

C'est avec grand plaisir que l'équipe projet de la filière de santé maladies rares FAVA-Multi vous présente son 9<sup>ème</sup> bulletin recherche.

Dans ce bulletin, nous vous présentons une étude sur **les anomalies de la repolarisation ventriculaire chez les patients Marfan porteurs de la mutation TGF $\beta$ R2**. Le projet est porté par le Centre de Référence (CRM) du Syndrome de Marfan et Maladies Apparentées.

## Bonne lecture !

Des mutations dans le gène TGF $\beta$ R2 ont été décrites pour la première fois par l'équipe Génétique Moléculaire dirigée par le Pr Catherine Boileau à l'hôpital Bichat, chez des patients porteurs d'un syndrome de Marfan.

Ces mutations sont associées à des phénotypes très variables. La mortalité associée aux mutations du gène TGF $\beta$ R2 est uniquement rapportée à ce jour au risque de dissection ou de rupture aortique.

## FOCUS |

Cette étude a été réalisée à l'hôpital Bichat-Claude Bernard à Paris. Elle a été coordonnée par le Pr. Fabrice Extramiana, cardiologue dans le Centre de Référence des Maladies Rythmiques héréditaires.

**L'objectif principal** est d'évaluer la repolarisation ventriculaire sur l'électrocardiogramme (ECG) des patients porteurs du syndrome de Marfan avec des mutations dans le gène TGF $\beta$ R2.

**L'objectif secondaire** est de définir les déterminants des anomalies de la repolarisation ventriculaire à partir des données anamnétiques et échocardiographiques.

**La méthodologie** : c'est une étude rétrospective. Il s'agit d'une recherche observationnelle réalisée à partir de la base de données Marfan 4D. Les électrocardiogrammes de la cohorte ont été numérisés pour être analysés qualitativement, et pour effectuer des mesures des paramètres de repolarisation ventriculaire. Le groupe témoin est constitué d'apparentés non porteurs de la mutation.

---

### En quelques chiffres :

- Patients : **58 porteurs** de la mutation TGF $\beta$ R2
  - Témoins : **46 apparentés**
  - **22 familles** différentes
- Date de réalisation de l'étude : entre **2015 et 2018**



## Cardiologue

Centre de Référence des Maladies Rythmiques Héréditaires  
Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Paris

### Comment est né le projet de cette étude ?

L'unité de rythmologie de Lariboisière a été transférée à Bichat en 2011 et nous avons rapidement institué des réunions multidisciplinaires hebdomadaires rythmologie/insuffisance cardiaque avec l'équipe du Pr Guillaume Jondeau. C'est au cours de ces staffs que les histoires dramatiques de morts subites de deux jeunes femmes (17 et 20 ans) porteuses de mutations *TGFBR2* suivies au CRMR Syndrome de Marfan et Apparentés ont été discutées.

L'autopsie avait éliminé une dissection aortique chez ces 2 patientes. L'absence de cause évidente faisait suspecter une cause rythmique.

Les ECG des 2 patientes montraient une repolarisation ventriculaire très anormale. De plus, une des deux jeunes femmes avait présenté un arrêt cardiorespiratoire à 13 ans et le diagnostic retenu était celui de QT-Long. La seconde est décédée une semaine après l'introduction d'un traitement antidépresseur (traitement impliqué dans l'allongement de l'intervalle QT).

Il paraissait donc intéressant d'étudier les anomalies de la repolarisation chez les patients porteurs de mutations *TGFBR2* dans la cohorte Marfan.

### Quels sont les résultats obtenus ?

L'étude a montré que les anomalies de la repolarisation ventriculaire étaient beaucoup plus fréquentes et que l'intervalle QT était significativement allongée chez les patients porteurs d'une mutation dans le gène *TGFBR2*. Les mutations dans le gène *TGFBR2* sont associées, en plus du risque de dissection aortique, à un risque rythmique avec prolongation de l'intervalle QT sur l'ECG.

Ce résultat renforce l'indication systématique d'un traitement bêta-bloquant plutôt que les IEC et les ARA2 en prévention de la dilatation aortique dans cette population. Le résultat suggère également que les précautions prises chez les patients présentant un QT-long pourraient s'appliquer aux patients porteurs d'une mutation dans le gène *TGFBR2*.

