

Exposés de l'équipe médicale

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 vingt-neuf avril 2017 : 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 Dr Anne JOUTEL (directrice de Recherche à l'INSERM, en charge des recherches biologiques et génétiques sur CADASIL), M. le Dr Dominique HERVE (praticien hospitalier, neurologue, en charge du CERVCO), Mmes 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.), Mme Jocelyne RUFFIE (assistante du Pr CHABRIAT), Mme Stéphanie MOREL (assistante sociale au CERVCO), Mmes Madeleine Akrich, Florence Paterson et Vololona Rabeharisoa, sociologues à l'Ecole des Mines.

1 - Obligation légale d'information des familles de patients (Dr Hervé et Mme Kurtz)

Mme Annie KURTZ, en tant que psychologue retraitée du service neurologie de l'hôpital Lariboisière et membre du conseil d'administration de CADASIL France, rappelle ce que dit la loi (Code de santé publique article R 1131-20-1 du 20/06/2013) en ce qui concerne l'obligation d'informer la famille en cas de test génétique. Son intervention a été préparée avec Sonia Reyes, psychologue au CERVCO. Suite à une réunion organisée par le CERVCO en novembre 2016, avec la participation d'un professeur de Droit, il a été mis en évidence que les médecins sont tenus d'appliquer cette loi dans le cas de CADASIL.

En 2013 et 2014, des règles de bonnes pratiques au sujet de l'information de la parentèle avaient été publiés en ce qui concerne les tests génétiques à des fins médicales. Ces règles concernent la réalisation d'un test génétique susceptible d'identifier une anomalie pouvant être responsable d'une affection grave et pouvant bénéficier de mesures de prévention (y compris de conseil génétique) ou de soins. Dans cette situation, le médecin prescripteur doit informer la personne que si le diagnostic est confirmé, il existe une obligation légale d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés. Le médecin doit aussi expliquer les modalités pour transmettre cette information.

Dans le cas de CADASIL, il n'y a pas, actuellement, de traitement.

En ce qui concerne la prévention, on sait qu'une bonne hygiène de vie est recommandée et que le tabagisme est un facteur aggravant pour les personnes porteuses du

gène muté de CADASIL (il multiplie par deux ou trois le risque d'AVC).

De plus, il y a la possibilité d'un conseil génétique avec en particulier la possibilité d'un diagnostic prénatal ou préimplantatoire pour les membres d'un couple dont l'un est porteur, ou susceptible de l'être, du gène muté de CADASIL.

Le médecin doit donc expliquer, préalablement à la prescription du test génétique de CADASIL, les modalités d'information de la parentèle.

Si le diagnostic est confirmé à l'issue du test, la personne est tenue d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés dont elle (ou son représentant légal) peut raisonnablement avoir, ou obtenir, les coordonnées. Le médecin prescripteur est chargé d'identifier les membres de la famille à risque devant être informés. Il s'agit le plus souvent des apparentés majeurs du premier degré (parents, enfants majeurs, frères et sœurs).

L'annonce à des proches d'un risque faisant peser une incertitude sur leur avenir et sur l'évolution de sa propre santé est une démarche difficile...

La loi laisse donc la possibilité de demander au médecin de réaliser cette information, à la place de la personne, sur sa demande.

Comment informer la famille ?

- Soit la personne diagnostiquée le fait elle-même.
- Soit elle demande au médecin de le faire, en envoyant une lettre-type élaborée par le Ministère de la Santé, avec accusé de réception. Ce courrier ne mentionne pas le type de la maladie et recommande de prendre un rendez-vous de conseil génétique.
- Soit elle refuse de le faire. Dans ce cas, la personne s'expose à des sanctions prévues par la loi, en cas de litige avec un membre de sa famille (voir ci-dessous).

Le médecin doit garder une trace écrite de la décision de la personne dans un document signé qui sera conservé dans son dossier.

Pourquoi communiquer ?

- si les apparentés ne sont pas informés, ils pourraient considérer ultérieurement qu'il y a eu « une perte de chance » en termes de prise en charge médicale car ils n'ont pas pu demander de conseil génétique (principalement pour avoir accès à un DPN, diagnostic prénatal, ou un DPI, diagnostic préimplantatoire).
- il y a donc, possiblement, un engagement de la responsabilité civile de la personne concernée si elle n'informe pas, ce qui pourrait entraîner une demande d'indemnisation des préjudices.

Le Dr Hervé précise l'esprit de cette loi : elle a été conçue initialement pour des maladies génétiques graves, à début précoce ou pour lesquelles des mesures de prévention et/ou de soins sont efficaces. On comprend facilement l'intérêt dans ces situations d'informer les membres de la famille concernés.

L'équipe du CERVCO s'est demandé si cette loi s'applique à CADASIL, maladie pour laquelle il n'y a pas encore de traitement et qui ne se manifeste pas tôt dans la vie.

La loi précise qu'elle s'applique aux maladies génétiques potentiellement graves, lorsqu'il existe des mesures de prévention ou de soins, ou lorsque cette information peut permettre des choix en termes de conseil génétique.

Au sens de la loi et de ses décrets d'application :

- une affection grave entraîne un risque de décès prématuré et/ou un risque de handicap sévère avec un risque de perte d'autonomie.

CADASIL est concerné par le risque de handicap et de diminution d'autonomie.

- les mesures de prévention ou de soins correspondent à des actes permettant d'éviter la maladie, d'en retarder l'apparition ou d'en diminuer la gravité.

Ceci ne concerne pas encore CADASIL.

Dans le cas de CADASIL, l'information permet-elle des choix en matière de conseil génétique ?

Le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire sont en fait peu demandés dans les familles concernées par CADASIL (en France, à notre connaissance, moins de cinq couples sont allés au bout de la démarche, ce qui est notamment lié au fait qu'il s'agit d'une maladie qui apparaît à l'âge adulte, avec une expression variable).

