

C'est avec un grand plaisir que l'équipe projet de la filière de santé maladies rares FAVA-Multi vous présente son 18^{ème} bulletin recherche.

Dans ce bulletin, nous vous présentons un cas de lymphœdème tardif apparu chez un homme de 36 ans atteint de stomatocytose héréditaire liée à une mutation *PIEZO1* gain de fonction.

Cette étude a été faite en collaboration avec plusieurs services cliniques, de génétique et de radiologie (Hôpital Cognacq-Jay, CHU Amiens, Bicêtre, Necker, Saint-Antoine).



Bonne lecture !

Le lymphœdème primaire constitue une accumulation de liquide lymphatique dans les tissus, responsable d'une augmentation chronique de volume d'un membre ou d'un segment de membre conduisant à des modifications tissulaires (tissus adipeux, épaissement cutané), dont l'origine est constitutionnelle et non liée à une intervention iatrogène (ablation ganglionnaire, radiothérapie) sur le système lymphatique à la différence des lymphœdèmes secondaires. Il peut être congénital (moins de 10% des cas), de révélation précoce (avant 35 ans, 65 à 80% des cas) ou tardive (après 35 ans, 10% des cas).

FOCUS |

Objectif du travail : Il s'agissait de caractériser précisément le lymphœdème des membres inférieurs, apparu tardivement, chez un homme de 36 ans, atteint d'une stomatocytose héréditaire (DHS1) ayant une mutation PIEZO1 avec gain de fonction.

La méthodologie :

- Un examen clinique précis a été pratiqué pour confirmer et décrire le lymphœdème;
- Une analyse génétique du gène PIEZO1 a été faite, de même qu'un exome pour rechercher d'autres variants pathologiques connus pour les lymphœdèmes primaires;
- Une lymphoscintigraphie des membres inférieurs a été pratiquée par un centre expert;
- Une lymphographie par résonance magnétique ou lympho-IRM a été pratiquée par le spécialiste de la technique.



Lymphologie / Chef de service

Centre de référence des maladies vasculaires rares :
Lymphœdème et malformations lymphatiques
Hôpital Cognacq-Jay, Paris

Comment est né le projet de cette étude ?

Ce projet est né à partir d'un patient de 36 ans suivi pour une DHS1 qui nous a été adressé par le Pr Loïc Garçon, hématologue, pour un œdème des membres inférieurs. Cette stomatocytose, diagnostiquée de longue date, est une hémolyse constitutionnelle rare liée à des mutations gain de fonction, dominantes, de *PIEZO1*. Elle est parfois associée à des œdèmes, qui peuvent être sévères, en période périnatale uniquement, et disparaissent ensuite. Nous avons confirmé et caractérisé le lymphœdème des membres inférieurs chez ce patient, situation unique jusqu'alors dans la DHS1. En revanche, des mutations perte de fonction de *PIEZO1*, transmises sur le mode récessif, sont associées à un tableau de lymphœdème sans phénotype hématologique. Nous avons approfondi l'étude génétique en réalisant un exome* et analysé finement le lymphœdème des membres inférieurs, sur le plan clinique, scintigraphique et radiologique.

Quels sont les résultats obtenus ?

Ce patient avait présenté à la naissance un œdème fœtal et néonatal important (comme 4 des membres atteints de sa famille) qui avait disparu après 8 mois. A l'adolescence étaient réapparus des œdèmes intermittents des membres inférieurs. Ces œdèmes étaient devenus persistants et bilatéraux à l'âge de 32 ans. L'examen clinique confirmait le lymphœdème des membres inférieurs avec la présence d'un signe de Stemmer (épaississement de la peau de la base du deuxième orteil). L'aspect lymphoscintigraphique confirmait le lymphœdème en mettant en évidence un reflux sous-dermique du traceur radioactif au niveau des deux mollets, traduisant une fuite de lymphe à partir des vaisseaux lymphatiques après la captation du traceur par les capillaires lymphatiques. La lympho-IRM confirmait également le lymphœdème bilatéral prédominant à droite, des aspects « dysplasiques » avec des sténoses/dilatations des troncs lymphatiques. Une prise en charge spécifique par bandages peu élastiques et le port de compression élastique a été nécessaire. L'exome réalisé chez le patient retrouvait seulement les variants de *PIEZO1*, dominants, transmis en cis, sans autre variant pathologique sur 25 autres gènes impliqués dans les lymphœdèmes primaires. La réapparition tardive d'un lymphœdème est une manifestation très rare aux cours des mutations gain de fonction du gène *PIEZO1*.

Qui sont les patients qui ont été concernés dans l'étude ?

Un seul patient a été étudié sur le plan clinique, génétique, lymphoscintigraphique et radiologique.

Et après, quelles sont vos perspectives ?

