



Assemblée Générale du 13 juin 2026

COMPTE-RENDU DE LA CONFERENCE DU PROFESSEUR CHABRIAT

Le Professeur Chabriat fait le point sur plusieurs axes de recherche concernant CADASIL : les essais thérapeutiques, le rôle des différentes mutations du gène NOTCH3, le développement de nouveaux outils d'évaluation et une meilleure connaissance de l'évolution de la maladie.

Essai thérapeutique T3-CAD

- L'essai T3-CAD a évalué un traitement à base de vitamine E.
- Ce choix reposait notamment sur deux observations. D'une part, chez la souris, les infarctus cérébraux étaient plus petits chez les animaux recevant de la vitamine E que chez ceux qui n'en recevaient pas.
- D'autre part, chez des patients atteints de maladies des petits vaisseaux cérébraux liées notamment à l'hypertension artérielle, certaines observations avaient suggéré une maladie moins sévère chez ceux qui recevaient de la vitamine E.
- Sur ces bases, un laboratoire pharmaceutique a sollicité le Professeur Chabriat pour conduire un essai thérapeutique dans CADASIL.
- Pour accepter cet essai, l'agence américaine du médicament (FDA) demandait que son efficacité soit principalement évaluée sur des critères cliniques, c'est-à-dire sur des événements ayant une conséquence réelle pour les patients. Il fallait donc sélectionner des patients présentant un risque suffisamment important d'aggravation au cours des deux années de suivi.
- Trois types d'événements étaient particulièrement recherchés :
 - une aggravation mesurable des performances cognitives ;
 - la survenue d'un AVC ;
 - une aggravation du handicap.
- Les patients ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes : un groupe recevant un placebo et un groupe recevant le traitement.
- Les résultats ont notamment été analysés selon une approche bayésienne, une méthode statistique pouvant être particulièrement utile lorsque les effectifs sont limités, comme c'est souvent le cas dans les maladies rares.
- Les deux groupes ont été comparés sur la survenue d'événements cliniques, les éventuels effets indésirables et l'évolution de leur IRM : progression des hypersignaux de la substance blanche, apparition de nouvelles lacunes – petites cavités correspondant à d'anciens petits infarctus – et évolution du volume cérébral.
- Résultat : aucune différence n'a été observée entre le groupe traité et le groupe placebo.
- Le traitement testé ne s'est donc pas montré efficace dans CADASIL.
- Cet essai négatif reste néanmoins très instructif. Les résultats, publiés dans une grande revue scientifique, ont suscité plusieurs commentaires utiles pour réfléchir à la manière de concevoir les futurs essais thérapeutiques dans CADASIL, en particulier au choix des patients et des critères permettant de mesurer l'efficacité d'un traitement.

Les mutations du gène NOTCH3

- Le gène responsable de CADASIL, NOTCH3, a été identifié en 1996. La maladie était alors considérée comme très rare, avec une fréquence estimée entre 2 et 5 cas pour 100 000 personnes.
- Depuis, les grandes études génétiques menées dans la population générale ont profondément modifié cette vision.
- En recherchant les variants caractéristiques de CADASIL dans de très grandes bases de données, des chercheurs néerlandais ont estimé leur fréquence en population générale à environ une personne sur 300. Cependant, seulement 1,5 % de ces variants se situaient dans les domaines EGFr 1 à 6 de la protéine NOTCH3, localisation fréquemment retrouvée chez les patients.
- La protéine NOTCH3 comporte en effet 34 régions appelées domaines EGFr, numérotées de 1 à 34.
- De même, des travaux réalisés à partir de la UK Biobank ont retrouvé un variant caractéristique de NOTCH3 chez environ une personne sur 450.
- Ces observations montrent que les variants de NOTCH3 caractéristiques de la maladie sont beaucoup plus fréquents dans la population générale que ne l'est la forme habituelle de CADASIL observée chez les patients diagnostiqués dans les centres spécialisés. Certaines personnes porteuses peuvent rester longtemps sans symptômes ou développer des manifestations beaucoup plus tardivement.
- À Taïwan, certains variants de NOTCH3 sont particulièrement fréquents, puisqu'ils peuvent être retrouvés chez environ une personne sur 100. Chez certains porteurs, la maladie se manifeste très tardivement et son expression peut être influencée par d'autres facteurs de risque vasculaire.
- Dans ces situations, le variant de NOTCH3 peut donc se comporter davantage comme un facteur augmentant le risque de maladie des petits vaisseaux cérébraux, plutôt que comme la cause d'un CADASIL classique, précoce et sévère.
- À Taïwan et en Corée du Sud, notamment sur l'île de Jeju, on retrouve fréquemment la même mutation R544C. Dans la cohorte du CERVCO (Centre de référence des maladies vasculaires rares du cerveau et de l'œil), seuls quatre patients sont porteurs de cette mutation, tous d'origine chinoise.

