



Quelles valvulopathies doivent conduire à une enquête familiale ?



Caroline CUEFF

Institut du Thorax
Inserm UMR 1087
Nantes, France



2 SITUATIONS

- **VALVULOPATHIES NON SYNDROMIQUES**
- **VALVULOPATHIES SYNDROMIQUES**

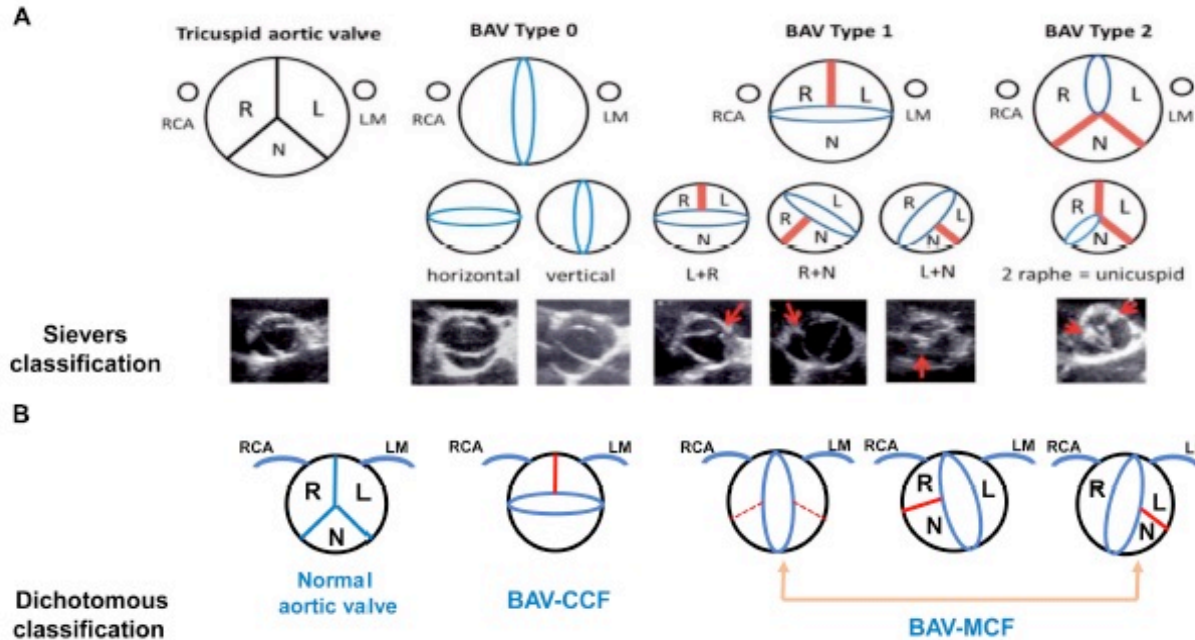
2 SITUATIONS

- **VALVULOPATHIES NON SYNDROMIQUES**
 - **Bicuspidie**
 - **Prolapsus valvulaire mitral**
 - **RAC**

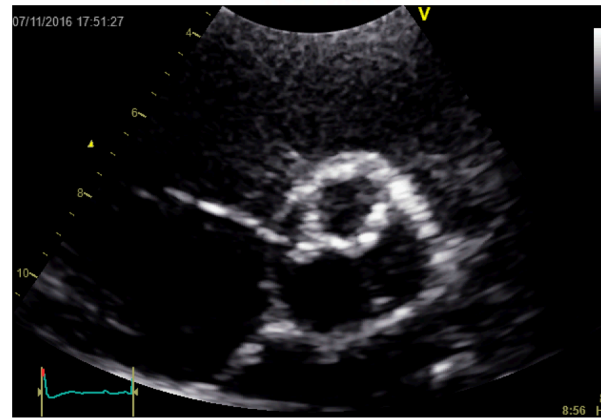
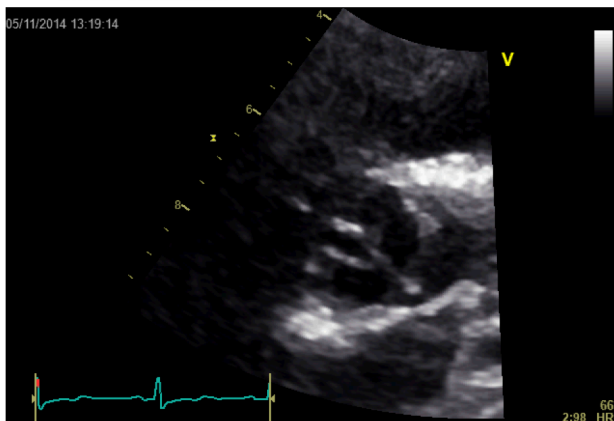
- **VALVULOPATHIES SYNDROMIQUES**

