



EXPOSES DE L'EQUIPE MEDICALE

De nombreux membres de l'équipe médicale ont participé à l'après-midi consacré aux exposés et discussions médicaux à l'occasion de l'AG de Cadasil France : Mme le Professeur Marie-Germaine BOUSSER (présidente du conseil scientifique de Cadasil France), M. le Professeur Hugues CHABRIAT (chef du service neurologie de l'hôpital Lariboisière, 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, Sonia REYES et Aude JABOULEY (psychologues au Cervco), Mme Jocelyne RUFFIE (assistante du Pr BOUSSER), M. Abbas TALEB (Attaché de Recherche Clinique).

1- La recherche génétique (Dr Joutel)

Au cours de l'année écoulée, le Dr Joutel a poursuivi ses travaux de recherche, avec son équipe. L'assemblée générale de Cadasil France est l'occasion de présenter les principaux dossiers, avancées et travaux en cours dans le domaine de la recherche génétique sur Cadasil.

A - Utilité du don de cerveau pour la Recherche

Lors de la visite de son laboratoire proposée à un groupe de membres de l'association en juin 2013, le Dr Joutel avait sensibilisé les représentants de Cadasil France à l'importance de pouvoir disposer de tissus cérébraux humains, en complément des études menées sur des animaux de laboratoire.

Par la suite, Jean-Luc Airiau, président de Cadasil France, avait pris contact avec le GIE Neuro-CEB, situé à l'hôpital La Pitié Salpêtrière, afin de clarifier les modalités de ces dons. Les informations obtenues ont mis en évidence des contraintes administratives et financières.

Si un patient souhaite qu'à son décès son cerveau soit prélevé pour la recherche (ce qui est différent du don de son corps pour la science), il doit prendre contact de son vivant avec le GIE Neuro-CEB (banque d'échantillons biologiques humains pour la recherche sur les maladies neurodégénératives).

Cet organisme est principalement financé par plusieurs associations importantes (France Alzheimer, France Parkinson, Association pour la Recherche sur la Sclérose En Plaques).

En France, il n'y a que quelques centres qui sont autorisés à faire des prélèvements de cerveaux et à centraliser les échantillons. Ils constituent un réseau international, en particulier au niveau européen, avec des règles bien définies. Ces centres collectent les tissus, les répertorient, les congèlent à -80°, 24H sur 24. Ils préparent des échantillons qui pourront être mis à disposition de chercheurs de différents pays, etc.

Ce fonctionnement ainsi que les moyens nécessaires aux prélèvements ont un coût. Dans un délai maximum de 24H après le décès, des moyens logistiques et humains (anatomopathologistes) doivent être disponibles, en permanence, pour transporter le corps dans les centres autorisés au prélèvement, collecter le cerveau, le conditionner sous différentes formes, le conserver, etc.

Lorsqu'un chercheur veut ensuite disposer d'un échantillon post-mortem, des procédures strictes doivent être respectées. Il doit faire une déclaration de collection de tissus auprès du Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, ainsi qu'obtenir des autorisations. Si ces tissus proviennent de l'étranger, l'importation nécessite des autorisations auprès du ministère. Il faut environ trois mois pour obtenir ces accords.

Le projet doit également être soumis au comité d'éthique de l'Inserm (si les recherches sont effectuées dans un laboratoire de cet organisme), avec un calendrier de recherche sur une durée donnée.

De plus, il faut pouvoir constater que ce que l'on voit dans un cerveau post-mortem de malade s'observe également dans le cerveau de plusieurs autres malades, et pas dans celui de patients sains. Il faut donc aussi demander des échantillons contrôles provenant de

personnes saines, qui ne sont pas atteintes de la maladie. Elles ont fait don de leur cerveau à une banque qui a accepté d'en supporter le coût, ce qui nécessite des financements.

Pourquoi est-il utile de disposer de tissus humains dans la recherche sur Cadasil ?

Beaucoup de connaissances sur Cadasil ont été acquises grâce à l'étude de modèles de souris génétiquement modifiées. Les recherches sur les animaux nécessitent également d'obtenir des autorisations, de faire des déclarations au comité d'éthique en expérimentation animale et de respecter des règles administratives.

