



AG CADASIL France

24/03/2018

Exposés médicaux

Cette année, le Pr Hugues Chabriat et le Dr Anne Joutel ont choisi de nous parler lors de l'AG du développement du projet RHU (Recherche Hospitalo-Universitaire).

Le Pr Chabriat rappelle le cadre du RHU :

Ce projet est financé par le Commissariat Général à l'Investissement. L'attribution de ce financement a donné lieu à une compétition très dure qui a nécessité un travail intense pendant six mois. Le Pr Chabriat et le Dr Anne Joutel en ont été les lauréats et le projet a officiellement débuté au 1^{er} février 2017.

La première étape a été un travail de préparation à la fois administrative et autour des équipes qui participent à ce projet.

Ce projet s'appelle « RHU_TRT cSVD », TRT pour traitement et cSVD pour « Cerebral Small Vessel Diseases » (maladie des petits vaisseaux cérébraux). L'objectif de ce projet est de se préparer, à partir de cibles qui doivent être identifiées, à des traitements futurs des maladies des petits vaisseaux (SVD). Actuellement nous disposons de traitements de prévention qui agissent sur des facteurs de risque vasculaire, mais nous n'avons pas de traitement intervenant directement sur les mécanismes à l'origine de ces maladies au sein même de la paroi des petits vaisseaux.

Rappel concernant la maladie CADASIL

Il s'agit d'une maladie montrant une grande variabilité au plan clinique. On observe au début de la maladie des crises de migraine avec aura (dans 20 à 40% des cas), puis des accidents vasculaires cérébraux (dans 68 à 85% des cas) et puis au cours de l'évolution tous les autres signes, avec des troubles de l'humeur (dépression, dans 20% des cas), une apathie (dans 40% des cas), un ralentissement, des troubles moteurs, de la marche, des troubles cognitifs. La grande variabilité d'un patient à l'autre y compris dans une même famille est un aspect majeur de la maladie. La compréhension de cette variabilité clinique est un sujet important de recherche.

CADASIL représente un modèle extraordinaire pour l'étude des maladies des petits vaisseaux car nous disposons d'un marqueur qui est le marqueur génétique et nous pouvons observer tous les stades de la maladie. De plus, grâce à la participation des membres de la cohorte suivie au CERVCO, les personnes peuvent être suivies sur la durée, ce qui est aussi extrêmement important pour essayer de comprendre

les mécanismes de la maladie. Ceci est beaucoup plus difficile pour toutes les autres maladies des petits vaisseaux plus fréquentes beaucoup plus hétérogènes avec des évolutions très différentes et pour lesquelles on n'a pas de marqueur comme dans CADASIL.

Le projet RHU : 4 objectifs principaux

1/ Identifier des cibles pour de futurs traitements : en découvrant de nouveaux gènes qui complètent ceux que l'on connaît déjà et qui permettent de mieux connaître tous les gènes impliqués dans les maladies des petits vaisseaux donc dans les anomalies du fonctionnement de leur paroi. L'objectif est également de déterminer grâce à des modèles animaux les cibles sur lesquelles on pourra intervenir avec des traitements. Il s'agit de comprendre les mécanismes qui font que les lésions s'accumulent dans la paroi des petits vaisseaux et dans le tissu cérébral et de pouvoir intervenir sur le cours de la maladie. La découverte de nouveaux gènes peut se faire grâce à des familles de patients. La détermination de cibles se fait sur des modèles animaux (des souris).

2/ Disposer de nouveaux outils pour évaluer l'effet des médicaments futurs : l'objectif est d'évaluer les traitements potentiels sur les plus petits groupes de sujets possibles et sur la durée la plus brève possible. Actuellement cette évaluation nécessiterait une période de deux à trois ans. L'objectif est d'utiliser l'imagerie et de nouveaux outils d'évaluation clinique pour cela.

3/ Améliorer la prise en charge des patients qui ont déjà des signes déficitaires ou des symptômes : des innovations dans ce domaine, avec de nouvelles méthodes de rééducation seront possibles.

4/ Travailler avec une équipe de sociologie de l'école des Mines : l'objectif de cette équipe est de comprendre comment continuer à travailler ensemble en toute confiance et dans le respect des personnes concernées (les malades, les familles) tout au long des travaux de recherche permettant d'aboutir à un traitement.

L'ensemble de ce projet ambitieux comporte 7 « **work packages** », c'est-à-dire 7 « paquets » d'études qui vont être réalisées. Le financement est de 8 millions d'euros sur une durée de cinq ans.

Nous avons de nombreux partenaires différents, 25 au total, parmi lesquels : l'Assistance Publique, les Hôpitaux de Paris (le service de neurologie représenté par le Pr Chabriat, trois services de médecine physique et de réadaptation, l'équipe de génétique de Lariboisière, l'équipe d'ophtalmologie de Lariboisière, une éthicienne); quatre unités INSERM ; Mines ParisTech (équipe de sociologie) ; le CHU de Montpellier (étude des coûts des nouvelles technologies) ; l'Université de Picardie (expert de la quantification en neuropsychologie et des données normatives) ; le CEA (Commissariat à l'Energie Atomique) ; l'Institut Supérieur d'Electronique de Paris ; Telecom

ParisTech (sur les images de la rétine); trois sociétés privées (Genious, Imagin Eyes, MedPace). Tout cela est géré par la délégation Paris V de l'INSERM qui centralise toutes les dépenses et tous les recrutements réalisés : ce suivi est très complexe.

Le projet doit aboutir à une rupture dans le domaine, avec des innovations, ce qui explique le nombre important de partenaires. La gestion d'un aussi grand nombre de partenaires est une des difficultés. L'équipe est « sous le feu des projecteurs » car un budget important a été alloué et des résultats sont attendus. Des évaluations annuelles ont lieu et le premier rapport doit être rendu prochainement. Les aspects réglementaires et éthiques doivent être suivis scrupuleusement. Nous avons un accord de consortium qui a nécessité plusieurs mois de travail : il fallait que tout le monde soit d'accord pour déterminer qui pourrait bénéficier, en termes de revenus ultérieurs, d'éventuelles découvertes : Inserm Transfert, une filiale privée de l'Inserm a préparé cet accord. Nous devons aussi gérer les aspects administratifs.

