

Chercher les mutations de CADASIL

F. Cavé-Riant^{*,**}, A. Joutel^{*,**}, H. Copin^{*}, E. Tournier-Lasserre^{*,**}

(* Laboratoire de cytogénétique de l'hôpital Lariboisière, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris,

** INSERM E365, Faculté de médecine Lariboisière, Paris)

CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy*) est une maladie autosomique dominante affectant les petites artères cérébrales. Cette affection, due à des mutations du gène Notch3, est caractérisée par une altération des cellules musculaires lisses vasculaires.

Quand y penser ?

- Chez un adulte ayant présenté :
 - des accidents ischémiques de type lacunaire et/ou une démence sous-corticale et/ou des troubles de l'humeur associés à :
 - des hypersignaux diffus de la substance blanche cérébrale sur les séquences IRM pondérées en T2 et la présence d'hypodensités suggestives de lacunes sur les séquences IRM pondérées en T1, et ce a fortiori s'il existe une histoire familiale, mais celle-ci peut être absente (*figures 1 et 2*).

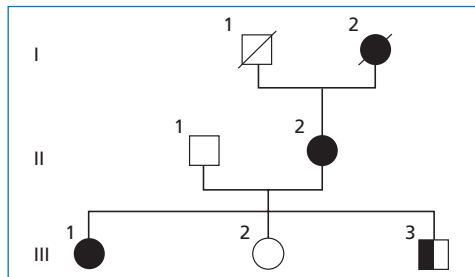


Figure 1. Arbre généalogique

I-2 : patiente décédée à 62 ans avec une histoire de démence sous-corticale.

II-2 : patiente âgée de 66 ans ayant présenté deux accidents ischémiques associés à une leucoaraiose.

III-1 : patiente âgée de 42 ans ayant présenté une migraine avec aura, un accident vasculaire transitoire et des épisodes dépressifs répétés.

III-3 : patient âgé de 39 ans, asymptomatique, présentant une leucoaraiose découverte fortuitement lors d'une IRM réalisée pour une autre raison.

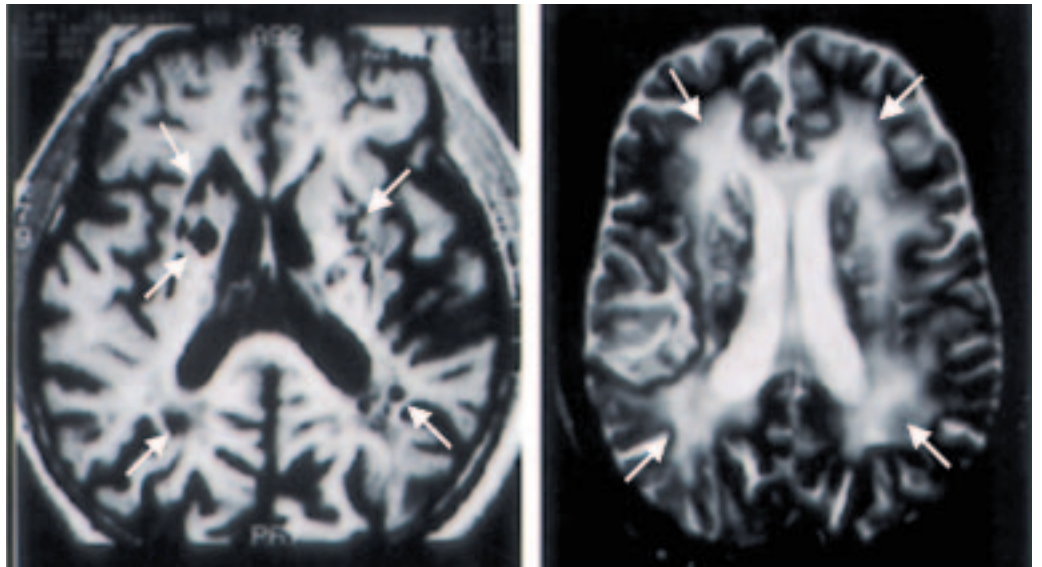
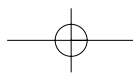


Figure 2. IRM cérébrale d'un patient atteint de CADASIL.

