

Etude Génétique des Formes Familiales d'Anévrismes Intracrâniens

Romain Bourcier^{1,2}, Richard Redon², Stéphanie Chatel², Marie-Pierre Garnier-Viarouge³,
Bertrand Isidor⁴, Benjamin Daumas-Duport¹, Alina Lintia-Gaultier¹, Elisabeth Auffray-Calvier¹,
Frédérique Toulgoat¹, Hubert Desal^{1,2}.

- 1- Neuroradiologie diagnostique et interventionnelle– CHU Nantes
- 2- IRT; Institut du thorax, Inserm U1087
- 3- Radiologie diagnostique - CHD La Roche sur Yon
- 4- Génétique médicale –CHU Nantes

SFNR 2013

Formes familiales d'AIC

- Au moins deux apparentés au 1er degré atteints d'AIC (1)
- ATCD familial = FDR **présence** d'AIC → RRx4(2)
- 7 - 12,5% des cas d'AIC
- ➔ entre 20 et 65 ans - dépistage tous les 5 ans
- Phénotype “particulier” (3-6):
 - Multiples
 - Rupture
 - précoce
 - plus petite taille
 - Bifurcation ACM ou Pcom

1. Rinkel GJ et al. Stroke. 1998 Jan;29(1):251–6.
2. Ronkainen A et al. Stroke. 1999 May;30(5):1099–102.
3. Leblanc R et al. Neurosurgery. 1995 Oct;37(4):633–638; discussion 638–639.
4. Raaymakers TW et al. Neurology. 1999 Sep 22;53(5):982–8.
5. Bromberg JE et al. Ann. Neurol. 1995 Dec;38(6):929–34.

- Avec pathologie associée :
 - PKAD = pathologie héréditaire associée à la survenue d'AIC et révélé dans 2 à 10% des cas par la rupture.
 - Marfan, Pseudo xanthome elasticum, AOS...
 - Sans maladie associée connue : nombreuses formes familiales n'entrant pas dans le cadre de ces pathologies
 - Association de facteurs environnementaux + Formes de transmission variables : mendéliennes (AD, AR), non mendéliennes
- = Concept de Maladie Complexe...

Années 2000 - Genomes wide linkage

→ une dizaine de loci

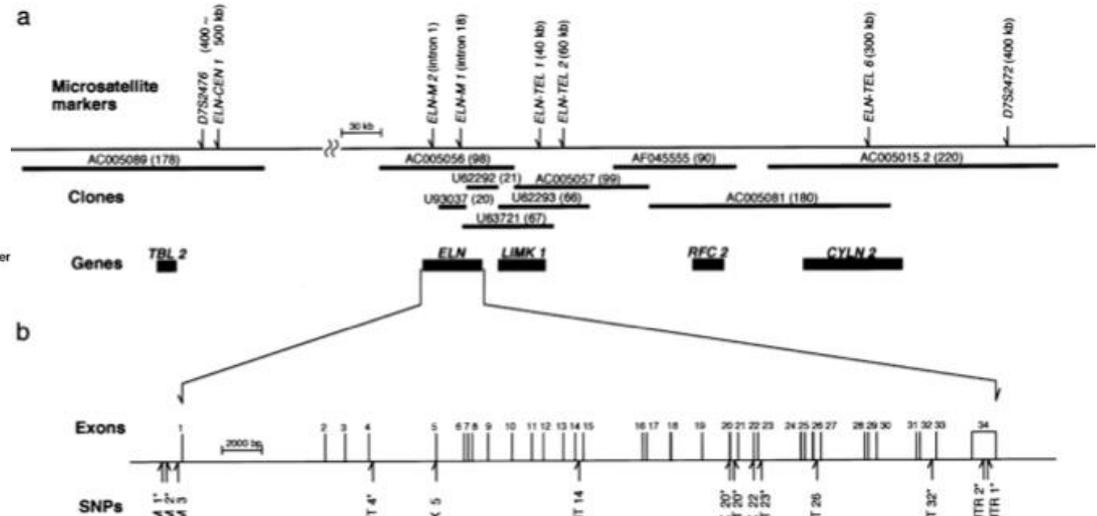
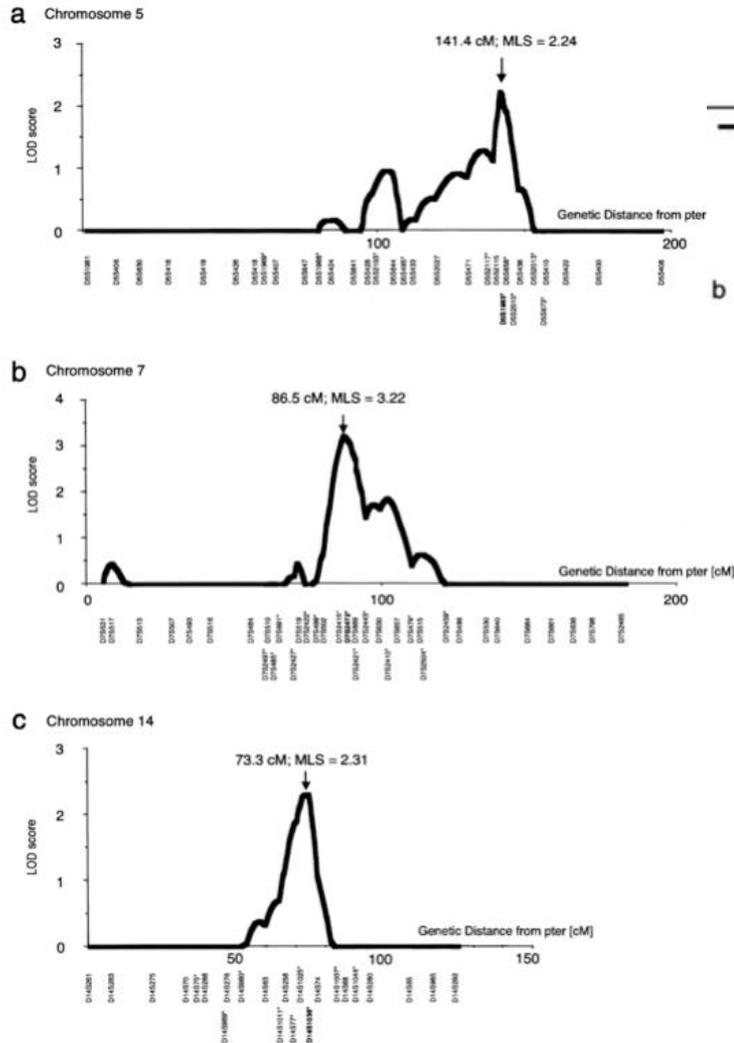