Nos atouts : nous avons autour de nous des acteurs motivés qui sont chacun dans des domaines tout à fait complémentaires. L'interaction entre les différents partenaires est un aspect crucial du projet : les différentes équipes partageront des connaissances qui enrichiront leurs compétences.

Nous avons des équipes précliniques (de l'animal à l'homme) et le travail avec le Dr Anne Joutel est de mettre cela en connexion afin de permettre petit à petit le passage de l'animal à l'homme.

Un autre atout est le fait d'avoir une cohorte de patients : c'est un atout considérable car ce lien n'existe pas aussi fortement ailleurs dans le monde.

Nous bénéficions aussi des expertises de l'INSERM pour le soutien administratif et légal.

Nous sommes deux coordinateurs, le Dr Anne Joutel et moi-même car il y a les aspects précliniques et cliniques et nous assistons aux réunions dans les deux domaines afin de pouvoir échanger et faire le lien. La chef de projet est Nathalie Gastellier. Notre rôle est d'animer tout le RHU et de suivre le projet au fil du temps.

Nous avons aussi un « scientific advisory board » (comité consultatif scientifique) constitué de spécialistes étrangers qui vont se réunir bientôt. Parmi eux : Jose Ferro, de Lisbonne au Portugal, qui travaille depuis longtemps avec Marie-Germaine Bousser et qui est professeur de Neurologie ; Miikka Vikkula qui est professeur de génétique à Louvain en Belgique ; Reinhold Schmidt professeur de neurologie à Graz en Autriche qui connaît bien les maladies des petits vaisseaux ; Edith Hamel qui est professeur en neurosciences à Montréal au Canada et qui connaît bien les modèles animaux ainsi que la physiologie et la physiopathologie des maladies cérébro-vasculaires. Nous

avons à leur rendre compte et ils nous diront s'il y a des choses à revoir au cours du temps.

Nous avons aussi un comité stratégique, un comité de pilotage, des comités d'accès aux données, une assemblée générale, tout cela génère un travail considérable.

Prochainement, nous aurons un site internet du RHU pour coordonner toutes les activités des chercheurs, avec une partie réservée aux partenaires du RHU et une partie publique à laquelle vous aurez accès avec un logo spécifique.. Et si vous le voulez bien, nous ferons un lien entre le site de l'association CADASIL France et celui du site du RHU car vous êtes totalement concernés.

Nous avons déjà eu une première réunion de lancement des 25 équipes qui s'appelle le « kick-off meeting » : nous étions soixante environ pour présenter l'ensemble du projet. Nous avons aussi des réunions régulières par groupes d'équipes concernées autour des différents sujets.

Le Dr Anne Joutel présente le travail pré-clinique

En termes de préclinique les choses évoluent de façon importante actuellement : il y a ce gros réseau RHU et il y a, autour, d'autres réseaux internationaux avec 2 réseaux transatlantiques Leducq et un réseau européen H2020. Ces réseaux ne fonctionnent pas du tout en vase clos car il y a de nombreux chevauchements dans les investigateurs. Le Dr Joutel fait elle-même partie de ces trois réseaux. Dans le monde en termes de préclinique il y a de plus en plus de grosses équipes de niveau international qui se mettent à travailler sur CADASIL. C'est à la fois une très bonne chose mais cela nous met aussi une pression importante pour garder une stature internationale, décrocher des contrats et pouvoir trouver des financements pour faire fonctionner les équipes, entre autres pour payer les salaires des chercheurs (les post doctorants du laboratoire sont tous financés par des contrats ; il n'y a plus de financement par l'université ou l'Inserm). C'est la même règle pour tout le monde. C'est à la fois important de pouvoir travailler avec d'autres équipes pour pouvoir maximiser le savoir, mais il y a aussi une part de compétition entre équipes pour trouver des financements. On est passés à un niveau supérieur pour la recherche dans le monde en termes de réseaux depuis 2/3 ans, et récemment par exemple le gouvernement anglais a débloqué énormément d'argent pour la recherche sur les démences et les maladies des petits vaisseaux. Donc en Angleterre des équipes commencent à se structurer, pour réunir les cliniciens et les chercheurs qui travaillent sur des modèles animaux, dans le cadre de la recherche sur les maladies des petits vaisseaux. Le Dr Joutel a été invitée à faire partie de ce réseau ; c'est important car cela permet d'avoir des collaborations, de faire des explorations sur la maladie que nous ne pourrions pas faire à notre échelle : il y a un certain nombre de manipulations sur des souris caractérisées, qui sont faites à l'étranger que nous aurions pu peut-être faire mais nous n'avons pas le savoir-faire. Au total, tout cela est au service de la maladie.

Un commentaire du Pr Chabriat : parfois il y a beaucoup d'argent pour la recherche, mais nous avons, nous, une force particulière qui est le lien que nous avons avec les patients. L'association et la cohorte de patients sont vraiment uniques. Nous avons commencé en 2003 à suivre des patients, nous sommes en 2018 et nous avons donc un recul de 15 ans pour le suivi de certains patients. Ces données sont extrêmement précieuses.

Dr Anne Joutel : la deuxième force que nous avons, est la connaissance de la maladie du point de vue clinique. Nous interagissons énormément tous les deux et comme je suis clinicienne de formation (je suis neurologue), j'ai suivi la maladie depuis le début. Nous cherchons à trouver des thérapeutiques qui peuvent fonctionner chez l'homme. Notre collaboration nous permet d'espérer aboutir à des résultats solides et non pas à de faux espoirs.

Il y a trois ensembles de travaux précliniques.

