz, psychologue du service neurologie à l'hôpital Lariboisière, étaient alors membres du conseil d'administration ; l'association avait rapidement adhéré à des groupements tels que l'Alliance Maladies Rares et la Fédération des Maladies Orphelines ; un courrier et la plaquette avaient été envoyés à 2 200 neurologues en 2001 ; le changement de nom avait été décidé en 2002, etc.

Elle a souligné la qualité exceptionnelle et la constance de la collaboration avec l'équipe médicale et de recherche depuis 1999, ainsi que la qualité des échanges avec l'équipe du CERVCO, centre de référence pour la maladie.

Chantal Neau, membre du conseil d'administration depuis 1999, a rappelé des faits marquants de la vie de l'association sur ces deux décennies : modification des statuts en 2005 pour ajouter le but de soutien à la Recherche ; rédaction en 2006 par Jean-Luc Airiau d'un guide des démarches administratives ; d'un guide des aidants par plusieurs administrateurs en 2008 & 2013 ; formation à l'Ecole de l'ADN en 2009 ; élaboration d'une carte malade en 2010 : Fort Boyard au profit de CADASIL France en 2013, etc.

Quatre présidents se sont succédé : Nicole Jollet, Brigitte Lerebourg de 2003 à 2009, Jean-Luc Airiau de 2009 à 2017, et Catherine Surjous, présidente actuelle.

CADASIL France

Association régie par la loi du 1^{er} juillet 1901 - **Siège social** : Hôpital Lariboisière, Service de Neurologie, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris

Renseignements : Catherine SURJOUS - CADASIL France 50 r. Vergniaud 75013 PARIS - president.cadasil@yahoo.fr www.cadasil.com

Le conseil d'administration s'est régulièrement renouvelé depuis 20 ans en accueillant de nouveaux membres. Nous avons eu à déplorer pendant toute cette période le décès de certains de nos administrateurs. En dernier lieu, en septembre 2018, nous avons appris le décès de Claudette Philippe-Décourt, une de nos anciennes administratrices qui avait participé notamment à la rédaction du Guide des Aidants.

AG du 6 avril 2019

Le procès-verbal de cette AG est disponible sur le site internet de l'association www.cadasil.com, dans la rubrique « L'association », puis « Documents et informations produits par l'association », et « Procès-verbaux des Assemblées Générales ».

Principales actions réalisées en 2018

Le soutien aux familles et l'information

En 2018, deux Lettres ont été diffusées aux adhérents ainsi que les comptes rendus de la conférence scientifique lors de l'AG et des questions auxquelles l'équipe médicale avait répondu. Le site internet a été également mis à jour avec des nouvelles, les Lettres, comptes rendus de l'AG, et leur traduction.

Le soutien à la Recherche

En 2018, CADASIL France a versé 18 000 € de subvention pour la recherche. Cette somme a permis de contribuer au financement d'un poste d'Attaché de Recherche Clinique, dont le rôle est important pour l'équipe du CERVCO afin de gérer la base de données de la cohorte de patients. Cette base de données est un atout pour les projets de recherche et le RHU.

Et un prix « CADASIL France » de 1 500 € a été attribué à un chercheur de l'équipe du Dr Joutel.

Collaborations : AMR, CERVCO et Brain Team

L'AMR fédère plus de 200 associations concernant des maladies rares. Ses actions permettent de porter la voix des malades et associations, d'agir pour les moyens, et de faire bénéficier ses membres d'informations, et services.

Le CEntre de Référence des maladies Vasculaires rares du Cerveau et de l'Œil, à l'hôpital Lariboisière, est un partenaire important. L'équipe médicale est toujours très présente à chaque Assemblée Générale !

La filière Brain Team est un partenaire regroupant dix centres de référence, dont le CERVCO, qui concernent des maladies rares du système nerveux central.

Le conseil d'administration

Le conseil d'administration (C.A.) s'est réuni à cinq occasions en 2018 (dont une réunion la veille de l'AG).

Le règlement intérieur a été modifié pour que les droits de vote à l'AG soient conditionnés au versement de la cotisation durant l'année civile sur laquelle l'AG porte.

Bernard Van Peene, trésorier, souhaitant ne plus faire partie du Conseil d'Administration du fait de son âge, l'AG a voté en faveur de l'arrivée de Jocelyne Ruffié au C.A.

Les comptes de l'association

Les **ressources** se sont élevées à 32 659.17 € en 2018, dont 4 740 € représentent les cotisations de 158 adhérents.

Les **charges** s'établissent à 26 657.01 € dont 19 500 euros de subventions à la recherche.

Le **résultat** est donc de 6002.16 € d'excédent. Il a été affecté en report à nouveau.

Le détail des comptes peut être demandé à la présidente.

Orientations pour 2019

En 2019, les actions de communication sont poursuivies avec l'organisation de l'AG, la diffusion de Lettres et du compte rendu des exposés médicaux lors de l'AG, la publication de nouvelles sur le site internet, etc.

Un nouveau logiciel de gestion va être mis en œuvre.

Nous allons continuer à développer la collaboration avec nos partenaires, ainsi que nos autres missions (aide et convivialité, soutien aux aidants, organisation de l'AG et de la rencontre médicale annuelle, soutien à la Recherche, etc.). CADASIL France prendra part aux études nécessitant la participation de patients, membres de leurs familles et de l'association dans le cadre du Programme de Recherche Hospitalo-Universitaire.

Une subvention à la recherche d'un montant de 20 000€ a été versée à l'occasion de l'AG.

Contacts

Pour nous contacter, merci d'enregistrer un message sur le n° 06 41 37 47 77.

Si vous souhaitez témoigner auprès des sociologues de l'Ecole des Mines dans le cadre du programme de Recherche Hospitalo-Universitaire, merci de contacter l'association ou Mme Akrich, sociologue: madeleine.akrich@mines-paritech.fr

Si vous souhaitez nous apporter votre aide, si vous avez des suggestions d'actions et d'entreprises, organisations, collectivités, fondations, etc., susceptibles de verser des subventions, vous pouvez aussi adresser un courriel à president.cadasil@yahoo.fr

Les Lettres de CADASIL France sont consultables sur le site www.cadasil.com. Il y est possible de vous inscrire à l'envoi par courriel.

Bulletin d'adhésion

Monsieur, Madame : _____

Adresse : _____

Tél : _____ Courriel : _____

Cotisation (30 €) : ☐

Double cotisation (couple, 60 €) : ☐

Cotisation et don : 50 € : ☐

75 € : ☐

Autre montant : € ☐

Don uniquement, sans adhérer : € ☐

Je joins un chèque à l'ordre de CADASIL France.

