

Assemblée Générale du 1^{er} juin 2024
COMPTES-RENDUS DES CONFERENCES MEDICALES

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

- Page 5 => [Conférence du Dr HERVÉ](#)

CONFERENCE MEDICALE DU Pr CHABRIAT

AG du 1^{er} juin 2024

Le Pr Chabriat remercie l'association pour **la subvention à la recherche de 30 000€** cette année et présente l'utilisation qui en sera faite. Cette subvention pourra :

- être utilisée pour un réunion internationale prévue en novembre prochain entre chercheurs à Paris
- et permettre le financement jusqu'en décembre d'un poste de psychologue afin de tester les jeux vidéo de rééducation. Le financement actuel de ce poste se termine en juillet. Ce financement permettra d'évaluer l'effet de ces jeux sur les patients qui se plaignent de troubles cognitifs, à partir des premiers résultats, et en faisant des tests à plus grande échelle.

Les recherches effectuées n'ont pu être présentées en détail par le Dr Anne Joutel absente, le Pr Chabriat, interrogé, nous a précisé qu'elles portent sur les mécanismes à l'origine de la perte des cellules musculaires lisses des petits vaisseaux dans CADASIL. Ses travaux les plus récents ont montré le rôle majeur de l'accumulation de la protéine NOTCH3 dans la paroi vasculaire et suggèrent que des traitements capables de diminuer la production de cette protéine pourraient être efficaces. Des études chez l'animal sont maintenant nécessaires pour confirmer ce type d'approche thérapeutique.

Bilan du RHU

Le RHU autour de CADASIL a pris fin début février 2024. Le Pr Chabriat a résumé quelques résultats importants. Les études réalisées grâce au budget obtenu sur 7 années ont permis de :

=> développer **des marqueurs innovants** des modifications microvasculaires et tissulaires visibles à l'IRM

=> de travailler sur la mesure de différents aspects des **vaisseaux de la rétine grâce à l'optique adaptative** : les résultats montrent que la réactivité des vaisseaux de la rétine est très tôt modifiée, et que ces modifications restent relativement stables au cours du temps. Ces modifications ne semblent pas avoir de lien avec la sévérité de la maladie. Ces marqueurs ne peuvent donc pas être utilisés pour évaluer l'efficacité de traitements dans l'avenir. D'autres recherches sont nécessaires pour obtenir des marqueurs de suivi de la maladie.

=> de développer des outils sur internet pour **évaluer les patients et les rééduquer**, avec :

- le développement d'un prototype d'évaluation cognitive
- la mise au point de jeux vidéo de rééducation permettant de travailler le ralentissement, la flexibilité, la mémoire de travail, l'attention divisée, l'attention sélective, la mémoire épisodique
- la mise au point d'un prototype pour la rééducation motrice
- l'élaboration des normes pour la pratique médicale de l'évaluation cognitive réalisée à distance avec ces différents outils numériques

=> de mettre au point des **outils d'évaluation clinique** et d'outils de quantification à distance de l'évolution des lésions cérébrales que l'on pourrait utiliser à un stade précoce de la maladie

=> de valider une **l'échelle des plaintes cognitives** : un outil d'une vingtaine de questions liées à la sévérité de la maladie et surtout à son impact dans la vie quotidienne, reproductible, a été élaboré. Cet outil doit être maintenant traduit pour être utilisé au plan international pour évaluer les patients atteints de CADASIL

=> de valider par l'équipe Française, l'équipe de Taïwan et l'équipe Allemande d'un **outil simple pour évaluer les lésions visibles à l'IRM de la maladie en moins de 5 minutes** (lésions de la substance blanche cérébrale, lacunes, microsaignements et degré d'atrophie cérébrale).

=> d'effectuer un essai clinique **comparatif du Tocopherol versus un placebo** : 50 patients ont été inclus dont la moitié a reçu un placebo et l'autre moitié le traitement. Les résultats seront disponibles en septembre ou octobre.

=> **de tester de nouvelles approches prédictives** pour les essais thérapeutiques : comment prédire par exemple le risque d'un événement particulier en fonction des caractéristiques propres de chaque personne.