Ce travail a permis de mettre en évidence un nouveau phénotype clinique associé aux mutations de *PIEZO1*, c'est-à-dire l'association des signes hématologiques (hémolyse) et d'un lymphœdème chez un adulte. Ce travail incite à rechercher la présence d'œdème chez les autres patients atteints de DHS1 qui présentent principalement un phénotype hématologique. Ce travail a aussi permis de décrire précisément l'altération de la fonction lymphatique en lien avec une dysfonction de *PIEZO1*, et de progresser dans la description des phénotypes liés aux anomalies de ce gène, dont la physiopathologie reste à élucider.

Lien de l'Article : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajmg.a.62476>

Remerciement au Dr Véronique Picard pour la co-rédaction de cet article.

*L'exome est la partie du génome constituée par les exons, c'est-à-dire les parties des gènes qui sont exprimées pour synthétiser les produits fonctionnels sous forme de protéines. C'est la partie du génome la plus directement liée au phénotype de l'organisme ainsi qu'à ses qualités structurelles et fonctionnelles.

	Titre	Investigateur/ Coordonnateur	Statut/ N° Clinical Trials ou financement
	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
	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
	MarfanPower : Réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire à l'effort des enfants et jeunes adultes avec syndrome de Marfan : une étude interventionnelle, prospective, monocentrique	Dr Thomas Edouard	Etude en cours NCT03236571 Association Marfans
	Ma Vie : 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	Dr 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
	Nouveau modèle expérimental de dissection aortique et thérapeutique préclinique par l'acide tranéxamique	Dr Quentin Pellenc	Etude en cours FAVA-Multi
	Profils transcriptomiques de patients présentant un syndrome de Marfan (MFS) pour étude de la variabilité	Dr Pauline Arnaud	Etude en cours FAVA-Multi
	Immunopathologie du syndrome de Loews-Dietz (I-SLD) : Décrire les modifications des différentes populations de cellules immunitaires circulantes chez les patients atteints d'un syndrome de Loews-Dietz par rapport aux patients avec un syndrome de Marfan	Dr Alexandre GUILHEM	Etude en cours FAVA-Multi

Suite	<p>ACTA2 et aortopathies familiales : création et validation d'un modèle cellulaire exploratoire : L'objectif principal de ce projet est de reprogrammer des cellules souches pluripotentes induites (IPS) de patients porteurs de mutations ACTA2 en cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux, et de caractériser ce modèle en analysant l'impact des mutations ACTA2 sur la morphologie du cytosquelette d'actine, sur la migration, sur la prolifération cellulaire. L'étude comparative des transcriptomes des cellules reprogrammées permettra ensuite d'identifier des voies de signalisation et/ou métaboliques associées à la modification du phénotype cellulaire induit par une mutation ACTA2.</p>	Dr Laurence BAL-THEOLEYRE	Etude en cours FAVA-Multi
MALADIE DE RENDU-OSLER	Recherche des gènes modificateurs de l'atteinte hépatique dans la maladie de Rendu-Osler	Dr Sophie Giraud	Recherche fondamentale PHRC I 2009
	Elaboration d'une échelle de qualité de vie dans la maladie de Rendu-Osler	Sylvie Fourdrinoy	Terminée, Phase quantitative de validation en cours de rédaction NCT03695874 Appel 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 Publication en cours 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	Etude terminée NCT03152019 Appels à projets AMRO 2017
	Efficacité et tolérance du Bévacicumab 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	Etude terminée Publication en cours NCT03227263
	Evaluation des complications obstétricales et néonatales dans la maladie de Rendu-Osler – Etude CONCERTO	Dr Sophie Dupuis-Girod	Etude terminée Publication en cours NCT03691142
	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	Dr Sophie Dupuis-Girod	Etude en cours NCT03954782
	Etude prospective de la population lymphocytaire T angiogénique chez les sujets atteints de la maladie de Rendu-Osler	Dr Alexandre Guilhem	Etude en cours NCT03572556 AAP AMRO 2017 + AAP CHU Dijon
	Etude EPERO : Efficacité du Propranolol par voie orale pour le traitement des épistaxis dans la MRO	Anne Contis	Etude en cours 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.	Dr Sophie Dupuis-Girod / Dr Erwin J.M. van Geenen	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
	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-I 2012
	ROSE : Application d'enregistrement numérique d'épistaxis sur terminal mobile	AMRO	Etude en cours FAVA-Multi
	Toi aussi tu es un RO ! Objectif du projet: Création et impression d'un livre illustré adapté à un public adolescent atteint de la maladie de Rendu-Osler	Sylvie FOURDRINOY	Etude en cours FAVA-Multi
	PROPLACO-Tel : Prospective study of antiplatelet and anticoagulation therapy in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Objectif du projet: Etudier le risque hémorragique (le besoin transfusionnel et/ou de fer intraveineux) lors de la mise sous anticoagulants et/ou antiagrégants en vie réelle dans une large cohorte de patients atteints d'une maladie de Rendu Osler	Dr Vincent GROBOST	Etude en cours FAVA-Multi/AMRO
	Développer le dosage des cytokines de l'angiogénèse en pratique courante dans la maladie de Rendu-Osler Objectif du projet: Le dosage des cytokines sanguines est longtemps resté trop complexe pour sortir du domaine de la recherche. Suite à des progrès technologiques, cette technique est en cours de diffusion dans les laboratoires hospitaliers et permet déjà le suivi de traitements innovants (CAR-T cells)	Dr Alexandre Guilhem	Etude en cours FAVA-Multi
	Souris Col3A1 KI : un modèle d'étude du SED vasculaire	Pr 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	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	Recrutement terminé Appel à projets AFSED 2015
	Intérêt de l'ajout d'un sartan dans le SED vasculaire : PHRC ARCADE	Pr Xavier Jeunemaître	Recrutement terminé NCT02597361
	Cohorte nationale sur le SED vasculaire : RADICO SEDVasc	Pr Xavier Jeunemaître	Etude en cours RaDiCo
	Etude génétique de la Dysplasie fibromusculaire (FMD)	Pr Xavier Jeunemaître	En cours/ ANR jeune chercheur / ERC, starting grant
	Identification de nouveaux gènes et axes thérapeutiques dans 2 maladies artérielles rares	Pr 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	Dr Tristan Mirault	PHRC-N-2016
	Exploration génétique somatique des malformations vasculaires	Mélanie Eyries	Etude en cours FAVA-Multi
	Exploration et modulation de la dysfonction endothéliale dans le syndrome d'Ehlers Danlos vasculaire (ENDOSD) Objectif du projet: Explorer les mécanismes précis de la dysfonction endothéliale dans le SEDv	Dr Anne LEGRAND	Etude en cours FAVA-Multi