VALVULOPATHIES NON SYNDROMIQUES

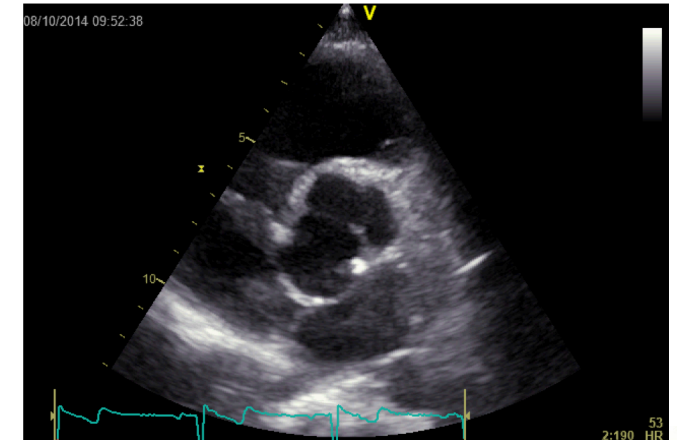
Bicuspidie aortique



- 1-2% population générale
- 3 H/1F
- !! Aorte initiale / !! Coarctation
- Bénin... sauf complications



Type 1 Raphé G/D 70-80%



Liu T, *frontiers physiology* 2019

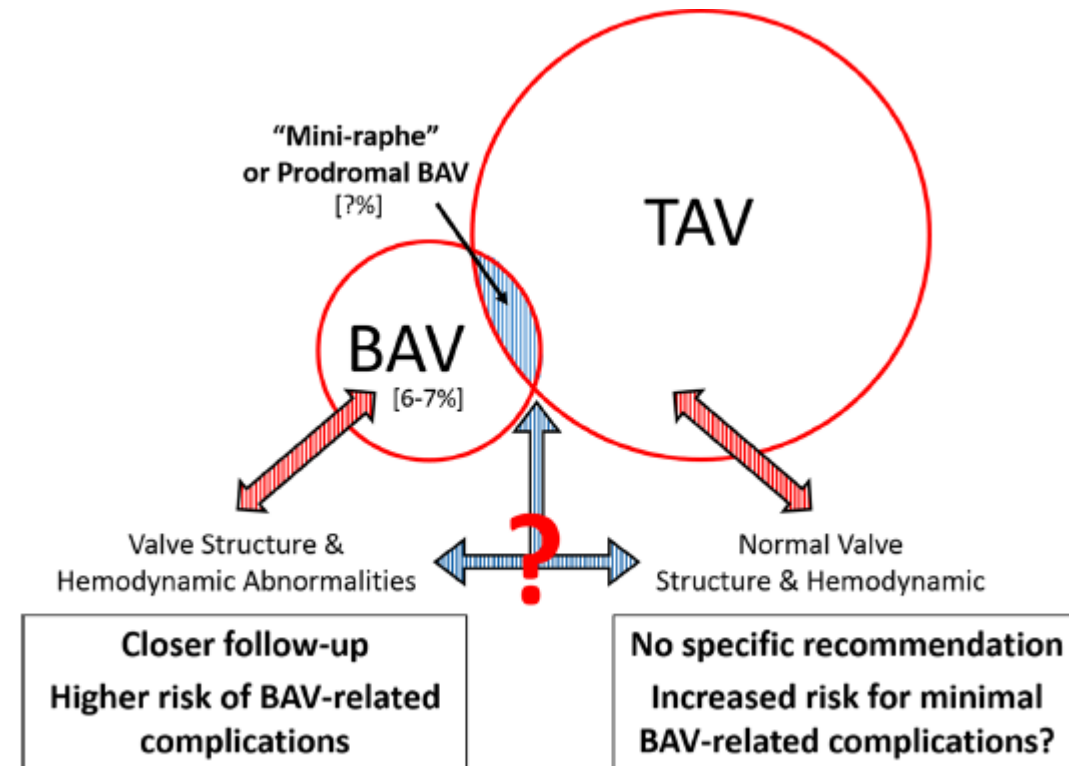
VALVULOPATHIES NON SYNDROMIQUES

