



## Le sexe a-t-il un effet protecteur sur la maladie aortique ?

| par Jean-Paul VANKEERBERGHEN, journaliste scientifique

C'est la question que se pose une chercheuse gantoise, qui étudie les liens entre hormones sexuelles, grossesse et affections cardiovasculaires chez les patients atteints du syndrome de Marfan, une maladie génétique qui touche les tissus conjonctifs.

**D**e plus en plus de recherches biomédicales s'intéressent aux différences entre hommes et femmes face à la maladie. Il est vrai qu'il y a là un retard à rattraper car, longtemps, la médecine a perçu les pathologies comme frappant de manière identique tout être humain, indépendamment de ses caractéristiques particulières, notamment de son sexe. Et bien souvent le patient type était un homme, au point que les femmes étaient parfois moins bien soignées que les hommes. On en a déjà montré plusieurs exemples dans le domaine des maladies cardiovasculaires.

Une chercheuse de l'Université de Gand (UGent), Marjolijn Renard, entend apporter sa contribution à cette nouvelle orientation de la recherche biomédicale en explorant un domaine très particulier pouvant être à l'origine de complications graves: une maladie génétique assez rare, le syndrome de Marfan (voir l'encadré page suivante). Elle se pose la question suivante : le sexe a-t-il un effet protecteur dans les affections cardiovasculaires liées à ce syndrome ?

### **Anévrisme et dissection aortique**

La morbidité et la mortalité liées au syndrome de Marfan concernent surtout l'atteinte des vaisseaux artériels : anévrisme de l'aorte (dilatation localisée avec risque de rupture et de mort), dissection aortique (déchirure de sa paroi), prolapsus de la valve mitrale (qui contrôle le flux sanguin entre l'oreillette et le ventricule gauches), cardiomyopathies (atteintes du muscle cardiaque) et arythmies (troubles du rythme cardiaque).

Des différences liées au sexe ont déjà été établies chez les patients souffrant du syndrome de Marfan. Par exemple, on a montré que les hommes de moins de 30 ans ont un risque plus élevé d'accidents aortiques que les femmes. Et que la grossesse est considérée comme un facteur de risque de dissection aortique, surtout chez les femmes dont le syndrome de Marfan n'avait pas encore été diagnostiqué et qui n'avaient donc pas reçu l'accompagnement adéquat.

Par ailleurs, un taux accru de dilatation aortique pendant la grossesse a été observé et une étude suggère que la

## MARFAN : UNE MALADIE DES TISSUS CONJONCTIFS

Le syndrome de Marfan est une maladie génétique qui atteint les tissus conjonctifs. Décrite pour la première fois en 1896 par un pédiatre français, Antoine Marfan, cette maladie héréditaire est assez rare : elle touche une personne sur 3 à 5 mille.

Elle est à transmission autosomique dominante : si l'un des deux parents est porteur du gène défectueux, la probabilité que l'enfant à naître soit lui aussi atteint est de 1 sur 2. Si les deux parents sont porteurs, la probabilité monte à 3 sur 4. La maladie atteint autant les hommes que les femmes. Un tiers des cas est toutefois dû à des mutations spontanées, non héréditaires.

La mutation touche un gène qui synthétise la fibrilline-1, une molécule qui est une des composantes du tissu conjonctif. Elle joue un rôle important dans la synthèse de l'élastine, qui assure notamment l'élasticité des vaisseaux sanguins.

Le syndrome de Marfan est un trouble qui affecte plusieurs systèmes d'organes. Les principales atteintes concernent le système cardiovasculaire, le système respiratoire (les poumons), le squelette, les yeux, la peau...

Des complications peuvent toucher l'aorte (anévrisme ou dissection) ainsi que le muscle ou les valves cardiaques.

Le syndrome de Marfan attaque la couche intermédiaire (la media) de la paroi de l'artère. Résistante à l'état naturel, elle s'affaiblit à la suite d'une défectuosité de ses fibres élastiques. La media est composée d'un tissu conjonctif élastique et de collagène.