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
	Histoire naturelle, classification et devenir des malformations artérioveineuses de la moëlle et de ses enveloppes, de l'enfant à l'adulte	Dr Georges Rodesch	Hôpital FOCH
	Malformations vasculaires intracrâniennes dures pédiatriques. Types lésionnels, histoire naturelle et prise en charge adaptée	Dr Georges Rodesch	Hôpital FOCH, Fondation Rothschild
Autres	Etude LYMPHODEX: Composition tissulaire des lymphoedèmes primaires des membres inférieurs	Dr Stéphane VIGNES	Etude en cours
	COGRARE5 : Cohorte nationale prospective des grossesses chez les patientes atteintes d'anomalies vasculaires rares	Dr Sophie Dupuis-Girod	Etude en cours NCT04194619
	Enroule tes bandes ! (Roll Up Your Bands) Objectif du projet: Aider le financement et le développement d'un système fabriqué à partir d'éléments LEGO® par le père d'une patiente porteuse d'un lymphoedème primaire pour qu'il soit accessible aux autres patients. Ce système permet d'enrouler les bandes utilisées dans le traitement du lymphoedème. Il fait gagner du temps, de la qualité de vie aux patients et pour certaines personnes qui n'y arrivent pas seules, il aide les aidants et/ou les soignants qui les prennent en charge	Co Investigateur AVML et CHU Montpellier	Etude en cours

Agenda des prochains congrès nationaux et internationaux |

Décembre 2021



THE 24TH INTERNATIONAL EXPERTS SYMPOSIUM
CRITICAL ISSUES
IN AORTIC ENDOGRAFTING

DECEMBER 17 - 18 2021
PULLMAN PARIS BERCY PARIS - FRANCE

Du 17 au 18 décembre 2021, à Paris

Janvier 2022



du **présentiel**

JESFC

du **digital**

du 12 au 15 Janvier 2022
Palais des Congrès, Porte Maillot - Paris

Du 12 au 15 janvier 2022, à Paris

Février 2022

11^{èmes} ASSISES DE GÉNÉTIQUE HUMAINE ET MÉDICALE
COUVENT DES JACOBINS, RENNES 1-4 FÉVRIER 2022

Du 1er au 4 février 2022, à Rennes

Mars 2022



15^E CONGRÈS
MÉDECINE
GÉNÉRALE
FRANCE

CMGF 2022

Organisé par le Collège de la Médecine Générale

24 - 26
MARS
2022
PARIS
PALAIS DES CONGRÈS

COLLÈGE
de la MÉDECINE
GÉNÉRALE

congresmg.fr

En partenariat avec **leGénéraliste**

Du 24 au 26 Mars 2022, à Paris

Septembre 2022

21^{ème} Congrès de la SFMV



SFMV
Société Française
de Médecine Vasculaire

Du 28 septembre au 1er octobre 2022, à Toulouse