Par ailleurs, les patients Marfan étudiés ont pour la plus part eu des anévrismes, des chirurgies et ils avaient très souvent des prolapsus de la valve mitrale. Nous avons trouvé en particulier une proportion importante qui présente un prolapsus. C'est très intéressant car indépendamment du syndrome de Marfan et de la mutation *TGFBR2*, des travaux montrent que le prolapsus peut être associé à des anomalies de repolarisation qui sont liées à un risque de mort subite.

### Et après, quelles sont les perspectives de cette recherche ?

L'un des éléments qui nous a marqué, était l'analogie entre les aspects électrocardiographiques chez les patients avec QT congénitaux longs, les porteurs de mutations *TGFBR2* et les deux patientes qui sont décédées jeunes. Il serait intéressant de suivre prospectivement cette cohorte sur une durée plus longue afin de documenter une éventuelle majoration de l'incidence de mort subite, qui ne serait pas liée à des ruptures d'anévrismes cérébraux ou aortiques mais uniquement aux anomalies de repolarisation ventriculaire.

High prevalence of ventricular repolarization abnormalities in people carrying *TGFBR2* mutations. Extramiana F, Milleron O, Elbitar S, Uccellini A, Langeois M, Spentchian M, Delorme G, Arnoult F, Denjoy I, Bouleti C, Fressart V, Iserin F, Maison-Blanche P, Abifadel M, Leenhardt A, Boileau C, Jondeau G. Sci Rep. 2018 Aug 29;8(1):13019.

	<b>Titre</b>	<b>Investigateur/ Coordonnateur</b>	<b>Statut/ N° ClinicalTrials ou financement</b>
<b>SYNDROME DE MAFAN &amp; MALADIES APPARENTES</b>	Facteurs modificateurs de l'expression de la fibrilline-1 dans le syndrome de Marfan	Pr Guillaume Jondeau Pr Catherine Boileau	Recherche fondamentale ANR-14-CE15-0012
	Etude de la fonction aortique et de la fonction myocardique en IRM au cours d'un exercice pour des patients atteints du syndrome de Marfan ou formes apparentées	Dr Laurence Bal-Theoleyre	En cours/Recrutement NCT02018835
	Atteinte neuromusculaire dans le syndrome de Marfan pédiatrique.	Dr Mélodie Aubart	Appel à projets Asso MARFANS 2017
	Evaluation et suivi standardisé de l'atteinte de l'appareil locomoteur et de la douleur dans le Syndrome de Marfan et syndromes apparentés.	Pr Sylvie Odent	Appel à projets Asso MARFANS 2017
	MarfanPower : Réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire à l'effort des enfants et jeunes adultes présentant un syndrome de Marfan : une étude interventionnelle, prospective, monocentrique.	Dr Thomas Edouard	Appel à projets Asso MARFANS 2017
	Recherche des bases moléculaires des syndromes marfanoides avec déficience intellectuelle	Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE	Financement par le conseil régional de Bourgogne
	Signes ophtalmologiques de la maladie de Marfan : Apport de l'OCT (Optical Coherence Tomography)	Dr Sophie Dupuis-Girod	Appel à projets Asso MARFANS 2017
	DADI : Dissection of Descending Aorta : Imaging	Pr Guillaume Jondeau	Recrutement terminé, suivi en cours / NCT01648881 CRC 2011
<b>MALADIE DE RENDU-OSLER</b>	Recherche des gènes modificateurs de l'atteinte hépatique dans la maladie de Rendu-Osler	Dr Sophie Giraud	Recherche fondamentale PHRC I 2009
	Efficacité du Timolol en administration nasale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de RO. Essai randomisé en double aveugle contre placebo : PHRC TEMPO	Dr Sophie Dupuis-Girod	Inclusions terminées en juin 2017 NCT02484716
	Elaboration d'une échelle de qualité de vie dans la maladie de Rendu-Osler	Sylvie Fourdrinoy	En cours Appels à projets AMRO 2017
	Recherche d'une nouvelle Thérapie pour la maladie de Rendu-Osler ciblant la voie de signalisation BMP9/ALK1/ENG : Etude RETRO	Sabine Bailly	Recherche fondamentale Appel à projets AMRO 2017
	Efficacité et tolérance du Tacrolimus en pommade nasale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler. Etude multicentrique, randomisée en double insu contre placebo : TACRO	Dr Sophie Dupuis-Girod	Inclusions en cours NCT03152019 Appels à projets AMRO 2017
	Efficacité et tolérance du Bévazumab pour le traitement des hémorragies sévères chez les patients porteurs de la maladie Rendu-Osler. Etude nationale, randomisée, multicentrique de phase III. PHRC N BABH	Dr Sophie Dupuis-Girod	Inclusions en cours NCT 03227263