(Courrier à adresser à : Catherine SURJOUS - CADASIL France – 50 rue Vergniaud – 75013 PARIS)



AG CADASIL France

06/04/2019

Exposés médicaux

De nombreux membres de l'équipe médicale ont participé à l'après-midi consacré aux exposés médicaux à l'occasion de l'AG de CADASIL France du six avril 2019 : Mmes les Professeurs Marie-Germaine BOUSSER et Elisabeth TOURNIER-LASSERVE, M. le Professeur Hugues CHABRIAT (chef du service neurologie de l'hôpital Lariboisière, coordonnateur du CERVCO, Centre de Référence des maladies Vasculaires rares du Cerveau et de l'Œil), Mme le Docteur Anne JOUTEL (directrice de Recherche à l'INSERM, en charge des recherches biologiques et génétiques sur CADASIL), Mmes Sonia REYES, Christina ROGAN et Aude JABOULEY (psychologues au CERVCO qui travaillent sur l'évaluation cognitive des patients, les soutiennent ainsi que leurs familles, lors des consultations, tests de mémoire, etc.), M. Abbas TALEB (attaché de recherche clinique), Mme Stéphanie MOREL (assistante sociale au CERVCO), Mme Cécile DILTOER (assistante du Pr CHABRIAT), M. le Dr Christian GIROUD, Mme Nathalie GASTELLIER (chef de projet, coordinatrice du projet de Recherche Hospitalo-Universitaire), M. Rikesh RAJANI (chercheur dans l'équipe du Dr JOUTEL), Mme Madeleine Akrich (sociologue à l'Ecole des Mines).

A l'occasion des vingt ans de l'association et pour les féliciter pour le prix international « Brain Prize » qui leur a été décerné récemment, des fleurs et chocolats ont été remis aux Pr Bousser, Tournier-Lasserre et Chabriat ainsi qu'au Dr Joutel.

De plus, Catherine Surjous, présidente de CADASIL France, a remis un chèque de 20 000 € au Pr Chabriat. Cette subvention, décidée lors de l'AG du matin, est attribuée pour soutenir la recherche.

Le Pr Chabriat a exprimé ses remerciements. Il a précisé que grâce aux dons de notre association, certains postes dans son équipe ont pu être financés, comme celui d'un Attaché de Recherche Clinique. Ce poste a été essentiel pour constituer la base de données. Celle-ci a été un élément déterminant pour obtenir le financement du RHU et elle sera essentielle pour développer les outils futurs de préparation d'essais thérapeutiques.

1 - Le Pr BOUSSER rappelle l'histoire de la découverte de CADASIL

L'histoire de CADASIL a débuté en 1976, vingt ans avant l'identification de la mutation du gène Notch3. Il n'y avait

alors pas d'IRM, le scanner était récent, et les connaissances en génétique étaient encore très peu développées. Le Pr Bousser était chef de clinique à l'hôpital La Pitié Salpêtrière. Un patient, Joseph, âgé de 50 ans arriva dans ce service après la survenue d'un infarctus cérébral. Dès le départ, ce cas apparut intrigant car le patient ne présentait aucun facteur favorisant des AVC, comme l'hypertension artérielle. Un scanner (de l'époque) avait montré des infarctus dans la profondeur du cerveau, sous le cortex, et une atteinte de la substance blanche, ce qui était inhabituel en comparaison des AVC plus « standards ». En l'interrogeant sur sa famille, il ne semblait pas y avoir d'accidents vasculaires chez ses nombreux frères et sœurs, mais une cousine, Solange, avait fait à partir de l'âge de quarante ans des crises d'épilepsie.

L'hypothèse d'une maladie de Binswanger fut évoquée, mais celle-ci était toujours liée à de l'hypertension artérielle, qui n'était pas présente dans ce cas. Le Pr Bousser ne croyait pas à cette hypothèse. La famille lui fit confiance.

Joseph accepta de participer à une étude sur l'aspirine dans la prévention des récurrences d'infarctus cérébraux. Ceci permit qu'il soit suivi régulièrement dans le service. En 1983, il fit un nouvel infarctus cérébral et son état se dégrada progressivement. Il décéda en 1995, environ 19 ans après le début de ses symptômes.

En 1990, sa fille Nicole avait aussi signalé des soucis de santé, transitoires : migraine, petits troubles moteurs, gêne pour parler. L'IRM apparue en 1983 fut utilisée. On constata alors que le père et la fille présentaient le même type d'anomalie. Par la suite, son frère fut aussi examiné dans le service. Il présentait également des troubles. Son évolution était plus sévère, avec une hémiplegie, et il décéda environ 19 ans après le début des symptômes. Les deux enfants ayant la même maladie que leur père, celle-ci devait donc être familiale !

Lors d'une rencontre fortuite avec le Pr Tournier Lasserre, le Pr Bousser lui montra les IRM et cette dernière lui proposa de collaborer avec elle sur ce sujet !

A la même époque, un cousin de Nicole, Michel, qui avait quitté la région familiale (Loire Atlantique) pour la région parisienne s'investit beaucoup sur le sujet, avec Nicole, pour élaborer l'arbre généalogique, contacter, informer leur grande famille, mobiliser un maximum de participants pour aider les Pr Bousser et Tournier-Lasserre.

Michel eut aussi un examen d'IRM : il avait une grosse atteinte de la substance blanche, sans conséquences, son état était « parfait » pendant longtemps.

Dans les années 85/86, Solange, la cousine de Joseph, fut hospitalisée à Nantes, avec des symptômes cérébraux. Elle fut transférée à la Salpêtrière.

Au début des années 90, la décision d'étudier toute la grande famille fut prise. La grand-mère de Joseph avait eu cinq

filles, dont deux religieuses et un fils décédé à la guerre 14-18. Les trois filles mariées avaient eu neuf enfants chacune.

Pour étudier tous les volontaires, il fallait réaliser des examens d'IRM, alors qu'aucun budget n'était prévu. Le Professeur Cabanis, chef du service radiologie à l'hôpital des Quinze-Vingts, avait un budget pour la recherche sur la sclérose en plaques. Il proposa de mettre gracieusement ses équipements d'IRM un samedi par mois à disposition pour la recherche sur cette nouvelle maladie.

La famille s'était organisée pour venir à Paris par groupes. L'étude comporta un interrogatoire, une prise de sang pour la génétique et un examen IRM. 57 personnes ont pu être examinées. Certaines présentaient déjà des troubles.