- **1^{er} ensemble :** l'identification de nouveaux gènes dans les SVD (maladies des petits vaisseaux). Pourquoi ? La maladie CADASIL est un excellent modèle de SVD, mais une des formes les plus sévères dans le sens où il suffit d'avoir la mutation dans le gène pour développer les symptômes, même s'il y a de la variabilité. C'est comme cela que l'on a pu identifier de très grandes familles car il y avait peu d'interférences de facteurs autres ou environnementaux. Actuellement on a identifié les formes les plus sévères des SVD à partir de grandes familles. Mais cela ne représente que 20% des formes dites familiales. Cela veut donc dire qu'il y a encore d'autres gènes à identifier et ces autres gènes sont vraisemblablement responsables de formes moins sévères, dans le sens où il y aura à l'intérieur des familles plus de variabilité, donc des familles informatives plus petites. Le fait que ces gènes ne soient pas identifiés est une source d'errance diagnostique, pour les familles porteuses, et donc de difficultés, mais l'identification de ces gènes permettra aussi de progresser dans la connaissance de la maladie CADASIL. En particulier, elle peut permettre de mettre en évidence des cibles communes entre ces autres maladies des petits vaisseaux cérébraux et CADASIL, et de hiérarchiser des cibles identifiées dans la maladie CADASIL. C'est donc de ce programme d'identification de ces gènes que le Pr Elisabeth Tournier Lasserre est en charge avec un autre laboratoire de Brest. Le but est d'essayer d'identifier les gènes de ces formes familiales; douze familles ont été sélectionnées pour cette étude (il n'y a plus de très grandes familles comme celles du début de la recherche sur CADASIL). Des approches de séquençage vont être utilisées : le séquençage du génome est devenu beaucoup moins cher et beaucoup plus rapide ; il est externalisé et ne se fait plus dans les laboratoires. On envoie les ADN à des sociétés privées qui font le séquençage

de toute la partie informative du génome que l'on appelle les exons. Se pose ensuite un problème d'analyse de bio-informatique et c'est pour cela qu'il y a une association avec un laboratoire situé à Brest qui a un savoir-faire dans le domaine. Pour savoir quelle est la variation génétique responsable de la maladie, il faut appliquer des stratégies d'analyse que l'on appelle des stratégies de bio-informatique et certains laboratoires en ont fait leur savoir-faire et leur métier.

Ce programme RHU est sur cinq ans avec un financement important : on peut donc se donner des objectifs ambitieux dans la connaissance des gènes des SVD.

- **2^{ème} ensemble :** travailler sur la protéine Notch 3 et l'approche thérapeutique.

-> La première tâche de cet ensemble concerne la protéine Notch3 : la maladie est causée par une mutation dans le gène Notch3 qui code pour la protéine Notch3 qui est un récepteur. Ce récepteur, cette protéine, s'accumule dans les vaisseaux et on peut mettre en évidence cette accumulation anormale par trois techniques différentes. Vous connaissez tous les GOM. Beaucoup d'entre vous ont eu la biopsie de peau qui est examinée en microscopie électronique. Et lorsque l'on regarde en microscopie électronique on voit une boule, mais ce n'est pas Notch3 que l'on voit, c'est une boule qui contient du Notch3, avec des caractéristiques que l'on voit en microscopie électronique. Quand on regarde au microscope à fluorescence les vaisseaux « taggés » avec un anticorps contre la protéine Notch3 on voit la protéine Notch3 qui fait des petites boules caractéristiques. La 3^{ème} technique est de partir de cerveau, d'extraire des protéines des vaisseaux cérébraux, et de les analyser sur un gel et on voit de l'accumulation de Notch3. Notch3 est donc le problème central qu'il s'agit d'étudier. La question à résoudre est de déterminer quelles sont le ou les « espèces de Notch3 » qui sont toxiques pour le vaisseau et sont responsables de la maladie. Pour travailler sur ce sujet j'ai recruté une ingénieure de recherche qui a une très bonne expertise en biochimie. Une des difficultés dans ce RHU est de recruter des personnes compétentes car on a affaire à des techniques de plus en plus compliquées ; il faut des savoir-faire qui sont difficiles à trouver. Nous utilisons des modèles de souris CADASIL différents de ceux dont je vous avais parlé l'année passée. On analyse en parallèle chez ces souris d'une part la progression de l'accumulation de Notch3 avec les techniques mentionnées ci-dessus, ainsi que d'autres méthodes plus sophistiquées, et d'autre part les symptômes de la maladie afin d'identifier les espèces anormales de Notch3 dont la quantité augmente avec l'âge et l'aggravation des symptômes. Puis nous allons purifier ces différentes espèces et tester leur toxicité sur les vaisseaux cérébraux en collaboration avec des collègues d'un laboratoire INSERM de Caen. Là encore, nous utiliserons pour cela des technologies sophistiquées qui nécessitent beaucoup de savoir-faire et des appareillages très coûteux dont certains valent environ 400 000 €.

-> La deuxième tâche de cet ensemble concerne l'utilisation d'anticorps anti-Notch3, que nous avons générés, à visée thérapeutique. Ces travaux s'appuient sur les connaissances que l'on a sur d'autres maladies neurologiques dans lesquelles il y a l'accumulation anormale de protéines et sur des résultats préliminaires de notre équipe suggérant un effet bénéfique d'un anticorps anti-Notch3 sur les anomalies vasculaires de souris CADASIL. Ce que nous voulons faire à terme est de démarrer un essai clinique dont on pensera qu'il a une grande chance de marcher. Ce qui s'est passé dans la maladie d'Alzheimer nous a beaucoup fait réfléchir : la première publication qui a montré chez la souris qu'il y avait un effet bénéfique d'un anticorps dans la maladie d'Alzheimer a été faite en 1998. Les premiers essais cliniques chez l'homme ont eu lieu un ou deux ans après. On a transposé ce qui fonctionnait chez la souris en pensant que ça fonctionnerait de la même façon chez l'homme ce qui est une erreur. Donc nous cherchons à nous préparer au mieux car se lancer dans un essai clinique est très lourd : cela mobilise beaucoup de patients, d'énergie, et pendant ce temps-là on ne fait pas d'autre essai clinique. Il faut donc que nous ayons l'assurance qu'il y a une grande chance que cela fonctionne. Dans la maladie d'Alzheimer on est passé de la souris à l'homme en quelques mois et après avoir commencé par traiter des patients très sévères, puis moins sévères, on commence maintenant à traiter dans des familles à un stade plus précoce. On se dit que l'on va apprendre de ce qui s'est passé dans la maladie d'Alzheimer afin d'essayer de ne pas reproduire ces erreurs. C'est une décision importante de lancer un essai clinique. Nous ne souhaitons pas vendre de faux espoirs : nous souhaitons essayer de proposer un traitement qui a de grandes chances de marcher. C'est pour cela qu'il y a de nombreuses étapes à réaliser avant de tester l'anticorps chez l'homme et qu'il est aussi important de développer des marqueurs d'efficacité de cet anticorps. Toute cette seconde tâche est très en lien avec la première. Il est en effet très important de comprendre ce que fait l'anticorps fait sur les différentes espèces de Notch3.

