



ASSEMBLEE GENERALE

de CADASIL FRANCE le 13 avril 2013

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), M. le Professeur Hugues CHABRIAT (chef du service neurologie du Groupe hospitalier Lariboisière et Fernand WIDAL, coordonnateur du 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 génétiques sur CADASIL), Mme Annie KURTZ (psychologue du service neurologie de l'hôpital Lariboisière et membre du conseil d'administration de Cadasil France), M. le Dr Dominique HERVE (praticien hospitalier, neurologue en charge du Cervco), M. le Dr Eric JOUVENT (chef de clinique, hôpital Lariboisière), Mmes Christina ROGAN et Aude JABOULEY (psychologues au Cervco), Mme Jocelyne RUFFIE (assistante du Professeur BOUSSER), Mme Solange HELLO (secrétaire du CERVCO), M. Abbas TALEB (Attaché de Recherche Clinique), Mme le Docteur Yao MING (neurologue chinoise, dont l'hôpital à Pékin collabore avec l'équipe du Cervco).

1- La recherche génétique

Le rendez-vous annuel avec l'association Cadasil France est un moment important pour le Dr Anne Joutel et son équipe. Ils travaillent dans un laboratoire de recherche, en dehors des équipes de soins qui rencontrent les patients et perçoivent plus directement l'utilité de leur travail.

Cet exposé annuel lui permet de faire le bilan des travaux réalisés, de les communiquer, de rencontrer l'équipe médicale et les membres de l'association, de présenter les avancées et nouvelles perspectives.

Au cours de l'année écoulée, l'équipe du Dr Joutel a poursuivi ses travaux de recherche dans quatre directions. Les principaux résultats sont brièvement résumés ci-dessous.

A - Identification des voies moléculaires responsables des lésions vasculaires dans Cadasil

Depuis plusieurs années, l'équipe du Dr Joutel essaie de comprendre comment une mutation dans le gène NOTCH3 conduit aux lésions des vaisseaux cérébraux.

Le dénominateur commun à toutes les mutations du gène NOTCH3 dans la maladie CADASIL est la présence autour des cellules musculaires lisses des vaisseaux 1°) d'agrégats de la partie extracellulaire de la protéine Notch3 appelée « Notch3ECD » et 2°) de dépôts granulaires osmiphiles appelés « GOM », qu'on voit au microscope électronique.

On sait depuis peu que le Notch3ECD est un des constituants des GOM. L'équipe a formulé l'hypothèse que le Notch3ECD, en s'accumulant dans les GOM, agirait comme de la « colle » pour d'autres protéines et que la séquestration de celles-ci à l'intérieur des GOM

pourrait constituer une étape essentielle à l'origine des lésions vasculaires.

Pour rappel, l'exposé de l'an dernier avait porté sur le mécanisme de formation des GOM. L'équipe avait identifié les protéines TIMP3 et Vitronectine comme des constituants importants des GOM et les résultats des expériences suggéraient que la mutation dans le Notch3ECD entraînait l'agrégation et l'accumulation anormale du Notch3ECD, qui à son tour recrutait la protéine TIMP3, qui elle-même à son tour attirait la Vitronectine et sans doute d'autres protéines restant à identifier. Ces résultats ont été maintenant validés auprès de la communauté scientifique dans un article publié dans la revue Brain (*Monet-Leprêtre et al, Abnormal recruitment of extracellular matrix proteins by excess Notch3ECD: a new pathomechanism in CADASIL. Brain 2013 Jun;136(Pt 6):1830-45*).

Des données de la littérature et de l'équipe indiquent que TIMP3 et Vitronectine sont des protéines potentiellement très importantes pour les vaisseaux cérébraux.

A partir de ces nouveaux résultats, trois scénarios possibles peuvent être envisagés pour expliquer les lésions vasculaires :

1°) l'accumulation anormale de ces protéines autour des cellules des vaisseaux est toxique pour les cellules vasculaires et est à l'origine de leur dégénérescence ou de leur dysfonctionnement ;

2°) à l'inverse, le « détournement » de ces protéines dans les GOM diminue leur activité et c'est la réduction de leur activité qui est délétère pour les vaisseaux ;

enfin 3°) l'accumulation anormale de ces protéines ne joue aucun rôle dans les lésions vasculaires et ne constitue qu'une signature de plus dans la maladie.

Au cours de l'année écoulée, l'équipe a concentré ses efforts sur la protéine TIMP3 et a exploré ces différents scénarios. Dans un premier temps, les chercheurs ont analysé le niveau d'activité de la protéine TIMP3 dans les vaisseaux cérébraux disséqués chez des souris CADASIL et des souris normales. Ils ont également étudié l'activité de TIMP3 dans les vaisseaux cérébraux qu'ils ont isolés à partir de fragments de cerveaux de patients CADASIL et de sujets normaux, obtenus après la mort. Les résultats montrent que l'activité de la protéine TIMP3 est anormalement augmentée dans les vaisseaux des souris et des patients CADASIL.

Dans un second temps, les chercheurs ont étudié l'effet potentiellement délétère de l'accumulation anormale de TIMP3. Pour cela, l'équipe a généré des souris CADASIL (souris transgéniques sur-exprimant une protéine Notch3 mutée) dans lesquelles la quantité de TIMP3 est réduite de 50%. Pour ce faire, ils ont collaboré avec un laboratoire en Allemagne qui avait construit des souris n'exprimant plus la protéine TIMP3 (souris TIMP3KO) et ont croisé ces souris avec les souris CADASIL. De plus, ils ont généré des souris qui sur-exprimaient la protéine TIMP3 (souris transgéniques TIMP3) et les ont croisées avec des souris CADASIL afin d'obtenir des souris CADASIL exprimant une quantité accrue de protéine TIMP3. Si l'accumulation anormale de la protéine TIMP3 est effectivement « toxique » pour les vaisseaux cérébraux, alors les souris CADASIL exprimant une quantité réduite de protéine TIMP3 devraient être partiellement protégées et à l'inverse les souris CADASIL exprimant une quantité accrue de protéine TIMP3 devraient développer des lésions plus sévères.