Ces souris génétiquement modifiées sont des modèles qui comportent un certain nombre d'imperfections. Par exemple, un modèle de souris « CADASIL » actuellement très utilisé dans les recherches sur-exprime une protéine Notch3 avec une mutation Cadasil typique, à un taux quatre fois plus élevé que chez une souris normale.

Il est donc très important de confirmer les résultats obtenus grâce aux souris en faisant des expériences et mesures sur des échantillons de tissus humains. Ces analyses sont nécessaires pour comparer, vérifier les mécanismes, s'assurer qu'on est sur la bonne voie quand on tire des conclusions sur la souris et répondre à certaines questions.

Par exemple, l'étude de ce modèle de souris « Cadasil » a permis de mettre en évidence une accumulation anormale de la protéine TIMP3 dans les GOM. Les chercheurs ont tenté de confirmer ces résultats chez les patients atteints de Cadasil en analysant des sections de cerveaux inclus dans de la paraffine, provenant de plusieurs patients. Un anticorps dirigé contre la protéine TIMP3 a permis de vérifier que dans les vaisseaux de patients atteints de Cadasil cette protéine s'accumulait alors qu'elle ne s'agrégeait pas dans les vaisseaux de sujets sains. Ceci a confirmé les observations faites sur les souris.

Les chercheurs ont également vérifié l'accumulation de cette protéine TIMP3 dans des vaisseaux isolés à partir de morceaux congelés de cerveaux.

Dans ces deux types d'expériences, les échantillons provenaient de plusieurs patients et de plusieurs individus contrôles car une démarche scientifique ne peut pas s'appuyer sur un seul cas.

D'un point de vue scientifique, il est très important de comprendre ce qui se passe au tout début de la maladie. Les modèles animaux sont indispensables car ils permettent notamment de travailler sur les phases initiales de la maladie alors qu'un patient qui donne son

cerveau est décédé et donc à une phase avancée de Cadasil.

Les études sur la souris et l'homme sont donc très complémentaires et il est important de croiser les résultats obtenus sur la souris et l'humain.

B - Point sur la dysfonction cérébrovasculaire dans Cadasil et sur ses mécanismes.

Dans Cadasil, il y a une anomalie de la contractilité des vaisseaux cérébraux, dès un stade précoce de la maladie.

Une post-doctorante et une Ingénieur de Recherche de l'équipe du Dr Joutel explorent la contractilité des vaisseaux de souris Cadasil et les anomalies qu'elles présentent au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi.

Pour ces travaux, une première approche consiste à disséquer des artères cérébrales du cerveau de souris, d'environ 150 microns de diamètre, de prélever de petits segments de quelques millimètres, d'observer comment ces petites fractions de vaisseaux réagissent à des paliers croissants de pression et comment elles se contractent en réponse à certains composés, etc. On a démontré et confirmé que ces vaisseaux se contractent moins bien à la pression et que leur capacité maximale de dilatation est réduite.

Grâce à cette post-doctorante, une deuxième approche, qui permet d'étudier la contractilité des vaisseaux cérébraux chez la souris vivante, a pu être utilisée. Ces expériences faites « in vivo » consistent à créer chez la souris profondément anesthésiée une petite fenêtre au-dessus du cerveau et à enregistrer avec une sonde de débitmétrie laser-doppler positionnée au niveau de cette « fenêtre » le débit sanguin cérébral et ses variations, en réponse à différents stimuli.

Cette approche permet aussi d'appliquer directement sur les vaisseaux cérébraux des composés et de tester leur effet sur le débit sanguin cérébral. Il a été démontré, grâce à cette approche, qu'il existait une anomalie du couplage entre l'activation neuronale et la dilatation des vaisseaux.

L'utilisation de ces deux approches, combinée à la création de nouvelles souris génétiquement modifiées, a permis des avancées significatives dans la compréhension des mécanismes du dysfonctionnement des vaisseaux cérébraux de souris Cadasil.

On sait depuis quelques années que la protéine Notch3 mutée de Cadasil se dépose, forme des agrégats, et

attire d'autres protéines, dont certaines ont déjà été identifiées (TIMP3, Vitronectine), à un stade très précoce de la maladie.

La question est : est-ce un marqueur de la maladie ou est-ce que cela joue un rôle dans la maladie, dans ses symptômes ?