Une des difficultés dans la maladie CADASIL est l'importante variabilité de l'évolution clinique chez les patients. Quelques facteurs intervenant dans l'évolutivité commencent à être repérés : 1) le tabagisme qui accélère l'évolution de la maladie et l'apparition des AVC; 2) le sexe : les hommes ont une évolutivité de 6 ans en moyenne plus rapide que les femmes ; 3) le niveau d'éducation a un effet d'accélération de 4 à 5 ans sur la courbe évolutive de la maladie (pour les sujets ayant un niveau d'éducation plus faible) ; 4) l'hypertension artérielle a un effet péjoratif sur l'évolution ultérieure de la maladie

=> d'évaluer la recherche de l'information par des personnes qui apprennent un diagnostic de CADASIL dans la famille. Trois sites sont à disposition : Orphanet, le site de l'association, le site du CERVCO. Les sujets à risque utilisent préférentiellement le site de CADASIL France. Les sujets malades utilisent les 3 sites. Les personnes qui savent qu'il y a quelqu'un de malade dans la famille précisent qu'elles ne souhaitent pas que la maladie ou les informations en rapport avec la maladie « envahissent » trop leur vie quotidienne. Environ 2 sujets sur 3 pourraient être intéressés par la réalisation d'un test génétique pour participer à un essai thérapeutique.

L'avenir : une nouvelle étude débutera en juin 2024

Il s'agit d'un **projet européen** associant des équipes Française, Espagnole, Suédoise, Allemande, et Italienne. L'objectif est de développer des outils et connaissances pour préparer les essais thérapeutiques. La 1^{ère} réunion est prévue en juin 2024. Un budget de 2M d'Euros est alloué pour l'ensemble des participants. .

CONFERENCE MEDICALE DU Dr HERVÉ

AG du 1^{er} juin 2024

Lors de cette AG le docteur Hervé fait le point sur différents sujets :

- Le CERVCO
- Le réseau VASCERN
- La « carte patient » et les soins d'urgence

Le CERVCO

Le CERVCO est le centre de référence des maladies vasculaires rares du cerveau et de l'œil.

Le Professeur Chabriat en est le Coordonnateur et le Docteur Hervé le Responsable Médical

L'équipe du CERVCO est constituée de neurologues, de psychologues et il y a un poste d'assistante sociale, vacant depuis le départ à la retraite de Stéphanie Morel (malgré des recherches actives), des attachés de recherche clinique ainsi que 2 chefs de projet.

Cette équipe collabore avec le laboratoire de génétique vasculaire, et est en lien avec les neurochirurgiens pour le traitement de l'angiopathie de Moya Moya.

Au cours de cette année :

=> Le CERVCO a obtenu à nouveau sa labellisation.

=> Des Centres de Compétences répartis sur le territoire français ont également été labellisés, afin de disposer d'un réseau d'experts.

L'organisation en France développée pour les maladies est un modèle pour les autres pays européens.

=> une coopération s'est mise en place avec le Docteur Kossorotoff neuropédiatre à l'Hôpital Necker pour le suivi des enfants atteints de l'angiopathie Moya Moya. Il existe donc maintenant un centre de référence constitutif pour l'enfant.

Le CERVCO a rejoint il y a 3 ans un réseau de référence européen des maladies vasculaires rares : Vascern

VASCERN

La labélisation pour appartenir à ce réseau a été une démarche complexe et longue. L'équipe du CERVO est un centre à part entière du réseau VASCERN qui rassemble 48 équipes médicales et 36 représentations d'associations de patients.

Elisabeth Lisack et Chantal Neau représentent CADASIL France auprès de VASCERN.

La coordination du réseau Vascern est assurée par le Professeur Guillaume Jondeau cardiologue spécialisé dans les maladies vasculaires de l'hôpital Bichat

Six groupes de travail ont été créés au sein de Vascern : la maladie CADASIL appartient au groupe de travail sur les maladies Neurovasculaires (« **NEUROVASC Working Group** »), créé en janvier 2022 au moment où le CERVCO a intégré Vascern.

Il existe aussi des groupes transversaux de travail, sur des problématiques spécifiques (groupe psychologie, groupe sur la formation, sur l'école d'été...) Les demandes des associations de patients sont en partie à l'origine des actions mises en place par Vascern.

Le docteur Hervé coordonne le groupe de travail NEUROVASC, en collaboration avec le Dr Anna Bersano de Milan.

L'objectif est que d'autres centres européens puissent participer : actuellement il y a 2 centres qui sont des « developing partners » en Espagne (Séville) et en Norvège (Oslo) et qui pourront être membres à part entière après avoir rempli toutes les conditions.

Les missions de Vascern sont centrées sur les patients et leur prise en charge. Ce réseau offre ainsi la possibilité :

=> d'échanger autour de cas cliniques complexes

=> de développer des projets européens permettant de soutenir la recherche comme le développement de registres européens sécurisés (registre FLAIR).