Il n'existe pas actuellement de possibilité de guérir le syndrome de Marfan. On dispose toutefois de traitements et de prises en charge spécifiques qui permettent de traiter les manifestations de la maladie, de limiter et de prévenir les symptômes et d'améliorer la qualité de vie.

Les mécanismes sous-jacents aux différences entre sexes chez les patients atteints du syndrome de Marfan sont encore largement méconnus.

grossesse accroit, à long terme, le risque de complication aortique chez les femmes atteintes du syndrome de Marfan.

« En dépit de ces nombreuses observations cliniques, les mécanismes sous-jacents à ces différences entre sexes sont encore largement méconnus, » constate Marjolijn Renard. « On ne peut encore déterminer si les femmes souffrant de Marfan bénéficient de facteurs protecteurs ou si les hommes sont affligés de facteurs délétères. Ces lacunes sont dues essentiellement au manque d'études sur des modèles animaux dans ce domaine. Je pense que des données spécifiques au sexe chez les souris pourraient fournir des éclaircissements importants sur les mécanismes de la maladie, ce qui pourrait mener à de nouvelles options dans le traitement des patients, femmes et hommes. De même, j'espère combler le manque de connaissances sur l'impact de la grossesse sur les patientes atteintes du syndrome de Marfan. »

Marjolijn Renard travaille au sein du Centre de génétique médicale de l'UGent, sous la direction du Pr Julie De Backer, cardiologue et généticienne. Ce centre dispose d'une des meilleures expertises en Belgique dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de maladies héréditaires touchant les tissus conjonctifs. Il tente notamment de développer des formes personnalisées de soins, tenant compte des particularités de chaque patient. Dans ses activités de recherche, le centre a mis au point plusieurs modèles de souris génétiquement modifiées et a développé un protocole d'imagerie cardiovasculaire par ultrasons qui permet d'étudier plusieurs phénotypes de ces souris.

### L'hypothèse hormonale

Une des hypothèses de Marjolijn Renard est que la différence entre femme et homme face au syndrome de Marfan est due à des facteurs hormonaux. Effectivement, une première étude qu'elle a menée montre que, comme chez les humains, les souris mâles affectées par Marfan souffrent de plus de maladies aortiques que les femelles. De plus, elle a démontré *in vitro* que l'hormone femelle  $17\beta$ -œstradiol stimule les cellules des muscles lisses de l'aorte à produire de la fibrilline-1, qui joue un rôle important dans l'élasticité des vaisseaux sanguins.

Par contre, cet avantage n'est observé que

chez les souris nullipares. Les souris ayant eu plusieurs grossesses et les mâles présentent un niveau de diamètre aortique et une fragmentation des lamelles élastiques de l'aorte assez comparables. En dépit de niveaux élevés de  $17\beta$ -œstradiol pendant la grossesse, d'autres changements liés à la gestation doivent donc affecter la sévérité de la maladie aortique.

L'étude menée par Marjolijn Renard apporte donc une première pierre à l'hypothèse d'un effet protecteur des œstrogènes chez les femmes atteintes du syndrome de Marfan. « Si cela se confirme par la suite, dit-elle, cela ouvrirait la porte à des approches thérapeutiques visant à augmenter la synthèse de la fibrilline-1 en tant que traitement possible de l'anévrisme aortique. Les recherches futures sont donc justifiées. »

Mais cette première étude soulève d'autres questions que Marjolijn Renard a entrepris d'explorer dans une nouvelle étude, dont le financement est en partie assuré par le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque.

Cette nouvelle étude s'oriente dans deux directions. La première cherche à mieux comprendre le rôle des hormones sexuelles dans la maladie aortique liée au syndrome de Marfan. L'équipe de Marjolijn Renard examine notamment le rôle des hormones sexuelles endogènes chez des souris Marfan mâles et femelles. Comment ? En empêchant la production de ces hormones par ovariectomie (ablation des ovaires) chez les femelles et par orchietomie (ablation des testicules) chez les mâles. On pourra ainsi évaluer dans quelle mesure l'inhibition de la production d'œstrogènes chez les femelles accroit le risque de maladie aortique, confirmant ainsi a contrario le rôle protecteur de ces hormones, et si, à l'inverse, l'interruption de la production d'androgènes chez les mâles réduit le risque de maladie aortique.