Au décès de Solange, sa famille accepta que son cerveau soit étudié. Ceci fut capital. Pour la première fois l'atteinte de la paroi des petits vaisseaux du cerveau fut démontrée.

Elisabeth Tournier-Lasserre effectua l'étude génétique avec les résultats de l'étude de ces 57 personnes et en confrontant l'IRM aux signes cliniques. Ceci permit de déterminer que la maladie était localisée sur le chromosome 19. A partir de là, il fut décidé de publier un article fondateur sur la maladie, en lui donnant un nom. Ce nom devait décrire les principales caractéristiques de la maladie : elle touche les petites Artères Cérébrales (AC), a une transmission Autosomique Dominante -50 % de la descendance est atteinte statistiquement- (AD), elle atteint la substance blanche -c'est donc une Leuco encéphalopathie- (L) et il y a des petits Infarctus profonds sous le cortex-Sous corticaux- (IS). Ces lettres ont constitué l'acronyme CADASIL.

Après cette publication, 33 autres familles françaises ont été identifiées. Dans certaines, on parlait de sclérose en plaques familiale. L'étude génétique sur ces familles a permis d'identifier que le gène Notch3 sur le chromosome 19 était muté.

C'est grâce à l'investissement et à la confiance dans la recherche au sein de cette première famille que la maladie CADASIL fut donc découverte.

Nicole Jollet, présidente fondatrice, Jean-Luc Airiau, président précédent, ainsi que Paul Gouraud et Chantal Neau, administrateurs actuels, font partie de cette première famille.

2 - Docteur Anne JOUTEL

Le Dr Anne Joutel débute son intervention par une anecdote : elle a été contactée par des chercheurs danois qui travaillent sur le séquençage d'ADN d'il y a 10 000 ans et qui s'interrogeaient sur l'intérêt de rechercher la présence du gène de CADASIL dans cet ADN. Peut-être allons-nous découvrir que cette mutation existe depuis très longtemps

et que le diagnostic n'était pas fait auparavant car les gens mouraient avant d'avoir les symptômes de CADASIL !

Pour la première fois le **Brain Prize** a été attribué à une équipe qui travaille sur les maladies vasculaires cérébrales. Cette reconnaissance officielle des travaux des Pr Bousser, Tournier-Lasserre, Chabriat et du Dr Joutel par la communauté des « équipes du cerveau » aura des répercussions importantes.

Le docteur Joutel remercie les participants à l'assemblée générale pour leur présence chaque année : son intervention médicale lors de l'AG est pour elle une source d'inspiration, un exercice de bilan et d'humilité. L'objectif des recherches est de trouver des solutions pour l'avenir (« pour après-demain »).

Le traitement de la maladie CADASIL est une prise en charge globale, médicamenteuse et non médicamenteuse, du patient et de la famille.

L'équipe du docteur Joutel s'est étoffée. Dans cette équipe cinq chercheurs, chacun expert dans son domaine, constituent la « CADASIL Task Force » :

- Rikesh Rajani : post doctorant anglais, expert de la substance blanche.
- Monara Angelim : post doctorante, experte en imagerie confocale et en dépôt Notch3.
- Virginie Dubosclard : ingénieur de recherche, experte en biochimie.
- Laetitia Duhamel : ingénieure, experte en microdissection et en physiologie.
- Valérie Domenga : ingénieure, experte dans de nombreux domaines et en particulier en souris. Elle est la « lab-manager » de l'équipe.
- Marine Tournissac : post-doctorante qui arrivera en mai.

Depuis l'année dernière, l'équipe a déménagé et s'est installée à l'Institut de Psychiatrie et de Neurosciences de Paris (IPNP). Il y a plusieurs plateformes dans cet institut : une animalerie, une plateforme d'imagerie, de biochimie, d'électrophysiologie. C'est un environnement très favorable pour la recherche qui rassemble environ 250 chercheurs avec des spécialités dans les domaines des neurosciences et de la psychiatrie, ainsi que dans le domaine cognitif. La collaboration avec des chercheurs européens et des USA se poursuit. Tous ces éléments permettront à la recherche de progresser.

Deux axes de recherche sont définis pour l'année 2018-2019 :

- comprendre les mécanismes des lésions de la substance

blanche.

- identifier les différentes sortes de récepteurs Notch 3.

Le Dr Rikesh Rajani qui travaille sur les mécanismes des lésions de la substance blanche dans la maladie CADASIL a exposé ses travaux :

CADASIL est une maladie génétique et c'est la maladie des petits vaisseaux du cerveau la plus fréquente. Quelle est l'évolution des lésions de la substance blanche ? Les recherches portent sur deux éléments :

- *la substance blanche* qui est la partie du cerveau où se trouvent les gaines de myéline. Ces gaines entourent les neurones un peu comme un isolant autour des fils électriques. Substance blanche et myéline signifient la même chose. La myéline d'une part augmente la vitesse de transmission des signaux nerveux. D'autre part, elle constitue le support trophique (d'alimentation) des axones. Une atteinte de la substance blanche entraîne un ralentissement de la transmission et une perte de neurones.

- *La barrière hémato-encéphalique* qui protège le cerveau des substances toxiques présentes dans le sang. Une perte de péricytes (les cellules qui entourent les capillaires, qui sont les plus petits vaisseaux du cerveau) entraîne des fuites au niveau de la barrière avec le passage de substances toxiques dans le cerveau et possiblement une perte de myéline.

Les questions qui se posent sont :

- déterminer la nature exacte des lésions de la substance blanche dans CADASIL.

- déterminer la cause des lésions de la substance blanche dans CADASIL : existe-t-il des lésions de la barrière hémato-encéphalique, comme l'a affirmé une équipe de chercheurs américains ?

- **Premier axe de recherche**

Sur les cerveaux de patients CADASIL, on constate que la substance blanche est soit normale, soit avec des lésions, pures ou avec des micro-infarctus ou avec des lacunes.

Lorsque la substance blanche est normale on constate que la structure du cerveau est normale.

Au niveau des « lésions pures » de la substance blanche, la structure du cerveau reste relativement normale.

En cas de micro-infarctus, qui sont trop petits pour être vus à l'IRM classique, on constate des pertes de myéline et une désorganisation de la structure du cerveau.

En cas de lacune il y a une perte complète de tissus, avec « un trou » et autour une perte de myéline.

