

C'est avec un grand plaisir que l'équipe projet de la filière de santé maladies rares FAVA-Multi vous présente son 22^{ème} bulletin recherche.

Dans ce bulletin, nous vous présentons une nouvelle étude sur le lien entre la relaxation de la cellule musculaire lisse et l'aggravation des dissections aortiques dans un modèle murin reproduisant la pathologie humaine du Syndrome du Marfan.

Ce travail a été réalisé au sein de l'Unité INSERM U1148 en collaboration avec le Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) Syndrome de Marfan et pathologies apparentées, coordonné par le Pr. Guillaume Jondeau.



Bonne lecture !

Le Syndrome de Marfan (MFS) est une maladie rare plurisystémique du tissu conjonctif qui se caractérise par une combinaison variable de manifestations cardiovasculaires (anévrisme de l'aorte thoracique ascendante avec risque de dissection aortique), musculo-squelettiques, ophtalmologiques et pulmonaires. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante, (1/6000 naissances), principalement dû à des mutations dans le gène codant pour la fibrilline-1 (FBN1), situé sur le chromosome 15. D'autres formes apparentées sont connues, et sont notamment secondaires aux mutations du gène TGFBR2 localisé sur le chromosome 3. Cette pathologie se caractérise notamment par une anomalie de la matrice extracellulaire située dans la paroi des vaisseaux sanguins associée à une anomalie de la communication entre l'information mécanique donnée par la pression artérielle et la cellule musculaire lisse présente dans les parois.



L'Objectif de cette étude a été de développer un modèle d'étude fiable et original chez le rat, qui permet de reproduire les mécanismes physiopathologiques de la dissection aortique en induisant une atteinte conjointe de la matrice extracellulaire associée à une dysfonction de la cellule musculaire lisse comme observée dans la maladie du Marfan chez l'Homme.

La Méthodologie repose sur la modification d'un modèle déjà établi chez la souris en utilisant, cette fois-ci, le rat comme modèle d'étude.

Les mécanismes reposent sur :

1/ Une induction de l'altération de la matrice extracellulaire de la paroi des vaisseaux sanguins en utilisant un produit : le BAPN*.

2/ Une induction de la dysfonction mécanique de la cellule musculaire lisse présente dans la paroi des vaisseaux sanguins en utilisant l'isosorbide dinitrate (ISDN)*.

3/ L'injection d'Angiotensine II, qui permet d'induire la dissection aortique.

L'étude a été réalisée sur 4 groupes de rats selon un protocole classique :

- Un groupe contrôle sans traitement
- Un groupe traité avec le BAPN seul
- Un groupe traité avec l'isosorbide dinitrate seul
- Un groupe traité avec les 2 produits : BAPN et l'isosorbite dinitrate

Les 4 groupes d'études sont ensuite traités par l'Angiotensine II.

-BAPN* : Le BAPN (ou β -Aminopropionitrile) est une toxine issue de plante de type *Lathyrus*, qui peut donner des dissections aortiques lorsqu'elle est administrée a forte dose.

-Isosorbide dinitrate* (ISDN) est un produit vasodilatateur qui va relâcher la cellule musculaire lisse.

En quelques chiffres :

Nombre Total de Rats utilisés : 40 Rats

Durée de l'étude : 8 semaines

(Pour information : L'étude sur les rats a été réalisée après obtention de l'accord du comité d'éthique et du ministère de l'Enseignement et de la Recherche)



- Chirurgien vasculaire / Centre de référence pour le syndrome de Marfan et les pathologies apparentées à l'Hôpital Bichat à Paris / Service de Chirurgie Vasculaire et Endovasculaire, Hôpital EHC, Morges, VD, Suisse.

Comment est né le projet de cette étude ?

Le projet est née lors d'une discussion avec le Dr. Jean Baptiste Michel (Ancien directeur de Recherche INSERM), le Pr. Jondeau Guillaume et moi-même. Nous voulions établir un modèle de dissection aortique, qui correspond au plus proche de la maladie humaine et notamment le syndrome de Marfan. J'en ai alors fait le projet de ma thèse de science, qui a été Codirigée par le Dr. Jean Baptiste Michel et le Pr. Jondeau Guillaume.

Quels sont les résultats obtenus ?

