

PRIX JACQUELINE BERNHEIM

# Maladies héréditaires du tissu conjonctif en cardiologie

| Dr Jean-Marie SEGERS, journaliste médical

Les maladies héréditaires du tissu conjonctif du système cardiovasculaire forment un groupe hétérogène d'affections aux diverses manifestations cliniques.

Afin de mieux définir les caractéristiques phéno- et génotypiques de ces maladies, le Docteur Laurence Campens, cardiologue en formation, y a consacré sa thèse de doctorat. Pour cette étude elle a reçu le Prix Jacqueline Bernheim 2016.

La thèse de doctorat de Laurence Campens est centrée sur le diagnostic et les caractéristiques phéno- et génotypiques des maladies héréditaires du tissu conjonctif qui concernent le système cardiovasculaire. Son étude porte plus particulièrement sur les cas de dilatation de l'aorte thoracique ascendante, c'est-à-dire les maladies héréditaires de l'aorte ascendante ou H-TAD (Hereditary Thoracic Aorta Diseases).

**OBJECTIF CŒUR** Docteur Campens, pouvez-vous nous résumer les objectifs de votre thèse de doctorat?

→ Dr Campens. Mon étude se divise en deux parties. La première partie est consacrée à la recherche de critères diagnostics en ce qui concerne le diamètre de l'aorte thoracale proximale. En effet, ce diamètre varie assez fortement selon l'âge, le sexe et la constitution physique de l'individu (sa taille et son poids). A partir de quel diamètre faut-il prescrire un traitement médical et quand doit-on intervenir chirurgicalement? Nous avons besoin de données de référence fiables et

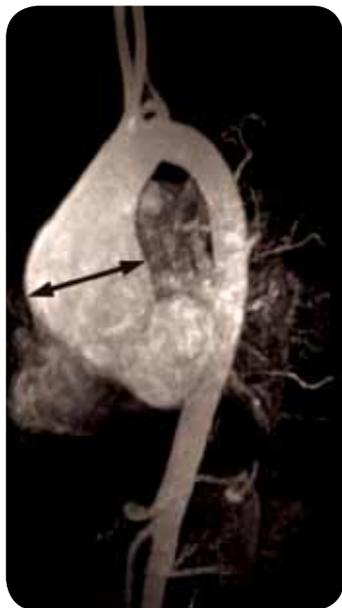
utilisables. Par ailleurs, nous ouvrons de nouvelles perspectives en ce qui concerne les caractères phéno- et génotypiques des patients atteints de H-TAD. Pour trouver des mutations génétiques, nous avons utilisé les nouvelles techniques de 'next generation sequencing' (NGS).

Dans la deuxième partie de la thèse nous avons étudié chez la souris les lésions du myocarde dans deux affections héréditaires du tissu conjonctif, notamment le syndrome de Marfan et le pseudoxanthoma elasticum.

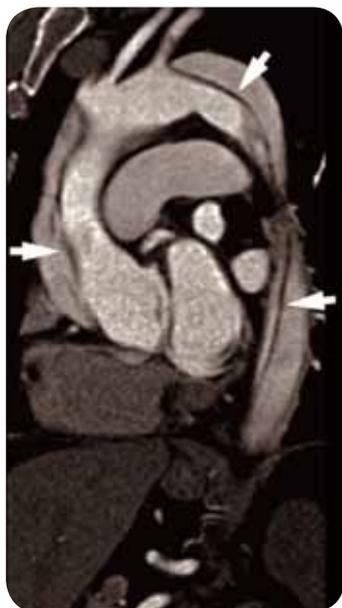
**OC** Comment êtes-vous parvenue à déterminer des valeurs référentielles pour le diamètre de l'aorte ascendante?

→ Dr Campens. Nous constatons que ce diamètre varie fortement selon un certain nombre de paramètres biologiques. Nous avons donc mesuré ces diamètres au niveau du sinus de Valsalva et de l'aorte tubulaire ascendante par échocardiographie chez 849 personnes, âgées de 1 à 85 ans, qui n'étaient pas des patients cardiaques, mais qui venaient en consultation pour d'autres raisons.

