Paris, le 09/07/2012

Communiqué de presse

Une mutation d'un gène en cause dans des formes familiales d'anévrysme de l'aorte

---

Des équipes de l'AP-HP (hôpital Bichat / Centre National de référence Maladies Rares Marfan et apparentés et hôpital Ambroise Paré/Service de Biochimie et de Génétique moléculaire) et de l'Inserm (Unité 698 « hémostase, bio-ingéniérie, immunopathologie et remodelage cardiovasculaire »), en collaboration avec l'équipe de Diana Milewicz au Texas viennent de démontrer l'implication du gène TGFβ2 dans des formes familiales d'anévrysme de l'aorte. Cette découverte ouvre de nouvelles possibilités diagnostiques, et probablement thérapeutiques pour cette pathologie, dont la prise en charge actuelle consiste à surveiller la progression pour proposer à temps la chirurgie de remplacement aortique. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication le 8 juillet 2012 dans la revue Nature Genetics.

L'anévrysme de l'aorte thoracique est une maladie silencieuse qui se traduit par la dilatation progressive de l'aorte qui peut finir par se rompre. Cette pathologie, dont on reconnaît de plus en plus l'importance avec le développement des techniques d'imagerie (échographie, IRM, scanner) reste le plus souvent asymptomatique jusqu'au décès du patient par rupture du vaisseau. Il est donc important de la reconnaître à temps. L'âge de survenue des anévrysmes n'étant pas toujours identique, un examen normal ne permet pas d'éliminer définitivement le risque et en cas de forme familiale, il est de règle de répéter les échographies pour vérifier l'absence d'apparition d'une dilatation aortique chez les apparentés. La prise en charge est actuellement limitée au traitement béta-bloquant qui n'a pas démontré son efficacité en dehors du syndrome de Marfan, et à la chirurgie lorsque la dilatation atteint un niveau critique.

En étudiant des familles recrutées au Centre National de référence Maladies Rares Marfan et apparentés, dirigé par le Pr Jondeau (hôpital Bichat, AP-HP) où sont réalisés le diagnostic et la surveillance des patients et de leurs familles, l'équipe du Pr Boileau (Unité Inserm 698, hôpital Ambroise Paré AP-HP) a pu démontrer l'implication d'un gène particulier dans le développement de ces anévrysmes. En effet, une mutation « stop » du gène permettant la synthèse de la molécule TGFβ2 normalement libérée par les cellules musculaires lisses de la paroi aortique, a été identifiée comme étant l'anomalie biologique initiale responsable d'anévrysme dans 4 familles (3 françaises et une grande famille américaine étudiée par l'équipe du Dr. Milewicz, université du Texas, Houston).

Ces travaux ouvrent de nouvelles possibilités diagnostiques et probablement thérapeutiques de la pathologie. « *Ces résultats permettront de développer des outils de diagnostic d'anévrysme ou de risque de développement d'un anévrysme chez les différents membres d'une famille donnée. Ils sont également utiles pour établir le pronostic des patients, la chirurgie semblant ici nécessaire tardivement comparée à d'autres formes (Syndrome de Marfan par exemple)* » explique le Pr Jondeau. « *Enfin, ils permettront d'ouvrir des perspectives thérapeutiques intéressantes, par exemple en renforçant le signal de la molécule TGFβ2.*» Pour le Professeur Catherine Boileau, cette

découverte devrait permettre de pouvoir dès maintenant proposer un diagnostic moléculaire chez les apparentés à risque dans les familles.
Ces travaux ont fait l'objet d'une protection par le dépôt d'une demande de brevet.

Sources

TGFB2 loss of function mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and acute aortic dissections associated with mild systemic features of the Marfan syndrome

Catherine Boileau1,2,3,4,14,15, Dong-Chuan Guo5,14, Nadine Hanna1,2,3, Ellen S. Regalado5, Delphine Detaint1,2,6, Limin Gong5, Mathilde Varret1, Siddharth Prakash5,12, Alexander H. Li5, Hyacintha d'Indy1,3, Alan C. Braverman7, Bernard Grandchamp2,8, Callie S. Kwartler5, Laurent Gouya2,3,4, Regie Lyn P. Santos-Cortez9, Marianne Abifadel1, Suzanne M. Leal9, Christine Muti2, Jay Shendure10, Marie-Sylvie Gross1, Mark J. Rieder10, Alec Vahanian6,8, Deborah A. Nickerson10, Jean Baptiste Michel1, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) Go Exome Sequencing Project11, Guillaume Jondeau1,2,6,8,14, Dianna M. Milewicz5,12.13,14,15

1Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U698, Hôpital Bichat, Paris France ; 2Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Bichat, Centre National de Référence pour les syndromes de Marfan et apparentés, Service de Cardiologie, Paris, France; 3AP-HP, Ambroise Paré, Service de Biochimie d'Hormonologie et de Génétique moléculaire, Boulogne, France : 4 Université Versailles SQY, Guyancourt, France ; 5Department of Internal Medicine, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas, USA; 6 AP-HP, service de Cardiologie, Hopital Bichat, Paris, France; 7Department of Internal Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA; 8 UFR de Médecine, Université Paris 7, Paris, France ; 9Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; 10Department of Genome Sciences, University of Washington, Seattle, Washington, USA; 11Exome Sequencing Project Banner available in the supplementary materials; 12Memorial Hermann Heart and Vascular Institute, Houston, Texas, USA; 13Texas Heart Institute at St. Luke's Episcopal Hospital, Houston, Texas, USA. 14These authors contributed equally to this work. 15These authors jointly directed this work.

Contacts presse

Service de presse de l'AP-HP : 01 40 27 37 22 – service.presse@sap.aphp.fr