Quant à la prévention, seul le tabagisme est un facteur aggravant clairement identifié.

Un contact a été pris avec l'agence de biomédecine par le CERVCO pour obtenir un avis. Après discussion, la réponse reçue a été la suivante : dès lors qu'il existe une possibilité de conseil génétique, aussi exceptionnelle soit-elle, d'un point de vue juridique le dispositif d'information de la parentèle doit être mis en œuvre.

L'équipe médicale a alors mené une réflexion avec des membres de l'association CADASIL France et l'aide d'un juriste afin que l'application de la loi ne soit pas délétère.

Comment appliquer la loi sans être délétère ?

- Avant la réalisation du test génétique une explication est donnée à la personne lors de la première consultation au CERVCO pour la sensibiliser au fait qu'en cas d'anomalie génétique il faudra informer sa parentèle. Le fait d'aborder cette obligation en amont du diagnostic permet au patient d'y réfléchir et de se préparer à cette éventualité. Il est noté dans un document que la personne a été informée de cette obligation.

- Si ce test confirme le diagnostic, de nombreux sujets sont abordés lors de l'annonce du résultat (le patient, la maladie, l'expression de la pathologie, la transmission à la descendance). Désormais, le choix du patient concernant les modalités d'information de la parentèle sera aussi abordé et noté dans son dossier. Un échange aura lieu sur la façon dont il choisit de communiquer cette information et pour lui permettre d'identifier quels sont les apparentés concernés.

Trois possibilités se présentent :

- La personne choisit de se charger elle-même de la transmission de l'information à sa parentèle et décide du moment où elle souhaite le faire. Communiquer soi-même permet d'attendre un moment qui semble favorable pour donner cette information, même s'il faut le faire dans un délai raisonnable.
- La personne ne souhaite pas informer elle-même sa parentèle. Elle peut demander au médecin prescripteur du test de s'en charger par courrier dans les semaines qui suivent la consultation.
- La personne peut refuser que l'information soit transmise à la parentèle. Cette position n'est pas irrévocable : en cas de changement d'avis, elle peut informer elle-même sa parentèle ou demander au médecin de le faire.

Si, par la suite, un membre de la famille se retournait contre le patient pour n'avoir pas été prévenu, le juge pourrait considérer qu'il y a eu « perte de chance » pour cette personne, du fait de n'avoir pas été informée. Ce qui serait sanctionné ne serait pas le fait de ne pas avoir informé mais le fait que le juge reconnaisse que cette absence d'information serait responsable d'un préjudice (« préjudice de chance ») pour le plaignant.

L'application de la loi entraîne une nouvelle pratique :

- Dans le cas où le patient souhaite informer lui-même sa parentèle : au moment de l'annonce des résultats, on lui remet un document préparé par le CERVCO dans lequel on mentionne son choix de transmettre l'information. De nombreuses informations concernant la maladie y sont

mentionnées. Il y est aussi noté le nom des apparentés à risque que le patient a décidé de contacter lui-même. On donne aussi au patient le modèle de courrier destiné aux apparentés. Celui-ci est impersonnel, mais il sera remis à sa famille par le patient qui peut le compléter avec ses explications personnelles.

- Dans le cas où le patient souhaite que ce soit le médecin qui se charge de l'information : il y aura la même discussion avec le patient pour lui permettre d'identifier les apparentés à risque. Le patient s'engage alors à communiquer les coordonnées de ses apparentés dans un délai raisonnable. Quand le médecin obtient ces coordonnées, il envoie alors le même courrier impersonnel aux apparentés, où n'apparaît ni le nom de la maladie, ni l'identité de la personne qui a été diagnostiquée. Il y est indiqué : « j'ai été amené à voir quelqu'un de votre famille qui a une maladie génétique et il est possible que vous soyez aussi concerné par cette maladie génétique. ». Il y a aussi une information sur le fait qu'il est possible d'aider cette personne à faire des choix en matière de diagnostic prénatal ou préimplantatoire. Des adresses et coordonnées de centres de consultations y sont également données.

C'est le médecin qui a prescrit le test diagnostic qui remet les résultats et qui adresse ce courrier à la parentèle.

Transmettre cette information n'est pas simple et implique beaucoup les sentiments qui lient la famille. Certaines personnes veulent protéger leurs enfants et leur éviter la nouvelle du risque de maladie génétique. Mais dans d'autres familles, des jeunes regrettent de ne pas avoir été informés par leurs parents.

La loi permet de « simplifier » cette situation et de limiter la culpabilité de transmettre une telle nouvelle : c'est le médecin qui demande la transmission de l'information, ou la communique lui-même, et il le demande au nom de la loi.

Au sein du CERVCO, les documents rédigés pour faciliter l'information de la parentèle sont en cours de validation. L'application de cette loi française qui n'a pas d'effet rétroactif devrait être généralisée à l'automne.

La possibilité d'en discuter avant la réalisation du test génétique et le fait que le patient reste libre de dire « non » font penser que les choses pourront se passer naturellement, en tout cas pour les patients symptomatiques.

La question des patients asymptomatiques va être réfléchi. Ces personnes se sachant à risque d'être porteuses du gène muté de CADASIL sont accompagnées dans leur démarche de demande de test génétique lors de consultations multidisciplinaires au sein du CERVCO. Il

était déjà évoqué avec elles la question « à qui allez-vous en parler, si le test est positif » ? Désormais, elles devront être sensibilisées à cette obligation légale.

Les recommandations de bonne pratique du 19/12/2014 précisent que l'information de la parentèle concerne le plus souvent les apparentés du 1^{er} degré : parents, enfants majeurs, frères et sœurs. Dans certains cas, les apparentés du 2^{ème} degré (petits enfants, neveux-nièces, ...), voire d'un degré supérieur peuvent être concernés.

