

Information presse

Une grande avancée pour la recherche sur les pathologies des petites artères cérébrales.

En 2010, la maladie appelée CADASIL¹ figure au 1^{er} rang des causes de démence vasculaire héréditaire. Pourtant les mécanismes d'action de cette pathologie des petites artères cérébrales restent très peu connus. En cause, l'absence d'un bon modèle animal permettant de les étudier. Une collaboration franco-allemande a justement permis de pallier ce manque en obtenant un modèle de souris transgéniques qui développent les mêmes lésions que celles relatives à la maladie CADASIL. Anne Joutel et son équipe de l'unité Inserm 740 « Génétique des maladies vasculaires » viennent de publier leurs travaux dans le *Journal of Clinical Investigation* du 1^{er} février 2010.

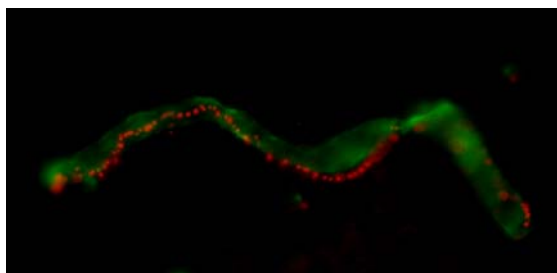
Les maladies des petites artères cérébrales sont responsables de lésions de la substance blanche du cerveau et d'infarctus cérébraux profonds multiples. Elles sont à l'origine de 20% des accidents vasculaires cérébraux et constituent la deuxième cause de démence après la démence d'Alzheimer. La maladie CADASIL est une forme héréditaire de ce type de pathologies, caractérisée par la présence de dépôts vasculaires spécifiques (appelés GOM pour Granular Osmiophilic Material) et la dégénérescence progressive des cellules musculaires lisses qui constituent la paroi des artères. « Cette maladie est considérée comme une maladie rare, 500 familles répertoriées dans le monde, mais il semblerait que sa prévalence soit très largement sous-estimée » explique Anne Joutel, chercheuse de l'unité Inserm 740 « Génétique des maladies vasculaires ». Les premiers symptômes cliniques de la maladie apparaissent vers l'âge de 40-45 ans, mais, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau détecte dès l'âge de 30 ans des lésions de la substance blanche. Son évolution conduit à un état grabataire et au décès du patient vers l'âge de 60-65 ans.

Bien que ces affections des petites artères cérébrales soient fréquentes, les mécanismes exacts mis en jeu sont très mal connus en raison, surtout, de l'absence d'un bon modèle animal chez lequel la chronologie précise des lésions pourrait être étudiée. De ce fait, aucun traitement spécifique n'existe à ce jour. Après plusieurs tentatives infructueuses, Anne Joutel et ses collaborateurs ont obtenu un modèle de souris génétiquement modifiées qui développent avec l'âge des lésions cérébrales similaires à celles qui sont observées chez les patients souffrant de la maladie CADASIL.

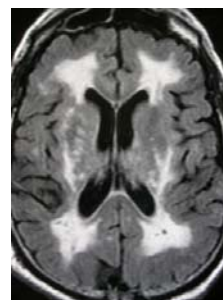
Il y a quelques années, des études ont révélé que la maladie CADASIL était causée par des mutations dans le gène Notch3. Une partie de la protéine Notch3, qui résulte de ce gène muté, s'accumule anormalement dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux et dans les péricytes (cellules qui possèdent de longs prolongements

¹ CADASIL : cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

cytoplasmiques et qui ont la capacité de réguler le débit sanguin des vaisseaux qu'elles entourent) des capillaires.



© Inserm, A. Joutel/U740



© H. Chabriat/U740

Une immuno Notch3 montrant l'accumulation de Notch3 (rouge) dans un capillaire (vert) marqué par un anticollagèneIV.

IRM cérébrale d'un patient atteint de la CADASIL illustrant les lésions de la substance blanche.

Grâce à leur nouveau modèle in vivo, les chercheurs ont pu observer chez les souris transgéniques exprimant la protéine Notch3 mutée, dès l'âge de 5 mois, les lésions vasculaires caractéristiques de la maladie, à savoir l'accumulation anormale de la protéine Notch3 et des GOM. Ces souris développent à partir de l'âge de 12 mois des lésions de la substance blanche cérébrale associées à une réduction de la perfusion cérébrale telles qu'on peut les observer chez les patients souffrant de la CADASIL. A l'aide d'analyses immunohistologiques et fonctionnelles des vaisseaux cérébraux, les scientifiques ont montré que les lésions du cerveau dans la CADASIL résultent non pas d'une destruction des cellules musculaires lisses des artères cérébrales, mais de la combinaison d'un dysfonctionnement des artères et d'une réduction de la microcirculation au niveau de la substance blanche cérébrale.

Ce nouveau modèle murin offre des perspectives multiples et très importantes pour la maladie CADASIL et, plus largement, pour les démences vasculaires. Il constitue un outil de choix pour approfondir la compréhension des mécanismes de survenue des lésions cérébrales dans les maladies des petites artères cérébrales et tester des thérapeutiques visant à prévenir ou ralentir leur apparition.

Pour en savoir plus

Interview de A. Joutel et vidéo sur [Inserm-Actualité](#)

- **Source :**

Cerebrovascular dysfunction and microcirculation rarefaction precede white matter lesions in a mouse genetic model of cerebral ischemic small vessel disease.

Anne Joutel^{1,2,3}, Marie Monet-Leprêtre^{1,2*}, Claudia Gosele^{4*}, Céline Baron-Menguy^{1,2}, Annette Hammes⁴, Sabine Schmidt⁴, Barbara Lemaire-Carrette^{1,2}, Valérie Domenga^{1,2}, Andreas Schedl^{5,6}, Pierre Lacombe^{1,2}, Norbert Hubner⁴

1- INSERM, U740, Paris, F-75010, France

2- Université Paris 7-Denis Diderot, Faculté de Médecine, Site Villemin, Paris, F-75010, France

3- AP-HP, Groupe hospitalier LARIBOSIÈRE-FERNAND-WIDAL, Groupement hospitalier-universitaire Nord, Laboratoire de Génétique, Paris, F-75010, France

4- Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine (MDC), Robert-Rossle-Str. 10, 13125 Berlin, Germany

5- INSERM, U636, F-06108 Nice, France.

6- Université de Nice/Sophia Antipolis, F-06108 Nice, France.

* these 2 authors equally contributed to this work

The Journal of Clinical Investigation, 1er février 2010. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI39733>

- **Contact chercheur :**

Anne Joutel

Unité Inserm 740 « Génétique des maladies vasculaires »

Tél : 01 44 89 77 50 / Email : anne.joutel@univ-paris-diderot.fr

- **Contact presse :**

Amélie Lorec / Tél : +33 (0)1 44 23 60 73 / presse@inserm.fr