## Anévrisme aortique



## Dissection aortique



C'est ainsi que nous avons pu élaborer des nomogrammes et trouvé des formules pour déterminer les limites supérieures à la normale, en fonction de l'âge, du sexe et de la superficie corporelle. Ces données sont utiles pour le diagnostic de plusieurs H-TAD, comme le syndrome de Marfan, mais aussi lors de l'évaluation cardiovasculaire de cardiopathies congénitales, comme pour une valvule bicuspide de l'aorte.

**o.c.** Votre thèse comporte également une étude génétique. Quelles sont vos constatations dans ce domaine?

→ **Dr Campens.** Il existe une grande variation de caractères phénotypiques entre les différentes formes de H-TAD. Par ailleurs, il y a à la fois une grande variabilité dans l'expression clinique, et une hétérogénéité génétique de ces affections. L'identification de la lésion moléculaire sous-jacente contribue à la confirmation du diagnostic et à l'identification de membres de la famille courant le risque de développer un H-TAD.

.....  
 « Diagnostiqués précocément et traités correctement, les patients souvent jeunes ont une espérance de vie égale à celle de la population en général. »  
 .....

A cet effet nous avons utilisé les techniques du 'next generation sequencing', qui nous permettent d'analyser plusieurs gènes à la fois. Nous avons pratiqué ces techniques sur un groupe bien défini de patients qui nous étaient envoyés pour un screening moléculaire de H-TAD. D'une part, nous avons trouvé des mutations dans certains gènes (e.a. le *FBN1*, le gène du syndrome de Marfan) chez des patients sans caractéristiques cliniques particulières d'affections syndromales de l'aorte thoracale. D'autre part, nous avons démontré que certains patients répondant aux critères du syndrome de Marfan, présentent des mutations dans d'autres gènes que le *FBN1*.

Nos observations soulignent donc l'existence de formes cliniques intermédiaires, tant chez les patients avec mutations de gènes relatifs à des H-TAD syndromaux et non syndromaux, qu'entre les divers H-TAD syndromaux eux-mêmes.

**o.c.** Vu le caractère héréditaire de ces affections, les membres de la famille du patient sont-ils également testés?

→ **Dr Campens.** Si le diagnostic est confirmé chez le proband (la personne à partir de laquelle l'examen généalogique et génétique débute), les membres de la famille sont convoqués pour un check-up. Cela commence par l'élaboration d'un arbre généalogique, après quoi les membres de la famille concernés subissent un examen clinique et échocardiographique. Vu la nature même de l'affection et les risques qu'elle comporte, les personnes concernées sont pratiquement toujours consentantes.

Grâce aux nouvelles techniques NGS, les résultats de l'examen génétique se font beaucoup moins attendre qu'auparavant, ce qui nous permet de les communiquer plus rapidement aux intéressés. C'est ainsi que nous pouvons identifier les patients qui présentent un risque d'anévrisme aortique et/ou de dissection vasculaire.

Il va de soi que ces cas sont présentés à une équipe multidisciplinaire comprenant cardiologues, généticiens, chirurgiens vasculaires et cardiaques qui décident de commun accord de la prise en charge et de la marche à suivre.

**o.c.** Pouvez-vous nous donner une idée de la prévalence de ces affections héréditaires?

→ **Dr Campens.** Il est clair qu'il s'agit de maladies rares. On estime que le syndrome de Marfan touche environ 1,5 à 17 personnes sur 100.000. Deux cas sur trois sont d'origine familiale, tandis que un tiers survient suite à une mutation spontanée.