Ces différences entre ces trois types de lésions ont été peu étudiées alors qu'il s'agit de quelque chose d'important car il y a potentiellement des mécanismes différents. Si on recherche une protéine normalement présente dans le sang, on constate qu'elle est rentrée dans la substance blanche au niveau des micro-infarctus ou des lacunes. Mais dans les lésions pures de la substance blanche cette molécule n'est pas présente dans le cerveau : il n'y a donc pas de fuite de la barrière. Les fuites ont lieu uniquement autour des lacunes et des micro-infarctus. Ces constatations ont été validées sur des souris. Sur les souris CADASIL porteuses de la même mutation génétique que les patients, il y a perte de myéline sans infarctus ni lacune.

Grâce à l'injection intraveineuse de traceurs de taille différente chez des souris, on a pu rechercher la présence de fuite puisqu'en cas de fuite le traceur pénètre dans le cerveau. Les propriétés de la barrière sont assurées en partie par les péricytes qui sont des cellules spécialisées à proximité des capillaires.

L'étude a été menée sur trois types de souris :

- des souris témoins porteuses de fuites au niveau de la barrière : le traceur a pénétré dans le cerveau et les fuites ont donc été mises en évidence.

- des souris témoins et des souris CADASIL chez lesquelles le traceur n'a pas pénétré dans le cerveau : il n'a donc pas été mis en évidence de fuite.

On arrive aux mêmes résultats en étudiant des protéines présentes dans le sang ou en injectant des traceurs de taille différente.

Par conséquent, il n'y a pas de fuite au niveau de la barrière hémato-encéphalique chez les souris CADASIL

De plus, l'étude des péricytes a montré qu'il n'y avait pas de différence dans le nombre de péricytes et la couverture des vaisseaux par les péricytes entre les souris témoins et les souris CADASIL : il n'y a donc pas de perte de péricytes chez les souris CADASIL.

On a ainsi confirmé qu'il n'y avait pas de défaut de la barrière hémato-encéphalique au niveau de la substance blanche chez les souris CADASIL

- **Second axe de recherche**

L'objectif est de déterminer la nature exacte des lésions au niveau des gaines de myéline. Il s'agit d'analyser les gaines de myéline : en utilisant la microscopie électronique on peut les observer avec une résolution de quelques nanomètres. Les techniques conventionnelles entraînent une fragmentation des membranes des gaines de myéline alors que la nouvelle technique de microscopie électronique par congélation à

haute pression n'entraîne pas de fragmentation et permet d'observer le détail des gaines de myéline. Cette nouvelle technique a été mise au point dans le laboratoire afin d'étudier la substance blanche des souris CADASIL.

On arrive à la conclusion que dans le cadre de CADASIL les lésions de la substance blanche sont plus hétérogènes que ce que l'on pensait et qu'en considérant les lésions pures de la substance blanche on constate qu'il n'existe pas de défaut de la barrière hémato-encéphalique.

Le Docteur Anne Joutel

« Avec mes collaborateurs, nous explorons les mécanismes qui sont toxiques vis-à-vis des gaines de myéline. Il nous faut combattre des dogmes et un de ces dogmes est qu'il y aurait une anomalie de la barrière hémato-encéphalique, ou une hypo perfusion à l'origine des lésions pures de la substance blanche. En fait, les choses sont beaucoup plus compliquées que cela et il est important de dire que l'on ne sait pas, si c'est le cas. Notre approche peut sembler un peu lente, mais le travail décrit par Rikesh est un travail très important. Et vous comprenez l'importance de disposer de tissus autopsiques : on a besoin de tissus provenant de plusieurs cerveaux, d'où l'importance du soutien de l'association, qui vient d'ailleurs de financer un don de cerveau. Grâce aux dons, le laboratoire peut travailler sur une quinzaine de cerveaux CADASIL : sept patients français, sept d'Angleterre et un de Finlande. Les dons d'Angleterre sont particulièrement intéressants car la taille des échantillons est plus grande (5cm x 6cm), ce qui permet d'avoir une vision d'ensemble et de mieux analyser l'hétérogénéité des lésions ».

Le Pr Chabriat questionne sur les différents mécanismes des lésions de la substance blanche qui sont très compliqués. L'étude chez les souris des lésions à différents âges permet d'observer leur évolution et d'étudier leur mécanisme.

Le Dr Anne Joutel explique que la technique utilisée par Rikesh Rajani est une technique nouvelle, mise au point par des chercheurs allemands, qui avait été utilisée jusqu'à présent essentiellement sur le nerf optique ou sur des nerfs périphériques. Ce sont des manipulations complexes et très coûteuses mais qui apportent beaucoup d'informations.

Bien que Rikesh reparte en Grande Bretagne à la fin de son post-doctorat, sa collaboration avec le laboratoire du Dr Joutel se poursuivra : il y a donc maintenant des jeunes qui essaient dans différents pays et qui continuent leurs recherches sur ce sujet.

Le Dr Joutel aborde une autre partie des recherches et rappelle qu'elle s'exprime au nom des différents membres de son équipe, tous motivés et ayant beaucoup de talent.

Son équipe travaille actuellement sur l'accumulation de Notch3, qui est l'anomalie la plus précoce dans la maladie CADASIL. On sait depuis plusieurs années que Notch3 s'accumule anormalement au niveau des vaisseaux. L'hypothèse de travail que l'équipe explore actuellement est que Notch3 s'accumule sous différentes formes, appelées ici espèces. Certaines espèces pourraient protéger la cellule, en inactivant la protéine mutée par agrégation alors que d'autres espèces pourraient être toxiques.

Actuellement, on ne connaît qu'une très petite partie des anomalies qui concernent Notch3. Il est important d'arriver à voir l'hétérogénéité des anomalies et l'hétérogénéité des différentes espèces de récepteurs Notch3. Pour cela, l'équipe utilise une approche multimodale associant : une approche de biochimie (qui permet d'étudier les propriétés physiques des différentes sortes de Notch3), une approche de microscopie confocale (qui permet d'étudier le nombre et le volume des dépôts Notch3), et une approche d'immunomarquage associée au microscope électronique (qui renseigne sur l'aspect, la localisation et la formation des dépôts Notch3).

On part de cerveaux de souris sur lesquels on va pouvoir isoler des vaisseaux, ou les disséquer, ou examiner des coupes, à différents stades de la maladie.

Approche biochimique. L'une des chercheuses de l'équipe (Virginie Dubosclard) travaille sur la séparation des espèces différentes de Notch3 avec différents détergents et des techniques de centrifugation à vitesse différente. Jusqu'à présent on ne connaissait qu'une forme insoluble de Notch3. L'équipe a maintenant découvert d'autres formes de Notch3, solubles. L'étude de souris à différents âges montre une accumulation de ces formes solubles de Notch3 avec l'âge. L'équipe a émis l'hypothèse de travail que peut-être l'espèce complètement insoluble n'est pas du tout toxique et a pour rôle de piéger la protéine anormale et que les autres espèces, solubles, seraient peut-être toxiques. Donc l'étape suivante, qui a commencé dans le laboratoire, est de purifier chacune de ces espèces, pour étudier leur toxicité sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux ou sur les vaisseaux.