L'obtention de ces différents modèles de souris prend beaucoup de temps et leur analyse n'a réellement commencé que depuis quelques mois. Néanmoins, les premiers résultats sont très prometteurs. En effet, les anomalies fonctionnelles des vaisseaux cérébraux des souris CADASIL sont très largement corrigées par la réduction de l'expression de TIMP3 de 50%. Ces premiers résultats suggèrent que l'excès de protéine TIMP3 joue un rôle dans les lésions vasculaires. Une chercheuse de nationalité italienne, Carmen Capone, vient de rejoindre l'équipe du Dr Joutel afin de poursuivre l'étude de la réactivité des vaisseaux cérébraux chez ces souris, par des approches plus sophistiquées. Cette chercheuse, a passé plus de trois ans dans l'un des meilleurs laboratoires américains dans cette discipline.

Des expériences similaires sont en cours pour l'étude de la protéine Vitronectine.

De plus, l'équipe poursuit l'identification des autres protéines qui s'accumulent dans les GOM, en collaboration avec le laboratoire du Dr Vinh à l'Ecole Supérieure de Physique Chimie de la ville de Paris. Pour cette étude, l'équipe a bénéficié de l'aide du laboratoire du Pr Dichgans à Munich qui lui a confié des fragments de cerveau de patients CADASIL prélevés lors d'autopsies.

B - Caractérisation des lésions de la substance blanche

Les lésions de la substance blanche observées à l'IRM sont discrètes sur une personne jeune. Elles deviennent plus importantes quand les patients vieillissent. Une étude anatomopathologique du cerveau après la mort permet de voir que ce sont des trous. Mais au stade où on les observe, c'est trop tard pour comprendre ce qui se passe.

Les souris CADASIL qui ont été élaborées dans l'équipe du Dr Joutel développent des lésions de la substance blanche vers l'âge de vingt mois. Pour mémoire, une souris vit en moyenne deux ans. Emmanuel Cognat, qui effectue son doctorat dans l'équipe, a entrepris une caractérisation très fine des lésions de la substance blanche chez les souris. L'avantage de la souris par rapport à l'homme est de pouvoir étudier les lésions à un stade relativement initial. Très schématiquement, la substance blanche peut être comparée à des faisceaux de « câbles électriques » correspondant aux axones entourés chacun d'une gaine appelée « myéline », et d'autres cellules qui s'intercalent entre ces câbles. L'analyse de la substance blanche des souris CADASIL en microscopie électronique a révélé de façon inattendue que les vacuoles (trous) dans la substance blanche correspondent initialement à la formation d'un œdème (accumulation de liquide) entre le câble électrique et sa gaine de myéline. Dans près de la moitié des lésions, le câble (l'axone) est encore présent. Ces observations sont très importantes car elles permettent de formuler de nouvelles hypothèses quant aux mécanismes des lésions de la substance blanche.

De plus, le travail d'Emmanuel Cognat a révélé qu'il était possible de mettre en évidence par une approche immuno histo chimique ces lésions de la substance blanche chez les souris CADASIL bien avant l'âge de vingt mois. Ceci est très utile pour toutes les expériences dans lesquelles des modifications génétiques ou des traitements seront appliqués aux souris CADASIL. En effet, dorénavant il ne sera pas nécessaire d'attendre vingt mois pour étudier chez ces souris les effets de ces modifications.

C - La thérapeutique

Les résultats des travaux de l'équipe ont permis d'élaborer des stratégies thérapeutiques. L'équipe collabore depuis un an avec la société pharmaceutique internationale danoise Lundbeck. Un essai préclinique chez les souris CADASIL est actuellement en cours. Les outils d'évaluation du modèle souris CADASIL mis en place au cours de cette dernière année vont être extrêmement précieux dans l'analyse de l'efficacité de cette thérapeutique. Les résultats seront communiqués en 2014.

D - Des cellules souches pour modéliser la maladie CADASIL dans une boîte de pétri

Même si des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes de la maladie CADASIL, on ignore encore beaucoup de choses sur les raisons pour lesquelles les cellules musculaires lisses des vaisseaux subissent ce processus de destruction dans la maladie CADASIL. Si nous étions capables de cultiver ces cellules musculaires lisses vasculaires, issues de patients avec la maladie CADASIL, nous pourrions étudier les raisons pour lesquelles ces cellules sont le siège de dépôts anormaux et subissent un processus de dégénérescence. Nous pourrions aussi utiliser ces cellules pour tester des composés ou traitements qui empêchent ou ralentissent ces événements. Malheureusement, ces cellules ne sont pas accessibles directement et en nombre suffisant chez les patients. Or, il est possible à partir d'une simple biopsie de peau d'isoler des fibroblastes, de les transformer en « cellules à tout faire » appelées cellules souches pluripotentes induites, en leur transférant quatre gènes, puis de les « reprogrammer » en cellules vasculaires. La découverte des cellules souches pluripotentes induites a été couronnée très récemment par le prix Nobel de Médecine. Ces cellules à tout faire peuvent ensuite être reprogrammées en cellules vasculaires. L'équipe du Dr Joutel a récemment entrepris une collaboration avec le Dr Sanjay Sinha à Cambridge en Angleterre, expert dans l'obtention des cellules ipS et leur reprogrammation en cellules vasculaires. Le Dr Joutel souhaite élaborer avec ce chercheur un modèle cellulaire de la maladie de Cadasil. Des biopsies de peau vont être proposées à au moins cinq patients volontaires pour conduire cette étude. L'objectif est dans un premier temps de déterminer s'il est possible d'obtenir des cellules capables de développer l'accumulation anormale de Notch3 et les GOM, afin de mieux comprendre leurs mécanismes. Les multiples autorisations (comité d'éthique de l'Inserm, comité de protection des personnes, demande de droit d'exportation des cellules en Angleterre, etc.) requises pour ce projet sont en cours d'examen et on

peut espérer un démarrage de ce projet d'ici six à huit mois. L'Inserm a accepté d'en assurer la promotion.

