



Paris/Évry, le 24 avril 2006

COMMUNIQUE DE PRESSE

Le gène responsable de la maladie de l'Homme de Pierre enfin identifié

Un consortium international dirigé par Frederick Kaplan et Eileen Shore (Hôpital universitaire de Pennsylvanie, Philadelphie - USA), en collaboration avec les médecins français Martine Le Merrer (Unité Inserm 393 « handicaps génétiques de l'enfant », Hôpital Necker Enfants Malades - AP-HP, Paris) et J. Andoni Urtizberea (Hôpital Marin d'Hendaye - AP-HP, et ENMC, Pays-Bas), a identifié le gène responsable de la *fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP)*, plus communément appelée maladie de l'Homme de Pierre. Cette maladie musculaire, extrêmement rare, se caractérise par une ossification progressive des muscles, tendons et ligaments conduisant à la paralysie. Fait important et en mesure de limiter l'errance diagnostique, c'est la même mutation génétique qui est présente dans les cas sporadiques comme dans les très rares cas familiaux de la maladie. Le gène en cause, *ACVR1*, est impliqué dans le processus de formation de l'os.

Ces travaux, financés par l'AFM grâce aux dons du Téléthon, sont publiés ce jour sur le site Internet de la revue *Nature Genetics*.

La fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), plus communément appelée maladie de l'Homme de Pierre, se caractérise par la survenue, dès l'enfance, d'épisodes d'ossification dans les muscles, tendons, et ligaments, conduisant à terme à une ankylose progressive et très invalidante. Les patients se voient enfermés dans un « deuxième squelette ». A cela s'ajoute une anomalie au niveau du gros orteil et plus rarement une anomalie des pouces.

Il s'agit d'une maladie extrêmement rare, puisqu'elle touche 1 personne sur 2 millions en moyenne. On estime à 2 500 environ les personnes atteintes dans le monde, 600 d'entre elles ayant été recensées par le biais du consortium international. En France, 58 malades sont connus et répertoriés à ce jour.

Etant donné la rareté de la maladie, seule une collaboration internationale, entamée depuis 1997 et encouragée par l'AFM, soit directement, soit au travers du Centre Européen des Maladies Neuromusculaires (ENMC - basé au Pays-Bas) dont elle est à l'origine, pouvait permettre d'identifier le gène responsable. Une première étape avait consisté en la mise en commun des rares cas familiaux recensés et la localisation, en janvier 2000, du chromosome en cause. La recherche d'un défaut génétique dans cette région (chromosome 4) s'est par la suite avérée infructueuse. Grâce à la découverte de quelques cas familiaux supplémentaires, une nouvelle analyse a permis d'établir que le gène responsable se trouve en fait sur le chromosome 2 et qu'il s'agit de l'*ACVR1* (pour *activin receptor type IA*). Ce gène est l'un des récepteurs des protéines osseuses morphogénétiques (les BMP) qui constituent une famille de facteurs de croissance jouant un rôle dans la formation osseuse. L'*ACVR1* est une protéine de 509 acides aminés qui jouerait donc un rôle important dans la régulation du développement et du modelage osseux.

La mutation retrouvée dans le gène *ACVR1* est identique chez tous les patients impliqués dans l'étude, qu'il agisse de cas sporadiques, de très loin les plus nombreux, ou des quelques cas familiaux, chez qui la transmission est autosomique dominante.

La découverte du gène de cette maladie, tant attendue par les malades et leurs familles mais aussi par la communauté scientifique, apporte l'espoir de développer des thérapies pour cette maladie incurable. Un modèle animal reproduisant la même mutation est en cours de développement et des études physiologiques sont conduites pour mieux cerner le rôle et la fonction précise de ce récepteur. L'exploration de cette nouvelle anomalie dans le métabolisme osseux ouvrira aussi des perspectives pour des maladies plus communes comme l'ostéoporose ou la pseudarthrose, et de façon générale, pour les affections où les processus de formation osseuse sont mis en jeu.

En France, des analyses moléculaires de prélèvements issus de nombreux malades sont en cours.. Pour d'autres, le test génétique sera prochainement mis en place à l'Hôpital Necker – enfants malades (AP-HP) dans le cadre du Centre de Référence pour les Maladies Osseuses Constitutionnelles coordonné par Martine Le Merrer.

Publication :

A recurrent mutation in the BMP type 1 receptor *ACVR1* causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva – Eileen M Shore^{1,3}, Meiqi Xu^{1,2}, George J Feldman^{1,2}, David A Fenstermacher^{4,6}, The FOP International Research Consortium, Matthew A Brown⁷ et Frederick S Kaplan^{1,2,8}.

¹ Center for Research in FOP and Related Disorders, ² Department of Orthopaedic Surgery, ³ Department of Genetics, ⁴ Department of Pathology and Laboratory Medicine, ⁵ Abramson Cancer Center et ⁶ Biomedical Informatics Facility University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphie – USA. ⁷ Centre for Immunology and Cancer Research, Princess Alexandra Hospital, Queensland – Australie, ⁸ Department of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphie – USA.

Nature Genetics, <http://www.nature.com/ng/journal/vaop/ncurrent/index.html>

Contact Chercheur :

Martine Le Merrer
Département de Génétique, unité Inserm 393
Hôpital Necker Enfants Malades (AP-HP), Paris
Tél : 01 44 49 51 57, lemerrer@necker.fr

J. Andoni Urtizbera
APHP, Consultation Neuromusculaire, Hôpital Marin d'Hendaye (AP-HP)
European Neuromuscular Center (ENMC) – Baarn, Pays-Bas
Tél. 05 59 48 08 00, andoni.urtizbera@hnd.aphp.fr

Association de malades :

AFM - Association Française contre les Myopathies
www.afm-france.org
Tél : 01 69 47 28 28, accueilfamilles@afm.genethon.fr