Table 4

Polymorphisms in *ELN*, and Association Study of Patients with IA and of Controls

SNP NAME	LOCATION (POSITION *)	CHANGE		ALLELE FREQUENCY ^b		χ^2 ^d	P
		M→m ^c	Amino Acid	Controls	Patients with IA		
PM 1	Promoter (-1042)	C→T		.202 (77/382)	.208 (69/332)	.043	.836
PM 2	Promoter (-972)	G→A		.178 (68/382)	.145 (48/332)	1.459	.227
PM 3	Promoter (-38)	C→T		.021 (4/188)	.040 (7/174)	1.102	.294
INT 4	Intron 4 (+71)	G→A		.201 (76/378)	.178 (60/338)	.643	.423
EX 5	Exon 5 (+16)	C→T	Ala→Val	.021 (4/188)	.029 (5/174)	.207	.649
INT14	Intron 14 (-28)	G→A		.016 (3/186)	.035 (6/170)	1.324	.250
EX 20	Exon 20 (+114)	G→A	Gly→Ser	.189 (71/376)	.210 (71/338)	.503	.478
INT 20	Intron 20 (+17)	T→C		.269 (101/376)	.210 (71/338)	3.388	.067
EX 22	Exon 22 (+23)	G→A	Leu→Leu	.011 (4/376)	.018 (6/326)	.750	.387
INT 23	Intron 23 (+24)	T→C		.294 (113/384)	.308 (106/344)	.166	.684
INT 26	Intron 26 (-20)	C→T		.016 (3/192)	.006 (1/174)	.824	.364
INT 32	Intron 32 (-34)	C→T		.052 (20/384)	.056 (19/340)	.051	.821
3UTR 1	3'UTR (+502)	A insertion		.102 (39/382)	.144 (49/340)	2.968	.085
3UTR 2	3'UTR (+659)	G→C		.050 (19/382)	.060 (20/336)	.153	.696