En 2012, le Dr Joutel a obtenu une subvention de la Fondation Leducq (créateur du groupe Elis de blanchisseries), qui avait retenu quatre projets sur cent candidatures. La thématique de ce projet, qui implique un réseau transatlantique incluant sept équipes (dont trois aux Etats Unis, trois en France et une en Allemagne) pendant cinq ans, est essentiellement la compréhension des mécanismes des maladies des petites artères cérébrales. L'objectif est de mettre en commun tous les efforts pour travailler sur ces maladies, en se basant sur le modèle expérimental de Cadasil. Ce réseau est coordonné au niveau européen par le Dr Joutel et aux USA par le Dr Mark Nelson. Ces laboratoires sont complémentaires. Le centre du Dr Mark Nelson est expert dans l'étude des mécanismes de la contractilité des vaisseaux cérébraux et de leur couplage avec l'activité des neurones. Un post-doctorant français travaillant dans ce laboratoire américain a pu montrer que les anomalies de contractilité des vaisseaux cérébraux chez les souris CADASIL se situaient au niveau des canaux potassiques. Un autre laboratoire américain, à Boston, faisant partie de ce « réseau Leducq » est plus spécialisé dans l'étude des mécanismes de la migraine. Les différents échanges à l'intérieur de ce réseau vont permettre de partager des concepts, idées, expertises, et d'avancer plus vite dans la compréhension des mécanismes de la maladie.

Le Dr Joutel s'est entourée de jeunes collaborateurs réunissant des compétences variées et complémentaires (biologie moléculaire, biochimie, expérimentation animale physiologie vasculaire, neuropathologie). Les exposés de ce jour illustrent également l'ampleur des collaborations internationales pour avoir des approches et compétences très différentes et encore plus d'espoir pour l'avenir.

2 - La recherche clinique - Travaux dans le cadre du CERVCO

Le Professeur Chabriat indique que le centre de référence a progressé dans différents domaines de connaissance de Cadasil durant 2012 (imagerie, collecte et analyse des données de suivi, etc.), grâce aux travaux de plusieurs membres de l'équipe médicale, qui vont exposer leurs travaux. Il remercie tous les patients participant à ces études.

La collecte des données des patients suivis au Cervco, qui avait été financée initialement par des PHRC (Protocoles Hospitaliers de Recherche Clinique) durant cinq ans, se poursuit lors de rendez-vous proposés tous les deux ans.

M. Abbas Taleb, Attaché de Recherche Clinique, est chargé de compléter et de fiabiliser la base de données de suivi des patients suivis par le Cervco. Cadasil France a versé une subvention de 10 000 euros en 2011 et 2012 afin de contribuer au financement de son poste. L'analyse de ces données a fait l'objet de la présentation des premiers résultats lors de l'AG 2012. Elle sera complète dans quelques semaines.

A- Docteur Yao MING

Le Dr Yao Ming, neurologue chinoise détachée depuis plus d'un an à l'hôpital Lariboisière, présente les conclusions de plusieurs travaux.

Lésions de la substance blanche et volume cérébral

Les lésions de la substance blanche, observées à l'IRM, sont un marqueur de la maladie de Cadasil.

Le but de cette étude était d'évaluer l'association entre les lésions de la substance blanche et le volume cérébral dans un grand groupe de patients atteints de Cadasil.

Ainsi, les lésions de la substance blanche de 278 patients suivis au Cervco ont été mesurées, ainsi que les petits infarctus, le nombre de micro-saignements et le volume global du cerveau.

Il en ressort que le volume cérébral diminue avec l'âge, le nombre de petits infarctus et de micro saignements.

Mais ce volume semble à l'inverse augmenter lorsque les lésions de la substance blanche sont particulièrement importantes.

Ceci pourrait être lié en partie à une accumulation d'eau au sein de la substance blanche, précédant ou associée à la perte de myéline observée dans certaines études. Ces résultats permettent aussi de mieux comprendre pourquoi le volume des hyper signaux (lésions de la substance blanche) semble peu lié à la gravité de la maladie.

Espaces dilatés péri vasculaires (autour des vaisseaux) dans Cadasil

L'objectif de cette étude était d'évaluer les facteurs de risques et les relations entre les espaces dilatés péri vasculaires visibles à l'IRM et les autres anomalies d'imagerie ainsi que l'état clinique des patients (leurs performances cognitives, de gestion de leurs connaissances).

Elle a été réalisée chez 344 patients en mesurant la sévérité des espaces dilatés péri vasculaires dans quatre régions cérébrales, à l'aide d'une échelle semi-quantitative.