Image de gauche : séquence T1WI : hypersignaux bien délimités évocateurs de lacunes.

Image de droite : séquence T2WI : hypersignaux diffus de la substance blanche touchant les deux hémisphères.



Chercher les mutations de CADASIL

Comment en faire le diagnostic de certitude au laboratoire ?

- La sévérité du pronostic de cette affection génétique nécessite absolument un diagnostic de certitude, et donc un test dont la spécificité soit de 100 %. Seule la mise en évidence d'une mutation "de type CADASIL" dans le gène Notch3 permet d'affirmer ce diagnostic (figure 3).

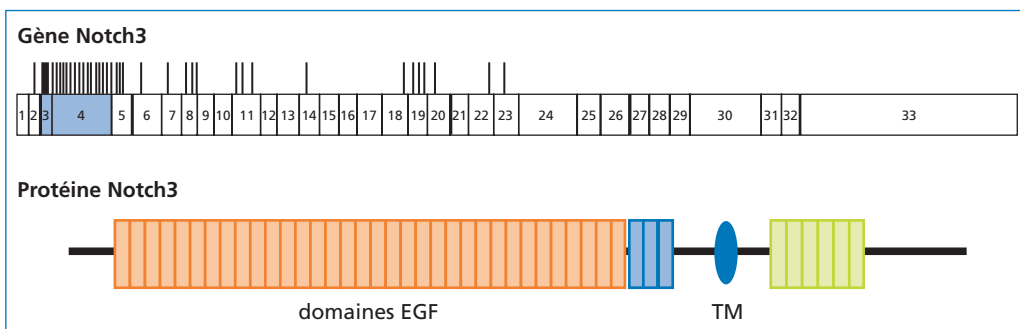


Figure 3. Localisation préférentielle des mutations dans les exons 3 et 4 du gène Notch3.

Le gène Notch3 comporte 33 exons et code pour une protéine transmembranaire qui présente un grand domaine extracellulaire contenant 34 motifs EGF like (Epidermal Growth Factor) ; chacun de ces motifs contient 6 acides aminés de type cystéine. Les mutations sont très stéréotypées : elles entraînent toutes l'apparition ou la disparition d'un résidu cystéine dans l'un des motifs EGF. Chez 70 % des patients, la mutation siège dans l'exons 3 ou 4 de Notch3.

- La très grande taille du gène Notch3 ne permettant pas en routine de le tester d'emblée, la stratégie actuelle consiste à tester d'abord les exons 3 et 4 dans lesquels sont situées le plus souvent les mutations (70 % des cas).
- Lorsque ce criblage met en évidence la mutation, le diagnostic est établi.
- Lorsque ce criblage est négatif, l'analyse immunohistochimique d'une biopsie de peau avec un anticorps spécifique de la protéine Notch3 permet d'identifier les patients chez qui il sera nécessaire de poursuivre le criblage sur le reste du gène. En effet, les patients atteints de cette affection présentent une accumulation de la protéine Notch3 à la surface des cellules musculaires lisses vasculaires qui est détectable sur les vaisseaux d'un fragment de biopsie de peau (figures 4 et 5).

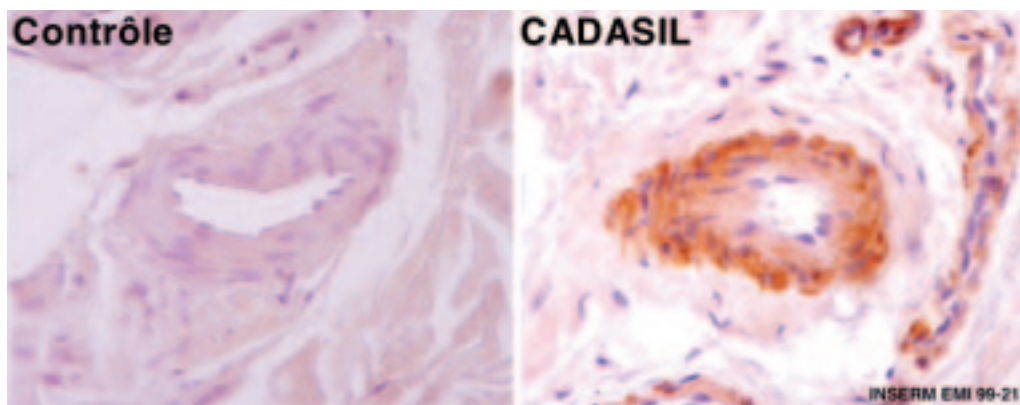
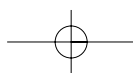