2- Connaissances de base sur la maladie de CADASIL (Pr Chabriat)

Le Professeur Chabriat rappelle les principales caractéristiques de la maladie.

CADASIL est une maladie génétique des petits vaisseaux. Ce nom est un acronyme qui résume les caractéristiques de la maladie.

C'est une maladie génétique des petites artères, dont la paroi est anormale, un peu épaissie, et qui donne sur l'IRM des petits infarctus (petits trous) et des taches blanches.

Cette maladie est liée à la mutation d'un récepteur à la surface des cellules contractiles (musculaires). Cette anomalie est causée par le gène responsable de la maladie (Notch3, sur le chromosome 19). Le récepteur présente une conformation un peu différente de la conformation normale, ce qui entraîne son accumulation dans la paroi du vaisseau. C'est cette accumulation qui aura des conséquences.

Sur le plan clinique :

- il y a des anomalies à l'IRM chez **tous** les patients qui sont porteurs du gène de cette maladie. Ces anomalies (taches blanches) apparaissent entre 20 et 30 ans. Mais ce ne sont pas ces taches qui font la gravité de la maladie.

- certains patients présentent des crises de migraine avec aura (troubles visuels, picotements du bras, maux de tête) qui régressent. Chez les patients porteurs de CADASIL, ces symptômes sont dix fois plus fréquents que dans la population générale.

- la gravité de la maladie est liée à l'apparition ultérieure d'accidents ischémiques cérébraux (petits infarctus).

Avec l'accumulation des petits infarctus, différents symptômes peuvent apparaître : des troubles de l'humeur (dépression), un ralentissement moteur ou cognitif (même si les capacités sont préservées, le sujet est ralenti), et, à un stade plus grave, des troubles de l'équilibre et de la marche, voire des difficultés pour se mouvoir qui entraînent l'alitement des patients (forme la plus sévère de la maladie).

Il y a une grande variabilité dans les symptômes, leur évolution, et l'âge d'apparition entre les patients, certains ayant déjà des troubles de la marche dès 50 ans, d'autres ayant leur première crise de migraine avec aura à 70 ans.

On sait donc aujourd'hui que cette maladie est vasculaire puisqu'il s'agit d'un récepteur sur les cellules contractiles des petits vaisseaux et qu'elle se caractérise par des symptômes variant d'une personne à l'autre.

De plus, un test génétique permettant le diagnostic de cette maladie est disponible.

A l'IRM, des petits infarctus sont observés ainsi que des taches blanches et, dans un tiers des cas, des micro saignements.

La maladie est due à l'accumulation de la protéine Notch3 dans la paroi des vaisseaux, ce qui perturbe leur fonctionnement et entraîne l'apparition d'autres anomalies dans leur paroi.

C'est le Dr Anne Joutel qui a décrypté des mécanismes importants à l'origine de la perturbation du fonctionnement des vaisseaux, qui ne réagissent pas comme ils devraient le faire (par exemple, lorsqu'on fait varier la pression artérielle, ou lors d'une activité du cerveau, etc.).

Ces connaissances ont permis de construire et de défendre le RHU.

3- Programme de Recherche Hospitalo Universitaire (Pr Chabriat et Dr Joutel)

Le Professeur Chabriat rappelle l'importance d'avoir des financements suffisants pour faire avancer la recherche et aboutir un jour à un traitement.

Il y a un an, il a répondu avec le Dr Joutel à un appel d'offres du Commissariat Général à l'Investissement, via les ministères de la recherche et de la santé. Il s'agit de budgets pour soutenir l'innovation et développer de nouvelles technologies en France. Dans le cadre de la santé, une partie de ces budgets est réservée à des projets autour des patients dans les hôpitaux et dans des centres où sont agrégées différentes forces. Ces projets sont des RHU : Recherches Hospitalo-Universitaires. Ils réunissent des partenaires comme les hôpitaux, des instituts de recherche (le CNRS, l'INSERM), mais aussi des partenaires industriels puisqu'il s'agit de développer l'innovation et l'industrie françaises.

En 2016, le professeur Chabriat et le Dr Anne Joutel ont donc préparé un dossier pour proposer un projet de grande envergure dans le cadre de ce concours national pour des programmes de cinq à dix millions d'euros.

L'important était d'utiliser les connaissances acquises autour de CADASIL et des maladies des petits vaisseaux pour rentrer dans ce type de projet afin d'obtenir des financements pour développer la recherche.

La prospection d'entreprises et instituts partenaires fut une tâche importante.

A cette assemblée générale, des sociologues de l'Ecole des Mines qui participent à ce programme de recherche sont présentes : Madeleine Akrich, Florence Paterson et Vololona Rabeharisoa.

D'autres équipes venant de différents organismes vont aussi participer à ce RHU.

Le Pr Chabriat et le Dr Joutel ont élaboré ce projet en commun. Ils ont cherché à agréger des forces afin de réunir des recherches réalisées chez les patients et des recherches réalisées au niveau préclinique (c'est-à-dire sur l'animal), afin de trouver des cibles thérapeutiques et de se préparer aux essais thérapeutiques futurs.

Le projet devait être présenté en cinq minutes devant un jury international de 28 personnes, puis le Pr Chabriat et le Dr Joutel devaient répondre à leurs questions durant une heure.

Ce jury a sélectionné leur projet en juin 2016 pour obtenir un financement.

Le titre du RHU est TRT-cSVD correspondant à « De l'identification de nouvelles cibles aux traitements de nouvelle génération pour les maladies des petits vaisseaux cérébraux ». L'objectif général est l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour développer les traitements de demain.

CADASIL n'est pas la seule maladie des petits vaisseaux cérébraux. Il y a notamment les maladies favorisées par l'hypertension, le diabète, le cholestérol, etc.