-> La troisième tâche vise à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, c'est-à-dire différentes de la protéine Notch3 elle-même. Elle consiste dans un premier temps à caractériser les anomalies des autres protéines des vaisseaux cérébraux. Pour cela, nous appliquons des techniques de spectrométrie de masse sur des vaisseaux de souris CADASIL. Ce travail implique une étudiante en Thèse avec laquelle nous avons développé de nouvelles méthodes d'analyse des protéines.

- **3^{ème} ensemble** : mieux comprendre le dysfonctionnement des vaisseaux cérébraux au cours de la maladie et identifier le mécanisme des infarctus cérébraux dans CADASIL

-> La première tâche consiste à la mise au point d'une nouvelle technique qui permettra d'imager le fonctionnement des vaisseaux cérébraux de la souris dans tout le cerveau y compris dans les régions profondes. Cette technique, développée par un physicien Français, Mickael Tanter, utilise des ultrasons extrêmement rapides et nous permet d'acquérir des images à une fréquence très rapide (toutes

les millisecondes) et d'avoir un accès à tout ce qui se passe à l'intérieur du cerveau y compris dans des régions profondes, qui sont affectées dans la maladie CADASIL.

-> La deuxième tâche vise à étudier la progression des anomalies des vaisseaux cérébraux au cours du temps chez les souris CADASIL, en utilisant cette nouvelle technique.

-> La troisième tâche cherche à comprendre pourquoi on fait des infarctus lorsque l'on est atteint de la maladie CADASIL. Nous travaillerons dans ce domaine avec un laboratoire français qui est spécialisé dans la coagulation et nous allons tester de nouvelles hypothèses.

-> La tâche 3 bis qui n'était pas initialement dans le programme du RHU vise à mieux comprendre le mécanisme des lésions de la substance blanche. La première étape vise à mieux caractériser les lésions à un stade très précoce de la maladie dans les souris CADASIL. Pour cela, nous utiliserons une toute nouvelle technique de microscopie électronique dans laquelle les échantillons sont congelés à très haute pression afin de préserver au mieux la structure des gaines de myéline.

Le Pr Chabriat intervient sur le plan clinique

Pour tester un médicament sur un patient il faut actuellement attendre deux ans au minimum pour en évaluer l'efficacité. On va donc essayer de raccourcir ce délai. CADASIL est une maladie des petits vaisseaux : ces petits vaisseaux sont dans le cerveau qui est dans le crâne et on ne peut donc pas les voir directement. Quand on fait une artériographie, une angiographie, que l'on injecte un produit pour voir les vaisseaux, on voit ceux qui sont gros mais on ne voit pas les petits vaisseaux. La rétine qui est un prolongement du tissu nerveux peut être considérée comme « une fenêtre » sur le cerveau. Grâce à une nouvelle technologie utilisée en astronomie pour les télescopes et mise au point par des ingénieurs français, l'Optique Adaptative, on arrive aujourd'hui à voir le fond de la rétine avec une résolution de 300 microns, ce qui permet d'examiner les tout petits vaisseaux de la rétine qui ont 50 microns de diamètre. Nous sommes associés à la société Imagine Eyes, à l'Institut supérieur d'Optique, à l'Institut d'Electronique, aux équipes de recherche des Quinze-Vingts, à l'Institut de la vision, pour trouver de nouveaux marqueurs qui pourraient être utilisés si l'on teste demain un nouveau médicament..

Le Pr Chabriat montre et commente différentes images obtenues grâce à cette technique.

Cet appareil qui coûte 220 000 € a été installé en ophtalmologie à Lariboisière grâce au Neurodon. On a 25 patients qui ont eu les images des vaisseaux de la rétine et le projet est que désormais tous les patients qui viennent pour leur suivi aient systématiquement ces images de la rétine, ceci pour avoir des informations pour préparer les futurs essais thérapeutiques.

Une autre façon de recueillir des informations est d'étudier comment fonctionne le **couplage neurovasculaire** : certains parmi vous ont participé à cette étude. On étudie comment varie le débit sanguin cérébral dans la zone motrice et dans la zone visuelle en présentant au sujet, équipé d'un petit casque d'EEG (électro encéphalogramme) et dans une IRM, un damier noir et blanc. Le sujet doit fermer et ouvrir la main chaque fois qu'il voit le damier. Il y a pour cette étude une chaîne de traitement de l'information très complexe qui fait partie d'une recherche spécifique dans le RHU. On compare les variations de débit sanguin cérébral dans les zones visuelles et motrices chez les patients et des sujets témoins : une stimulation visuelle courte de 20 secondes ne révèle pas de différence entre les patients et les témoins. Mais une stimulation plus longue de 40 secondes montre un petit décrochage qui apparaît au bout de 15 secondes alors qu'il n'y a pas de différence au niveau des enregistrements électriques entre les patients et les témoins. Deux études différentes ont abouti aux mêmes résultats. On arrive donc à détecter des anomalies subtiles du fonctionnement des vaisseaux chez les patients, au cours d'une épreuve non traumatique. La question est de savoir si ce marqueur pourrait être utilisé dans une étude thérapeutique.