Les conclusions de ces travaux sont les suivantes :

- Le nombre des espaces dilatés péri vasculaires est corrélé à l'étendue des taches blanches à l'IRM.
- La progression de la micro angiopathie (lésions de la paroi des vaisseaux sanguins de petit calibre) d'origine génétique pourrait favoriser le développement des espaces dilatés dans l'ensemble du cerveau, mais il y aurait des variations selon les zones du cerveau.
- Les espaces dilatés dans les lobes temporaux, où ils sont particulièrement nombreux au cours de Cadasil, pourraient avoir le même mécanisme pathologique que l'extension des hyper signaux de la substance blanche. Leur sévérité correspond à celle des lésions de la substance blanche.
- La sévérité globale des espaces dilatés dans l'ensemble de la substance blanche semble être associée au développement du déclin cognitif.

Echelle de score clinique

Le but de ces travaux était d'évaluer si l'échelle de score clinique NIHSS (National Institute of Health Stroke Score), habituellement utilisée pour les patients ayant subi un AVC, pouvait permettre d'évaluer les symptômes de Cadasil, la sévérité neurologique, les séquelles après un AVC, la progression de la maladie et l'efficacité des traitements qui seront évalués à l'avenir. Ils ont été effectués sur 220 patients ayant Cadasil qui avaient présenté au moins un petit infarctus confirmé à l'IRM et ayant un niveau de handicap (mesuré par l'échelle de Rankin) supérieur à 2.

Il ressort de cette étude que l'échelle NIHSS, dont la pertinence est reconnue internationalement pour les AVC, n'est absolument pas suffisante pour mesurer la gravité clinique dans Cadasil. Elle ne reflète pas correctement l'étendue du déficit et le handicap des patients ayant une maladie des petits vaisseaux comme Cadasil.

Beaucoup de patients n'ont en effet pas les signes classiques des AVC. Par exemple, parmi les participants ayant un score NIHSS inférieur à cinq, 15 % ont un score de handicap supérieur à 3, nécessitant de l'aide. Beaucoup de patients ayant Cadasil n'ont pas d'hémiplégie, pas de paralysie, mais ne peuvent pas marcher car ils présentent des troubles de l'équilibre. Une échelle spécifique devrait donc être élaborée, comprenant l'examen des performances cognitives, la mémoire, la marche et l'équilibre.

B - M. Abbas TALEB

Cadasil est une maladie de la paroi artérielle qui pourrait modifier le contrôle de la pression artérielle au niveau de la circulation cérébrale. Il est possible que le profil tensionnel des patients soit un peu différent et 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 cela.

En 2012, un suivi tensionnel sur une journée complète a été proposé à tous les patients suivis par le centre de référence.

Une prescription a été adressée à tous les patients pour obtenir auprès d'un cardiologue un holter tensionnel, cet appareil devant être réglé pour tous de la même manière pour mesurer la tension. Le but était de collecter des données telles que les moyennes, les écarts entre de valeurs minimales et maximales, les chutes tensionnelles, etc.

Les rapports entre la pression artérielle, le profil de la tension artérielle au cours du temps, et les lésions, pourront ainsi être analysés. L'adaptation de la circulation cérébrale aux variations de la tension pourrait avoir un rôle important dans l'apparition des lésions de la maladie.

Des données MAPA (Mesures Ambulatoires de la Pression Artérielle) exploitables ont déjà été obtenues pour cent sujets inclus dans l'étude. Une autre relance sera faite pour augmenter encore le nombre de participants.

C - Dr Eric JOUVENT : IRM à haute résolution (protocole CADA7)

L'étude basée sur l'imagerie à ultra haut champ magnétique grâce aux équipements de Neurospin à Saclay avait débuté en 2009/2010. Elle était prévue en deux phases séparées de 18 mois. Ce délai a été étendu à trois ans.

Dans le monde, il y a seulement trente appareils ayant cette puissance de 7 teslas (les examens habituels sont

faits avec des appareils à 1,5 voire 3 teslas). Ils permettent des observations impossibles avec l'IRM classique, grâce au contraste des images et à leur résolution plus fine, mais le traitement des données est un processus complexe, nécessitant des traitements informatiques longs afin de reconstituer les images. Un ingénieur de recherche a été recruté pour réaliser cette étude.

L'objectif de ce projet est de mieux étudier la morphologie du cerveau et d'observer avec cette technologie le cortex de patients à un stade initial, où ils présentent peu de symptômes ou sont même asymptomatiques. Le groupe de personnes examinées dans la première phase, jusqu'en octobre 2010, comportait 25 patients et 30 participants « contrôle » (non porteurs du gène muté Notch3). Au final, les données de seulement 11 patients et de 24 témoins ont pu être analysées, en raison essentiellement de limites techniques (durée de l'examen, mouvements de la tête, artéfacts...).

Les résultats confirment les intuitions de Sonia Reyes, psychologue au Cervco, sur des évaluations cliniques très subtiles : avant l'apparition des symptômes et des troubles cognitifs, il y a des petits ralentissements détectables exclusivement à l'aide de tests chronométrés, montrant une augmentation des temps de réaction, qui s'allongent avec la répétition des épreuves de tests. Une fatigabilité peut devenir manifeste. Pour résumer, la réussite est parfaite, mais il y a une diminution de la rapidité d'exécution des tests. L'IRM 7 Teslas montre aussi de toutes petites différences, au stade initial de la maladie, au niveau du cortex entre les témoins et les patients.

En 2013, la majorité des participants à ce protocole vont passer leur deuxième examen.

Des résultats supplémentaires seront communiqués en 2014.

Professeur BOUSSER

Le Pr Bousser indique qu'une **réunion internationale sur Cadasil** aura lieu à Paris en septembre 2013. Elle marquera un anniversaire : les 20 ans depuis la localisation du gène à l'origine de la maladie sur le chromosome 19, par le Pr Elisabeth TOURNIER-LASSERVE et la désignation de la maladie par l'acronyme CADASIL. Trois ans plus tard, le Dr Joutel identifiait le gène Notch3 sur le chromosome 19, grâce non plus à une seule famille, mais à trente-trois familles.