30% des infarctus et 45% des troubles de mémoire dans la population générale sont liés à des maladies des petits vaisseaux.

Il n'existe pas de traitement spécifique de la maladie des petits vaisseaux, car ce sont des maladies hétérogènes, d'expression clinique très variable, de mécanismes mal connus, et on n'a pas de vrai traitement qui agirait sur le vaisseau pour le « réparer ».

Or, CADASIL est la maladie génétique des petits vaisseaux sur laquelle on a le plus avancé au cours des dernières années. Le gène est connu, on a un modèle animal, les mécanismes ont été décryptés par le Dr Joutel et on a des cibles pour développer des futurs nouveaux traitements.

Le Pr Chabriat et le Dr Joutel ont réussi à montrer devant le jury que :

- CADASIL est la plus fréquente des maladies héréditaires des petits vaisseaux.

- Qu'il s'agit d'une maladie qui peut être grave et que l'on n'a pas, aujourd'hui, de traitement susceptible d'arrêter son évolution.

- Que tous les signes cliniques et en imagerie dans le cas de CADASIL sont observés dans les autres maladies des petits vaisseaux.
- L'équipe du CERVCO suit une grande cohorte de patients (200 à 300), ce qui est important pour réunir des participants à un futur test thérapeutique.
- L'équipe du Dr Joutel a des modèles de souris CADASIL.
- Et elle a une piste pour un futur traitement avec les anticorps anti Notch3 (présenté lors de l'AG en avril 2016).

Le Pr Chabriat et le Dr Joutel ont élaboré un programme avec quatre objectifs :

- objectif 1 : trouver de nouvelles cibles pour identifier de nouveaux traitements pour les maladies des petits vaisseaux.
- objectif 2 : trouver des outils pour développer les médicaments, montrer leur efficacité.
- objectif 3 : développer de nouvelles approches, des méthodes différentes pour améliorer le handicap (moteur et intellectuel) des personnes qui ont des symptômes.
- objectif 4 : répondre aux questions éthiques posées dans ce cadre. D'où la présence de sociologues qui peuvent aider à mieux travailler ensemble avec une approche nouvelle (relations patients-chercheurs, avec les familles, rôle de l'association, etc.)

Ce projet se déroule sur cinq années à partir de 2017. Une partie de ce projet se fait sur la souris et une autre chez l'homme. Il s'agit d'un projet pluridisciplinaire.

Le Dr Joutel présente la partie de ce programme qui part des gènes pour arriver à la souris : il s'agit d'un projet très intégré, avec toutes les composantes, qui va de l'identification de nouvelles molécules jusqu'aux tests de ces molécules sur des modèles de souris pour préparer des essais cliniques dans cinq ans, avec toutes les questions que cela pose.

- **Objectif 1. Identifier de nouveaux gènes.**

Il existe d'autres formes héréditaires de maladies des petits vaisseaux cérébraux dont on commence à connaître certains gènes. L'identification de ces autres gènes est importante car cela donne des pistes pour des candidats qui pourront être ciblés pour des traitements. On s'aperçoit que les maladies des petits vaisseaux, même si elles ont des présentations cliniques différentes, ont des points communs. Ainsi, il sera peut-être possible de développer des approches thérapeutiques pour différentes maladies des petits vaisseaux.

Ce qui sera bénéfique pour CADASIL pourrait donc l'être aussi pour d'autres maladies des petits vaisseaux cérébraux, ce qui permet de fédérer encore beaucoup plus de chercheurs dans le monde.

Au départ, il n'y avait qu'un petit groupe de deux à trois chercheurs dans un petit laboratoire isolé qui travaillaient sur CADASIL alors qu'actuellement c'est une recherche

internationale, regroupant de nombreux chercheurs, avec des expertises complémentaires, partout dans le monde, en particulier en Europe et aux Etats Unis. En quelques années, il y a eu une très grande évolution sur la connaissance des maladies des petits vaisseaux cérébraux par des chercheurs ayant une stature internationale. L'équipe du début n'est donc plus seule à travailler sur ce sujet : elle collabore avec de nombreux chercheurs à l'international.

Objectif 2. Quelques cibles ont déjà été identifiées. On sait que l'accumulation de la protéine Notch3 joue un rôle majeur dans la maladie, ce qui est une première cible. Et des résultats préliminaires ont été obtenus sur l'utilisation d'un anticorps qui cible cette protéine Notch3 chez la souris.

Ce projet va permettre de faire les choses en mieux, en plus grand, et surtout de minimiser le risque d'échec lors du passage aux essais cliniques. Il va être possible de tester sur plusieurs modèles de souris et de la même façon qu'on le ferait sur les patients, en double aveugle (en randomisé).

Avec cet anticorps, on a des éléments d'efficacité pour prévenir les symptômes. Mais on ne sait pas s'il est possible d'empêcher la progression des symptômes quand ils sont déjà installés.

Cet anticorps a été testé sur un modèle de souris qui a une mutation donnée. On ne sait pas quelle sera son efficacité avec d'autres mutations, si elle sera moindre ou meilleure.

Il faut également comprendre le mécanisme d'action de cet anticorps pour suivre son activité et pour pouvoir trouver la bonne dose.

Sur la souris, on peut tester plusieurs molécules. Pour passer à l'essai clinique, il faudra sélectionner celle qui a le plus de chances de marcher et maximiser la probabilité que l'essai réussisse. Les chercheurs n'ont donc pas droit à l'erreur, d'où l'importance d'un travail en préclinique.

Grâce à ce projet, la recherche va pouvoir changer d'échelle.

L'objectif final est d'avoir une plateforme qui permette, chaque fois que l'on a idée qu'une molécule pourrait fonctionner, de faire un screening sur les souris et de savoir en quelques semaines si cette molécule fonctionne ou non, et pas uniquement sur le modèle CADASIL mais aussi sur d'autres modèles de souris.