La localisation de la mutation joue un rôle important

- L'emplacement de la mutation dans la protéine NOTCH3 influence fortement l'expression de la maladie.
- Les mutations situées dans les domaines EGFr 1 à 6 sont, en moyenne, associées à des formes plus précoces et plus sévères que celles situées dans les domaines EGFr 7 à 34.
- Une étude menée notamment avec Sophie Tezenas du Montcel a récemment montré que le risque d'AVC apparaît plus précocement lorsque la mutation se trouve dans les domaines 1 à 6. Lorsque la mutation se situe dans les domaines 7 à 34, ce risque semble décalé dans le temps et survient plus tardivement.
- Une question importante reste ainsi ouverte : la localisation de la mutation modifie-t-elle réellement la gravité finale de la maladie, ou modifie-t-elle surtout l'âge auquel celle-ci se manifeste ?
- Des études avec un suivi très prolongé seront nécessaires pour répondre définitivement à cette question.

IRM fonctionnelle

- Une recherche menée en collaboration avec Davide Boido, chercheur au CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives), a concerné l'IRM fonctionnelle.
- Cette technique permet notamment d'étudier la manière dont le cerveau et ses vaisseaux réagissent à une stimulation.
- Les résultats montrent une différence nette entre les patients atteints de CADASIL et les personnes témoins : certains paramètres reflétant une réponse anormale des vaisseaux cérébraux permettent de distinguer les deux groupes.
- Ces résultats sont importants car ils pourraient contribuer au développement de biomarqueurs fonctionnels, capables de mesurer plus finement l'atteinte des petits vaisseaux et, éventuellement, l'effet d'un futur traitement.

CADA-PRO

- CADA-PRO est un questionnaire développé à l'échelle internationale afin de mesurer les difficultés ressenties au quotidien par les patients atteints de CADASIL, notamment dans les domaines cognitif, moteur, comportemental et émotionnel.
- Il s'agit de ce que l'on appelle un Patient-Reported Outcome Measure (PROM) : un questionnaire rempli directement par le patient afin de décrire sa perception de sa santé, de ses symptômes et de leurs conséquences dans la vie quotidienne, sans interprétation préalable par un médecin.
- Initialement développé dans le cadre des maladies des petits vaisseaux cérébraux, cet outil a ensuite été étudié spécifiquement dans CADASIL.
- Son utilisation à l'échelle internationale nécessite encore plusieurs étapes : chaque version doit être traduite puis validée en tenant compte des différences linguistiques et culturelles ; une version destinée aux proches ou aux aidants reste à finaliser.
- L'utilisation du questionnaire chez un grand nombre de patients permettra encore de préciser sa fiabilité et sa sensibilité aux changements au cours du temps.

CADA-PRO représente néanmoins dès aujourd'hui un outil utilisable en France, notamment dans les essais thérapeutiques. Le questionnaire CADAPRO existe déjà en français, italien, suédois, allemand, anglais et espagnol. Des traductions en néerlandais, chinois et japonais sont également prévues.

CADANHIS – CADASIL Natural History

Le projet européen CADANHIS (CADASIL Natural History) vise à mieux connaître l'évolution naturelle de CADASIL, à développer des outils permettant d'en mesurer le retentissement et à identifier des biomarqueurs capables de suivre la progression de la maladie.