Il s'agira d'une réunion de recherche intitulée « Cadasil, Twenty Years later, what next ? » (20 après, on fait quoi ?).

Les participants feront le point sur les connaissances et les perspectives de recherche. Le président de Cadasil France, Jean Luc Airiau, et la secrétaire adjointe du conseil d'administration seront présents. Un compte-rendu de cette réunion sera fait.

Elle sera financée sans l'aide de l'industrie pharmaceutique, grâce à la générosité de la fondation Singer-Polignac et de la fondation Planiol pour l'étude du cerveau, localisée à Tours.

3 - Questions et réponses

« Il me semble que la voie des statines comme médicament améliorant la santé des malades atteints de Cadasil a été explorée ? Pouvez-vous me le confirmer ? Quel est le mécanisme ? »

Et : « Les statines ont-elles démontré leur efficacité sur le processus de Cadasil ? »

«Une personne atteinte de Cadasil sans trouble lipidique doit-elle envisager cette prise de médicament (Statine) dont les effets sont parfois loin d'être anodins ? Les médecins sont-ils plus favorables au Kardégic, au Plavix ?»

Réponse : Le Pr Chabriat indique que la voie des statines n'est pas explorée actuellement. Il n'y a pas d'étude spécifique sur l'intérêt de ces molécules dans Cadasil. Ce traitement est prescrit s'il y a en plus de Cadasil une hypercholestérolémie importante ou si le patient a une maladie comme l'athérosclérose. Sinon, il n'y a pas d'argument pour prescrire des statines (qui font baisser le cholestérol et diminuent le risque cardio-vasculaire).

Le Pr Bousser indique qu'une étude a été réalisée sur des patients ayant fait un infarctus cérébral alors qu'ils avaient des taux normaux de cholestérol : une réduction de 20 % de risque de nouvel AVC et d'infarctus du myocarde est alors observée. Globalement, même sans cholestérol élevé, les statines diminuent le risque cardio-vasculaire. Il n'y a cependant aucune étude spécifique dans Cadasil.

«Peut-on supposer que le Plavix sera une contre-indication chez un patient âgé de plus de 60 ans ? Suite à un très léger AVC, une patiente de 58 ans s'est vue suspendre le Kardégic 75 au profit du Plavix 75. Le traitement au Plavix présente toutefois plus de risques...»

Réponse (Pr Bousser) : Même pour l'aspirine, qui diminue de 20 % les infarctus cérébraux dans la population générale, on ne sait pas si le résultat est identique pour les patients atteints de Cadasil. Au moment d'un AVC, y a-t-il un petit caillot et est-ce que l'aspirine agirait ? Ce n'est pas prouvé. En dehors de Cadasil, il est très habituel lorsque quelqu'un est sous aspirine (en général à petite dose soit 75 ou 100 mg de Kardégic) et fait un infarctus cérébral ou du myocarde,

de changer de médicament en prescrivant un autre antiplaquettaire, c'est à dire le Plavix. Le Plavix n'agit pas sur les mêmes cibles que l'aspirine. L'association de Kardégic et de Plavix n'est par contre pas recommandée.

«En plus du Kardégic, mon neurologue m'a prescrit des Pravastatines. J'ai fait faire une prise de sang ; il s'avère que mon cholestérol a chuté. Je suis en dessous de la normale aussi bien pour le bon que le mauvais. Est-ce normal ? Dois-je continuer le traitement ?»

Réponse (Pr Chabriat) : La prescription de Pravastatine était sans doute justifiée par un taux de cholestérol élevé. Si celui-ci a chuté, il est recommandé de poursuivre ce traitement, avec un suivi par votre neurologue et votre médecin traitant.

« L'EPO pourrait-il apporter une meilleure oxygénation sanguine aux personnes concernées par Cadasil ? »

Réponse (Pr Chabriat) : L'EPO augmente le nombre de globules rouges circulant. L'inconvénient est que cela augmente aussi la viscosité du sang. On ne sait pas si cela peut avoir un intérêt pour les petits vaisseaux et il n'est pas recommandé dans l'état actuel des connaissances d'envisager de prendre ce produit.

« Existe-t-il une liste des médicaments déconseillés ou dangereux ? »

et « Quel médicament à utiliser ou à éviter dans le cas de Cadasil ? »

Réponse : Les vasoconstricteurs sont déconseillés car ils pourraient réduire le débit sanguin du cerveau. Les médicaments déconseillés sont indiqués sur la carte-malade de Cadasil France et sur le site internet d'Orphanet qui permet d'obtenir des consignes en cas d'urgence pour les patients atteints de Cadasil.

«Peut-on envisager un « traitement préventif » pour retarder les effets du Cadasil ? »

Réponse (Pr Chabriat) : C'est l'objectif des recherches exposées durant cette AG : trouver un médicament permettant de réduire l'installation et la vitesse de progression des lésions.

Il peut s'agir de stopper la cascade d'accumulation de protéines dans la paroi des vaisseaux ou, de façon différente, d'améliorer la résistance du tissu cérébral à la mauvaise perfusion ; on sait aussi que des facteurs hormonaux sont protecteurs globalement pour les femmes, il y a donc des facteurs extérieurs à Cadasil qui interfèrent avec la gravité de la maladie. Ces pistes sont en cours d'exploration, mais actuellement il n'y a pas de traitement préventif en cours d'évaluation.