Ce projet permet de voir les choses en plus grand, de façon plus ambitieuse.

Avec ce financement il y a la possibilité d'aborder les mécanismes complexes de cette maladie.

Il s'agit d'une recherche très sophistiquée, car il y a un processus qui évolue sur de nombreuses années pour aboutir à la dysfonction du vaisseau à l'âge de quarante ou cinquante ans (la mutation génétique est présente depuis la naissance).

L'objectif pour la partie préclinique (sur l'animal) est de pouvoir démarrer un essai clinique (chez l'homme) avec une molécule donnée, dans cinq ans.

Le Pr Chabriat explique la suite du projet : le passage à l'essai clinique et comment tester les traitements chez l'homme avec de nouveaux outils pour évaluer leur efficacité.

Ces nouveaux outils vont être développés avec l'imagerie cérébrale (en ayant des mesures plus fines des toutes petites modifications du tissu cérébral et aussi en mesurant la réactivité des vaisseaux cérébraux), avec des techniques de diffusion et de mesure de l'activité en réaction à une activation du cerveau.

Les résultats de ces images vont permettre de détecter des anomalies chez des personnes qui vont bien : on pourra ainsi tester un traitement et constater que cette anomalie de réactivité disparaît.

Actuellement, les résultats obtenus après une analyse des images IRM nécessitent une chaîne de traitement qui est longue et coûteuse (un an). Il faut donc automatiser ce traitement de l'information et fiabiliser les résultats.

Dans le cadre du RHU, il y a également une association avec la société française innovante « Imagine Eyes » qui a développé une technologie informatique ayant d'abord été appliquée aux télescopes (« l'optique adaptative »). Cette technologie a été appliquée par des ingénieurs français aux instruments d'optique de l'œil pour permettre de corriger tous les défauts d'images dus à la traversée des milieux de l'œil (cristallin, ...). On peut ainsi voir les micro vaisseaux de la rétine de quelques microns avec simplement une photo de la rétine. Ces images pourraient permettre d'obtenir de nouveaux marqueurs de la maladie.

Objectif 3. En ce qui concerne la rééducation, de nouvelles approches, de nouveaux outils et une uniformisation des évaluations sont nécessaires, pour compléter les moyens actuels (tests de mémoire, séances d'orthophonie), pas toujours harmonisés. Internet a permis le développement d'outils, les « video games ». Une société française, *Genious*, a développé des jeux dont le but est de rééduquer des patients en

les stimulant. En particulier, des patients atteints de la maladie de Parkinson ont été améliorés par ces jeux que l'on appelle des jeux thérapeutiques. C'est une forme de rééducation qui permet d'améliorer des fonctions cognitives des personnes en entraînant leurs circuits cérébraux. Une approche innovante de prise en charge des patients sera développée et évaluée.

Objectif 4. Comment travailler dans ce contexte en respectant un positionnement éthique, respectant les patients, la confidentialité, etc. ? C'est dans ce cadre que l'équipe de sociologues de l'Ecole des Mines va aider à mieux comprendre les attentes des patients, familles, chercheurs, l'association, etc.

Une autre entreprise, *Medpace*, va développer un espace internet dans le cadre du RHU. L'objectif sera de pouvoir quantifier les images IRM, les traiter et analyser.

A l'intérieur de ce projet clinique, l'hypothèse de la baisse de la tension artérielle pour ralentir l'évolution de la maladie, même si la pression artérielle est normale, va également être étudiée sur un groupe de patients.

Des statisticiens vont analyser des données collectées depuis 2003.

Qu'est-ce qui a permis que le RHU soit remporté par le Pr Chabriat et le Dr Anne Joutel ?

- L'existence du centre de référence maladies rares (CERVCO) où les patients CADASIL peuvent être reçus, examinés, suivis, évalués, avec une équipe médicale spécialisée est un point fort.
- Le réseau constitué pour ce programme de recherche intègre 26 partenaires de qualité (Université d'Amiens, INSERM à Caen, de nombreux laboratoires INSERM, équipes de rééducation de Garches, Lariboisière et la Pitié Salpêtrière, etc.),
- dont des entreprises françaises innovantes.
- L'association CADASIL France avec laquelle les chercheurs ont développé une collaboration depuis de nombreuses années est un autre atout.

Ce sont des financements très importants qui permettent de se projeter dans des essais thérapeutiques chez l'homme à un horizon de cinq ans. Le fait que le Dr Joutel ait déjà identifié la piste des anticorps anti Notch3 est une perspective encourageante pour aboutir à un projet de test de traitement.

De plus, il va être nécessaire de créer de nouvelles échelles cliniques afin de tester les traitements. Pour cela, les chercheurs auront besoin de la participation de patients et des familles.

Actuellement, le centre de référence a un fichier de 327 patients et a des données de suivi de 243 d'entre eux.

Le Pr Chabriat détaille le nombre de patients nécessaires pour développer et mettre au point les nouvelles études (par exemple pour les images de la rétine : 150 patients suivis au CERVCO)

Il faudra aussi des sujets témoins pour avoir des mesures de référence.

Pour élaborer les jeux, on fera appel à des patients ayant subi des petits AVC pour des raisons autres que CADASIL, afin d'avoir assez de participants.

Malgré le budget qui sera débloqué (huit millions d'euros) progressivement pour le RHU, les dons pour la recherche gardent toute leur importance !

Des frais ne sont pas inclus dans le RHU, comme par exemple ceux pour disposer de souris.

Pour obtenir le RHU, il a fallu démontrer que pour huit millions d'euros obtenus, il y en aurait seize de dépensés. Pour chaque euro attribué à une entreprise, elle devra elle-même investir un euro.