Nous avons réussi à confirmer que le modèle de dissection aortique, induit après traitement par BAPN et Angiotensine II, fonctionne chez le rat. En effet, ceci n'avait jamais été testé et publié chez le rat auparavant. Cet animal offre plusieurs avantages par rapport à la souris, surtout sa taille qui permet de pratiquer des examens d'imagerie de meilleure qualité (échographie, IRM, micro-CT...) et de collecter plus de tissu aortique.

De plus, la relaxation de la cellule musculaire lisse par l'ISDN, qui conduit à l'altération de la mécano-transduction (transmission d'une information mécanique sur la paroi artérielle en information biologique), induit une augmentation de la dilatation de l'aorte et une augmentation du nombre d'événements aortiques (dissections aortiques et hématomes intramuraux). Ceci est l'illustration du rôle de la dysfonction de la cellule musculaire lisse dans la dissection aortique.

Du point de vue histologique, après analyse des aortes des rats, ce modèle reproduit de façon fiable et reproductible les lésions histologiques des dissections aortiques observées chez l'Homme.

Et après, quelles sont vos perspectives ?

Ce modèle va permettre:

- d'améliorer les connaissances sur les stades précoces de la dissection en multipliant les examens d'imagerie chez le rat.
- d'évaluer l'efficacité de certaines thérapeutiques médicales précliniques :
 - dans la prévention de la dilatation aortique
 - dans la prévention de la survenue de la dissection aortique



	Titre	Investigateur/ Coordonnateur	Statut/ N° Clinical Trials ou financement
Projet Commun	COGRARE5 : Cohorte nationale prospective des grossesses chez les patientes atteintes d'anomalies vasculaires rares	Sophie Dupuis-Girod	Etude en cours NCT04194619
SYNDROME DE MARFAN & MALADIES APPARENTES	Facteurs modificateurs de l'expression de la fibrilline-1 dans le syndrome de Marfan	Guillaume Jondeau Catherine Boileau	Recherche fondamentale ANR-14-CE15-0012
	Signes ophtalmologiques de la maladie de Marfan : Apport de l'OCT (Optical Coherence Tomography)	Sophie Dupuis-Girod	Appel à projets Asso MARFANS 2017
	MaVie : Effet sur la qualité de vie d'un programme d'éducation thérapeutique chez des patients présentant un syndrome de Marfan : une étude observationnelle, prospective et multicentrique	Yves Dulac	Etude en cours NCT04731493 AAP APITHEM 2020 (DGOS) Fondation Groupama
	Entraînement et syndrome de Marfan : Etude des effets bénéfiques sur la qualité de vie d'un entraînement personnalisé à domicile combinant endurance et résistance chez des patients atteints par le syndrome de Marfan	Steeve Jouini	Etude en cours FAVA-Multi
	Identification d'un nouveau gène impliqué dans les TAAD	Carine Le goff	Etude en cours FAVA-Multi
	Immunopathologie du syndrome de Loeys-Dietz (I-LoDis) : Décrire les modifications des différentes populations de cellules immunitaires circulantes chez les patients atteints d'un syndrome de Loeys-Dietz par rapport aux patients avec un syndrome de Marfan	Alexandre GUILHEM	En cours AAP FAVA-Multi 2021 NCT05472519



EROSB : traitement des Epistaxis des patients atteints de maladie de Rendu-Osler avec un spray intranasal de Bevacizumab : recherche de la dose efficace	Laetitia Robard	Etude en cours NCT02157987 PHRC-1 2012
Efficacité du Nintedanib par voie orale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler. Etude multicentrique, randomisée, en double insu versus placebo. PHRCN 2018 - EPICURE	Sophie Dupuis-Girod	Etude en cours Inclusions terminées NCT03954782 PHRCN 2018
Etude EPERO : Efficacité du Propranolol par voie orale pour le traitement des épistaxis dans la MRO	Anne Contis	Etude en cours NCT04113187 AOI CHU Bordeaux + Appel à projets AMRO 2017
SAIPAN : efficacité des analogues de la somatostatine chez les patients atteints de la maladie de Rendu-Osler et présentant des saignements gastro-intestinaux symptomatiques. Essai de supériorité multicentrique, randomisé, en ouvert, à groupes parallèles.	NL : Erwin J.M. van Geenen F: Sophie Dupuis-Girod	Etude Européenne Etude en cours NCT02874326
CAERO : Caractérisations de cellules Endothéliales des patients Rendu-Osler	Sabine Bailly	Recherche fondamentale AAP FAVA-Multi 2020 AAP AMRO 2020-2021 NCT05632484
ROSE : Application d'enregistrement numérique d'épistaxis sur terminal mobile	AMRO	Etude en cours FAVA-Multi
Athérome Aortique et mutations ALK1 (AAA)	Salim SI-MOHAMED	En cours FAVA-Multi AAP 2022
Intérêt de l'échographie cardiaque d'effort chez les patients Rendu-Osler présentant une atteinte hépatique (Rendu-Osler Stress Echography)	Cyrille Bergerot	En cours FAVA-Multi AAP 2022
PAMPERO : vers une médecine personnalisée grâce à une base de données pour une maladie génétique rare : la maladie de Rendu-Osler	Sophie Dupuis-Girod	En cours ANR 2020
PROPLACO-Tel : Etude prospective de tolérance des traitements antiagrégants et/ou anticoagulants chez les patients atteints de la maladie de Rendu-Osler	Vincent Grobst	En cours AAP AMRO
OS-LERETRO Etude des complications phospho-calciques induites par l'administration d'une supplémentation martiale IV chez des patients atteints de maladie de Rendu-Osler	Murielle Rondeau-Lutz	En cours NCT05544669



