

Assemblée Générale du 7 octobre 2023
COMPTES-RENDUS DES CONFERENCES MEDICALES

- Page 2 => [Conférence du Pr CHABRIAT](#)
- Page 7 => [Conférence du Dr JOUTEL](#)

CONFERENCE MEDICALE DU Pr CHABRIAT AG du 7 octobre 2023

Le professeur Chabriat fait le point sur différents axes de recherche concernant la maladie CADASIL.

1/ Une étude a été réalisée pour évaluer si l'examen des petits vaisseaux de la rétine pouvait permettre de trouver un marqueur de l'état des vaisseaux cérébraux.

Pour rappel : la rétine est un prolongement du cerveau et il est relativement simple d'examiner les vaisseaux de la rétine, leur densité, ainsi que la modification de la paroi de ces vaisseaux ou de leur réactivité grâce à des stimulations lumineuses. L'évaluation de la densité des vaisseaux de la rétine et d'autre part leur exploration fine afin de détecter des modifications de la paroi des vaisseaux n'a pas permis de détecter des marqueurs pouvant permettre de suivre l'évolution ou de déterminer la sévérité de la maladie.

2/Un travail avec l'équipe de Taïwan autour de **l'imagerie cérébrale** est en cours. Cette équipe suit plus de 100 patients présentant une expression particulière de la maladie : le diagnostic de CADASIL est en effet souvent posé dans ce pays après une hémorragie cérébrale. Pour pouvoir travailler ensemble, il demeure aujourd'hui difficile de mettre en commun les données d'imagerie cérébrale. Par ailleurs il est aussi difficile d'obtenir des autorisations pour transférer des images. Un outil commun permettant l'étude des IRM a été donc mis au point en collaboration avec l'équipe du CERVCO, une équipe de Taiwan et une autre Allemande pour évaluer visuellement les anomalies de la substance blanche, les lacunes, les micro-saignements, les dilatations autour des vaisseaux.

Le nombre de patients dont l'IRM a été étudiée ainsi est de 419 en France et 212 en Allemagne (âgés de 52 ans en moyenne et avec une majorité de femmes), 112 à Taïwan (âgés de 62 ans et avec une majorité d'hommes).

En France et en Allemagne 37% des patients présentent des migraines avec aura, et seulement moins d'un pour cent à Taïwan. A l'IRM les patients migraineux présentent des hypersignaux au niveau des lobes temporaux, alors que les AVC sont associés aux lacunes.

3/Covid et CADASIL : l'évaluation de plusieurs observations montre qu'il y a un risque d'AVC plus grave chez les patients ayant une maladie de CADASIL en cas de Covid. Il est donc important que ces patients se fassent vacciner. La vaccination est recommandée.

4/ Essai thérapeutique avec le Tocophérol (vitamine E) : 51 patients ont été inclus dans l'étude à ce jour, la moitié recevant un placebo. Les derniers patients suivis termineront l'étude fin mars 2024. On devrait donc savoir en fin d'année 2024 si le Tocophérol a un effet protecteur

5/Des jeux de rééducation cognitive ont été mis au point et sont actuellement testés : le CERVCO recherche des **volontaires** non rééduqués par une orthophoniste

6/Etudes en imagerie IRM fonctionnelles et de diffusion, et constitution de **bio collection de sang et de LCR** (Liquide Céphalo Rachidien).

L'association CADASIL France a financé la constitution d'une bio collection d'échantillons de sang. Elle va maintenant participer au financement de la constitution d'une bio collection d'échantillons de suivi des patients. Cette collection est réalisée pour identifier des marqueurs permettant l'évaluation de la maladie à différents stades évolutifs. Ces marqueurs permettront peut-être de tester les médicaments de demain.

7) Le partage des outils et des moyens de recherche entre différentes équipes au plan international permet d'accélérer la recherche. Dans le cadre des ERN (Réseaux Européens de Référence Maladies Rares) des outils sont actuellement préparés pour partager les modes de prise en charge entre différentes équipes et pour faciliter la mise en commun de données en provenance des patients. Le Cervo est en permanence à la recherche de financements pour développer cette recherche. L'aide de 30000 € de l'association CADASIL France lors de l'AG va donc servir à financer la poursuite de ces travaux, en particulier la collection des données biologiques et d'imagerie essentielle pour préparer les essais thérapeutiques. **L'aide de l'association est essentielle pour cette recherche, l'équipe du CERVCO remercie vivement l'association de ce soutien continu absolument crucial pour l'avenir.**

Questions/Réponses au Pr Chabriat

-Q : Est-il important de consommer des compléments alimentaires ?