Un autre marqueur possible est d'étudier aujourd'hui la structure du cerveau et d'utiliser les mouvements de l'eau avec l'imagerie de diffusion. L'eau est mobile en permanence dans le tissu cérébral. Ce sont les membranes (des cellules, des axones, de la myéline) qui entravent ces mouvements. Ce sont ces contraintes que l'on peut mesurer avec différents procédés réalisés au cours d'une IRM. On peut utiliser des séquences sophistiquées pour mesurer les mouvements des molécules d'eau dans les tissus dans les trois dimensions et à des temps différents. On peut avoir ainsi une idée plus précise de ce qui entrave les mouvements de l'eau en fonction du temps. Ce sont des techniques complexes basées sur des traitements mathématiques développées avec une équipe du CEA, l'équipe de Cyril Poupon, dans le but d'obtenir de nouvelles mesures.

Utilisation d'échelles cliniques pour apprécier l'évolution des patients au cours du temps. Les tests actuellement utilisés dans le cadre des SVD sont des tests utilisés dans la maladie d'Alzheimer ou après un AVC. Mais ces tests ne prennent pas en considération certains symptômes spécifiques des SVD. Les échelles actuelles ne correspondent pas en particulier aux symptômes très modérés, détectés à l'examen clinique (ralentissement, troubles de l'équilibre). Si on utilise des médicaments avec des échelles grossières non adaptées à la clinique on ne pourra pas mesurer leur effet. On souhaite pouvoir détecter rapidement, et avec un échantillon le plus petit possible, de petits effets pour les prochains essais cliniques. Une collègue spécialiste de la mise au point des échelles, qui est à la fois médecin et mathématicienne, travaille avec nous pour extraire les informations les plus utiles, liées à la qualité de vie des personnes, avec cet objectif de construire une nouvelle échelle. Nous aurons besoin de votre participation pour mettre au point ces nouveaux outils : nous disposerons d'une première version d'une échelle à tester et

on évaluera si cette échelle est sensible au cours du temps à des variations notées par des patients et comment elle est liée à la qualité de vie

Autre projet : utiliser toutes les données cliniques que nous avons accumulées au cours du temps pour construire un **modèle prédictif statistique** du risque d'évolution. C'est une prédiction qui va s'alimenter en permanence des nouvelles données, afin de disposer d'un outil prédictif très précis, à partir duquel nous pourrions sélectionner de tous petits groupes pour tester des hypothèses thérapeutiques et évaluer leur effet éventuel sur le cours de la maladie.

On est aujourd'hui à l'ère d'internet et de la communication à distance. Il faut donc trouver de **nouvelles approches**. On peut ainsi imaginer à terme des évaluations à distance, des examens à distance (la télémedecine), et peut-être même des rééducations à distance. Nous nous sommes associés au groupe Genius qui développe des jeux qui permettent d'évaluer et de rééduquer les fonctions cognitives. Chez nos patients il y a des troubles de l'attention, de la vitesse de traitement de l'information, de la flexibilité mentale, des difficultés de mémoire, de ralentissement, de fatigue, des troubles de la marche, de l'équilibre et des troubles comportementaux (apathie). Nous espérons pouvoir mesurer avec de nouveaux outils ces perturbations. Pour ce travail nous sommes associés à des équipes de rééducation : l'équipe du Pr Yelnik qui est spécialiste des troubles de l'équilibre, du Pr Pradat-Diehl et du Pr Azouvi spécialistes des rééducations cognitives, du Pr Godefroy qui est spécialiste des tests cognitifs et qui met au point des tests et des normes. Un des problèmes est l'absence de connaissance des valeurs du sujet normal, de l'effet de l'âge, de l'impact du sport sur les performances...

Le projet est de concevoir des jeux pour les patients, pour les évaluer et les améliorer cliniquement et de fabriquer des normes. On espère créer une rééducation ludique, à distance et sur la durée et pouvoir faire tester ces jeux par des patients. L'idée étant de créer une plateforme qui permette aux patients de se tester ou de faire de la rééducation.

Voici des liens de sites internet qui permettent d'avoir accès à des exemples qui illustrent ces jeux :

<https://www.youtube.com/watch?v=JXVREkhDfoY>
<https://www.curapy.com/>

On pourra peut-être imaginer demain de la rééducation à distance. Comme dans l'industrie pharmaceutique, ceux qui vendent les produits et ceux qui les évaluent doivent être indépendants.

Précision cependant : dans ces communications, il est dit que le processus d'évaluation des jeux est identique à celui de l'évaluation des médicaments, ce qui n'est pas le cas. Contrairement à ces jeux, un médicament ne peut être commercialisé que s'il a prouvé son efficacité. Est-ce que ces jeux vont être considérés comme des dispositifs médicaux ou comme des jeux ? L'idée est que ce soient des dispositifs médicaux évalués, prescrits par le médecin. La

question des normes est aussi très complexe. Le « challenge » est de quitter le secteur industriel ludique pour aller vers le domaine thérapeutique évalué et solide.

Annie Kurtz : « La présentation actuelle n'est pas respectueuse des patients : il va y avoir un gros travail de réflexion à mener ».

Le Pr Chabriat : Il y a un aspect publicitaire dans cette présentation qui veut montrer que cela existe, que des outils vont être mis à disposition et qu'une plate-forme va être créée sur laquelle ces outils vont être développés. Et il y a en parallèle tout un travail de préparation avec les autorités.

Ce que l'on fait actuellement avec l'orthophoniste ou la neuropsychologue en termes d'entraînement et d'évaluation dans un service de rééducation se fera peut-être, demain, à distance, mais avec des outils qui auront été testés par des professionnels, évalués et validés par les autorités. L'évaluation à distance des patients présente un intérêt et, avec les neuropsychologues de Lariboisière et d'Amiens, nous cherchons à mettre au point des outils que nous pourrions utiliser à distance.