Figure 4. Biopsie de peau : immunomarquage avec un anticorps anti-Notch3. Présence d'un marquage granulaire au niveau des artérioles chez le patient atteint de CADASIL.

- Une méthode alternative à l'examen immunohistochimique est l'examen en microscopie électronique, qui permet de conclure lorsqu'il met en évidence la présence de matériel granulaire osmiophile (GOM) spécifique de CADASIL. Toutefois, la lourdeur de cet examen rend difficile sa réalisation en routine.
- Une nouvelle stratégie est en cours d'évaluation dans le but de réaliser l'examen uniquement sur ADN avec une sensibilité supérieure à 95 % et éviter ainsi la biopsie de peau.



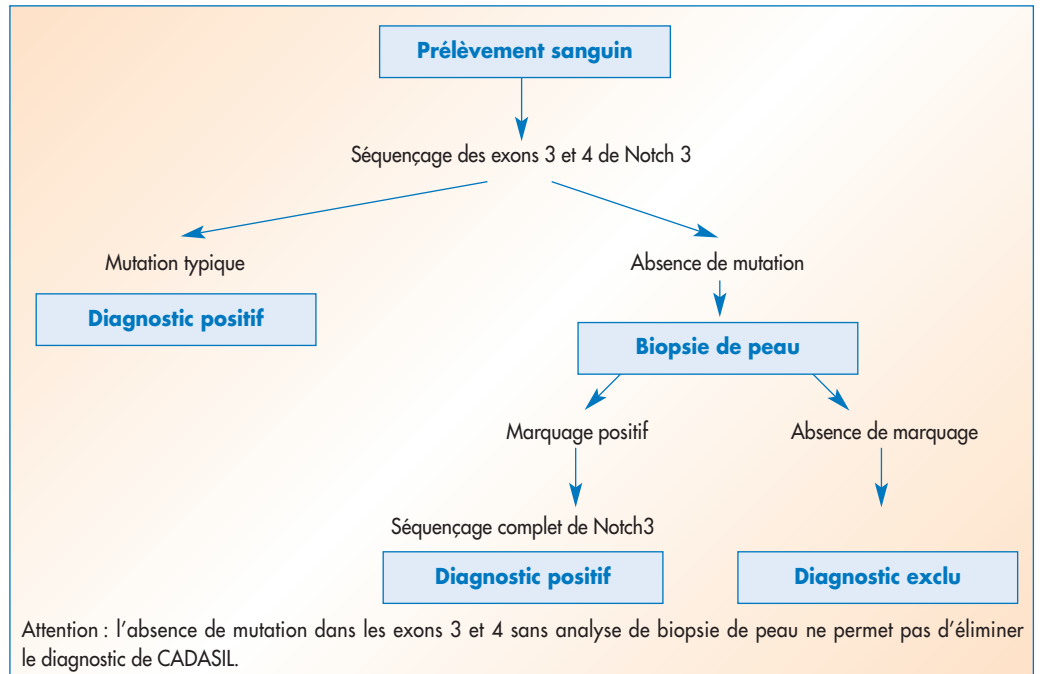


Figure 5. Stratégie utilisée au laboratoire pour le diagnostic de CADASIL en 2003.