Le docteur Laurence Campens lauréate du 18<sup>ème</sup> Prix Jacqueline Bernheim aux côtés du Professeur Jean-Louis Leclerc, Président de notre Fonds, le 10 février dernier lors du congrès de la Société Belge de Cardiologie



© photo BSC

Les maladies rares contribuent à éclairer la genèse de maladies plus communes et à mieux comprendre certaines grandes fonctions physiologiques

**O.C.** Qu'en est-il du traitement des anévrismes de l'aorte ascendante?

Dr Campens. En dehors du traitement médical, il faut conseiller une intervention chirurgicale dès que le diamètre de l'anévrisme dépasse une valeur limite. Actuellement, on préconise dans la mesure du possible une intervention limitée à l'anévrisme même, tout en laissant intacte la valvule aortique. Car, la plupart du temps, cette valvule est indemne. On peut donc se limiter à placer une prothèse aortique. Il s'agit d'ailleurs souvent de patients assez jeunes, avec une bonne espérance de vie. En plus, sans prothèse valvulaire, ces patients ne sont pas obligés de prendre à vie des anticoagulants. Si le diagnostic est suffisamment précoce, et si les patients sont traités correctement, leur espérance de vie devrait égaler celle de la population en général.

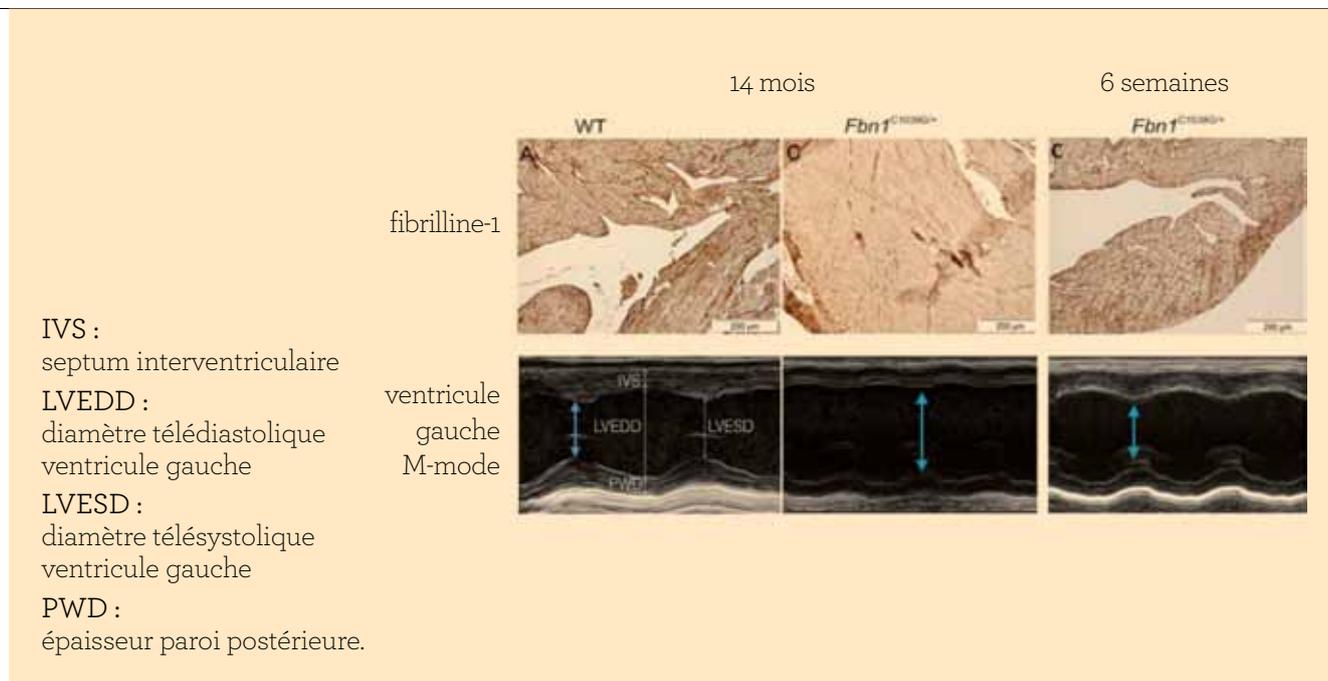
**O.C.** Pouvez-vous nous dire quelques mots sur le deuxième objectif de votre thèse de doctorat?