Bicuspidie aortique

Pas de gène
validé en
clinique

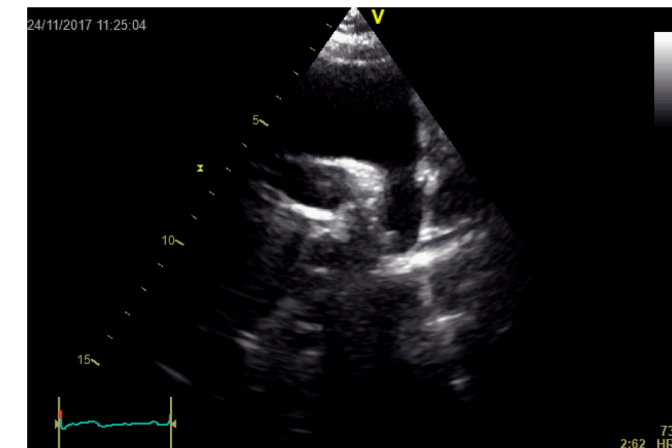
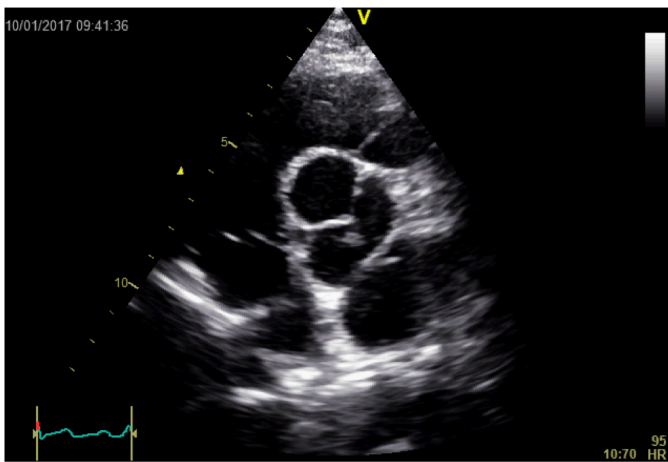
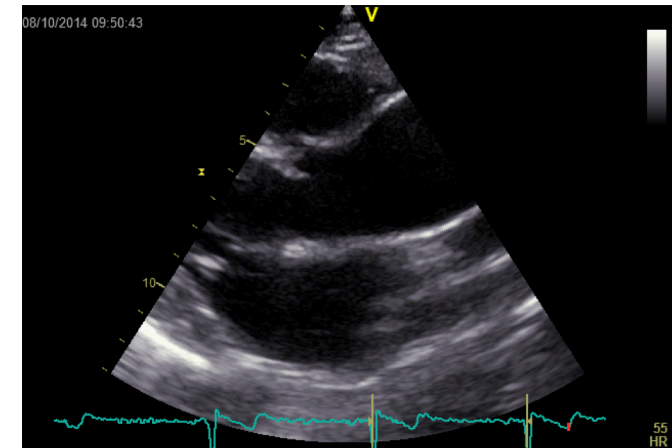
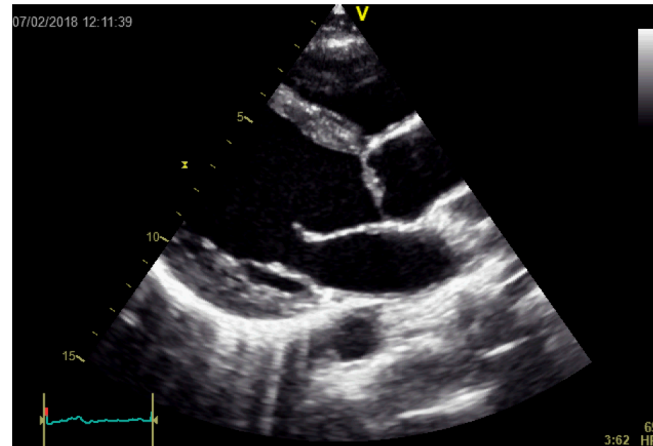
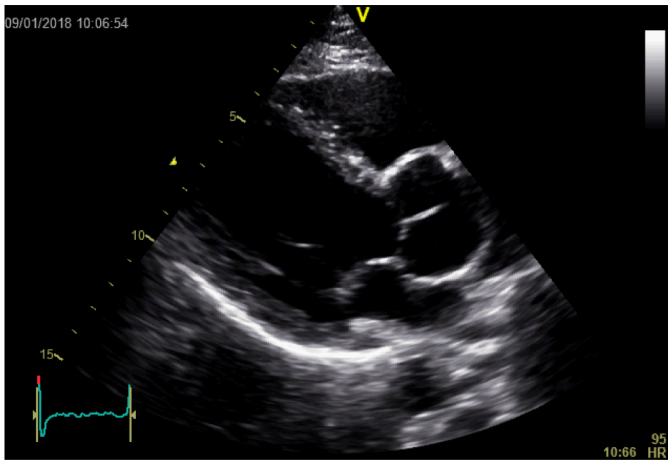
Mais Récurrence familiale
≈ 6-7% Bicuspidie
≈ 10% Aortopathie