Des souris transgéniques exprimant une quantité accrue de protéine TIMP3, mais sans mutation Cadasil, ont été générées. On a alors constaté que lorsque TIMP3 est surexprimé, ces souris présentent la même dysfonction vasculaire que les souris « Cadasil » (celles qui ont le gène Notch3 muté de la maladie Cadasil).

L'expérience inverse a été réalisée. Des souris Cadasil exprimant une quantité moindre de TIMP3 ont été produites. Il a été observé que la diminution de l'expression de TIMP3 dans les souris Cadasil les protégeait de la dysfonction cérébro-vasculaire.

Grâce à la technique permettant d'agir sur les souris in-vivo, on a aussi appliqué TIMP3 directement sur le cerveau des souris. Ceci a provoqué exactement les mêmes anomalies que chez les souris Cadasil.

Ces résultats prouvent le rôle délétère d'un excès anormal de la protéine TIMP3 sur les vaisseaux cérébraux.

De plus, TIMP3, c'est une famille de protéines. TIMP1, 2 et 4 ont des fonctions proches. Si on fait les mêmes expériences avec TIMP1 ou 2, il n'y a pas de conséquences.

TIMP3 a donc une fonction particulière qui est altérée à cause de Cadasil. Cette particularité de TIMP3 est connue : elle inhibe les fonctions de la protéine TACE (qui est une enzyme, encore appelée ADAM-17). Les chercheurs ont émis l'hypothèse qu'en présence d'un excès de TIMP3, l'action de TACE pourrait être anormalement diminuée.

Pour tester cette hypothèse, l'expérience suivante a été menée sur les souris Cadasil. De la protéine TACE a été appliquée directement sur le cerveau des souris Cadasil et il a été constaté que cela corrigeait les anomalies liées à TIMP3, suggérant qu'une diminution de l'activité de TACE était à l'origine de la dysfonction cérébro-vasculaire dans CADASIL.

Il semble donc bien que TIMP3 joue un rôle du fait qu'elle s'accumule à cause de la protéine Notch3 mutée et cette protéine serait une cible thérapeutique. Son accumulation provoquée par la protéine Notch3 mutée est la source de la dysfonction neuro vasculaire en inhibant de façon excessive la protéine TACE.

Des expériences similaires sont en cours afin de tester le rôle joué par les autres protéines qui s'accumulent dans les GOM à un stade très précoce de la maladie.

Parallèlement, il a été montré que la protéine Notch3 mutée augmentait anormalement l'expression des canaux potassiques au niveau des cellules musculaires lisses des artères cérébrales.

L'équipe américaine du Pr Mark Nelson, spécialisée dans ce type de recherche, étudie les mécanismes de cette dysfonction cérébro-vasculaire dans Cadasil avec d'autres approches, en utilisant les mêmes souris Cadasil que celles du Dr Joutel.

Cette équipe fait partie du réseau transatlantique de recherche sur la pathogénèse des maladies des petits vaisseaux du cerveau, constitué grâce à la Fondation Leducq et coordonné par les Drs Nelson et Joutel.

Le laboratoire du Dr Nelson a l'expertise pour étudier la contractilité des vaisseaux cérébraux de très petit diamètre (moins de 50 microns), pour enregistrer au niveau de ces vaisseaux le potentiel des membranes des cellules musculaires lisses, pour isoler ces cellules et analyser l'activité des canaux ioniques.

Ce laboratoire a confirmé qu'il existait bien une réduction de la contractilité à la pression et en particulier dans les très petits vaisseaux cérébraux des souris Cadasil. Il a de plus mis en évidence une anomalie des canaux potassiques au niveau des cellules musculaires lisses des souris mutées.

Des travaux antérieurs du Dr Nelson avaient montré que l'expression des canaux potassiques au niveau des cellules musculaires lisses des petits vaisseaux cérébraux pouvait être contrôlée par TACE.

Par conséquent, les travaux de ces deux laboratoires suggèrent le mécanisme suivant : quand la protéine Notch3 est mutée, il y a trop de TIMP3, qui inhibe beaucoup trop ADAM-17 (TACE), qui elle-même joue sur un certain nombre de récepteurs pour faire en sorte que cela modifie l'expression des canaux potassiques

Cela prouve l'intérêt de travailler avec d'autres équipes !