L'imagerie confocale combinée avec un marquage de Notch3 permet de visualiser les dépôts de Notch3, ce qui est maintenant possible grâce à la plateforme d'imagerie de l'IPNP. Une autre chercheuse de l'équipe (Monara Angelim) a analysé des cerveaux de souris à différents âges et a constaté la présence de dépôts différents en fonction de l'âge. Elle a quantifié le nombre de ces dépôts mais aussi leur volume grâce à une analyse en 3 dimensions. Sur les souris de trois à quatre mois (souris jeunes), on constate qu'il y a essentiellement des dépôts de « petites boules » (80 %) et peu de dépôts de « grosses boules » (20 %). Chez des souris de douze mois c'est l'inverse. Chez les souris de vingt mois,

le nombre de boules augmente mais pas leur volume. Entre 12 mois et 20 mois, ce qui change c'est le nombre total de boules mais pas la proportion de petites versus de grosses boules. Il y a donc une hétérogénéité dans la taille et la nature des dépôts. L'équipe a émis l'hypothèse que les gros dépôts ne sont peut-être pas toxiques, mais qu'ils ont pour fonction de piéger la protéine anormale et de l'inactiver, et que les petits dépôts seraient toxiques.

La microscopie électronique combinée avec un marquage de Notch3 permet d'étudier plus finement la taille et la nature des dépôts de Notch3 ainsi que leur localisation au niveau des cellules musculaires lisses. Chaque nouvelle expérience prend environ vingt jours. Chez la souris normale, l'étude des vaisseaux montre que la protéine Notch3 est présente en toute petite quantité, principalement sur une seule face des cellules musculaires lisses, celle située du côté de la lumière du vaisseau. Chez les souris mutées, Notch3 s'accumule sur tout le pourtour des cellules et plus particulièrement sur la face opposée à la lumière. Cette observation suggère une anomalie du transport du récepteur Notch3. On voit également que l'accumulation de Notch3 est protéiforme. En effet, la taille des dépôts est comprise entre 30 et plus de 500 nanomètres. L'étude des souris à différents temps, qui est en cours, donnera des idées sur le mécanisme de formation de ces dépôts ainsi que sur leur éventuelle toxicité.

L'année dernière, l'équipe avait montré que le traitement des souris CADASIL avec des anticorps contre la protéine Notch3 améliorait la fonction des vaisseaux cérébraux. L'équipe prévoit maintenant de ré-analyser les souris traitées à la lueur de ces nouveaux résultats, afin de déterminer quelles espèces de Notch3 sont affectées par le traitement. Il est en effet important de comprendre comment tout ce processus fonctionne avant de commencer un essai clinique chez les patients.

L'année prochaine, l'équipe va bénéficier de l'arrivée de Marine pour travailler avec l'imagerie fonctionnelle à ultrasons, qui a été mise au point par un physicien français. Cette technique permet une exploration multimodale de la circulation cérébrale et des anomalies dans tout le cerveau et non pas seulement au niveau du cortex. Cette nouvelle approche permettra d'étudier les anomalies dans les régions profondes du cerveau, qui sont les régions les plus affectées dans la maladie CADASIL.

3 - Le Professeur Chabriat

Les projets de recherche associent un travail en laboratoire, mais aussi un travail clinique. Il s'agit de :

- rechercher les mécanismes à l'origine des dépôts de Notch3,
- comprendre la cause de leur toxicité,
- tester les effets d'anticorps anti-NOTCH3 chez les souris, lorsque la bonne cible sera détectée,
- préparer l'évaluation de ces traitements chez l'homme.

Au plan clinique, il s'agit d'un travail collectif, au sein de l'hôpital impliquant une équipe pluridisciplinaire, dont l'objectif est de se préparer à tester différentes options thérapeutiques. En parallèle, il s'agit de mieux connaître la maladie et son évolution afin d'améliorer la prise en charge des patients. L'expression clinique peut être très différente d'un patient à l'autre, d'où la difficulté pour effectuer des tests thérapeutiques.

La première étape consiste à collecter l'ensemble des données et de constituer des groupes de patients afin d'avoir des groupes d'essai thérapeutique les plus petits possibles. Le projet est de prévoir l'évolution de la maladie à partir de critères spécifiques afin de définir le meilleur groupe pour tester un traitement sur la période la plus courte possible.

Nous disposons actuellement de données concernant 418 patients français collectées depuis quinze ans. Nous travaillons aussi avec une équipe de bio-statistique dont l'objectif est de mieux prédire l'évolution de la maladie sur une période relativement courte. A partir de là, il faut :

1/ Déterminer comment constituer des petits groupes de patients pour tester des traitements futurs.

2/ Evaluer les patients avec des outils homogènes, et parfois à distance. Il existe l'échelle NIHSS, qui sert à évaluer les patients ayant eu un accident ischémique cérébral, mais elle ne correspond pas aux patients CADASIL. Il faut donc bâtir une échelle qui intègre mieux des éléments de la clinique des patients CADASIL. Concevoir une telle échelle est très compliqué et il faut la valider. Cela nécessite un travail sur les données cliniques afin d'extraire les éléments les plus pertinents. La construction de cette échelle pour tester les patients atteints de maladie des petits vaisseaux se fait en collaboration avec différentes équipes, dont une de la Salpêtrière (dirigée par le Dr Sophie Tezenas du Montcel). On est donc en train de construire ces échelles en utilisant la base de données que l'on a constituée grâce à votre participation. A un moment, nous aurons à nouveau besoin de votre aide pour tester ces échelles.

3/ Construire de nouveaux outils pour évaluer et rééduquer les patients à distance. A partir de tests bâtis avec les psychologues du service, le groupe Genius a mis au point une évaluation numérique réalisable à distance des capacités cognitives (mémoire, concentration....). Pendant deux ans, les

psychologues du service se sont beaucoup investies dans l'élaboration de ces échelles. Cette évaluation va être testée sur des patients en version tablette prochainement.