Gene	Mechanism	Reference
NOTCH 1	Affect epithelial-to-mesenchyme transition formation and calcium deposition and reduce circulating EPC number	Theodoris et al., 2015; Kerstjens-Frederikse et al., 2016; MacGrogan et al., 2016; Balistreri et al., 2018
GATA 5 GATA 4	Associated with RN BAV formation Impair endothelial-to-mesenchymal transition	Laforest et al., 2011 Yang et al., 2017
GATA 6	Undermine valve remodeling and EMC by dysregulation of MMP9	Michelena et al., 2014
ACTA2, FBN1, TGFB2	Involved in thoracic aortic aneurysm caused by BAV, Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndrome	Giusti et al., 2017
WNT/β-catenin or RTK/p-AKT	Aberrant signaling pathway involved in BAV ascending aortic and aneurysm	Hirata et al., 2018; Yamashita et al., 2018
New loci on chromosome 1p21 near rs7543130 2q22 in rs1830321	Associated with increased aortic root size in BAV FLNA-MVP related	Helgadottir et al., 2018



VALVULOPATHIES NON SYNDROMIQUES

Bicuspidie aortique grande variabilité



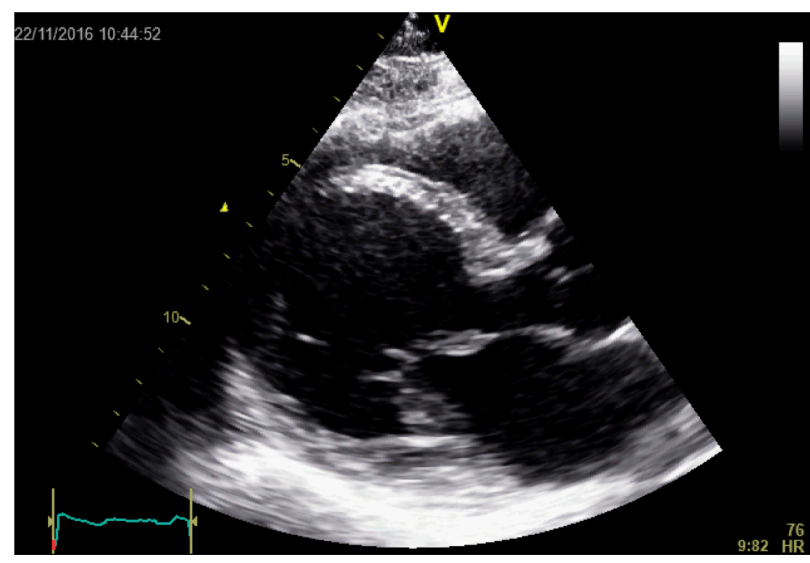
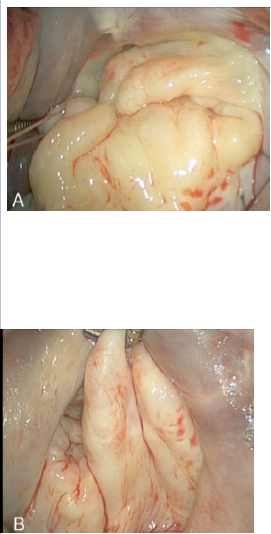
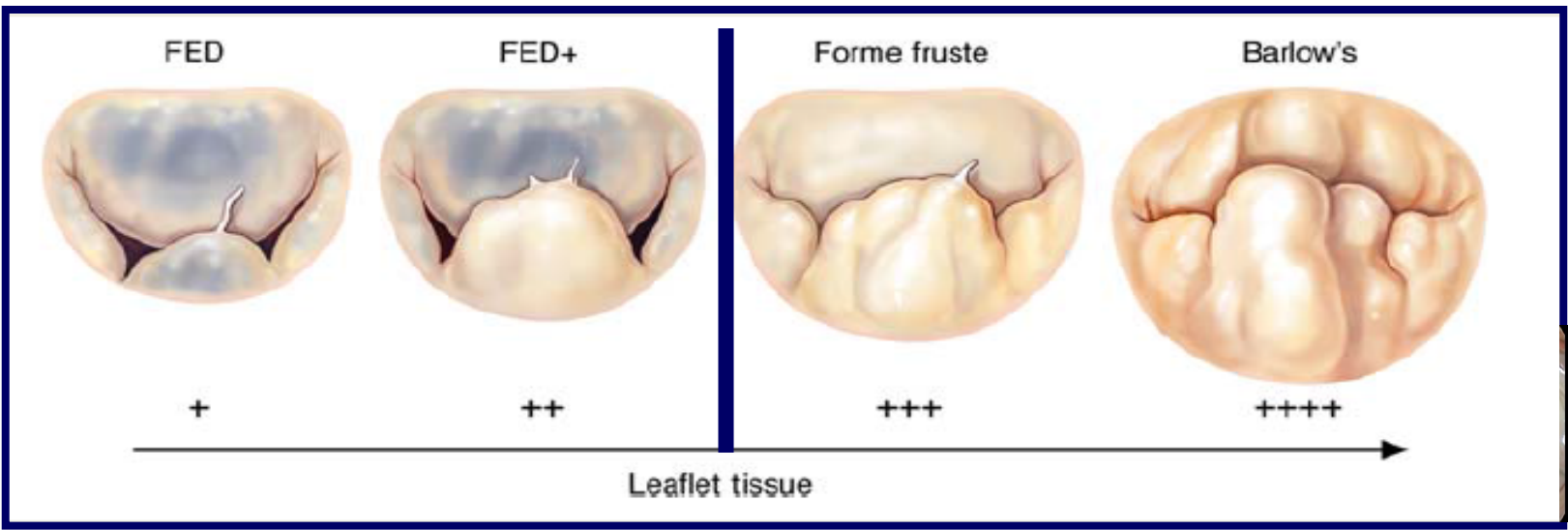
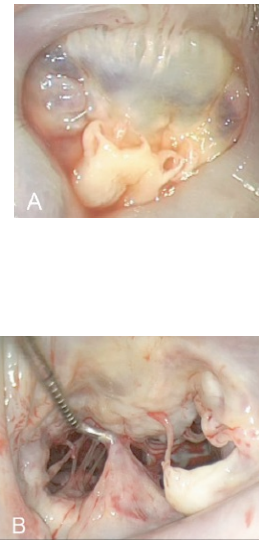
VALVULOPATHIES NON SYNDROMIQUES