L'objectif de VASCERN est de recueillir les données d'un très grand nombre de patients ce qui pourra être très utile pour les futurs essais thérapeutiques.

=> de produire des documents d'information afin d'améliorer la prise en charge des patients :

- des recommandations pour les professionnels

- les parcours patients (« patient's pathway ») : représenter ce qui doit être fait pour les médecins européens qui n'ont pas de centre de référence.

-les « Do's and don'ts » (à faire et à ne pas faire) : Les « do's and don'ts » ont deux objectifs : aider les médecins qui ne sont pas neurologues et se posent des questions, et proposer des idées aux patients pour améliorer leur qualité de vie ou au moins de pas avoir de comportement pouvant être délétère. Un questionnaire va être proposé aux adhérents de CADASIL France sur ce thème

-l'organisation de webinaires

CARTE PATIENT DE SOIN ET D'URGENCE

Il y a 10 ans une carte a été développée par l'association.

Actuellement l'établissement de cartes de soin et d'urgence fait partie des missions des filières maladies rares. Le CERVCO fait partie de la filière Brain Teams qui a donc dans ses missions l'élaboration des cartes. La carte physique proposée par Brain Team est moins détaillée que l'ancienne carte. Elle comprend quelques lignes de description de la maladie et de précautions à prendre et un QR code qui renvoie à des informations plus précises.

Les cartes sont produites par la cellule de coordination de la filière et c'est le centre de référence qui en fait la demande. Le professeur Chabriat a posé la question éthique du respect du secret professionnel lors de l'établissement de la carte. Mais tous les centres de référence ont adopté ce système ; donc cela se fera aussi de la sorte pour CADASIL.

Réponses aux questions sur le financement et les recherches en cours

=> **Les points SIGAPS** (associés aux publications) permettent de financer actuellement la moitié du salaire d'un attaché de recherche clinique

=> Le téléthon finance des infrastructures

=> L'intelligence artificielle utilisée pour quantifier les lésions du cerveau était financée par le RHU

=> Neurospin dispose d'une **IRM à 11 tesla** unique au monde. Des questions se sont posées sur la possibilité de l'utiliser sur des humains. Le CERVCO pourra y avoir accès pour ses patients.

=> Le Professeur Éric Jouvent conduit une étude avec une **IRM à 7 tesla** dont les résultats seront disponibles l'année prochaine.

=> Lien entre la **localisation de la mutation sur le gène** et la clinique : pour 60 à 70% des patients la mutation se situe dans le domaine 1 à 6 du gène Notch 3. Pour 30% des patients elle se situe dans le domaine 7 à 34.

Par ailleurs une équipe Hollandaise a montré sur une étude dans la population générale, portant sur 200 000 sujets, que la mutation est présente chez un sujet sur 300.

Une 2^{ème} étude effectuée à partir de la bio banque du Royaume Uni a montré que la mutation est présente chez un sujet sur 400.

La mutation la plus fréquente dans la population générale se situe dans le domaine 7 à 34.

D'après les données du CERVCO la maladie est moins sévère lorsque la mutation est sur le domaine 7 à 34. Il s'agit de la même maladie mais décalée dans le temps. Seuls quelques patients de la cohorte du CERVCO sont porteur de la mutation située sur le domaine 7 à 34 alors qu'il s'agit de la mutation la plus fréquente en population générale.

L'une de ces mutations a été retrouvée chez près de 70% de la population d'un village isolé d'Italie. Une étude a comparé 20 sujets appariés (même âge, même sexe) du CERVCO à 20 sujets de ce village : alors que les patients du CERVCO sont malades, les sujets de ce village n'ont aucun symptôme et n'ont que des lésions minimales à l'IRM. On en conclue que d'autres facteurs génétiques non identifiés interviennent.

Chez les sujets homozygotes (dont les deux gènes sont porteurs de la mutation) l'expression clinique de la maladie n'est pas plus grave.

=> **les migraines** sont présentes chez 30% des Caucasiens qui sont porteurs de la mutation et sont inexistantes dans les populations asiatiques.

La migraine est l'expression d'une perturbation électrique cérébrale. Elle n'est pas un facteur pronostic délétère. Ce sont les AVC qui font la gravité de CADASIL.

=> Rôle de **l'hypertension artérielle** : c'est l'hypertension artérielle permanente qui pose problème et non pas des fluctuations de la tension artérielle.