Une **équipe de sociologie** est intégrée au projet RHU. Son objectif est de mieux connaître ce que vous attendez des chercheurs, d'évaluer comment nous travaillons ensemble, de réfléchir avec l'association aux problématiques éthiques du diagnostic dans le cadre de la recherche.

Madeleine Akrich : « Nous avons été présentées l'année dernière et un certain nombre d'entre vous étaient présents. Nous réalisons d'une part un travail de bibliographie pour rechercher ce qui a été dit sur des cas similaires et, d'autre part, nous travaillons par entretiens avec les personnes concernées. Nous avons commencé les entretiens et nous avons rencontré cinq personnes qui ont répondu au petit mot qui a été diffusé dans la Lettre de l'association. Il y a deux autres personnes qui nous ont contactées et que nous n'avons pas encore pu aller voir. Il nous faudra rencontrer un plus grand nombre de personnes. Ce ne sont pas des entretiens par questionnaire. Nous vous demandons de nous raconter votre expérience de cette maladie et celle de votre famille et la manière dont vous avez été amenés à certains moments à prendre certaines décisions, par exemple de faire ou pas un diagnostic : pourquoi à ce moment-là et pas à un autre moment, qu'est-ce que cela a impliqué, qu'est-ce que c'est que de vivre au quotidien avec cette maladie ? Tous ces programmes de recherche sont en train de changer la configuration de décisions autour du diagnostic : si on se projette dans quelques années et que l'on arrive à mettre au point certains traitements qui pourraient être utilisés avant même l'apparition de symptômes, cela pose différemment la question du diagnostic. Le temps passé en entretien relève de votre décision : aucun entretien n'a duré moins de 2h pour l'instant. Ce sont les personnes qui ont décidé. C'est un temps où les personnes réfléchissent en face de quelqu'un qui n'est pas impliqué directement (médecin ou famille...) et qui propose une écoute la plus attentive possible ; il s'agit d'un temps d'élaboration autour de ce que les personnes pensent

sur ce qui s'est passé. Nous ne rencontrons pas uniquement les personnes atteintes ; nous rencontrons aussi les personnes de l'entourage familial, qui auraient pu être atteintes mais qui ne le sont pas, ou des proches des personnes atteintes (des parents, les époux et les épouses...) car on se rend compte que c'est une maladie qui a un retentissement fort sur l'entourage. Ces entretiens restent anonymes.. Nous rencontrerons aussi les chercheurs, les cliniciens et les personnes qui travaillent dans les laboratoires. »

Rappel des coordonnées :

madeleine.akrich@mines-paritech.fr
tel : 06 61 91 68 42

Pr Chabriat Pour faire toutes ces études cliniques nous avons absolument besoin de la participation de votre association et des patients atteints de la maladie CADASIL et de témoins (de sujets qui n'ont pas de maladie des petits vaisseaux cérébraux). Nous avons plusieurs études et nous allons recruter des sous-groupes en fonction des différentes études. Jocelyne Ruffié et Abbas Taleb ont beaucoup travaillé pour mettre à jour la cohorte de patients : nous avons actuellement 376 patients identifiés dans notre base de données. Pour certaines études nous aurons par exemple des cohortes importantes de 150 patients, pour d'autres de petits groupes de 25 ou 30 patients. En parallèle, nous aurons aussi besoin d'autres patients ayant fait des AVC mais qui ne sont pas des patients CADASIL. Nous avons donc vraiment besoin que tous ceux qui le souhaitent, patients, familles s'investissent pour ce projet essentiel au développement des traitements de ces maladies. Pour le RHU nous avons besoin de l'aide de l'association CADASIL France !

Catherine Surjous présidente de l'association CADASIL France : « Nous avons décidé d'essayer de vous soutenir davantage. Ce matin nous avons décidé lors de notre assemblée générale d'augmenter la somme que nous vous allouons en passant le montant de notre subvention à la recherche de 15 000 € (l'année passée) à la somme de 18 000 € (cette année), et nous espérons atteindre pour nos 20 ans d'existence 20 000 € l'année prochaine. »

Pr Chabriat : Cette somme permet aussi de financer en partie le poste d'Abbas Taleb que j'essaie de défendre car le mi-temps hospitalier de cet Attaché de Recherche Clinique est régulièrement sur la sellette. La situation à l'hôpital est actuellement extrêmement difficile, elle a conduit récemment à une nouvelle suppression de moyens. Tout ce travail n'a été possible que parce que nous avons des bases de données gérées par notre Attaché de Recherche Clinique. Tout cela n'aurait pas été possible sans votre aide précieuse.

Merci de tout cœur.

Réponses aux questions.

Q : « Une chercheuse américaine et une chercheuse française ont mis au point un outil biologique pour inter-changer dans un brin d'ADN un gène par un autre. Cette technique au nom de CRISPR-cas9 présente de nombreux problèmes éthiques, et notamment en France. Je me suis demandé si certains chercheurs, dans des pays où les règles éthiques sont moins contraignantes qu'en France et où ce type de méthode serait autorisé à des fins thérapeutiques, n'avaient pas envisagé, ne serait-ce qu'intellectuellement, de remplacer le gène Notch3 défectueux par un gène sain. Est-ce de la biologie-fiction ou une réelle future possibilité ? »

R : (Pr Chabriat et Dr Joutel) « Cette technique de modification du génome est limitée aux animaux de laboratoire afin d'introduire une mutation. Elle permet d'obtenir un modèle de souris plus rapidement que par des croisements.

Sa mise en œuvre au niveau de l'homme n'est absolument pas envisagée. En France, l'utilisation de cellules humaines est très encadrée et les lois de bioéthique ne permettent pas de telles expérimentations. Ce sujet pose des questions éthiques comparables à celles du clonage. »

Q : « Quand on est patient non symptomatique (ou en tout début de la maladie), quelles précautions faut-il prendre en termes d'accès aux soins de santé quand on n'habite pas en France ?