Bicuspidie aortique Dépistage familial

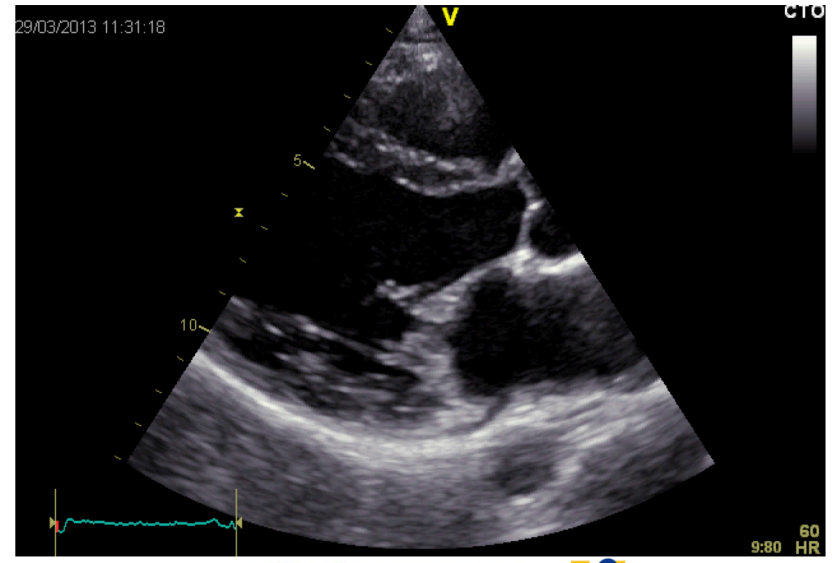
- ETT pour les apparentés au 1^{er} degré du propositus (ACC/AHA guidelines 2014):
 - bicuspidie
 - Anévrisme de l'aorte initiale (avec ou sans valvulopathie aortique)
- Enfants dès 10-15 ans (ou plus tôt si souffle), Echo fœtale si grossesse
- 1 seule fois si ETT normale, suivi selon recommandations si valvulopathie/anévrisme
- Examen clinique
 - >> manifestations syndromiques ? >> consultation génétique dédiée

VALVULOPATHIES NON SYNDROMIQUES

Prolapsus valvulaire Mitral (PVM)



2-3% population générale



VALVULOPATHIES NON SYNDROMIQUES

Prolapsus valvulaire Mitral (PVM)