	Titre	Investigateur/ Coordonnateur	Statut/ N° Clinical Trials ou financement
MALADIES VASCULAIRES RARES	Souris Col3A1 KI : un modèle d'étude du SED vasculaire	Pr Xavier Jeunemaître	Recherche fondamentale ANR-14-CE15-0012 Appel à projets AFSED 2013
	Atteinte vasculaire périphérique dans le syndrome de Turner : PHRC AVAST	Dr Sébastien Gaertner	En cours/Recrutement NCT02250456
	Etude REPERE : Retentissement Professionnel, Psychologique, et de l'ERrance diagnostique dans le Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire	Dr Juliette Albuison	En cours Appel à projets AFSED 2015
	Intérêt de l'ajout d'un sartan dans le SED vasculaire : PHRC ARCADE	Pr Xavier Jeunemaître	En cours/Recrutement NCT02597361
	Cohorte nationale sur le SED vasculaire : RADICO SEDVasc	Pr Xavier Jeunemaître	En cours RaDiCo
ANOMALIES VASCULAIRES NEUROLOGIQUES ET CRANIOFACIALES	Intérêt des nouvelles séquences IRM dans le suivi des MAV traitées par voie endovasculaire (MAV-IRM)	Dr Raphaël Blanc	Fondation A. de Rothschild NCT02896881
	Suivi à long terme des MAV traitées par voie endovasculaire (MAV endovasc)	Dr Raphaël Blanc	Fondation A. de Rothschild NCT02879071
	Etude sur le traitement des malformations artérioveineuses cérébrales (TOBAS)	Pr Jean Raymond	CHU de Montréal NCT02098252
	Evaluation de l'ONYX dans le traitement endovasculaire des MAV cérébrales	Promotion industrielle	NCT02180958
	Evaluation du PHIL dans le traitement endovasculaire des MAV cérébrales	Promotion industrielle	NCT03341039
	Evaluation de l'agent embolique SQUID pour le traitement endovasculaire des MAV cérébrales	Promotion industrielle	NCT03413852
	Biologie des Malformations Artério-Veineuses cérébrales : Étude du lien entre des biomarqueurs sanguins et le pronostic hémorragique des MAV cérébrales (BIOMAV)	Dr Jean-Philippe Desilles	Fondation A. de Rothschild NCT03676868

## APPELS A PROJETS | ECHEANCES

14 Février

**L'ANR** lance un appel à projets sur les maladies rares dans le cadre de l'European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD)

13 Mars

**La Fondation Maladies Rares** avec le soutien de la Fondation d'entreprise IRCM, lancent un appel à candidatures pour participer au premier atelier de co-design e-santé et maladies rares.

30 Avril

**La Fondation Apicil** lance son nouvel appel à projets : « HANDICAPS et DOULEURS », ouvert aux chercheurs, soignants et associations dans toute la France

Retrouvez plus d'informations sur les appels à projets nationaux [ici](#) et européens sur le site de **VASCERN** [ici](#)

Filière de Santé Maladies Rares FAVA-Multi - Hôpital Bichat - 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris –  
[secretariat.favamulti@aphp.fr](mailto:secretariat.favamulti@aphp.fr) - 01 40 25 81 29 [www.favamulti.fr](http://www.favamulti.fr)

Bulletin réalisé par Amel Affoune, Chargée de mission bases de données Nord FAVA-Multi