En pratique pour le clinicien

- En cas de suspicion diagnostique chez un sujet malade :
 - prélèvement sanguin : 10 ml sur EDTA ; envoi à température ambiante ;
 - biopsie de peau réalisée avec un punch de 4 mm, fixation en formaldéhyde 4 % final tamponné à pH 6,9 ; envoi à température ambiante ;
 - attestation de prescription obligatoire légalement permettant d'identifier le médecin demandeur à qui sera réadressé directement le résultat (confidentialité du résultat) ;
 - information du patient sur la nature du test et signature par celui-ci d'un bordereau de consentement.
- En cas de demande chez un sujet asymptomatique se sachant à risque, une mutation ayant été identifiée chez un de ses apparentés, le recours à une consultation multidisciplinaire spécialisée est indispensable pour laisser au sujet demandeur le temps nécessaire à une réflexion approfondie avant de prendre sa décision finale.

Pour en savoir plus...

- Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT et al. Clinical spectrum of CADASIL : a study of 7 families. *Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*. *Lancet* 1995 ; 346 (8980) : 934-9.
- Chabriat H, Bousser MG. CADASIL. *Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*. *Adv Neurol* 2003 ; 92 : 147-50. Review.
- Joutel A, Corpechot C, Ducros A et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996 ; 383 (6602) : 707-10.
- Joutel A, Vahedi K, Corpechot C et al. Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet* 1997 ; 350 (9090) : 1511-5.
- Joutel A, Favrole P, Labauge P et al. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet* 2001 ; 358 (9298) : 2049-51.
- Ruchoux MM, Guerouaou D, Vandenhoute B et al. Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995 ; 89 (6) : 500-12.

• LES PAGES DE LA PRATIQUE MÉDICALE •

sont à la croisée de chemins
que nous aimons
à emprunter...

Ces deux
premiers ouvrages
sont actuellement
disponibles.

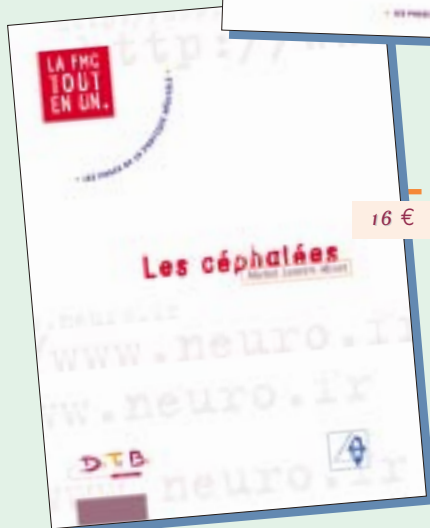


30 € 15x21 cm

“Urgences neurologiques”

P. Amarenco et Ph. Niclot

Cet ouvrage a pour objectif de faire de la formation médicale neurologique. Il expose les stratégies diagnostiques devant les grands symptômes et permet à l'urgentiste de répondre aux questions qu'il se pose face à un patient neurologique.



16 € 13x17.5 cm

“Les céphalées”

M. Lanteri-Minet

Cet ouvrage a l'ambition de replacer la prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une céphalée dans la pratique du médecin généraliste. Les céphalées symptomatiques peuvent se révéler une urgence neurologique.

LA COLLECTION
LA FMC
TOUT
EN UN.

Les éditions **DaTeBe**
Editions

✂ À découper et à nous retourner

BON DE COMMANDE

Je souhaite recevoir

	Nombre d'exemplaires	Total
Céphalées (16 €)		
Urgences neurologiques (30 €)		
Frais de port (4 €)		
soit un total de		€

MODE DE PAIEMENT

par carte Visa N° ou Eurocard Mastercard

Signature : _____ Date d'expiration

par virement bancaire à réception de facture
(réservé aux collectivités)

par chèque (à établir à l'ordre de DaTeBe)

Merci d'écrire nom et adresse en lettres majuscules

Dr, M., Mme, Mlle

Prénom

Pratique : individuelle cabinet

Adresse

Code postal

Ville

Pays

Tél. Fax

E.mail

DaTeBe - F. Lebreton - 62-64, rue Jean-Jaurès - 92800 Puteaux
Tél. : 01 41 45 80 31 - Fax : 01 41 45 80 25 - E-mail : flebreton@vivactis-media.com