Dans un deuxième temps, l'équipe cherchera à évaluer l'effet d'une hormonothérapie exogène ultérieure sur ces souris privées d'hormones endogènes. Elle implantera sous la peau de ces souris des capsules libérant des hormones pendant cinq à six semaines, puis en évaluera les effets sur l'aorte.

Enfin, l'équipe de Marjolijn Renard va

→ Nous voulons démêler les mécanismes de la maladie et déterminer l'influence des hormones et de l'hémodynamique sur ces mécanismes.

effectuer des prélèvements dans le tissu aortique et étudier une série de gènes et de molécules dont on sait (ou on suppose), qu'ils jouent un rôle important dans la maladie aortique et qu'ils sont influencés par les hormones sexuelles.

L'autre volet de ce projet de recherche va tenter d'identifier le mécanisme à la base de l'effet négatif de la gestation sur l'aorte des souris Marfan femelles. « Plusieurs facteurs ont un impact sur l'aorte pendant la grossesse, explique Marjolijn Renard. Outre les modifications hormonales inhérentes à la grossesse, des modifications hémodynamiques, des changements des propriétés physiques de la circulation sanguine, se produisent

également. Par exemple, une augmentation du débit cardiaque nécessaire à une perfusion placentaire adéquate. Ou encore une résistance accrue à la sortie dans l'arbre artériel aux derniers stades de la grossesse, en raison de la compression de l'aorte abdominale et des artères iliaques par l'utérus. Il est possible que ces effets hémodynamiques annulent l'effet protecteur lié aux hormones sexuelles féminines et se traduisent par une augmentation de la formation d'anévrismes. Nous voulons démêler les mécanismes de la maladie et déterminer l'influence de différents facteurs, tels que les hormones et l'hémodynamique, sur ces mécanismes. » ■

## PORTRAIT

Photo, de gauche à droite:  
Dr Laurence Campens, Dr Marjolijn Renard, Pr Julie De Backer, Dr Patrick Sips, Felke Steijns, Dr Laura Muiño-Mosquera  
Membres de l'équipe absents:  
Liesbeth Wildero-Van Wouwe et Anthony Demolder.



## Un parcours gantois

**N**ée en 1984 à Gand, Marjolijn Renard a effectué presque tout son parcours étudiant et professionnel dans sa ville natale. Après ses études secondaires en sciences et langues modernes, elle a décroché avec succès, en 2006, un master en biotechnologie à l'Université de Gand (UGent). Puis en 2013, un doctorat en sciences médicales qu'elle a déjà consacré aux anévrismes. Le titre de sa thèse était : « Etude de la pathogenèse moléculaire de l'anévrisme aortique thoracique ».

Elle a ensuite traversé l'Atlantique pour effectuer une recherche postdoctorale de deux ans à Portland (Orégon, Etats-Unis), dans le laboratoire du Pr L. Sakai, au Shriners Hospitals for Children. C'est là qu'elle a commencé à étudier le syndrome de Marfan.

Elle est ensuite rentrée au bercail, en 2013, au Centre de génétique médicale de l'UGent, où elle poursuit son travail de recherche sur les anévrismes et les dissections aortiques thoraciques en lien avec le syndrome de Marfan, au sein du laboratoire de recherche sur les

maladies héréditaires affectant les tissus conjonctifs.

Sous la direction du Pr Julie De Backer, Marjolijn Renard se réjouit de pouvoir travailler au sein d'une équipe et d'un centre de recherche qui associent des généticiens cliniciens et des scientifiques actifs en recherche fondamentale, un travail enrichi par une collaboration étroite avec les équipes hospitalières de cardiologie pédiatrique, de chirurgie cardiaque et de chirurgie thoracique vasculaire de l'UZGent. ■