L'hôpital supportera le coût du temps que le personnel du CERVCO consacrera au RHU, par exemple

Le Dr Joutel conclue sur le constat que ce projet permet aux chercheurs de devenir beaucoup plus ambitieux, d'avoir plusieurs approches, même si le RHU n'est pas une fin en soi.

4- Intervention de sociologues de l'Ecole des Mines

Vololona Rabeharisoa se présente ainsi que ses collègues, toutes trois sociologues à l'Ecole des Mines de Paris, qui est une école d'ingénieurs, avec un centre de recherche en sciences sociales existant depuis une cinquantaine d'années. Il s'agit du « centre de sociologie de l'innovation » qui fait partie d'une unité mixte de recherche du CNRS, l'Institut Interdisciplinaire de l'Innovation. Cet institut associe des économistes, des sociologues et des gestionnaires de l'école des Mines, de l'école Polytechnique et de l'école supérieure des télécommunications.

La spécialité de ce centre est l'étude des relations entre le développement scientifique et technique et les transformations du monde social : les nouvelles questions politiques, sociales, éthiques que posent les nouvelles technologies, les innovations, et en particulier dans le domaine de la médecine.

Il y a aussi des transformations des pratiques médicales du fait de l'hybridation entre les résultats des travaux menés depuis plus de vingt ans sur la génétique avec des spécialités médicales plus classiques. Ces modifications posent des enjeux sociaux et éthiques.

Les sociologues expliquent ensuite que leur spécialité est, en particulier, l'étude du rôle des associations de malades dans ces innovations et dans les questions qui peuvent impacter la vie des patients, celle des familles, la façon de vivre la maladie et de comprendre ce qu'est la maladie.

Le projet de Recherche Hospitalo Universitaire présenté par le Pr Chabriat ce jour est un projet qui rentre dans un nouveau paradigme médical. Il est centré sur la prévention, sur une approche personnalisée (comme on l'a vu avec le sujet de l'information de la parentèle, il y a de plus en plus de problèmes qui doivent être traités au cas par cas, et un aspect très personnalisé de la médecine) et, sur un troisième aspect, de ce nouveau concept médical que l'on appelle participatif (les malades, leurs familles et les associations qui les représentent sont partie prenante des programmes de recherche).

Depuis 2002, la loi de démocratie sanitaire exige que dans les différentes institutions scientifiques françaises de recherche et de soins, les patients et leurs représentants soient représentés et participent aux travaux avec les chercheurs et les cliniciens. Le Pr Chabriat et le Dr Joutel ont eu la volonté depuis le début d'associer CADASIL France aux réflexions qui vont être menées dans le cadre de ce projet. C'est pour cette raison qu'ils ont fait appel à cette équipe de sociologues pour jouer un rôle d'interface entre ce vaste projet avec de nombreux partenaires et les patients, familles et l'association qui les représente.

Madeleine Akrich explique ensuite comment les sociologues vont procéder. Se situant à cette interface, les sociologues sont « une courroie d'ajustement ». Il est possible qu'au cours de ce projet vont se produire des choses « non attendues » : le rôle des sociologues sera de voir quelles peuvent être les incidences du projet en lui-même mais aussi de ces imprévus et de rapporter le point de vue des patients auprès des chercheurs. Il y a autour de ce projet deux questions principales qui sont intriquées :

- le projet est très centré sur la détection précoce de la maladie, sur la mise au point de traitements qui pourraient, avant même que les personnes ne développent des symptômes, en retarder ou en annuler l'apparition. Ce projet peut donc rentrer en interaction avec la question qui a été abordée en début de séance des incidences de la loi sur l'information de la parentèle : à quel moment va-t-on dire à des personnes éventuellement concernées qu'elles sont susceptibles de développer la maladie ? à quel moment ces personnes qui se savent éventuellement concernées se disent qu'elles vont faire des tests, ou non ? Tous ces éléments interfèrent.
- Pour le développement d'un certain nombre de tests, les chercheurs auront besoin de personnes sur lesquelles la maladie n'a pas encore d'incidence très forte mais qui connaissent leur statut. Une des questions qui va être travaillée est de savoir quelles sont les incidences possibles de ces nouvelles pratiques et interventions sur la vie des patients et des familles et aussi dans une approche éthique de réfléchir aux conditions dans lesquelles on peut les développer.

Il y a deux angles dans le travail des sociologues :

Une première partie concerne davantage le partenariat entre l'association et les chercheurs. Il y aura une reprise de l'historique de la relation et surtout un examen des attentes évolutives de l'association vis-à-vis du projet. Du côté des chercheurs, il s'agira de voir quelles sont les questions qui se posent à propos des patients et des incidences que leur travail pourrait avoir sur eux. Les chercheurs sont en effet très préoccupés de ce qui peut se produire sur la vie des patients. Tout au long de leur recherche, ils vont faire des hypothèses sur ce que les patients et leurs familles peuvent ressentir et sur les effets que cela peut avoir. Ces questions qui sont discutées par les chercheurs seront portées au sein de l'association afin qu'elles soient partagées par les personnes concernées au premier chef. Pour ce faire, les sociologues vont suivre des groupes de travail du projet et vont s'entretenir avec les responsables de l'association.

Le deuxième volet concerne plus un niveau individuel : quel est l'impact du projet sur chacun en tant que patient. Un des sujets majeurs de ce projet est l'incidence de la pratique d'un diagnostic très précoce avant l'apparition de symptômes qui pourrait orienter la personne vers une prise en charge avant l'apparition des symptômes. Une fois que le diagnostic a révélé

qu'une personne est porteuse, ce n'est pas rien de s'engager vers une démarche avec éventuellement un traitement ou de la rééducation préventive ; il peut y avoir une modification des rapports que chacun peut avoir à sa vie, à sa maladie...