4/ Des vidéo « games » (jeux) pour rééduquer la mémoire, la marche, l'équilibre vont être testés sur des patients ayant eu un AVC hospitalisés en rééducation, puis ultérieurement sur des patients CADASIL. L'étude clinique va débuter dans les prochains mois pour tester des vidéo games et évaluer s'ils ont un effet réel sur la mémoire, l'équilibre et la marche. La difficulté actuelle est d'obtenir les nombreuses autorisations nécessaires : les patients sont très protégés et il est très compliqué de faire avancer rapidement les choses. Ces premiers tests auront lieu en collaboration avec trois services de médecine physique : celui de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (service du professeur Pradat-Diehl), celui de l'hôpital de Garches (service du professeur Azouvi) qui travaille surtout dans les domaines de la mémoire et du ralentissement, et un troisième service (le service du Pr Yelnik) à l'hôpital Fernand-Widal en lien avec Lariboisière qui travaille en particulier sur l'équilibre, la statique.

La prochaine étape, dans les deux ans, sera d'établir des normes : ce travail se réalisera avec le professeur Olivier Godefroy, du CHU d'Amiens, qui connaît particulièrement les procédés de normalisation des tests. 500 témoins viendront passer les tests. Il s'agira à la fin de disposer d'un outil non seulement pour CADASIL, mais aussi pour toutes les maladies des petits vaisseaux.

Autre étude dans le cadre du RHU

Un autre domaine de recherche concerne l'imagerie cérébrale et de la rétine pour trouver des marqueurs permettant de tester de futurs traitements. Une recherche est en cours autour de l'analyse des photos des petits vaisseaux de la rétine avec comme idée que de petites anomalies détectées au niveau des vaisseaux permettraient d'évaluer si le traitement expérimenté est efficace. La société Imagine Eyes a ainsi mis au point un outil qui permet d'évaluer la réactivité des vaisseaux de la rétine. Cette étude est importante pour évaluer comment ce type de marqueur évolue dans le temps avec la maladie et ensuite avec un traitement. Il est difficile d'identifier un tel marqueur, qui doit être stable dans le temps.

Certains d'entre vous ont pu être par ailleurs contactés pour une étude en IRM de la réactivité des vaisseaux : la première étape sera d'étudier des sujets témoins, d'effectuer deux examens à distance et de voir comment les résultats obtenus peuvent varier. Ces recherches peuvent avoir lieu grâce au RHU qui nous donne un financement permettant de lancer différentes études à risque car nous n'avons pas la certitude d'obtenir des résultats.

4 - Intervention des sociologues dans le cadre du programme de Recherche Hospitalo Universitaire (RHU)

Nous n'avions pas l'habitude de travailler avec des sociologues. Elles ne sont pas directement impliquées dans la recherche médicale au sens classique et elles portent un regard différent, extérieur, sur le fonctionnement du groupe de patients et du groupe de chercheurs.

Cette approche permet d'analyser des attendus en étant extérieurs à la recherche, indépendamment des enjeux autour de la maladie. Les sociologues nous proposent un état des lieux pour que nous avancions de façon plus positive.

Madeleine Akrich

L'équipe des sociologues comprend deux autres collègues : Valolona Rabeharisoa et Florence Paterson. Grâce à l'association, elles ont pu entrer en contact avec des patients et des familles et réaliser des entretiens approfondis avec quinze personnes de l'association. En ce moment, elles diversifient leur recrutement car les personnes de l'association peuvent avoir un intérêt personnel dans la recherche différent d'autres membres de familles concernées. Ces entretiens sont assez longs, plus d'une heure dans l'ensemble et abordent comment la maladie a fait irruption dans la vie des patients et de leur entourage, ce que cela a transformé dans leurs relations intra familiales, la projection dans le futur, la position vis-à-vis des essais cliniques.

Onze personnes avaient plus de soixante ans. Elles étaient en quelque sorte de « la génération des parents » et avaient des enfants et des petits enfants. Il ressort de ces entretiens que lorsque la maladie fait irruption dans la famille, il y a un effet de cataclysme, de « disruption » (en Anglais), de rupture. Souvent, une forme de solidarité très forte s'instaure autour de la recherche, comme la présentation du Professeur Bousser en témoigne. Mais souvent aussi la maladie entraîne des difficultés de communication au sein la famille : lorsque les personnes reçoivent cette information sur la maladie et sur le fait qu'elle est transmissible, elles se trouvent face à une information qui n'est pas que la leur, qui concerne potentiellement d'autres personnes et donc face à une nouvelle responsabilité. Certaines personnes ont mis six mois à en parler à leurs enfants. Certains membres des familles jugés trop fragiles peuvent parfois être exclus de l'information.

La maladie provoque des dilemmes moraux très douloureux et difficiles. Elle engendre une discontinuité dans le tissu familial et des difficultés de communication. Les parents sont anxieux et peuvent développer une forme de culpabilité

vis-à-vis des enfants. En général, ils aimeraient que les enfants fassent le diagnostic, dans l'espoir peut-être qu'ils ne soient pas atteints, alors que globalement les enfants ne le font pas et vivent normalement en mettant la maladie à distance, en tout cas dans ce qu'ils montrent à leurs parents : ils ont des enfants sans faire de diagnostic prénatal ou préimplantatoire. D'ailleurs, une illustration des effets de cette «disruption» (façon de mettre une distance avec la maladie) se voit à travers le fait que certaines personnes avaient précisé à leurs enfants qu'elles avaient rencontré les sociologues et qu'aucun de ces enfants n'a fait la démarche de venir leur parler. Les sociologues ont aussi rencontré deux personnes plus jeunes dont un parent était déjà très atteint, et qui ont souhaité avoir des enfants sans prendre le risque de transmettre la maladie.

Le diagnostic est donc un événement douloureux pour tout le monde. Un besoin de parler apparaît et certaines personnes ont recours à des aides psychologiques. L'association permet des partages entre personnes, une mise en commun lors des AG, et peut-être qu'un jour elle pourrait jouer un rôle plus important dans la possibilité de mettre en place des échanges entre des personnes qui habitent dans toute la France, voire au-delà, et ont besoin de partager leur expérience et de réfléchir à la conduite à tenir vis-à-vis de leurs enfants.

Parmi les difficultés rencontrées, il revient aussi souvent que les médecins traitants et les urgentistes sont peu informés de ce qu'est CADASIL et qu'ils pourraient faire des erreurs. Les rééducateurs, kinésithérapeutes, orthophonistes, etc., n'ont pas de recommandations claires pour ajuster au mieux la rééducation. Ce besoin des personnes concernées de disposer d'informations ajustées et ciblées apparaît clairement.