« Lors de l'AG 2012, vous nous aviez indiqué qu'une étude (CHIMES) allait être menée pendant un an pour évaluer le produit NeuroAID, issu de la médecine chinoise, sur la récupération après un AVC. Est-ce que des résultats sont disponibles ? Est-ce que le traitement NeuroAID, issu de la médecine chinoise, peut être efficace pour récupérer à la suite d'une attaque cérébrale ? »

Réponse (Pr Bousser) : Ce produit de la médecine traditionnelle chinoise, qui a quatorze ingrédients, végétaux et animaux, est en effet commercialisé sur internet, sans preuve scientifique pour le moment. Cette étude a pour but d'évaluer s'il améliorerait la récupération aussi bien après un infarctus qu'une hémorragie cérébrale.

Les résultats seront communiqués lors d'un congrès à Londres le 29 mai 2013 (congrès européen des AVC : Stroke). Pour le moment, il faut être attentif à ces études avec un mélange d'ouverture d'esprit et de scepticisme scientifique.

« Que pensez-vous des médecines douces comme l'homéopathie. Par exemple hypericum perforatum (millepertuis) ? »

Réponse (Pr Bousser) : Sur l'ensemble des médecines douces, il faut adopter une démarche associant le scepticisme scientifique et l'ouverture d'esprit. Si ça fait du bien, c'est appréciable.

Il n'y a pas d'études sérieuses sur le millepertuis pour la migraine, mais il y en a eu pour la dépression.

La partenelle, variété de chrysanthème, est réputée pour être efficace contre la migraine et a été étudiée en Angleterre puis en Allemagne, où les résultats ont été décevants.

Dans la migraine, il peut y avoir un effet placebo important et la confiance en une médecine douce peut aider à ressentir une amélioration.

« En cas de migraine, que peut-on prendre et comment savoir si c'est juste une migraine ? »

Réponse (Pr Bousser) : Il est difficile de savoir ce qu'est la migraine. On sait reconnaître les crises (nausées, vomissements, impossibilité de supporter le bruit, la lumière, etc.).

Dans Cadasil, le pourcentage de personnes présentant des crises de migraine est plus important que dans la population générale et ces crises sont avec aura.

Il ne faut pas prendre de vasoconstricteurs (médicaments appelés triptans). Comme il y a des infarctus du cerveau, même si le mécanisme est particulier, il est préférable de s'abstenir de médicaments qui contractent les vaisseaux.

Les médicaments qui peuvent être prescrits en cas de crise sont ceux qui n'agissent pas sur les vaisseaux : l'aspirine, les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (mais pas la cortisone), le paracétamol.

« Le stress, les soucis, contrariétés,..., sont-ils des facteurs aggravants de la maladie ? »

Réponse : Nous n'avons pas d'information à ce sujet. Les patients atteints de Cadasil peuvent présenter par contre des troubles de l'humeur plus fréquemment. Les soucis peuvent augmenter la pression artérielle, l'anxiété, la dépression.

« 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.

« Dans ma famille, les personnes atteintes de Cadasil ont une façon de marcher très particulière, à un stade assez avancé de la maladie : petits pas, entraînant les pieds, penchées en avant ou sur le côté. Est-ce caractéristique de la maladie ? »

Réponse (Pr Chabriat) : Effectivement, les troubles de la marche et de l'équilibre sont des symptômes importants de la maladie, plus fréquents que l'hémiplégie. Pour ces troubles, la kinésithérapie et l'activité physique sont particulièrement recommandés, autant que possible.

« Des moyens facilitant l'écoulement d'un liquide à la paroi d'une conduite (sans rapport avec une modification de la viscosité) ont été largement validés en physique et faits l'objet de très nombreuses publications ces 30 dernières années. Ces moyens sont rassemblés dans une phénoménologie appelée "le glissement pariétal", etc.... »

Est-ce que la technique validée en physique n'a aucune chance d'aboutir en biologie ? »

Réponse : Cette question technique envisageant la transposition de connaissances sur la mécanique des fluides ne peut pas être envisagée pour modifier le contenu sanguin ou le contenant en vue d'améliorer la rapidité d'écoulement, de façon à améliorer le débit et l'apport sanguins au niveau du tissu cérébral.

Dans le passé, une plasmaphérèse avait été proposée à des patients Cadasil. L'objectif était de réduire le taux de protéines. Une toute petite amélioration avait été observée chez certains, mais cela n'était pas significatif.

Chez des patients ayant des taux de protéines très élevés, on avait testé aussi la modification de viscosité sanguine. Mais le problème est que les protéines sont reproduites très rapidement et il n'y a pas de procédé pour interrompre cette production permanente.

Différentes autres études ont été faites : dans l'artérite des jambes, avec une microcirculation altérée, des tests ont été faits avec un médicament (dérivé du venin de vipère) mais interrompus car les résultats étaient mineurs ; il y a eu des essais d'hémodilution en apportant plus de plasma, au niveau des jambes et aussi de la rétine : là aussi, les résultats n'ont pas confirmé l'intérêt de ces types de traitements.

«Il est bien connu que le vieillissement des globules rouges (érythrocytes) s'accompagne progressivement d'une perte d'élasticité (altération membranaire) entraînant une difficulté des globules rouges à circuler (voire à pénétrer) dans les capillaires surtout ceux situés en aval des artérioles atrophiées (CADASIL). A cet effet, il a été demandé il y a 2 ans au Pr Chabriat, si le rajeunissement des érythrocytes par une séparation physique entre les érythrocytes jeunes et âgés (traitement du sang à l'extérieur d'un patient - érythrocytes jeunes maintenus dans le sang et autres éliminés) ne serait pas une solution pour améliorer l'entretien des cellules du cerveau, etc. »

Réponse : Il n'existe pas de technique de ce type en microcirculation cérébrale.