Quelles structures / services doivent être disponibles rapidement ? Quels services peuvent attendre un éventuel rapatriement en France ? »

R : (Mme Morel, assistante sociale au CERVCO) « Si la question porte sur les droits d'accès aux soins quand on n'est pas en France, la réponse varie selon qu'il s'agit d'une personne de nationalité française bénéficiant de droits au régime de l'Assurance Maladie en France ou qui est bénéficiaire d'un titre de séjour français en cours de validité, ou pas.

Pour une personne française ou bénéficiant d'un titre de séjour français en cours de validité (ou ayant droit en règle sur le territoire de l'un ou de l'autre) :

- si elle est en vacances à l'étranger, elle peut bénéficier d'un rapatriement par son assurance voyage (si elle en a souscrit une) et ensuite de la prise en charge habituelle des soins par le

régime d'assurance maladie auquel elle était affiliée avant son départ.

- Si elle est partie travailler à l'étranger, elle est peut-être affiliée (cotisation à titre individuel ou financée par l'employeur) à la caisse des français de l'étranger ou à une assurance privée (fonction du pays de résidence) qui prendrait en charge les premiers frais, et peut-être un rapatriement sous réserve d'entente préalable avec l'assurance maladie française. Ensuite, il faudrait ré-ouvrir les droits sur le territoire (sous réserve de conditions de régularité et de durée de résidence).

Pour une personne de nationalité hors Union Européenne sans titre de séjour français en règle (ou de nationalité UE mais n'ayant pas travaillé et cotisé en France) il n'y aura aucune prise en charge de droit commun, qu'il s'agisse « d'un rapatriement » ou des soins sur le territoire.

Cette personne est susceptible d'obtenir, sous conditions et au bout de plusieurs mois, la prise en charge de ses soins par l'Aide Médicale d'Etat, ce qui ne vaut en aucun cas titre de séjour et ne lui donne aucun accès aux subsides, allocations, ou voie de régularisation. »

Pour des informations plus précises correspondant à un cas particulier, il est toujours possible de contacter le CERVCO (coordonnées sur son site internet, rubrique « Consultation - Contacts »)

Q : « Existe-t-il une liste détaillée (en français et en anglais) de médicaments à éviter quand on est porteur du gène muté de CADASIL ? »

R : (Pr Chabriat). Rappel de la réponse donnée en 2017 : « 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 présumée précaire au niveau cérébral, on essaie de protéger le patient et d'éviter ces médicaments. C'est aussi le cas pour des gouttes nasales qui contiennent des vaso-constricteurs.

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

Des informations complémentaires peuvent être trouvées par ailleurs sur le site de la Haute Autorité de Santé www.has-sante.fr en recherchant le mot PNDS CADASIL. Ce Protocole National de Diagnostic et de Soins détaille les actes et prestations susceptibles d'être prescrits.

Des informations sur la maladie sont aussi disponibles sur le site internet du CERVCO.

Q : « Grossesse : y a-t-il des risques avérés pour la mère si elle est porteuse de CADASIL ? »

Sait-on si la grossesse a le potentiel d'accélérer les symptômes de la maladie ?

Y a-t-il des précautions particulières à prendre au quotidien pendant la grossesse et puis au moment de l'accouchement ?

Un suivi médical plus régulier et / ou spécifique doit-il être fait pendant la grossesse ? »

R : (Pr Chabriat) « Il n'a pas été observé que la grossesse soit un facteur déclenchant de symptômes de la maladie ou d'aggravation. Par contre, il a été constaté qu'après l'accouchement, la période post-partum peut être l'occasion de crises de migraine avec aura parfois plus sévères pour certaines femmes.

Pour les jeunes femmes, les crises de migraine peuvent être le premier symptôme qui conduit au diagnostic.

Une étude plus précise pourrait être l'objet d'une recherche scientifique et par exemple d'une thèse avec l'interrogation à posteriori des patientes qui font partie de la cohorte de patients suivis au CERVCO, pour savoir si elles ont constaté des événements particuliers durant leurs grossesses passées et à la suite des accouchements. »

Q : « Pouvez-vous m'expliquer en détail les risques encourus lors d'une anesthésie générale pour l'opération que je dois subir et pour une anesthésie dans le cas d'un arrache de dent ? »

R : (Pr Chabriat). « Il n'y a pas de risque particulier, sauf au moment de l'induction car le début de l'anesthésie peut provoquer une baisse tensionnelle. Pour une personne atteinte de CADASIL ayant un réseau sanguin réduit et un débit diminué, cette baisse doit être surveillée car une chute peut provoquer un événement. Il est donc recommandé d'informer l'anesthésiste de la maladie pour qu'il surveille les variations des chiffres tensionnels avant, durant et à la fin de l'anesthésie. »

Rappel de la réponse donnée lors de l'AG 2017 : « Il n'y a pas 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 malade au médecin concerné (carte 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. »

Q : « Le Ginkgo Biloba peut-il améliorer la circulation sanguine dans le cerveau ? ».

R : (Pr Chabriat) « Il n'est pas possible de donner une réponse à cette question car il n'y a jamais eu d'étude ou d'essai thérapeutique réalisé avec cette substance. »

Q : « Je prends du Kardegic 160 mg depuis six ans. Ce dosage n'est-il pas dangereux au niveau hémorragique à la longue ou avoir d'autres incidences sur la santé ?

Entre temps, le neurologue a baissé le dosage à 75 mg. Mais une récurrence de la maladie est arrivée. Il décida donc de nouveau de me le prescrire à 160 mg. Est-ce logique ? »

R : (Pr Boussier) « Ce qui compte, c'est le rapport bénéfice / risque de la dose. Si le médecin pense qu'il y a un bénéfice à prescrire de l'aspirine pour éviter un accident ischémique ou une artère qui se bouche, la prescription est justifiée.

Le risque d'une hémorragie cérébrale due à l'aspirine est très faible et il n'est pas lié à la dose. L'aspirine fluidifie le sang. Elle est donc justifiée après un accident ischémique.

Après un tel événement il faut surtout prescrire le bon dosage pour éviter qu'une artère ne se bouche. Il ne faut pas descendre sous 75 mg. L'important est d'empêcher les artères de se boucher.