MALADIES VASCULAIRES RARES

Souris Col3A1 KI : un modèle d'étude du SED vasculaire	Xavier Jeunemaître	En cours/Recherche fondamentale ANR-14-CE15-0012 Appel à projets AFSED 2013
Atteinte vasculaire périphérique dans le syndrome de Turner : PHRC AVAST	Sébastien Gaertner	En cours/Recrutement NCT02250456
Etude REPERE : Retentissement Professionnel, Psychologique, et de l'ERrance diagnostique dans le Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire	Juliette Albuison	Recrutement terminé Appel à projets AFSED 2015
Cohorte nationale sur le SED vasculaire : RADICO SEDVasc	Xavier Jeunemaître	Etude en cours RaDiCo
Etude génétique de la Dysplasie fibromusculaire (FMD)	Xavier Jeunemaître	En cours/ ANR jeune chercheur / ERC, starting grant
Identification de nouveaux gènes et axes thérapeutiques dans 2 maladies artérielles rares	Xavier Jeunemaître	Appel à projet annuel "Equipe FRM"
INTOReTAK : Essai prospectif, randomisé, multicentrique évaluant l'efficacité et la sécurité de l'infliximab et du tocilizumab dans l'artérite de Takayasu réfractaire ou en rechute	Tristan Mirault	Etude en cours PHRC-N-2016
Exploration génétique somatique des malformations vasculaires	Mélanie Eyries	Etude en cours FAVA-Multi
Etude LYMPHODEX: Composition tissulaire des lymphœdèmes primaires des membres inférieurs	Stéphane VIGNES	Etude en cours

ANOMALIES VASCULAIRES NEUROLOGIQUES ET CRANIOFACIALES

Intérêt des nouvelles séquences IRM dans le suivi des MAV traitées par voie endovasculaire (MAV-IRM)	Raphaël Blanc	Etude en cours Fondation A. de Rothschild NCT02896881
Suivi à long terme des MAV traitées par voie endovasculaire (MAV endovasc)	Raphaël Blanc	Etude en cours Fondation A. de Rothschild NCT02879071
Etude sur le traitement des malformations artérioveineuses cérébrales (TOBAS)	Jean Raymond	Etude en cours CHU de Montréal NCT02098252
Evaluation du PHIL dans le traitement endovasculaire des MAV cérébrales	Promotion industrielle	Etude en cours NCT03341039
Evaluation de l'agent embolique SQUID pour le traitement endovasculaire des MAV cérébrales	Promotion industrielle	Etude en cours NCT03413852
Biologie des Malformations Artério-Veineuses cérébrales : Étude du lien entre des biomarqueurs sanguins et le pronostic hémorragique des MAV cérébrales (BIOMAV)	Jean-Philippe Desilles	Etude en cours Fondation A. de Rothschild NCT03676868
Histoire naturelle, classification et devenir des malformations artérioveineuses de la moëlle et de ses enveloppes, de l'enfant à l'adulte	Georges Rodesch	Etude en cours Hôpital FOCH
Malformations vasculaires intracrâniennes dures pédiatriques. Types lésionnels, histoire naturelle et prise en charge adaptée	Georges Rodesch	Etude en cours Hôpital FOCH, Fondation Rothschild