Le projet est mené en collaboration avec plusieurs équipes européennes, notamment en Italie. Les patients ont été également invités à participer à l'élaboration d'un sondage à partir d'un questionnaire anonyme qui permettra de mieux comprendre les difficultés que les patients rencontrent réellement.

- Une version anglaise de ce questionnaire existe déjà. Celui-ci sera progressivement traduit dans différentes langues afin que les patients puissent y répondre en ligne. L'objectif est de mieux comprendre les difficultés observées dans différents pays ou régions des patients, dans le cadre Européen.
- Toutes ces recherches ont finalement un même objectif : rester au plus près des difficultés vécues par les patients, car « on ne soigne pas une maladie, mais une personne ».

Questions-réponses

Q : Qu'apporte la recherche sur les organoïdes ?

R : Les organoïdes sont de petits modèles de tissus cultivés en laboratoire à partir de cellules humaines. Ils permettent de reproduire certains aspects du fonctionnement d'un tissu et d'étudier les mécanismes d'une maladie directement dans des cellules humaines. Dans CADASIL, ces recherches sont encore préliminaires. Elles sont intéressantes pour mieux comprendre les mécanismes de la maladie, mais elles n'ont pas, pour l'instant, de conséquence directe sur la prise en charge des patients.

Q : La toxine botulique peut-elle avoir une action sur les troubles moteurs dus à CADASIL ?

R : Après certaines lésions cérébrales, des patients peuvent présenter une raideur excessive de certains muscles, appelée spasticité. Plusieurs traitements sont possibles. Le baclofène peut notamment être utilisé pour diminuer cette raideur. Lorsque certains muscles restent particulièrement contractés, des injections de toxine botulique peuvent être proposées afin de diminuer temporairement leur contraction. Ces traitements ne s'adressent pas seulement à CADASIL, mais aux conséquences motrices de certaines lésions cérébrales. Chaque situation doit être évaluée individuellement, généralement avec un neurologue et/ou un médecin de médecine physique et de réadaptation, afin de déterminer si ce traitement est adapté.

Q : Les traitements de la sclérose en plaques qui agissent sur la myéline peuvent-ils être utilisés dans CADASIL ?

R : Les mécanismes responsables des deux maladies sont très différents. La sclérose en plaques est principalement une maladie inflammatoire et immunitaire du système nerveux, alors que CADASIL est une maladie des petits vaisseaux cérébraux liée à une anomalie génétique du gène NOTCH3. Les traitements utilisés dans la sclérose en plaques ciblent donc des mécanismes qui ne sont pas ceux considérés comme responsables de CADASIL. Il n'existe actuellement pas d'argument permettant de proposer ces traitements dans CADASIL.

Q : Les dons de cerveau sont-ils toujours importants pour la recherche ?

R : Oui, ils restent essentiels. Le Docteur Anne Joutel souligne notamment leur importance pour les nouvelles approches de biologie moléculaire. Les techniques actuelles permettent d'étudier les tissus humains avec une précision considérable, parfois cellule par cellule. Elles permettent ainsi de déterminer quelles cellules sont atteintes, quels mécanismes moléculaires sont perturbés et comment les différents types de cellules interagissent au cours de la maladie.

Les études chez la souris restent très utiles, mais elles ne permettent pas de répondre à toutes les questions. L'animal et l'être humain ont de nombreux points communs, ce qui permet d'étudier certains mécanismes généraux, mais il existe également des différences importantes. En particulier, les modèles animaux ne reproduisent pas parfaitement toutes les lésions observées dans le cerveau humain au cours de CADASIL. L'étude des tissus cérébraux humains reste donc irremplaçable pour comprendre ce qui se passe réellement dans la maladie.

Q : Comment organiser un don de cerveau ?

La démarche doit être préparée du vivant de la personne concernée. Il est important qu'elle exprime elle-même sa volonté et qu'elle en informe ses proches. Il faut prendre contact à l'avance avec Neuro-CEB, le réseau consacré aux dons de cerveau pour la recherche. L'anticipation est importante car, au moment du décès, le prélèvement doit pouvoir être organisé rapidement.

Un lien vers la procédure devrait prochainement être disponible sur le site de CADASIL France afin de faciliter les démarches pour les patients et leurs familles.