Dr Campens. Les lésions cardiovasculaires des maladies héréditaires du tissu conjonctif ne se limitent pas à l'aorte.

En effet, chez les patients atteints du syndrome de Marfan on trouve également des lésions au niveau du myocarde, ce qui nécessite même, dans quelques cas, une transplantation cardiaque. Plusieurs chercheurs ont pu mettre en évidence ces lésions du myocarde, tant chez les patients que chez les animaux de laboratoire.

Notre deuxième objectif est centré sur le rôle phénotypique et mécanique du muscle cardiaque dans deux affections héréditaires du tissu conjonctif, le syndrome de Marfan et le pseudoxanthoma elasticum.

Pour mener cette recherche à bien, nous avons employé une espèce particulière de modèle murin, qui présente les symptômes cliniques (cardiovasculaires et osseux) du syndrome de Marfan. Tout d'abord nous avons comparé les données échographiques des souris avec le phénotype cardiaque humain. Les souris avaient une dysfonction ventriculaire gauche d'intensité moyenne et stable, correspondant aux résultats obtenus chez les patients. Ensuite, nous avons analysé les modifications structurales et moléculaires du myocarde



## FIGURE

En haut : coloration immunohistologique de la fibrilline-1 dans le myocarde de souris 'wild type' (WT) (image 1) et *Fbn1*<sup>C1039G/+</sup> (image 2) âgées de 14 mois et de souris *Fbn1*<sup>C1039G/+</sup> âgées de 6 semaines (image 3).

En bas : échographie M-mode du ventricule gauche. Les souris adultes *Fbn1*<sup>C1039G/+</sup> (14 mois) ont une diminution substantielle de la coloration pour la fibrilline-1 (couleur brun foncé), ce qui va de pair avec une diminution de la contractilité du ventricule gauche.

chez les animaux et avons trouvé que la baisse de la fonction cardiaque s'accompagne d'une diminution du nombre de microfibrilles. Ce résultat suggère que ces dernières jouent un rôle déterminant dans les propriétés mécaniques du myocarde, qu'elles soutiennent

**o.c.** Vous avez finalement étudié plus spécifiquement le pseudoxanthoma elasticum. Quelles conclusions en avez-vous tirées?

→ **Dr Campens.** Le pseudoxanthoma elasticum ou PXE est une maladie héréditaire autosomale récessive du tissu conjonctif. Cette maladie se caractérise par une accumulation de certains minéraux tels le calcium dans le tissu de soutien, provoquant des lésions dans la peau, les yeux, les vaisseaux sanguins, l'estomac et les intestins. Chez ces patients on trouve donc également des lésions au niveau du cœur et des vaisseaux, avec des calcifications provoquant des rétrécissements. Cette maladie est assez rare, sa prévalence étant estimée à 1 à 4 cas sur 100.000.

Nous avons analysé le phénotype cardiovasculaire des patients atteints de PXE,

ainsi que des porteurs de mutations hétérozygotes. A cet effet nous avons mesuré la fonction du ventricule gauche et l'élasticité de l'aorte et des carotides, et déterminé la prévalence de plaques d'athérosclérose et/ou de sténoses des artères cervicales et des membres inférieurs. Il semble que chez les patients atteints de PXE il y ait un retard dans la relaxation du myocarde, ainsi qu'un manque d'élasticité de l'aorte et accompagné d'un plus grand nombre de plaques d'athérosclérose, comparativement aux contrôles. Les porteurs de mutations hétérozygotes présentent également davantage de signes d'athérosclérose.

C'est ainsi que nous avons pu formuler des directives pour le diagnostic cardiovasculaire et pour le suivi des patients et des porteurs de mutation. Les premières constatations déterminent alors la fréquence ultérieure des échographies vasculaires et de l'échocardiographie.

**o.c.** Toutes nos félicitations, Docteur Campens, pour votre étude et pour l'obtention du Prix Jacqueline Bernheim 2016. Nous vous souhaitons une belle carrière en cardiologie. ■