Le Dr Joutel précise qu'il faut faire des choix de stratégies de recherche. Ils sont basés sur des hypothèses rationnelles, sur ce qui a le plus de chances d'aboutir, en fonction des moyens humains et financiers disponibles. La circulation cérébrale ne peut pas être vue comme une tuyauterie. Il y a des particularités au niveau du cerveau et c'est d'ailleurs uniquement dans cette partie du corps que Cadasil provoque des symptômes, alors que les lésions sont présentes au niveau des cellules lisses de tous les vaisseaux, dans l'ensemble de l'organisme.

Les vaisseaux du cerveau communiquent avec d'autres cellules, avec les neurones. Les recherches suggèrent que la problématique est plus dans les échanges entre le vaisseau et le neurone que dans la baisse de débit.

Ce n'est pas une question de nature du sang et de circulation.

Les vaisseaux cérébraux ont des propriétés qui n'existent pas dans les autres organes. Les fonctions adaptatives d'autorégulation du débit sanguin et régulation de l'activité neuronale sont spécifiques. Il y a une « machinerie » qui couple le vaisseau et le neurone, avec des échanges d'eau et d'ions.

Le Pr Boussier intervient pour préciser que la recherche sur le cerveau (neurologie) est souvent déconnectée des questions vasculaires (cardiologie). La recherche neuro vasculaire sur Cadasil est une approche innovante associant plusieurs composants fondamentaux, qui fonctionnent ensemble : le neurone, le vaisseau, et les astrocytes (cellules de soutien qui sont beaucoup plus nombreuses que les neurones).

Le réseau de recherche européen - américain créé par le Dr Joutel grâce à la fondation Leducq présente cette complémentarité, car il travaille sur les vaisseaux cérébraux, dans le contexte du cerveau.

«Test génétique : dans le cas d'une mutation dans le gène Notch3 (exon 4) quel est la prédisposition pour entrer dans une phase grave ? »

Réponse : C'est surtout l'accumulation des petits infarctus dans le cerveau qui fait la gravité de la maladie et non le type de la mutation au niveau du gène Notch3.

«Où en est la recherche ?»

Réponse : La recherche sur Cadasil est active, dans différents domaines, comme cela a été exposé durant cette assemblée générale. Des résultats des travaux réalisés sont publiés régulièrement. Et différentes équipes dans le monde réalisent également des études sur Cadasil.

«Utiliserez-vous le cerveau virtuel pour les essais thérapeutiques ?»

Réponse : L'utilisation de moyens informatiques de simulation du cerveau humain n'est pas envisagée pour le moment dans la recherche sur Cadasil.

«Où en est le suivi des patients ayant déjà participé à un programme de recherche (IRM, etc. ... ?»

Réponse (Pr Chabriat) : Des résultats préliminaires sur le protocole de suivi de 250 patients avaient été communiqués lors de l'AG en 2012, dont le compte rendu est publié sur le site internet de Cadasil France. Les travaux présentés sont basés sur des données finalisées.

Actuellement, les patients sont suivis de façon continue. Notre objectif est d'accumuler au cours du temps le maximum d'informations.

«J'ai eu le diagnostic de Cadasil il y a 14 ans par biopsie cutanée en France. J'aimerais savoir si l'équipe médicale me conseille aussi d'avoir la prise de sang pour test génétique de Cadasil. Est-ce que ça peut m'apporter quelque chose ? Ou à l'équipe qui fait la recherche à l'hôpital Lariboisière ? J'ai assez souvent des migraines hémiplegiques et la fatigue. Mais à part cela, je ne vais pas trop mal ! J'ai une sœur de 35 ans qui a aussi les symptômes de Cadasil et une sœur de 30 ans qui ne manifeste rien pour le moment. Si je fais le test génétique, est-ce que ça peut faciliter la tâche pour mes sœurs si elles veulent un jour faire le test, c'est à dire qu'elles vont savoir en avance le 'strain of Cadasil' (l'épreuve) qui est dans la famille ? Merci »

Réponse (Pr Chabriat) : Le test génétique est recommandé pour un diagnostic certain. C'est une démarche individuelle qui n'apporte pas de bénéfice aux personnes de l'entourage, ni aux médecins et chercheurs. Mais les patients suivis régulièrement à l'hôpital Lariboisière enrichissent la base de données de plus de 250 patients, permettant des études sur le mécanisme de la maladie et ses symptômes.

«Je suis issue d'une famille CADASIL. Afin de ne pas transmettre le gène à mon enfant lors d'une grossesse, j'ai suivi un traitement pour Fécondation In Vivo (FIV) avec dépistage préimplantatoire (DPI) à l'hôpital Erasme (Bruxelles). Avez-vous connaissance de difficultés particulières liées à CADASIL pendant la grossesse ? A-t-on observé un risque accru de thrombose chez la mère avant, pendant ou après l'accouchement ? Je sais que les cas de FIV avec DPI pour CADASIL sont rares en France. Y a-t-il malgré tout des publications sur le sujet ?»

Réponse : Il n'y a pas de publications à ce sujet. Le Diagnostic Pré Implantatoire fait l'objet de procédures précises : il y a des centres où on évalue et accompagne les couples demandeurs, qui attendent un enfant et veulent être certains que l'embryon n'est pas porteur du gène muté.

Mme Kurtz indique que la procédure est expliquée sur le site internet de Cadasil France et les adresses des centres sont précisées. Le Cervco peut aussi orienter les personnes qui veulent faire cette demande.

«Grossesse : que faire en cas de migraine avec aura ? Accouchement sous péridurale possible ? Risques ? La césarienne est-elle recommandée ? Migraines après l'accouchement, quels traitements ? L'allaitement maternel est-il recommandé ou au contraire à éviter ?