Cette partie est plus ciblée sur la question de la réhabilitation, de la rééducation. Les connaissances que les patients et l'association ont de ce que c'est que d'avoir la maladie doit faire partie du projet. Par exemple les chercheurs et les patients peuvent avoir une vision différente sur les indicateurs qui permettraient de dire qu'une rééducation est efficace ou non. Les patients ne sont pas seulement les sujets de la recherche, mais ils peuvent apporter quelque chose en termes de production de connaissance, d'élaboration d'indicateurs, de recommandations...

Pour réaliser ce travail, les sociologues vont mener des entretiens avec les patients et les membres de leur famille. Elles vont aussi organiser des « groupes discussion » ou « focus group », en rassemblant des personnes concernées et en leur permettant de confronter leurs points de vue. Ceci permettra d'arriver à une élaboration qui va au-delà d'un point de vue individuel et à une production de connaissances collective.

Un focus group est une réunion de dix à quinze sur un sujet particulier avec un chercheur facilitateur qui organise la discussion, rédige et donne le compte rendu aux participants afin qu'ils sachent ce qui a été produit.

Ce travail se fera entre les sociologues et l'association et concerne « les personnes concernées » c'est-à-dire les patients, leur famille et les chercheurs.

AG CADASIL France 29/04/2017

Réponses aux questions reçues avant et exprimées durant l'AG.

Q : « En complément du projet de Recherche Hospitalo Universitaire (RHU) présenté durant cette AG, y a-t-il des nouveautés et avancées par rapport aux travaux de recherche présentés l'an dernier ? »

R : (Pr Chabriat) « Une question sur laquelle nous avons avancé est celle des prédicteurs de l'évolution de la maladie. Si on examine une image IRM à un moment donné, qu'est-ce qui peut permettre d'estimer l'évolution à trois ans ? Si le patient a un trouble de l'équilibre ou un handicap, y a-t-il plus de risques que sa maladie évolue ? Quand on compare les IRM d'une personne sur trois ans (durée d'un essai thérapeutique), qu'est ce qui a évolué et est associé à l'aggravation des symptômes ? Il a été montré que c'est la variation du volume du cerveau qui est la mesure la plus robuste. L'évolution de son volume semble en effet bien refléter l'aggravation de la maladie et résumer tout le reste ».

R : (Dr Joutel) « Il a été démontré l'efficacité préventive de l'anticorps anti-Notch3 sur l'anomalie de fonctionnement des vaisseaux cérébraux d'un modèle de souris. L'étape suivante est de comprendre le mécanisme d'action. Le projet de RHU est dans la continuité de ces travaux. Il va permettre de poursuivre en testant sur deux autres modèles de souris, en préventif ainsi qu'en thérapeutique, avec des moyens plus importants en termes d'analyse. Il va être possible de mettre en place et développer une plateforme pour explorer la perfusion sur la totalité du cerveau. »

Q : « Mon taux de cholestérol est normal. Mon neurologue me fait prendre du Crestor. Qu'en pensez-vous ? »

R : (Pr Chabriat) « Il n'y a aucune preuve que l'hypercholestérolémie aggrave la maladie de CADASIL. Mais on sait qu'il n'est pas bon, de façon générale, que le taux de cholestérol soit augmenté dans les maladies des vaisseaux.

Si le taux est normal, il n'y a pas de raison de prendre du Crestor dans cette maladie. »

Q : « J'ai des problèmes de pertes auditives qui s'aggravent depuis deux ans. Y-a-t-il un lien de cause à effet avec la maladie de CADASIL ? »

R : « Nous ne sommes pas parvenus à mettre en place une étude systématique de l'audition. Il est clair qu'il y

a une relation entre maladie des petits vaisseaux et surdité souvent brutale. Ce n'est pas progressif. C'est probablement comme un petit accident vasculaire sur le nerf auditif, mais nous n'en avons pas la preuve.

Certains patients ont eu des pertes d'audition brutales mais jamais complètes.

L'équipe d'ORL recommande un appareillage précoce. Si vous avez déjà des difficultés pour être attentif, et qu'en plus vous avez une surdité, cela vous demandera plus d'efforts pour entendre et donc augmentera votre fatigue. Il vaut donc mieux être appareillé pour être plus présent et pertinent. Il ne faut donc pas hésiter à consulter pour cela ».

Q : « Y-a-t-il des similitudes entre Parkinson, la maladie des corps de Lewy et CADASIL ? »

R : (Pr Chabriat) « CADASIL est une maladie des petits vaisseaux et peut être à l'origine de petits infarctus sous corticaux. Ces infarctus peuvent se situer dans les noyaux gris centraux, zone qui est au centre du cerveau et qui participe à la fonction motrice. Les personnes atteintes de CADASIL peuvent avoir des troubles de la marche, avec un ralentissement, et certains médecins peuvent dire qu'il y a une ressemblance avec la maladie de Parkinson. Mais ce n'est pas la maladie de Parkinson et cela n'a aucun rapport avec elle.

Dans la maladie de Parkinson ces noyaux gris ne fonctionnent pas bien et ne fabriquent pas assez de Dopamine. La maladie de Parkinson n'est pas une maladie des vaisseaux. Les corps de Lewy s'accumulent dans certains noyaux gris dans la maladie de Parkinson et il existe certaines autres maladies dégénératives avec ces corps plus dispersés dans le cerveau, ce qui n'est pas le cas de CADASIL. »

Q : « Est-ce qu'une anesthésie, une IRM, certains médicaments sont déconseillés, voire interdits ? Que pensez-vous des statines ? »

R : (Pr Chabriat) « Pour les statines, il n'y a pas de contre-indication et on peut les utiliser si on a du cholestérol.