Beaucoup de diagnostics se font à Lariboisière. Mais pour les diagnostics qui ont été faits dans des hôpitaux de province il y a des récits d'une très grande violence. Il y aurait peut-être une nécessité de « mise à niveau » des équipes d'un certain nombre de services hospitaliers sur la façon dont on fait un diagnostic, sur les délais, les précautions à prendre, sur la manière dont on l'annonce et dont on accompagne les personnes. Il n'est pas admissible de refuser de recevoir des personnes concernées sous prétexte que l'on n'a rien à leur proposer, qu'il n'y a pas de traitement.

Les proches sont souvent plus traumatisés que les personnes concernées directement. Dans la littérature sur les maladies génétiques, on parle de « patients dans l'attente ». Les personnes elles-mêmes ne se vivent pas forcément sur ce mode-là. Les proches sont souvent dans cette perspective, dans l'angoisse de ce qui va advenir, de la transformation de leur conjoint, et dans l'anticipation des difficultés : quels aménagements pour rendre la vie possible ; pour les proches

d'une personne déjà assez atteinte, comment conserver un minimum de vie personnelle (conserver un travail, une vie sociale...) ; comment faire en sorte que l'autre puisse avoir un minimum d'autonomie malgré ses difficultés cognitives ?

Il y a aussi une très forte demande sur la question de l'information concernant l'accès aux droits : quand on se trouve face à ce type de situation, on n'est pas préparé, on ne sait pas à qui l'on peut s'adresser, ce à quoi on a droit. Dans ce cadre, l'actualisation du guide des aidants, parce qu'il est déjà un très bel outil, pourrait être entreprise.

Les sociologues remercient l'association de jouer le rôle d'intermédiaire. S'il y a encore des personnes qui veulent rencontrer l'équipe en charge de cette recherche, cela est encore tout à fait possible.

Le professeur Bousser constate que peu de jeunes sont allés témoigner et qu'il y a peu de jeunes dans l'association. Elle pose la question de l'information des plus jeunes. Pour ceux qui veulent devenir parents, le diagnostic prénatal ainsi que le diagnostic préimplantatoire sont possibles, mais l'accès au diagnostic préimplantatoire n'est pas simple en France.

Annie Kurtz précise qu'après la consultation pluridisciplinaire, 60 % des personnes ne vont pas plus loin. Parmi celles qui vont au bout de la procédure de diagnostic, 50 % ont eu un bébé dans l'année.

Le DPI permet d'avoir un enfant non atteint sans avoir à connaître son statut personnel. Il crée un mélange de secret et d'intrusion dans la vie intime.

Le Professeur Chabriat répond aux questions soulevées par Madeleine Akrich

Il y a dans CADASIL une grande variabilité clinique non expliquée. D'où l'importance d'une grande nuance dans les réponses par rapport aux assurances pour les personnes qui ont effectué des tests.

Quant aux services d'urgence, cela pose la question de la formation des équipes médicales. **Le docteur Anne Joutel** suggère que l'association se donne un ou deux objectifs tous les ans, pour la diffusion d'informations à des urgentistes ou à des médecins généralistes, ou pour aider à remplir les formulaires d'assurance.



AG de CADASIL France 6 avril 2019

Témoignages et Réponses aux questions

Question : « Pouvons-nous imaginer un futur et hypothétique diagnostic prénatal ? Est-ce réalisable médicalement ? Existe-t-il des travaux scientifiques sur cet axe ? Est-ce souhaitable éthiquement ? »

Réponse : (Pr Chabriat et Sonya Reyes, psychologue) « Il est possible de faire un diagnostic prénatal car le gène de la maladie est connu et CADASIL est accepté pour la réalisation de DPI (Diagnostic Pré Implantatoire) ou DPN (Diagnostic Prénatal). Peu de couples choisissent de le faire. Il s'agit peut-être d'une façon de mettre la maladie à distance, sachant qu'elle ne se déclare en moyenne que vers 50 ans, avec l'espoir que des traitements puissent apparaître d'ici là.

Pour un couple envisageant une grossesse, la décision de faire appel à ces techniques nécessite une réflexion et un accompagnement.

Si l'embryon est porteur du gène muté, une décision d'Interruption Médicalisée de Grossesse peut être proposée dans le cadre du DPN.

Le DPI nécessite des consultations spécialisées, des procédures, des examens, et son taux de réussite dépend de l'âge de la femme.

Chaque couple et chaque famille vit une telle situation selon ses propres valeurs et représentations.

Ce sujet est documenté sur le site internet de l'association, www.cadasil.com, dans la rubrique « Donner la vie » et il est possible de contacter le centre de référence CERVCO pour plus d'informations ».

Q : « D'autres équipes non françaises doivent travailler sur le CADASIL ailleurs dans le monde. Savez-vous si on peut observer une épidémiologie particulière de cette pathologie, vis-à-vis de certaines populations qui seraient plus touchées ? »

R : (Pr Chabriat) « Comme nous l'expliquons lors des AG, de nombreuses équipes étrangères étudient CADASIL et nous avons collaboré ou collaborons avec certaines d'entre elles, notamment dans le cadre du réseau transatlantique créé par la fondation Leducq pour soutenir la recherche sur les maladies des petits vaisseaux cérébraux.

Il n'y a pas d'informations suffisantes permettant d'identifier une épidémiologie à l'échelle internationale et de savoir si des populations sont particulièrement touchées.

Dans certains pays où l'espérance de vie est plus courte et les moyens médicaux limités, CADASIL n'est peut-être pas diagnostiqué, mais il est

possible que la mutation soit aussi présente dans certaines familles qui y vivent ».

Q : « Mon mari parkinsonien souffre de son état. Y a-t-il une similitude ? »

R : (Pr Chabriat) « Il n'y a pas de points communs entre les symptômes de CADASIL et de la maladie de Parkinson, mais les difficultés de vie quotidienne avec ces maladies peuvent avoir des points communs : troubles de la marche, lenteur... »

Témoignage

Un participant à l'AG évoque les conséquences du fait d'être atteint d'une maladie génétique sur les formalités administratives et notamment pour les demandes de prêts bancaires.

R : (Stéphanie Morel, assistante sociale au CERVCO) « Les assurances pour prêts immobiliers ne sont pas soumises aux mêmes règles que les complémentaires santé par exemple. Les assureurs ont le droit de poser toutes les questions qu'ils veulent, à quelques exceptions près comme « Avez-vous fait un test génétique ? ».