R : si l'alimentation est équilibrée, il n'y a pas de preuve que les compléments alimentaires soient utiles

-Q : Où trouver une équipe connaissant CADASIL en Bourgogne ?

R : Sur le site du CERVCO les centres de compétence sont répertoriés en lien avec le centre de référence.

-Q : est-ce que la contraception orale est contreindiquée en cas de maladie CADASIL ?

R : de façon générale, la pilule oestroprogestative est contreindiquée après un la survenue d'un AVC ischémique (infarctus cérébral) car elle favorise la survenue de thrombose. Dans CADASIL, il n'y a pas formation de caillot qui migre : nous pensons qu'il n'y a donc pas de contreindication formelle à la prise d'une contraception orale, en particulier s'il s'agit de l'utilisation de pilule minidosée.

-Q : faut-il aller à l'hôpital en cas de suspicion d'un AVC ?

R : Il faut **TOUJOURS** préférer l'hospitalisation et un avis en urgence lors de la survenue d'un AVC pour préciser en particulier si cet événement est bien dû à la maladie ou si une autre cause peut être suspectée sur la nature de l'AVC (par exemple origine cardiaque, ou inflammatoire, ou en lien avec un trouble de la coagulation). Chaque situation doit donc toujours être évaluée par un médecin.

-Q : est-ce qu'il y a une assistante sociale qui a été recrutée pour le service de neurologie de l'hôpital Lariboisière ? et est-ce qu'une lettre de l'association pourrait soutenir la demande auprès de la direction de l'hôpital ?

R : le poste à temps partiel d'assistante sociale est toujours vacant et un courrier de l'association pourrait effectivement aider à soutenir notre demande auprès de l'administration de l'hôpital, si aucun recrutement n'est toujours effectué au cours des prochains mois.

-Q : Y-a-t-il un risque de crises d'épilepsie chez les patients porteurs de la maladie CADASIL ?

R : 10% des patients en moyenne ont eu au moins une crise d'épilepsie, soit partielles, soit généralisées. Ce sont rarement des crises graves et un traitement permet le plus souvent de les contrôler. L'épilepsie est rarement inaugurale.

-Q : quelle est la place de l'aspirine dans le traitement des patients CADASIL ?

R : l'aspirine est un antiplaquettaire qui est prescrit systématiquement en cas d'AVC ischémique. L'intérêt préventif de l'aspirine n'a pas été démontré dans

CADASIL, mais il a un effet préventif, de façon générale, après la survenue d'un AVC ischémique survenant dans le cadre d'une maladie non héréditaire des petits vaisseaux. Le mécanisme précis des infarctus cérébraux dans CADASIL n'est pas bien connu, l'occlusion des vaisseaux n'est pas nécessairement due à la formation d'un caillot mais pourrait être le résultat d'une altération majeure du tonus de la paroi vasculaire et du flux sanguin au niveau des vaisseaux de petit calibre.

-Q : que se passe-t-il en cas d'hémorragie s'il y a une prise d'aspirine ?

R : en général le risque hémorragique est lié à l'hypertension artérielle. Si on fait diminuer la pression artérielle le risque hémorragique diminue. La reprise de l'aspirine doit être alors discutée au cas par cas.

-Q : est-ce que les anti-inflammatoires et les vaso-constricteurs sont contrindiqués ?

R : il n'y a pas de contrindication concernant les anti-inflammatoires. En revanche il vaut mieux éviter les vaso-constricteurs compte tenu des modifications importantes survenue au sein de la paroi des petits vaisseaux.

-Q : Comment expliquer la variabilité de l'expression de la maladie ?

R : pour l'instant cette variabilité très importante n'est pas expliquée. Des travaux ont commencé pour préciser si d'autres gènes pourraient être impliqués.

-Q : faut-il prendre des antidépresseurs ?

R : les atteintes de la substance blanche et les maladies des petits vaisseaux favorisent un risque dépressif. En cas de dépression, une prise en charge adaptée est nécessaire et peut comprendre la prise d'antidépresseurs.

-Q : d'où proviennent les tremblements ?

R : les tremblements ne sont pas spécifiques et sont rarement observés au cours de CADASIL, il faut le plus souvent rechercher d'autres causes comme la prise de certains médicaments, certaines perturbations biologiques, la prise d'alcool ou de toxiques aux tremblements.

-Q : pourquoi y-a-t-il une expression symptomatique différente entre les patients de Taïwan et ceux d'Europe ?

