



Assemblée Générale du 13 juin 2026

CONFERENCE du Dr Anne JOUTEL

Le Docteur Joutel intervient afin de faire le point sur les recherches qu'elle mène avec son équipe, à l'Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris, permettant de comprendre les mécanismes aboutissant à l'expression clinique de la maladie CADASIL.

Le fil conducteur des recherches est la triade que l'on trouve dans la maladie CADASIL qui touche les petits vaisseaux du cerveau :

- la perte des cellules musculaires lisses des petites artères du cerveau
- l'accumulation anormale de Notch 3 dans les vaisseaux du cerveau
- les dépôts de GOM qui sont des indicateurs de la maladie

La recherche suit cinq axes principaux :

- les mécanismes d'accumulation de la protéine Notch 3
- les mécanismes aboutissant à la mort des cellules musculaires lisses des petites artères du cerveau
- les nouveaux modèles
- les biomarqueurs
- les traitements

1/ Mécanismes de l'accumulation de la protéine Notch 3

Cette accumulation a lieu dans les GOM. Le GOM n'est repérable qu'au microscope électronique. Au départ l'accumulation commence par de **très petites quantités de Notch 3**, qui s'accumulent progressivement jusqu'à former des GOM. Cette accumulation se fait autour de la cellule, au niveau de la membrane basale, une structure qui entoure les cellules et contribue au maintien de leur environnement.

D'autres protéines s'accumulent avec Notch 3 et les recherches portent sur le rôle de ces protéines dans l'accumulation de Notch 3. On a pu montrer qu'une de ces protéines diminue l'agrégation de Notch 3. Cette connaissance est importante pour identifier des stratégies thérapeutiques permettant de limiter l'accumulation anormale de NOTCH3, sans perturber des protéines qui pourraient avoir par ailleurs un rôle protecteur.

2/ Mécanismes de la perte des cellules musculaires lisses

Dans plusieurs formes génétiques de maladies des petits vaisseaux du cerveau on retrouve une protéine dont l'expression dans les vaisseaux est augmentée. Dans des modèles souris de ces maladies, on a pu montrer que la suppression de cette protéine protège contre les lésions vasculaires.

=> De nouvelles techniques et de nouveaux modèles de souris qui sur-expriment cette protéine vont maintenant permettre d'étudier plus précisément le rôle délétère de cette protéine et comment elle contribue aux lésions vasculaires. Ces nouvelles approches permettent de voir l'ensemble des vaisseaux du cerveau et les cellules musculaires lisses qui les entourent.

=> D'autres progrès ont permis d'identifier une population de cellules très spécialisées formant une nouvelle structure au niveau des bifurcations artérielles. Il s'agit de régions importantes pour la régulation du débit sanguin. Ces structures, qui n'étaient pas connues auparavant, accumulent beaucoup de protéine Notch 3 dans la maladie CADASIL. Les nouvelles techniques permettent de voir

les anomalies moléculaires dans ce type de cellules et on a pu détecter des anomalies de ces cellules dans une autre maladie des petits vaisseaux.

3/ Nouveaux modèles de souris

Un nouveau modèle de souris porteuses de la protéine Notch 3 humaine a été développé afin d'évaluer de nouvelles stratégies thérapeutiques. La caractérisation de ce modèle est en cours. Les premières IRM cérébrales chez ces souris ont eu lieu en juin 2026 et les résultats de cette recherche seront communiqués l'année prochaine.

4/ Les biomarqueurs

=> Dans le sang

On a mis en évidence la présence de la protéine Notch 3 circulant dans le sang. Un test spécifique a été mis au point pour la mesurer.

Grâce à la banque de sang constituée avec le soutien de l'association CADASIL France, une première étude a été faite sur 30 patients CADASIL et 30 sujets contrôles français, puis une seconde sur 100 patients CADASIL supplémentaires. Pour pouvoir étudier le lien avec la sévérité de la maladie, il faut en effet pouvoir mener des études sur un très grand nombre d'échantillons.

On a montré que la concentration de Notch 3 circulant dans le sang est significativement augmentée chez les patients CADASIL. De plus, la concentration de Notch 3 dans le sang varie selon la position de la mutation dans le gène Notch 3. Les études permettant de voir s'il existe un lien entre la concentration de Notch3 et la sévérité de la maladie sont en cours.

Des échantillons de plasma de patients CADASIL américains des USA vont maintenant être utilisés pour confirmer ces résultats très prometteurs. Des démarches administratives longues et complexes ont dû avoir lieu afin que ce transfert de plasma soit possible. L'association américaine Cure CADASIL a joué un rôle facilitateur dans ces démarches, grâce à son site internet.

=> Dans le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR)

La concentration de la protéine Notch 3 dans le LCR est également augmentée chez les patients CADASIL.

Une première étude a permis de faire des dosages de Notch 3 ainsi que plusieurs milliers d'autres protéines présentes dans le LCR. Les résultats préliminaires de cette étude sont très prometteurs et à terme cela permettrait d'identifier des marqueurs de sévérité de la maladie et de disposer d'outils pour évaluer l'efficacité de futurs traitements.

5/ Thérapeutique

Une des stratégies qui découle de la meilleure compréhension des mécanismes de la maladie consiste à diminuer la production de Notch 3.

Une des approches envisagées consiste à utiliser un oligonucléotide anti-sens, c'est-à-dire un court fragment d'acides nucléiques capable de se fixer à l'ARN de Notch 3, et ainsi de réduire la production de la protéine Notch3. L'un des principaux enjeux avec ce type d'approche est de pouvoir faire parvenir ce traitement au cerveau en franchissant la barrière hémato-encéphalique, sans avoir recours à des injections répétées par ponction lombaire.

Les industries pharmaceutiques sont intéressées par les recherches de thérapeutiques pour les maladies rares. Mais il s'agit d'un processus long et complexe. Les premiers contacts avec des entreprises pharmaceutiques concernant le développement de traitements pour CADASIL ont commencé il y a environ 5 ans.

Le docteur Joutel insiste sur **l'importance des ponctions lombaires permettant de recueillir du LCR**. Les études sur le LCR sont essentielles pour les recherches thérapeutiques et l'identification de nouveaux marqueurs de la maladie. Les patients volontaires peuvent participer à ces études, sous réserve de répondre aux critères d'éligibilité et de l'absence de contre-indication à la ponction lombaire.