Ils peuvent vous demander si vous avez consulté un spécialiste durant les deux dernières années et pourquoi, si un de vos parents est décédé et de quoi, si vous fumez ou avez fumé, etc. Plus on vieillit et plus le montant de l'emprunt est élevé, plus les questionnaires médicaux deviennent aussi compliqués. On peut vous demander de passer des tests d'efforts, etc. Tout cela est parfaitement légal. Si une maladie est déclarée lors de la souscription, elle va être exclue du contrat qui ne couvrira donc pas les risques liés à celle-ci. On est assuré uniquement pour les risques qui sont inconnus lors de la signature du contrat. Et l'assureur peut accepter de vous assurer mais avec un coût plus élevé.

Etre porteur d'une mutation génétique ne veut pas dire être malade. On n'est donc pas obligé de le dire si on n'a pas de symptômes. Mais c'est délicat car pour faire le test génétique, il y a eu des rendez-vous avec des spécialistes. La personne a peut-être passé un examen d'IRM et eu des symptômes tels que la migraine. Il y a le risque de devoir répondre positivement à certaines questions de l'assureur.

Les assureurs pour prêts immobiliers ont des moyens légaux pour prouver qu'un client n'a pas dit la vérité et dans ce cas ils refuseront de vous indemniser si le risque devient réalité plus tard.

Dans certaines familles, les parents préfèrent ne pas parler de la maladie avec leurs enfants de façon à ce qu'ils ne se posent pas de questions et puissent emprunter en pouvant dire de bonne foi qu'ils n'ont rien et rien fait pour chercher la maladie.

Une solution pour certains couples est d'emprunter « sur une seule tête » mais cela n'est pas toujours possible.

Pour obtenir des conseils, vous pouvez vous adresser au secrétariat du CERVCO et demander à me contacter. »

(Pr Chabriat) « Vous pouvez aussi répondre aux questionnaires des assureurs sans que cela puisse évoquer le risque d'une maladie dans votre famille et par exemple indiquer que vous avez passé un examen d'IRM pour des maux de tête. Pour des conseils, vous pouvez vous adresser au CERVCO et à l'association. »

Question d'un participant : « Et si on nous nous demande si on est pris charge à 100% et pour quelle raison ? »

R : (Stéphanie Morel, assistante sociale au CERVCO) « Tous les patients ne sont pas couverts à 100%. Cette prise en charge est accordée en cas de traitements longs et coûteux d'une durée prévisible de plus de six mois. Le fait d'être porteur d'une mutation génétique ne déclenche pas le 100%. Certains patients préfèrent, en concertation avec leur médecin traitant, ne pas le demander, notamment avant de souscrire un emprunt. »

Témoignage

Une participante habitant en province évoque ses difficultés pour que les médecins, neurologues, kinés, orthophonistes et services d'urgences connaissent les spécificités de CADASIL. Un effort d'information et formation serait-il possible ?

Lorsqu'elle est en contact avec ces professionnels, elle doit expliquer sa maladie de façon détaillée.

Par contre, dans sa vie professionnelle et familiale, son attitude est inverse, elle donne peu de détails, pour rassurer, et en disant juste qu'elle a fait un AVC, car le mot Accident évoque un événement ponctuel qui est plus « supportable ».

Ces relations différentes compliquent beaucoup la vie lorsqu'on est atteint de CADASIL !

R : (Pr Chabriat) « L'information sur CADASIL est disponible et facile à trouver sur internet pour les professionnels de santé : sur les sites du CERVCO, de l'association, d'Orphanet, de la Haute Autorité de Santé, etc.

Il faudrait peut-être des efforts de formation continue des urgentistes et généralistes, mais ils sont submergés de documents et informations, sur des pathologies moins rares et d'autres maladies génétiques. Il faut surtout que le médecin ait la bonne information au bon moment.

Si votre médecin ou neurologue n'a jamais eu de patient atteint de CADASIL, il faut lui présenter la carte malade diffusée par l'association et lui conseiller de contacter le CERVCO ».

(Annie Kurtz, membre du conseil d'administration de CADASIL France) « La carte patient est un bon outil, que la personne pourra présenter lors des rendez-vous médicaux et aux Urgences si nécessaire. Elle est complétée par une carte d'informations sur la maladie. L'association vous l'adresse sur demande individuelle. Elle doit être remplie par le médecin traitant ».

(Dr Joutel) « Les sociologues nous ont aussi plus sensibilisés au fait que la prise en charge de la maladie ne se limite pas à la recherche et aux traitements.

C'est un axe d'amélioration pour le CERVCO et l'association : aider les patients à mieux informer leurs soignants, conseiller les patients et familles pour leurs démarches, répondre aux préoccupations quotidiennes de vie avec la maladie ».

Témoignage

Un participant qui travaille dans la Police Nationale évoque ses préoccupations pour son avenir professionnel et ses doutes sur la demande de reconnaissance de travailleur handicapé.

Même s'il est asymptomatique, il lui est difficile de vivre sereinement son travail, en craignant qu'un jour sa maladie se manifeste.

R : (Stéphanie Morel, assistante sociale au CERVCO) « Présenter un dossier à la Maison Des Personnes Handicapées ne peut pas avoir de conséquences négatives. Cette démarche est confidentielle. Vous n'avez pas d'obligation de dire à votre médecin traitant ou à votre employeur que vous avez obtenu la reconnaissance de travailleur handicapé et ce n'est pas enregistré sur votre carte Vitale. Mais si à un moment donné vous avez besoin d'un aménagement de poste ou d'un reclassement, cela vous rendra service d'avoir déjà fait cette démarche, qui nécessite un délai.

Il ne faut pas hésiter à appeler le secrétariat du CERVCO pour obtenir un avis d'un membre de ce service, psychologue, médecin, ou assistante sociale, pour vous informer, vous conseiller, orienter, etc. »

En complément de la réponse de Mme Morel, nous vous rappelons qu'une équipe de sociologie est intégrée au projet RHU. Son objectif est de mieux connaître ce que vous attendez des chercheurs, d'évaluer comment nous travaillons ensemble, de réfléchir avec l'association aux problématiques éthiques du diagnostic dans le cadre de la recherche, etc.

Les sociologues rencontrent les patients qui le souhaitent mais aussi les personnes de l'entourage familial, qui auraient pu être atteintes mais qui ne le sont pas, ou des proches des personnes atteintes (des parents, les époux et les épouses...) car on se rend compte que c'est une maladie qui a un retentissement fort sur l'entourage. Ces entretiens restent anonymes.

Si vous souhaitez qu'elle vienne vous rencontrer avec ses deux collègues, voici les coordonnées de Mme Akrich, qui a participé à l'AG :
madeleine.akrich@mines-paritech.fr