Il n'y a pas non plus de contre-indication à une anesthésie générale. La seule recommandation est le contrôle de la pression artérielle au cours de l'anesthésie. Les personnes ayant le diagnostic de CADASIL peuvent montrer leur carte au médecin concerné (disponible auprès de CERVCO et de l'association). Sur ce document, il est expliqué que les petits vaisseaux qui assurent la perfusion du cerveau sont fragiles, que l'irrigation est peut-être moins bonne et qu'il faut faire encore plus attention à la pression artérielle. C'est une mesure de précaution que connaissent bien les anesthésistes mais qui doit faire l'objet d'une surveillance encore plus étroite.

Certains médicaments sont déconseillés, en particulier ceux qui contractent les vaisseaux. Par exemple, certains médicaments anti migraineux comme les Triptans sont vaso-constricteurs. Donc, par principe, comme la circulation est un peu précaire, on essaie de protéger le patient et d'éviter ces médicaments. C'est aussi le cas pour les gouttes nasales qui contiennent des vaso-constricteurs.

Il n'y a pas d'autres contre-indications absolues concernant d'autres médicaments. »

Q : « J'ai participé à l'étude comparative par IRM pour le couplage neurovasculaire et l'enregistrement électro encéphalographique : avez-vous des résultats ? ».

R : (Pr Chabriat) « Nous avons des résultats qui montrent que lors d'une stimulation visuelle, la réactivité des vaisseaux est normale. Par contre, lorsqu'on prolonge cette stimulation, nous voyons que le maintien du débit lors d'une activation du cerveau est un peu diminué.

Le débit semble ne pas être maintenu lorsque l'activité est prolongée dans CADASIL.

Ces résultats concernent le début de la maladie : ce sont des personnes qui vont bien qui ont passé cet examen. Un article à ce sujet va être bientôt publié. Ce résultat est aussi le point de départ pour la suite : nous allons pouvoir essayer d'améliorer la technique de façon à avoir un marqueur pour suivre la réactivité des vaisseaux. »

Q : « L'information aux enfants ? »

R : (Pr Chabriat) « Pour faire un test génétique, un enfant doit être majeur. Auparavant, il ne peut pas être informé pour prendre la décision de demander ce test.

Par ailleurs, il y a un sujet de réflexion qui pourrait être mené sur comment parler de la maladie aux plus jeunes. »

Q : « Que savez-vous sur ce qui se passe avant l'arrivée des symptômes de la maladie au niveau du fonctionnement du cerveau ? Y-a-t-il des signes précurseurs visibles par le patient concerné ou sa famille ? »

R : (Pr Chabriat) « On sait que l'imagerie cérébrale peut montrer des petites taches blanches. De nombreux patients ont le diagnostic de la maladie parce qu'il a été constaté une imagerie anormale. Pour autant, ils n'ont pas de signe déficitaire et leur examen neurologique est strictement normal. Des anomalies de la réactivité des vaisseaux sont aussi probables. Il y a donc des signes précurseurs visibles au niveau de l'IRM, mais ils ne sont pas détectables par ces personnes et leur entourage. »

Q : « Une chercheuse a démontré qu'un facteur sanguin est très efficace pour augmenter la vascularisation du cerveau ? »

R : (Dr Anne Joutel) « De nombreux facteurs permettent d'augmenter le nombre de vaisseaux. Dans

l'état actuel des connaissances, ce ne semble pas pertinent dans la maladie de CADASIL. »

Q : « Les statines sont-elles la cause de mes problèmes aux jambes, aux deux épaules et de mes douleurs nocturnes ? »

R : (Pr Chabriat) « Il est possible que les statines soient en cause, mais il faudrait voir le patient. CADASIL ne donne pas de douleurs dans les jambes ou de douleurs nocturnes. »

Q : « Est-ce que le ressenti de la douleur est altéré chez le patient ? En particulier, comment évaluer la douleur chez un patient qui ne peut plus parler ? »

R : (Pr Chabriat) « C'est une question très difficile. A l'hôpital, on a l'habitude de voir des patients avec des déficits neurologiques extrêmement graves qui ne peuvent pas communiquer et ceux qui connaissent le mieux la souffrance et la douleur des patients, ce sont les aides-soignants qui travaillent au plus près du corps des malades. Habituellement, la douleur est visible sur l'expression du visage, elle est détectée avec l'apparition de rictus. Ce peut être une thématique de recherche. Le patient peut être indifférent mais cela ne veut pas dire qu'il souffre ou ne souffre pas. Il y a la douleur physique que l'on peut repérer mais la douleur psychique est très difficile à évaluer dans ces situations.

C'est le plus souvent l'entourage proche, qui connaît le mieux le patient, qui perçoit s'il a mal ou non.

En tant que neurologues, nous n'avons pas d'outil spécifique. Ce sont les accompagnants qui apportent la meilleure appréciation de la douleur ».

Q : « Incontinence urinaire ? »

R : (Pr Chabriat) « Toutes les maladies qui donnent des lésions de la substance blanche peuvent favoriser une impériosité mictionnelle.

Il ne s'agit pas d'une vraie incontinence : la vessie, les nerfs contrôlant la vessie fonctionnent. Ces patients ont un contrôle au niveau cérébral qui apparaît cependant moins efficace. Il y a des traitements qui peuvent améliorer ces symptômes. Si c'est une gêne importante, cela vaut la peine de consulter un spécialiste de l'incontinence urinaire (service de médecine de rééducation, qui fait de la rééducation urinaire). Si ce n'est pas très sévère, on peut améliorer les symptômes ».

(Dr Hervé) : « Des recommandations très complètes et pratiques sont disponibles sur le site de votre association et sur le site du centre de référence.

Ce document s'appelle le PNDS CADASIL (Protocole National de Diagnostic et de Soins) : vous y avez accès par un moteur de recherche internet et vous pouvez l'imprimer et le donner à votre médecin traitant. »