C - Point sur l'essai préclinique dans Cadasil

Le Dr Joutel sera probablement en mesure d'annoncer au début de l'année 2015 les résultats de l'essai actuellement en cours sur les souris Cadasil. Ceci pourrait conduire à déterminer des concepts de

traitements pour prévenir les symptômes et dysfonctions liés à Cadasil.

Il ne s'agit pas d'un test de médicament, mais d'essais de stratégie thérapeutique sur la souris.

Des annonces pourront être faites après le dépôt d'un brevet.

D - Point sur le projet iPS (cellules souches pluripotentes induites) : obtention d'un modèle cellulaire de Cadasil.

Lors de l'Assemblée Générale du 13 avril 2013, le Dr Joutel avait exposé un projet de recherche sur des cellules souches.

Le soutien de l'Inserm avait été obtenu en mai 2013 et toutes les autorisations nécessaires ont été reçues le 28 janvier 2014.

Ces travaux vont être faits en collaboration avec le Dr Sanjay Sinha, de Cambridge en Angleterre, expert dans l'obtention des cellules lisses vasculaires à partir de cellules iPS.

Pour obtenir ces cellules, une biopsie de peau a été réalisée sur cinq patients volontaires suivis par le Cervco afin d'isoler des fibroblastes puis de les cultiver. Ces cellules portent le génome de la personne, avec la mutation du gène Notch3 de Cadasil.

Dans un deuxième temps, il s'agira de les envoyer à Cambridge. Les fibroblastes seront transformés en « cellules à tout faire », appelées cellules souches

pluripotentes induites, puis différenciées en cellules vasculaires lisses des vaisseaux.

Les participants ont été recrutés à l'occasion de leurs rendez-vous pour des visites de suivi au Cervco, plutôt que de faire appel aux volontaires qui s'étaient manifestés lors de l'AG en 2013, dans un but d'efficacité et de réduction des frais de transport.

L'objectif est de cultiver les cellules musculaires lisses vasculaires issues de patients ayant la maladie Cadasil afin d'étudier les raisons pour lesquelles ces cellules sont le siège de dépôts anormaux et subissent un processus de dégénérescence.

Des tests vont pouvoir être faits par exemple en les incubant avec de la protéine TIMP3. Les résultats seront beaucoup plus rapides que sur des souris (qu'il faut croiser, faire vieillir, etc.).

Ces cellules pourront aussi être utilisées pour tester des composés qui pourraient empêcher ou ralentir l'accumulation de Notch3, Timp3 et des autres protéines.

Une équipe de six collaborateurs travaille actuellement avec le Dr Joutel. Elle regroupe de nombreuses compétences : post-doctorants, techniciens, ingénieurs de recherche, étudiants en médecine.

2 - La recherche clinique - Travaux dans le cadre du CERVCO (Pr Chabriat)

Le Cervco, dont le Professeur Chabriat est le coordonnateur, a pour objectifs de prendre en charge les patients, de mieux comprendre la maladie et son évolution, de collaborer avec le réseau international sur le plan clinique, d'identifier des cibles thérapeutiques, de trouver des financements et de pouvoir envisager un test de médicament dans les années prochaines, en partenariat avec le Dr Joutel.

A- Etude de suivi des patients et stratégie pour un essai préventif modifiant le cours de la maladie

Les données des patients sont collectées depuis plus de huit ans. Elles sont cruciales pour comprendre l'évolution de la maladie. L'exploitation de cette base de données concernant environ 250 patients en France est réalisée par l'Attaché de Recherche Clinique dont Cadasil France finance partiellement le salaire depuis trois ans.

L'analyse de ces données est complexe. Par exemple, une des difficultés rencontrées concerne les patients ne pouvant pas revenir pour leur suivi et dont les données ne peuvent plus être utilisées.

Avec l'équipe du Pr Dichgans à Munich en Allemagne, des résultats ont été collectés pour 364 patients atteints de Cadasil au cours d'une première visite. Pour 278 patients, les données ont été collectées 18 mois après et pour 222 d'entre eux après 36 mois. Ils permettent de mieux comprendre l'évolution de la maladie, que l'on doit connaître très précisément pour évaluer l'impact potentiel d'un test thérapeutique, en comparant des patients sous placebo et d'autres sous traitement.

Il faudra déterminer quels patients seront concernés par l'essai, sur quelle durée, quels tests utiliser pour mesurer leur évolution, etc.