Une dose supérieure n'augmente pas le risque d'hémorragie, mais elle peut avoir un impact sur les maux d'estomac. »

Q : « J'ai beaucoup maigri, de 10 kg, depuis l'été dernier et suis très fatiguée. Le docteur généraliste dit que les maladies génétiques font maigrir. Est-ce vrai ?

Et est-ce que CADASIL provoque la dépression ? »

R : (Pr Chabriat) « Il est faux de dire que les maladies génétiques font maigrir.

En ce qui concerne la dépression, effectivement toutes les maladies des petits vaisseaux responsables des lésions de la substance blanche augmentent le risque de dépression (qui est doublé). Ces lésions sont un facteur favorisant la dépression, indépendamment des autres symptômes. Elles peuvent perturber des connexions. Elles ne sont pas la cause directe de la dépression mais elles rendent les personnes plus fragiles et sensibles.

Ce symptôme est évalué lors des consultations de suivi au CERVCO et il doit faire l'objet d'une prise en charge particulière. »

Q : « Avez-vous constaté un rétrécissement des capillaires suite à la maladie ? »

R : (Dr Anne Joutel) « Les capillaires comme les autres vaisseaux cérébraux sont le siège de dépôts de Notch3 et de GOM. L'existence ou non d'anomalies

morphologiques ou fonctionnelles de ces capillaires fait l'objet de travaux de recherche.»

Q : « Les recherches avec les cellules souches ont-elles donné des résultats ? »

R : (Dr Joutel) « Huit patients suivis au CERVCO ont subi une biopsie de peau à partir de laquelle des fibroblastes ont été préparés puis envoyés à un collaborateur en Angleterre qui les a déprogrammés en cellules souches puis reprogrammés en cellules musculaires lisses vasculaires. Un post doctorant est venu travailler dans le laboratoire du Dr Joutel pour étudier si ces cellules reproduisaient les anomalies telles que l'accumulation de la protéine Notch3.

Dans les conditions basales, les résultats ne sont pas concluants et il n'a pas été observé d'accumulation de protéines Notch3.

Cette étude a donc été mise en attente, mais ce n'est pas un échec car ceci permet de comprendre qu'il ne suffit pas uniquement que la cellule exprime un récepteur Notch3 avec une mutation CADASIL pour qu'elle développe les dépôts.

De nouvelles questions apparaissent. En plus de l'identification des espèces toxiques de Notch3, il faut comprendre le mécanisme de cette accumulation. L'expression du récepteur avec la mutation de Notch3 ne suffit pas. D'autres éléments, qui sont à identifier, doivent intervenir.

Ces questions sont l'objet de travaux de recherche en cours.

Nous sommes en train de tester de nouvelles idées et hypothèses, grâce notamment à des nouvelles techniques mises au point depuis un an.

Parmi les améliorations technologiques, l'imagerie de tranches épaisses du cerveau a été mise au point afin de visualiser le réseau vasculaire en trois dimensions.

Ceci nécessite du temps, des moyens et du personnel.

Or, les contrats de post doctorants ne peuvent durer que cinq ans au maximum en France, alors que les projets nécessitent une expertise, une technicité particulière. L'équipe de recherche perd donc régulièrement des collaborateurs, et doit en intégrer et former de nouveaux ».

Q : « Les résultats de l'étude réalisée avec l'IRM 7 Teslas sont-ils pris en compte dans les projets en cours et futurs ? »

R : (Pr Chabriat) « Cette étude menée par le Pr Eric Jouvent a permis d'approfondir nos connaissances de la maladie.

Cette technologie a apporté deux résultats importants :

- Des tout petits infarctus, non visibles avec d'autres techniques, ont été découverts dans le cortex cérébral des patients.

- Il est possible de mieux identifier différentes catégories de lésions de la substance blanche. Certaines sont associées aux petits infarctus et d'autres sont surtout associées aux espaces autour des petits vaisseaux.

Cette technologie sophistiquée est un outil de compréhension et de différenciation avec d'autres maladies. Elle permet de décrypter les lésions mais elle n'est pas adaptée pour obtenir un marqueur permettant d'évaluer l'évolution de la maladie au niveau cérébral ou pour mesurer l'efficacité d'un essai thérapeutique.

L'IRM 3 Teslas habituelle est plus facile à utiliser et est surtout plus répandue.

L'équipement à 7 Teslas est très rare, les examens sont techniquement complexes à réaliser et les patients ne doivent absolument pas bouger. Il s'agit surtout d'un outil qui reste du domaine de la recherche pour préciser les caractéristiques des lésions avec des résolutions qu'il n'est pas possible d'obtenir avec les autres équipements..

Grâce à un autre financement, une étude avec l'IRM 7 Teslas va être réalisée pour comparer plusieurs maladies des petits vaisseaux en regardant par exemple les lésions de la substance blanche de petite taille, pour essayer de mieux comprendre comment elles diffèrent.»

Q : «La fatigabilité est-elle une caractéristique de la maladie ? »

R : (Pr Chabriat) « La fatigabilité est liée au ralentissement et au déficit de l'attention souvent observés au cours de la maladie. Faire une tâche nécessite alors plus d'efforts. Ce symptôme sera mesuré dans l'échelle d'évaluation spécifique à CADASIL, qui est en cours de conception. »

Q : «Avez-vous besoin de dons de cerveaux et quelle en est l'utilité ? »

R : (Dr Joutel) « La réponse est oui, même si nous disposons déjà au laboratoire d'échantillons provenant de France et d'autres pays Européens.

Leur intérêt est double :

- Quand on trouve quelque chose sur la souris, il faut pouvoir le vérifier chez l'homme.
- Chez l'homme, on observe le stade avancé de la maladie, que l'on ne sait pas reproduire chez la souris.

Les cerveaux de patients décédés sont donc utiles pour aider à répondre à des questions et à faire des tests.

Il faut aussi disposer de dons de cerveaux de patients de contrôle qui n'ont pas de maladie vasculaire, et il est paradoxalement plus difficile de se procurer ces cerveaux de contrôle. »