R : A Taïwan une mutation spécifique est fréquente, elle pourrait favoriser la survenue combinée d'une hypertension artérielle et de la maladie de CADASIL, et ainsi favoriser des hémorragies fréquentes, les hémorragies cérébrales sont par contre rares dans les familles concernées en Europe.

Dr Joutel : grâce au séquençage de l'ADN de 500,000 individus habitant en Grande Bretagne on a découvert que 1 à 2% de la population était porteuse de

mutations « de type CADASIL ». Pourtant une très grande majorité de ces individus n'avait pas de symptômes de la maladie CADASIL. Quand on regarde de plus près, les mutations chez ces individus sont situées dans une région du gène Notch3 qui est différente de celle dans laquelle sont situées les mutations qui donnent des symptômes cliniques. L'étude de ces 2 types de mutation permettra peut-être de fournir des indices permettant de mieux comprendre la maladie.

Par ailleurs, il est important de rappeler que CADASIL est une maladie complexe dans laquelle les différents symptômes ont possiblement des mécanismes différents pour lesquels des facteurs environnementaux pourraient avoir des impacts différents.

CONFERENCE MEDICALE DU Dr JOUTEL AG du 7 octobre 2023

Des travaux réalisés dans l'équipe Inserm, à l'IPNP à Paris montrent qu'il y a **deux lésions caractéristiques dans CADASIL** :

- l'accumulation anormale de la protéine Notch 3, qui est spécifique de CADASIL
- la perte des cellules musculaires lisses des petites artères du cerveau, qui est également observée dans les autres maladies des petits vaisseaux du cerveau.

Grace à des recherches qui ont duré plus de 2 ans et à la mise au point de nouvelles techniques, on a pu visualiser pour la première fois les anomalies de ces cellules musculaires lisses dans les artères cérébrales des souris CADASIL. On a ainsi pu prouver que la perte des cellules musculaires lisses dans la paroi des petits vaisseaux cérébraux était causée par l'accumulation anormale de la protéine Notch 3.

Cette découverte est particulièrement importante car il existe des moyens pour réduire l'accumulation de Notch 3 : il s'agit là d'une piste thérapeutique très prometteuse.

Les recherches ont aussi montré que l'accumulation anormale de la protéine Notch 3 anormale perturbait la fonction des petits vaisseaux du cerveau à un stade où les cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux n'ont pas encore disparu : on est encore à un stade réversible, alors que lorsqu'il y a perte des cellules musculaires lisses on passe à un stade de la maladie irréversible. Il y a donc une fenêtre thérapeutique entre l'accumulation de protéine Notch 3 et la disparition des cellules musculaires lisses.

D'autres études sont en cours :

=>pourquoi l'accumulation anormale de la protéine Notch 3 entraine la *perte des cellules musculaires lisses* des petits vaisseaux ? On a identifié une anomalie qui est présente dans toutes les maladies des petits vaisseaux du cerveau, qui pourrait expliquer la perte des cellules musculaires lisses.

=>pour la première fois on a un début de *compréhension du mécanisme de l'accumulation de Notch 3*

=>quels outils pour prédire la sévérité des lésions artérielles ? on est à la *recherche de marqueurs sanguins ou dans le LCR* (liquide céphalo rachidien) qui permettent d'évaluer où en est l'évolution de la maladie et de suivre l'effet d'un traitement dans l'avenir. L'analyse du LCR donne une idée précise de ce qui se passe dans les petits vaisseaux du cerveau car ces vaisseaux baignent dans le LCR.

=>on recherche s'il y a *un ou plusieurs mécanismes différents* qui interviennent dans l'expression de la maladie

=>grâce au séquençage de l'ADN chez un très grand nombre d'individus (~500,000 personnes habitant au Royaume Uni), nos collègues anglais et hollandais ont découvert que des mutations du gène Notch3, identiques à celles que l'on voyait chez les patients CADASIL, étaient présentes chez 1 à 2‰ de la population. Mais une proportion importante de ces personnes n'avait pas de symptômes. On a appris grâce à ces travaux que la *position de la mutation* sur le gène interférait avec la sévérité de la maladie.

Ces recherches nécessitent des budgets importants et des financements importants ont pu être levés grâce au RHU, à la fondation Leducq, au NIH ou à d'autres organismes comme ERA-NET-NEURON, la Fondation pour la recherche médicale, l'Agence Nationale de la Recherche. La recherche de financements prend beaucoup de temps.

Cela fait 30 ans cette année que la maladie a été nommée et maintenant les industries pharmaceutiques s'intéressent aux travaux des chercheurs et à la possibilité de développer des traitements, d'autant qu'il s'agit là d'un ensemble de patients bien définis et qui nécessiteront un traitement au long cours.