Dans le cadre de l'analyse de suivi, l'imagerie en T1 collectée pour tous les patients permet de mesurer le volume du cerveau et de voir des petites lésions (petits trous dans le tissu cérébral, appelés lacunes, ce qui signifie qu'un petit vaisseau s'est bouché, provoquant un petit infarctus cérébral). Sur les IRM en T2, des lésions de la substance blanche et des traces de micro-saignements sont détectées. Les séquences FLAIR à l'imagerie montrent surtout les anomalies de la substance blanche.

Toutes ces observations peuvent être quantifiées très précisément.

Au bout d'un an et demi de suivi, l'analyse des résultats montre par ailleurs que des tests comme le MMSE (Mini Mental State Examination : mémoire, attention, capacités cognitives, logique mathématique) réalisés par les psychologues ne permettent pas de détecter une modification significative dans la majorité des cas. Par contre, d'autres tests plus ciblés sur la concentration et l'attention montrent une légère évolution qui pourrait être utilisée pour évaluer l'effet d'un traitement.

En ce qui concerne l'évolution de l'IRM, on voit des modifications mesurables au bout de 18 mois. Au bout de 36 mois, ces changements sont plus évidents.

Quels sont les éléments de l'examen médical qui peuvent être associés à l'évolution sur deux ans des symptômes ? Quels sont les facteurs expliquant que la maladie n'évolue pas de la même manière pour tous les patients ?

Les résultats suivants apparaissent aujourd'hui significatifs :

- le sexe influence le cours de la maladie, qui s'aggrave plus vite chez les hommes.
- l'âge aussi est déterminant. Au-delà de 56 ans, en moyenne, l'évolution apparaît plus rapide.

- le fait d'avoir subi un AVC ne modifie pas l'évolution de la maladie sur trois années.
- une personne ayant déjà un handicap installé, des troubles de la marche et de l'équilibre, semble avoir plus de risque de s'aggraver.
- à l'IRM, l'importance des lésions de la substance blanche ne permet pas de prédire l'évolution de la maladie sur trois années.
- par contre, le nombre de petits infarctus observés à l'IRM et l'évolution du volume du cerveau (atrophie cérébrale qui est la conséquence des petits infarctus et du vieillissement) sont des facteurs qui semblent liés à l'évolution sur trois années de suivi de la maladie.

Toutes ces connaissances doivent être prises en compte pour évaluer un médicament sur un délai qui pourrait être de deux à trois ans, en sélectionnant de bons critères. L'évaluation sur deux années d'un groupe d'au moins 200 patients semble aujourd'hui envisageable.

Des tests neuro psychologiques et la mesure des lésions observées à l'imagerie permettraient de quantifier en plus les effets du médicament de demain.

On a donc tous les éléments pour construire une stratégie thérapeutique.

Il reste à trouver les traitements à tester : molécules intervenant dans la cascade des protéines identifiées par la recherche génétique, médicaments neuro protecteurs, médicaments ayant un effet protecteur sur la pression artérielle, etc. ?

Un test thérapeutique international avait été fait il y a quelques années avec un traitement pris sur dix-huit semaines pour atténuer les troubles de la concentration, de la mémoire et de l'attention : le Donepezil. Ce test avait montré que ce médicament ne réduisait pas globalement les problèmes de mémoire, mais que certains patients pouvaient en bénéficier.

Désormais, l'objectif est d'éviter l'installation des lésions et de la maladie. Il faut trouver un laboratoire qui veuille investir dans une étude, comme Lundbeck, société danoise qui fait actuellement une recherche sur les souris transgéniques. Pour ce laboratoire, de taille moyenne, il s'agit d'investir sur des marchés de « niches », des maladies qui ne sont pas très fréquentes, qui peuvent avoir un potentiel pour d'autres pathologies.

Pourquoi ce traitement ne serait-il pas testé dans un premier temps sur les souris ? Le Dr Joutel précise

que les souris sont des modèles imparfaits de la maladie, elles reproduisent les stades initiaux et n'ont pas la même évolution que l'humain.

