



## Note de presse

---

Paris, le 1<sup>er</sup> octobre 1999

### **Un gène identifié dans les malformations vasculaires cérébrales les plus fréquentes**

Un premier gène impliqué dans des malformations vasculaires cérébrales fréquentes, les "angiomes caverneux", vient d'être identifié par l'équipe d'Élisabeth Tournier-Lasserre (unité INSERM 25 et laboratoire de génétique, hôpital Lariboisière, Paris).

Ce gène joue vraisemblablement un rôle important dans la régulation de l'angiogenèse (formation des vaisseaux sanguins). S'il fournit une piste de choix pour explorer les mécanismes de ces malformations mystérieuses et, à l'avenir, interférer avec leur développement, ce gène offre aussi une voie potentiellement intéressante pour contrôler l'angiogenèse – normale ou pathologique – intervenant dans de nombreuses affections.

Les "angiomes caverneux" sont des malformations vasculaires qui affectent le plus souvent le cerveau, mais peuvent également toucher l'œil (cavernomes rétiniens) ou la peau (angiomes cutanés). Ils tirent leur nom de la ressemblance des lésions à de petites cavernes remplies de globules rouges. On estime que ces angiomes touchent 0,5 % de la population.

Les connaissances sur cette pathologie sont assez récentes. Elles ont fait un bond important vers le milieu des années 1980, grâce aux avancées de l'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM cérébrale), qui ont permis le diagnostic non invasif de ces angiomes. Cependant, leur mécanisme d'apparition restait incompris.

Ces malformations se manifestent par des hémorragies cérébrales et des crises d'épilepsies. Les premiers signes apparaissent souvent chez le jeune adulte (20-30 ans), mais peuvent également survenir chez l'enfant ou chez la personne âgée. Hormis les médicaments anti-épileptiques, le principal traitement est neuro-chirurgical. Parfois, cependant, les lésions cérébrales sont inaccessibles à la chirurgie : le pronostic peut alors être très sévère.

On distingue deux types d'angiomes caverneux : les formes familiales héréditaires (20 % des cas en France) et les formes sporadiques (80 % des cas). Comme l'a montré en 1998, l'équipe d'Élisabeth Tournier-Lasserre, les formes familiales diffèrent des formes sporadiques sur deux points essentiels. D'une part, les manifestations cliniques sont bien plus fréquentes dans les formes familiales. Celles-

ci concerneraient, en France, plus de 30 000 personnes. D'autre part, l'IRM cérébrale a révélé que 90 % des formes familiales présentent des lésions multiples dans le cerveau (une dizaine en moyenne, mais pouvant atteindre la centaine !). Tandis que l'immense majorité des formes sporadiques n'ont qu'une seule lésion. Le risque d'apparition des symptômes cliniques augmente avec le nombre des lésions. Ce dernier s'accroît de façon significative avec l'âge.

Pour comprendre les mécanismes d'apparition de ces anomalies, ainsi que les facteurs qui gouvernent leur évolution, les chercheurs se sont lancés dans l'identification des gènes responsables. Si deux gènes avaient déjà été localisés sur le chromosome 7 et un sur le chromosome 3, aucun d'entre eux n'avait été identifié.

En 1996, l'équipe d'Élisabeth Tournier-Lasserre décide d'entreprendre une vaste enquête nationale parrainée par la société française de neurochirurgie. Plus de 150 familles françaises atteintes y ont participé. Chez plus de 60 % d'entre elles, l'affection est liée à un gène situé sur le chromosome 7. Aujourd'hui, l'équipe vient d'identifier ce gène. Chez les personnes saines, il est à l'origine de la synthèse de la protéine Krit1. Chez les personnes atteintes d'angiome caverneux, cette protéine est anormale.

Quelle est la fonction de cette protéine Krit1 ? On sait qu'elle interagit avec une autre protéine, Rap1A, intervenant dans l'angiogenèse. Chez les patients atteints d'angiomes caverneux, la région déficiente de la protéine Krit1 est précisément celle qui interagit avec la protéine Rap1A. Krit1 pourrait donc jouer un rôle important dans la régulation de l'angiogenèse, certainement dans le sens d'une inhibition.

La découverte de ce gène fournit donc une première piste de choix pour explorer les mécanismes de ces malformations vasculaires cérébrales fréquentes. Dans la mesure où Krit1 pourrait être un régulateur important de l'angiogenèse, en général, on peut imaginer exploiter cette protéine dans toutes sortes de situations pathologiques où il convient d'agir sur la formation des vaisseaux : notamment les cancers, où la répression de l'angiogenèse pourrait contribuer à bloquer la diffusion des métastases.

## **Pour en savoir plus**

### **- Source**

Truncating mutations in CCM1, a gene encoding KRIT1, cause hereditary cavernous angiomas

Sophie Laberge le Couteux (1), Hans Jung (1), Pierre Labauge (1), Jean-Pierre Houtteville (2), Christelle Lescoat (1), Michaëlle Cecillon (3), Emmanuelle Marechal (1), Anne Joutel (1,3), Jean-François Bach (1), Élisabeth Tournier-Lasserre (1,3)

(1) = INSERM U 25, Faculté de médecine Necker, Paris

(2) = Service de neurochirurgie, CHR, Caen

(3) = Laboratoire de cytogénétique, Hôpital Lariboisière, Paris

Nature Genetics, october 1999, 23 (2) : 189-193.

**- Contact chercheur**

**Élisabeth Tournier-Lasserve**

**INSERM U 25 " maladies auto-immunes "**

Tél : 01 45 67 25 97

Fax : 01 40 56 01 07

Mél : [tournier@necker.fr](mailto:tournier@necker.fr)

Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale  
101, rue de Tolbiac - 75013 Paris

Relations avec la presse et Partenariats medias

Tel. : 01 44 23 60 84/85/86

Fax : 01 45 70 76 81

e-mail : [presse@tolbiac.inserm.fr](mailto:presse@tolbiac.inserm.fr)