AVC après l'accouchement : quels risques ? Que faire en préventif ? Après son accouchement ma fille doit-elle prendre de l'aspirine ?»

Réponse (Pr Chabriat) : Dans Cadasil, on observe une augmentation de l'excitabilité du cortex, qui est probablement à l'origine des auras migraineuses. On conseille le paracétamol en cas de crise. Il faut éviter les vasoconstricteurs.

Dans la migraine classique, sans aura, les variations hormonales peuvent intervenir. Pendant la grossesse, les crises de migraine sont habituellement moins fréquentes.

Actuellement, il n'y a pas d'étude spécifique sur la migraine avec aura durant la grossesse dans Cadasil. Les patients suivis au Cervco ont généralement plus de quarante ans et peu de grossesses ont été observées... A l'avenir, une enquête pourrait être faite à ce sujet sur le déroulement des grossesses chez les femmes qui ont été concernées. Il n'y a pas de risque particulier en cas d'accouchement sous péridurale et la césarienne n'est pas particulièrement recommandée.

Après l'accouchement, certaines patientes ont signalé une augmentation des crises de migraine avec aura. Quelques fois, cela conduit à l'arrêt de l'allaitement et de médicaments.

Un anti épileptique peut permettre de réduire la fréquence de ces manifestations pendant une période donnée. C'est à évaluer au cas par cas en fonction du profil de la personne.

Il n'y a pas de données au sujet du risque d'AVC après l'accouchement.

Et il n'y a pas de raison de prendre de l'aspirine après l'accouchement, si la femme n'en prenait pas avant.

«Y a-t-il des familles qui sont dans la même situation que nous ? (Décès de mon mari de CADASIL, ma fille et le bébé qu'elle porte sont porteurs du gène malade). Peut-on parler avec des familles dans cette même situation ou l'ayant vécue ?»

Réponse : il faut prendre contact avec l'association, dont les membres appartiennent à des familles connaissant votre situation, ou en sont proches. Les coordonnées du président sont disponibles sur le site internet et la plaquette de Cadasil France.

«Test génétique asymptomatique : voulez-vous rappeler la procédure à suivre pour bénéficier d'un test bien que je n'ai aucun trouble actuellement ? Ma mère est atteinte de cette maladie. Je suis en région. Est-ce que je dois aller à Lariboisière ou bien le neurologue local est-il compétent ?»

Réponse : Mme Kurtz rappelle la procédure destinée aux apparentés de patients qui ne présentent pas de symptômes et veulent savoir s'ils ont reçu la mutation du gène Notch3 de leurs parents. Cette procédure a été mise en place pour accompagner les personnes qui veulent connaître leur statut génétique alors qu'il n'y a actuellement aucun bénéfice médical (la maladie est le plus souvent de manifestation tardive, et sans traitement).

Cette procédure est multidisciplinaire et en plusieurs étapes :

- une première consultation a lieu un samedi matin avec le neurologue, le généticien et le psychologue pour discuter de la démarche de la personne, évaluer ses attentes, l'informer sur la maladie. Deux principaux types de motivations sont rencontrés : sortir d'une incertitude angoissante, ou s'informer sur la maladie, avoir des réponses à des questions.
- après deux mois de réflexion, si la personne maintient son souhait de savoir, un second rendez-vous est organisé avec le neurologue qui réalise le prélèvement sanguin destiné au test génétique de diagnostic.
- C'est après un autre délai de deux mois que la personne peut venir chercher ses résultats, ou pas. 60 % des personnes qui ont suivi cette procédure ne sont pas allées au bout de leur démarche.

En province, cette procédure pourrait être faite dans des centres de conseil génétique.

Mais en principe, il est conseillé de s'adresser à l'hôpital Lariboisière en commençant par contacter Mme Jocelyne Ruffie, qui explique la procédure et organise le rendez-vous.

« Les voyages en avion présentent-ils des risques ? »

Réponse (Pr Chabriat) : Il n'a pas de risque particulier. Simplement, il faut bien s'hydrater. Il faut surtout éviter les baisses brutales de tension.

« Les troubles de l'humeur sont-ils plus fréquents ? »

Réponse : Une grande étude, qui n'est pas spécifique à Cadasil, a été faite récemment. Elle a montré que les personnes présentant des lésions de la substance blanche à l'IRM ont deux fois plus de risque de faire une dépression.

« Comment être informé des travaux de recherche ? »

Réponse : Le site internet du centre de référence (www.cervco.fr) va être actualisé pour la rentrée prochaine. Le site www.cadasil.com est régulièrement mis à jour par les membres du conseil d'administration

de l'association. Et la conférence lors de l'AG permet chaque année d'informer sur les travaux et de répondre aux questions. Un compte rendu est diffusé ensuite. Certains articles scientifiques, souvent en anglais, ne peuvent pas être publiés sur le site de l'association car il y a un copyright et ils ne nous appartiennent pas. On pourrait faire des résumés des résultats, mais il faudrait disposer de personnes pouvant prendre en charge ce travail.

« En France, une mutuelle peut-elle refuser de couvrir une personne, dans le cas d'une maladie héréditaire ? »

Réponse (Mme Morel, assistante sociale du Cervco) : le système de complémentaire santé en France est régi par le code de la mutualité. Pour l'assurance santé, les assureurs n'ont pas le droit de faire remplir un questionnaire de santé, ni d'exclure de la garantie les pathologies qui étaient présentes avant l'adhésion. Ils n'ont pas le droit de demander les antécédents de santé et d'exclure ceux-ci des remboursements.