En résumé, un essai préventif modifiant le cours de la maladie serait d'une durée longue (au moins deux ans, afin de constater l'effet). L'évaluation clinique serait centrée sur la cognition (mémoire, attention, ...), la marche & l'équilibre, et le degré de handicap général (pas le nombre d'AVC). Les marqueurs à l'IRM pour mesurer l'efficacité seraient le nombre d'infarctus lacunaires et le degré d'atrophie. Le nombre de patients nécessaires serait à adapter en fonction du degré d'efficacité attendu, de la durée et du critère d'évaluation choisi (clinique ou IRM).

En parallèle, une réflexion est en cours sur des traitements pour protéger les patients ayant déjà des troubles, en plus de l'aspirine. L'aggravation des patients n'est pas liée aux AVC mais à l'installation de petites lacunes.

En ce qui concerne l'étude de suivi par holter tensionnel sur une journée complète, une étudiante ayant rejoint l'équipe du Pr Chabriat va débiter l'analyse des données collectées pour préparer une thèse à ce sujet. Les résultats pourront donc être communiqués ultérieurement.

B- Etude du couplage neurovasculaire

Cadasil est une maladie à l'interface entre les neurones et les petits vaisseaux du cerveau. Pour comprendre l'origine des lésions au cours de la maladie, il semble très important de comprendre l'impact de la maladie des petits vaisseaux sur le fonctionnement neuro vasculaire ; en particulier, de savoir si les vaisseaux peuvent s'adapter (en se dilatant au bon moment et de façon suffisante) aux besoins énergétiques du cerveau.

Une étude sera lancée à la rentrée de septembre 2014 à Paris, sous la coordination du Pr Chabriat, dans le cadre du réseau Leducq, avec le soutien de l'Inserm, pour mesurer le fonctionnement du couple « neurone-vaisseau » dans Cadasil, en utilisant :

- des examens d'imagerie fonctionnelle permettant de voir les variations de débit sanguin au niveau des petits vaisseaux,
- et l'électroencéphalogramme, permettant de mesurer l'activité électrique du cerveau au cours d'une stimulation visuelle par exemple (écran avec images).

Des modèles mathématiques seront utilisés pour comprendre les liens entre les signaux de l'IRM et les

signaux électriques. Une équipe spécialisée dans ces analyses mathématiques à l'hôpital La Pitié Salpêtrière collabore donc à ce projet.

Trente patients, au stade débutant ou peu évolué de la maladie, et trente sujets-témoins, du même âge, seront sollicités. Des images leur seront montrées et différentes stimulations seront réalisées sur ces patients alors qu'ils seront placés dans l'appareil d'IRM.

Les demandes d'autorisations sont en cours. Le dossier est actuellement soumis au comité national d'éthique.

L'équipe du Pr Chabriat recherche d'ores et déjà des volontaires pour participer à cette étude. Il s'agit de patients âgés entre 18 et 50 ans, n'ayant pas de handicap ou avec un très léger handicap et ne prenant pas de traitements pouvant avoir un impact sur le fonctionnement neuro vasculaire.

Il est possible que ce type d'approche permette de mesurer demain l'effet de traitements administrés.

C- Etude CADA7, par IRM à haute résolution 7 Teslas (Dr Jouvent)

Le Dr Eric Jouvent a présenté les résultats du protocole d'étude avec l'IRM 7 Teslas. Cette étude a été réalisée à Neurospin, situé à Saclay.

La mise en œuvre de ce projet a été longue en raison de différents problèmes techniques.

Cette étude se termine actuellement : trente patients et trente témoins avaient été examinés une première fois, 21 d'entre eux ont eu un deuxième examen.

L'IRM 7 Teslas est la technique d'imagerie actuellement la plus puissante pour voir le cerveau à haute résolution. Elle permet d'obtenir des coupes très fines du cerveau et pourrait permettre surtout de mieux comprendre les modifications observées au niveau du tissu cérébral.

A partir de la cohorte de patients suivis à Paris et à Munich, des analyses sophistiquées au plan mathématique ont permis aujourd'hui d'identifier différents types d'hyper signaux de la substance blanche. Les résultats convergent actuellement pour penser que différents types d'hyper signaux sont en réalité observés au niveau du cerveau. Certains, qui sont situés sous le cortex (plus superficiels) ne semblent pas avoir le même impact que les hyper signaux situés autour des ventricules (plus profonds).