PVM autosomique dominant

Pas de gène
validé en
clinique

**PVM lié à l'X
Filamine A**

MVP1



16

MVP2



11

MVP3



13

DCHS1

Durst R, 2015

DZIP1

In soumission

16p11

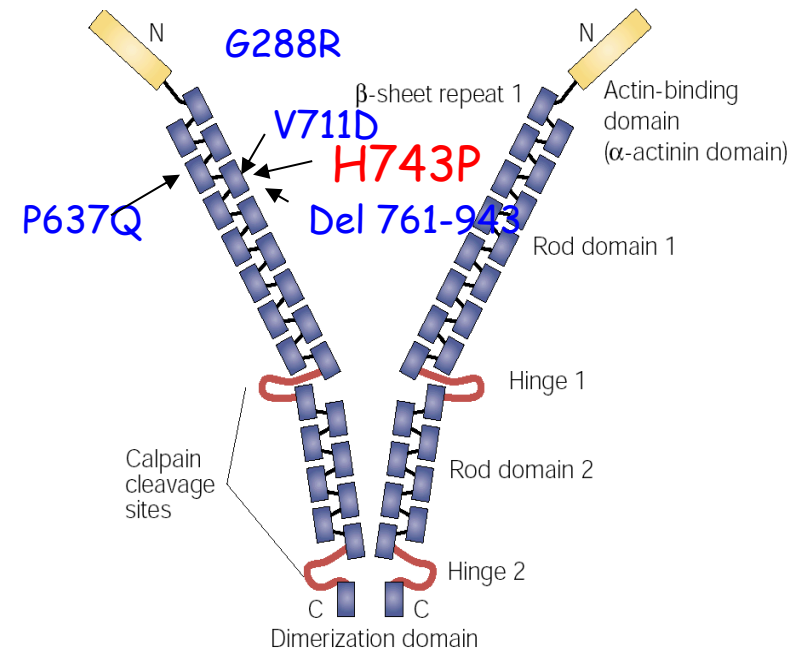
Disse S. et al 1999

11p15

Freed L. A. et al. 2003

13q31

Nesta F. et al. 2005



Grande variabilité
phénotypique dans les
familles

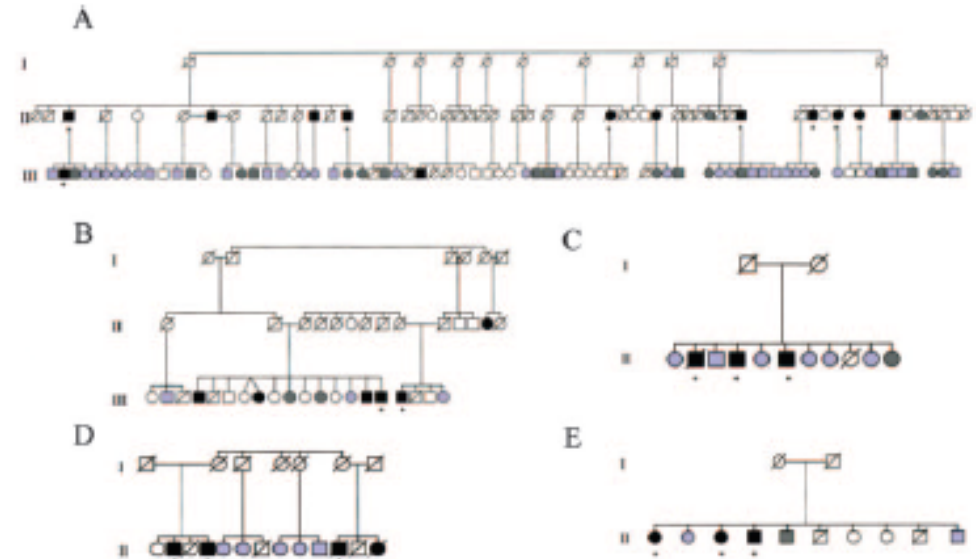
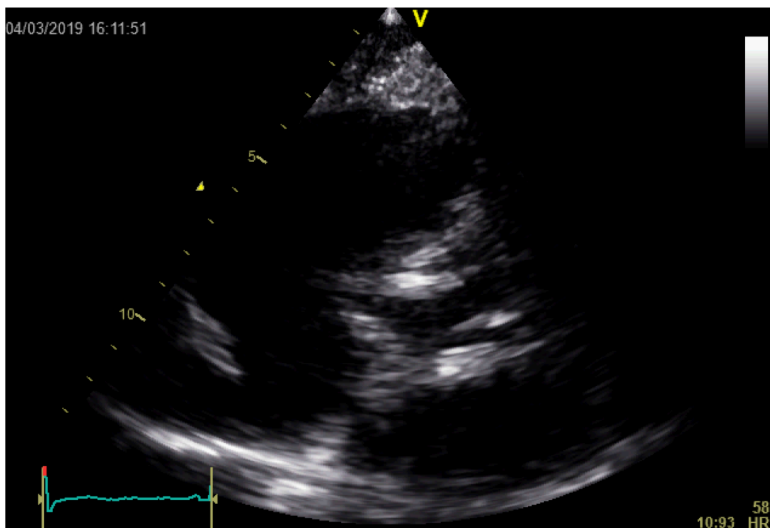
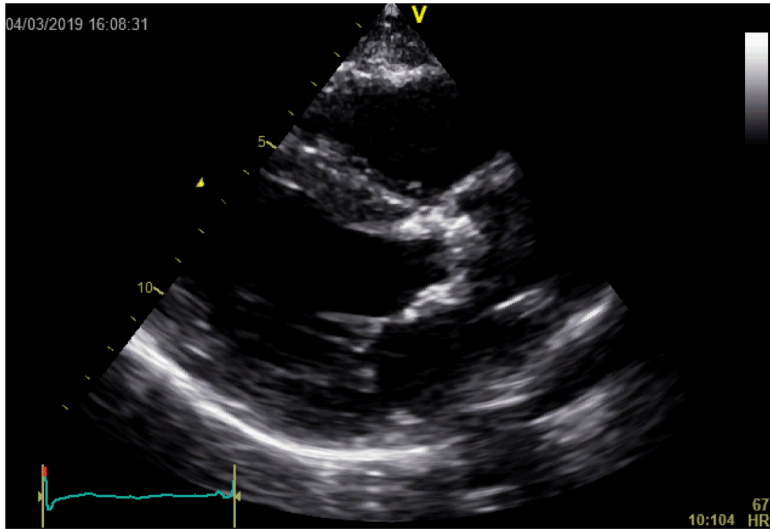
VALVULOPATHIES NON SYNDROMIQUES

Prolaps valvulaire Mitral Dépistage familial

- Pas de recommandation spécifique dans les guidelines
- Interrogatoire/Examen clinique : autre cas familial (opéré)? formes sévère du sujet jeune ?
 - >> ETT pour les apparentés au 1^{er} degré du propositus?
 - >> PHRC génétique du PVM
- 1 seule fois si ETT normale, suivi selon recommandations si valvulopathie
- Examen clinique
 - >> manifestations syndromiques ? >> consultation génétique dédiée

VALVULOPATHIES NON SYNDROMIQUES

Rétrécissement aortique Dépistage familial



Pas de recommandation spécifique

Interrogatoire/Examen clinique : autre cas familial (+/- opéré)? formes sévère du sujet jeune ?