L'analyse de données recueillies récemment avec l'IRM 7 Teslas devrait permettre de mieux séparer ces deux composantes au sein de la substance blanche. Des analyses complémentaires seront réalisées chez quelques patients volontaires ayant participé à l'étude IRM 7 Teslas pour déterminer s'il est effectivement possible de distinguer différents types de lésions de la substance blanche (œdème avec augmentation de l'eau dans les gaines de myéline de certaines zones, comparativement à la perte en myéline et des axones dans d'autres zones).

L'étude à 7 Teslas qui vient de s'achever va être prolongée pour cette raison. De nouveaux examens seront proposés à partir de novembre 2014, sur une période de six mois à un an, aux patients déjà inclus dans cette étude (21 patients Cadasil et 21 patients témoins).

Cette technologie permet aussi de voir les petites veines (de l'ordre de 100 microns). Elles ont été comptées chez les patients par rapport aux témoins. Les résultats montrent que la densité des veines au niveau du tissu cérébral est réduite de façon significative dans Cadasil comparativement à des sujets témoins.

En résumé :

- l'étude à 7 Teslas est prolongée. Plusieurs travaux sont en cours dont les résultats seront présentés l'année prochaine.
- différentes populations d'hyper signaux de la substance blanche ont été identifiées avec de nouvelles approches statistiques.
- l'utilisation de ces nouvelles techniques d'acquisition doit permettre de mieux comprendre les différences physiopathologiques entre ces types d'hyper signaux (œdème, manque d'oxygène...) et leur origine.

3 - Questions et réponses

Suite à la présentation du Dr Joutel : *« Quand on aura corrigé les problèmes liés à la protéine Notch3, est-ce qu'on aura complètement éradiqué la maladie et la substance blanche sera-t-elle préservée ? »*

Réponse : Le Dr Joutel remercie le participant ayant posé cette question, qui est fondamentale. Des résultats de son équipe indiquent que le lien entre la dysfonction cérébro-vasculaire et les lésions de la substance blanche au début de la maladie pourrait être plus complexe que ce que l'on pensait initialement. La compréhension de ce sujet progresse et il pourra faire l'objet d'un exposé durant l'assemblée générale en 2015.

« Pour les malades ayant participé il y a quelques années au suivi de recherche qu'en est-il actuellement ? »

Réponse : Le Pr Chabriat indique que beaucoup de précisions et une meilleure connaissance de la maladie ont été obtenues grâce au suivi de plus de 250 patients en France, et à ceux participant au même type d'étude en Allemagne. Il apparaît donc extrêmement important de continuer à suivre l'évolution de la maladie de tous les patients ayant participé à cet effort.

Mais certains patients ne pouvant plus se déplacer jusqu'au centre de référence, un suivi téléphonique sera organisé pour ceux qui n'ont pas été vus régulièrement au niveau du Cervo.

« Je ne peux plus me déplacer à Lariboisière à cause de ma condition physique. Ne serait-il pas possible de mettre au point un système qui permette aux patients de consulter en région dans un centre de neurologie agréé par le CERVCO ? (et qui transmette les résultats à Lariboisière pour les intégrer au dossier médical du patient et dans la base de données) »

Réponse (Dr Hervé) : Il y a quelques années, les protocoles d'études ont permis de financer les déplacements des patients et de centraliser leur prise en charge.

Parallèlement, un réseau de neurologues correspondants du centre de référence avait été constitué dans différents hôpitaux de province. Ils sont experts de Cadasil et des autres maladies rattachées au centre de référence. Ils se réunissent une fois par an à l'hôpital Lariboisière.

Mais ce partenariat est basé sur le volontariat ; ce réseau n'est pas labellisé. Si un neurologue change de ville ou de fonction, cette collaboration n'est pas maintenue. De plus, le Cervo émet des recommandations, mais rien ne garantit qu'elles soient suivies partout.

Or, les institutions en charge du domaine de la santé souhaitent mettre en place des filières pour les maladies rares. Le but est de regrouper les centres de référence pour améliorer leur visibilité et leurs moyens. Une telle constitution de filière pourrait permettre de mieux garantir la pérennité du réseau de neurologues

partenaires du Cervco. Cela pourrait améliorer la visibilité de l'accès aux soins et son homogénéité.

Mais ceci nécessiterait des moyens, par exemple un poste d'Attaché de Recherche Clinique pour animer cette filière, organiser des réunions et formations.