>> ETT pour les apparentés au 1^{er} degré du propositus ?

2 SITUATIONS

- VALVULOPATHIES NON SYNDROMIQUES
- VALVULOPATHIES SYNDROMIQUES

VALVULOPATHIES SYNDROMIQUES

Prolapsus valvulaire Mitral (PVM)

- Syndrome de Marfan (1/5000) : **Fibrillin 1, TGF β 2**
- Syndrome de Loeys-Dietz : **TGF β R 1 and 2**
- Polyspose Juvenile, aortopathie et PVM : **SMAD 4**
- Syndrome de Ehlers-Danlos Type IV : **Collagen type III**
- Osteogenesis imperfecta: **Collagen type I**
- Syndrome de Stickler : **Collagen type II, IX, XI**
- Syndrome de Williams-Beuren : **Elastine**
- Pseudoxanthoma elasticum: **ATP-binding cassette protein ABCC6**
- Syndrome de Larsen-like : **B3GAT3 (glucuronosyltransferase-I)**

TGF β
pathway



PVM Syndromique = maladie génétique
➔ Consultation génétique spécialisée

VALVULOPATHIES SYNDROMIQUES

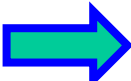
Bicuspidie aortique

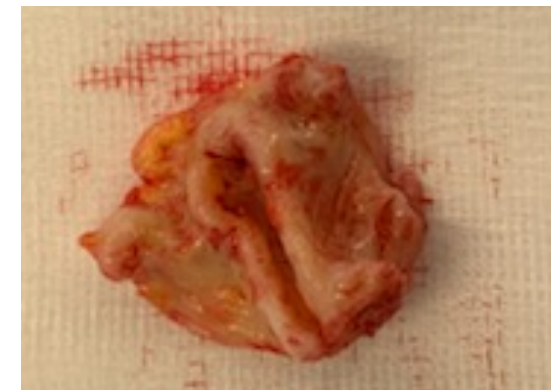
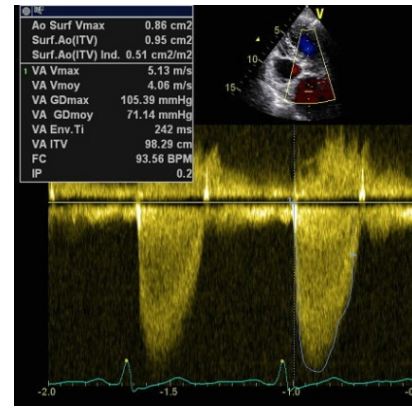
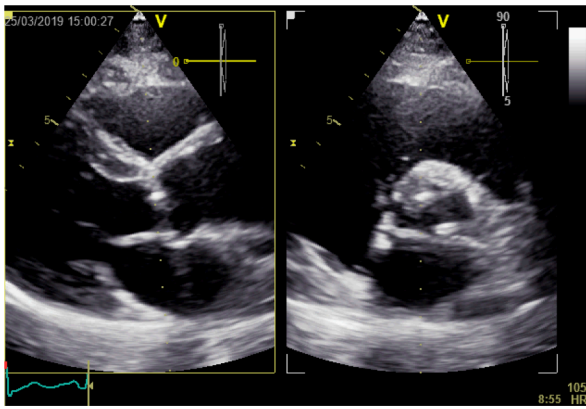
- Syndrome de TURNER
- Syndrome de SHONE



Bicuspidie Syndromique = maladie génétique
➡ Consultation génétique spécialisée

Conclusion

- De nombreuses valvulopathies sont héréditaires
 - ! Pas de dépistage génétique validé en routine
 - Recherche clinique (PHRC nantais sur la génétique du PVM)
- Dépistage familial valvulopathies non syndromiques :
 - Bicuspidie / Aortopathie (ACC/AHA 2014)
 - ETT Recommandée pour les apparentés du 1^{er} degré
 - MVP, RAC : Pas de recommandation,
 - ETT apparentés 1^{er} degré selon ATCD familiaux et précocité/ sévérité de la maladie ?
- Examen clinique ++ : Valvulopathies syndromiques ?
 -  consultation génétique dédiée.



Merci

Consultation génétique : 02 40 08 32 45
 PHRC génétique du PVM : 02 40 86 51 56