Un dossier a été transmis au Cospro (Comité de Suivi et de Prospective) pour proposer la constitution d'une filière de soins avec un autre centre de référence et obtenir son financement. La labellisation d'un réseau d'experts, plus étoffé que l'organisation actuelle, a été proposée dans le cadre de ce projet de filière. La réponse est attendue...

La liste des neurologues faisant partie du réseau actuel, non officiel, est disponible sur le site internet du Cervco.

« Y a-t-il un rapport entre CADASIL et l'apparition de migraine (sans aura) de longue durée ? Y-a-t-il possibilité de dégâts cérébraux ? »

Réponse (Pr Chabriat) : Il n'y a pas de relation entre les migraines sans aura et Cadasil. Ce type de céphalée est aussi fréquent chez les patients ayant Cadasil que dans la population générale.

La migraine avec aura (picotements, troubles visuels, etc., précédant ou accompagnant la céphalée) est quant à elle quatre à cinq fois plus fréquente chez les patients ayant Cadasil, comparativement à la population générale.

« Dans quel cas un patient de CADASIL doit-il prendre des précautions avant un vol de moyenne durée ? »

Réponse (Pr Chabriat) : Il n'y a pas de contre-indication significative pour prendre l'avion. Il faut bien s'hydrater et éviter de rester assis pendant de longues heures. Aucun patient suivi au Cervco n'a mentionné des problèmes particuliers à la suite d'un voyage en avion.

« Y-a-t-il un risque quelconque lors d'une anesthésie locale ou générale ? Une anesthésie dentaire peut-elle être délétère pour le cerveau et aussi provoquer à distance de six jours des paresthésies telles que dans l'après-midi une impression de chaleur subite dans la joue, puis à deux heures du matin une sensation de reprise de l'anesthésie qui a duré trois jours ? »

Réponse : Il faut toujours prévenir l'anesthésiste. Le risque est essentiellement lié à une baisse tensionnelle imprévue. Il n'y a pas d'autre risque connu en rapport avec une anesthésie.

« Où en sont la recherche et les avancées sur la recherche de médicaments ? »

Réponse (Pr Chabriat) : Les principales avancées font l'objet de présentations lors de l'AG annuelle de Cadasil France. Le réseau international créé grâce à la subvention de la fondation Leducq accélère les connaissances et perspectives. La conférence internationale organisée par le Pr Bousser en septembre 2013 à la fondation Singer-Polignac, à Paris, a permis de mesurer le chemin parcouru. Il a mis en évidence une nouvelle dynamique, dans plusieurs pays.

« Combien de personnes ont demandé un diagnostic depuis que l'on sait faire des tests génétiques ? Combien ont été diagnostiqués positifs ? Quel est le nombre annuel de demandes ? Est-ce que ce nombre de diagnostic demandés est en augmentation ? Le nombre de résultats positifs est-il assez constant ? Qu'est-ce qui manque pour calculer la prévalence de la maladie ? »

Réponse (collaboratrice du Pr Tournier-Lasserre) : Environ neuf cents personnes ont été diagnostiquées par l'équipe de génétique à l'Inserm. Plus de trois cents demandes sont reçues chaque année en moyenne, dont certaines viennent de l'étranger, parmi lesquelles environ 20 % sont positives.

« Comment améliorer la connaissance de Cadasil dans les milieux médicaux ? »

Réponse (Pr Chabriat et Dr Hervé) : Si une personne présente des symptômes de Cadasil, les neurologues connaissent de plus en plus cette maladie et en demandent le diagnostic.

Il existe des milliers de maladies rares et il n'est donc pas possible que les généralistes et l'ensemble des professionnels de santé les connaissent toutes.

S'ils ne sont pas informés sur Cadasil, les patients et leur entourage peuvent leur conseiller de contacter le Cervco, d'utiliser le site internet correspondant (www.cervco.fr) et de se référer aux sites internet de référence (Orphanet, HAS -Haute Autorité de Santé-, Cadasil France) et au Guide des Aidants de l'association. Il est recommandé de porter la carte malade diffusée par Cadasil France.

Sur le site Orphanet, l'onglet Orphanet Urgences contient des recommandations pratiques pour la prise en charge des malades atteints d'une maladie rare, dont Cadasil, et nécessitant des soins médicaux en urgence. Ces informations ont été élaborées en partenariat avec le Cervco et l'association Cadasil France.