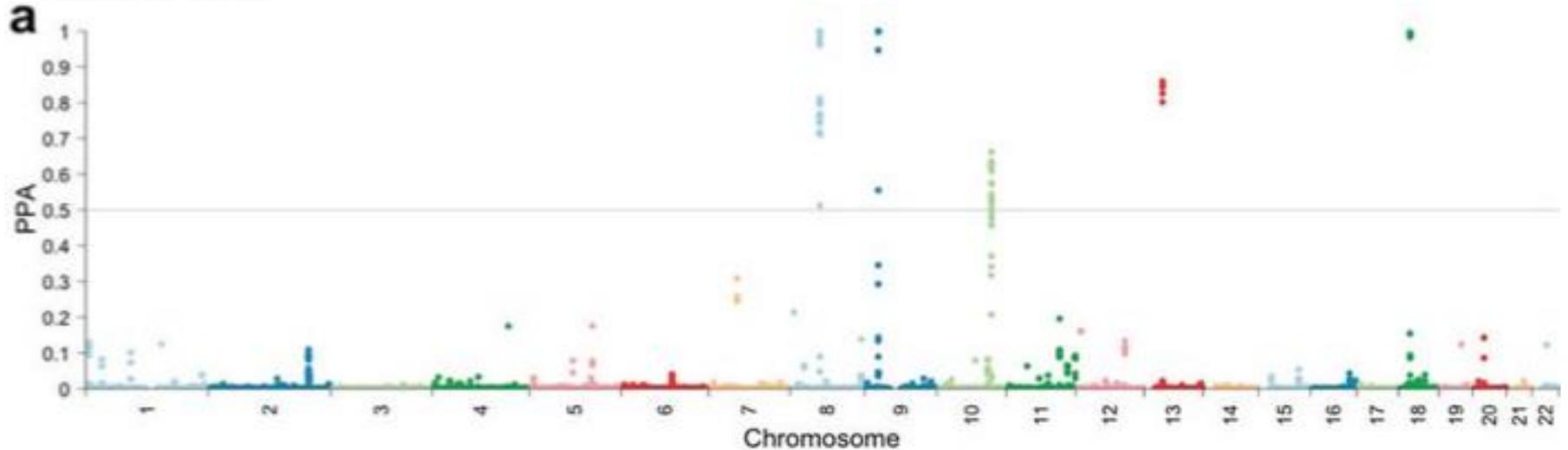
* No. of nucleotides from nearest start of promoter, intron, exon, or 3'UTR.

^b CTR = controls; IA = patients with IA.

^c M = major, common allele; m = minor, less common allele.

^d df = 1.

Années 2010 → GWAS



representative SNPs analyzed both in the discovery and replication cohorts

Locus	SNP	Position	Genes	Risk Allele	Cohort	P-value	log ₁₀ (BF)	PPA	Per-allele OR (95% CI)	Control RAF	Case RAF
8q11.23	rs10958409	55,489,644	SOX17	A	Discovery	4.2×10 ⁻⁰⁷	4.64	0.8128	1.24 (1.14-1.35)	0.15, 0.19	0.18, 0.22
					Replication	0.12	-0.11	1.08 (0.98-1.20)	0.28	0.29	
					Combined	9.0×10 ⁻⁰⁷	4.30	0.6685	1.17 (1.10-1.25)		
8q12.1	rs9298506	55,600,077	SOX17	A	Discovery	1.2×10 ⁻¹⁰	7.94	0.9999	1.33 (1.22-1.45)	0.81, 0.76	0.85, 0.81
					Replication	0.0012	1.56	1.21 (1.08-1.36)	0.79	0.81	
					Combined	1.3×10 ⁻¹²	9.85	1.0 – 1.4×10 ⁻⁰⁶	1.28 (1.20-1.38)		
9p21.3	rs1333040	22,073,404	CDKN2A, CDKN2B	T	Discovery	2.5×10 ⁻¹⁶	13.41	1.0 – 3.9×10 ⁻¹⁰	1.32 (1.24-1.41)	0.56, 0.45	0.63, 0.53
					Replication	1.0×10 ⁻⁰⁷	5.18	1.31 (1.19-1.45)	0.66	0.72	
					Combined	1.5×10 ⁻²²	19.48	1.0 – 3.3×10 ⁻¹⁶	1.32 (1.25-1.39)		
10q24.32	rs12413409	104,709,086	CNNM2	G	Discovery	7.9×10 ⁻⁰⁷	4.29	0.6621	1.38 (1.22-1.57)	0.91, 0.91	0.94, 0.93
					Replication	0.00014	2.34	1.23 (1.10-1.37)	0.74	0.77	
					Combined	1.2×10 ⁻⁰⁹	7.00	0.9990	1.29 (1.19-1.40)		
13q13.1	rs9315204	32,591,837	KL, STARD13	T	Discovery	3.3×10 ⁻⁰⁷	4.73	0.8443	1.21 (1.13-1.31)	0.21, 0.33	0.24, 0.39
					Replication	0.0019	1.36	1.18 (1.06-1.31)	0.24	0.27	
					Combined	2.5×10 ⁻⁰⁹	6.72	0.9981	1.20 (1.13-1.28)		
18q11.2	rs11661542	18,477,693	RBBP8	C	Discovery	5.6×10 ⁻⁰⁹	6.39	0.9959	1.21 (1.14-1.30)	0.49, 0.44	0.54, 0.47
					Replication	4.5×10 ⁻⁰⁵	2.79	1.22 (1.11-1.34)	0.61	0.65	
					Combined	1.1×10 ⁻¹²	9.92	1.0 – 1.2×10 ⁻⁰⁶	1.22 (1.15-1.28)		

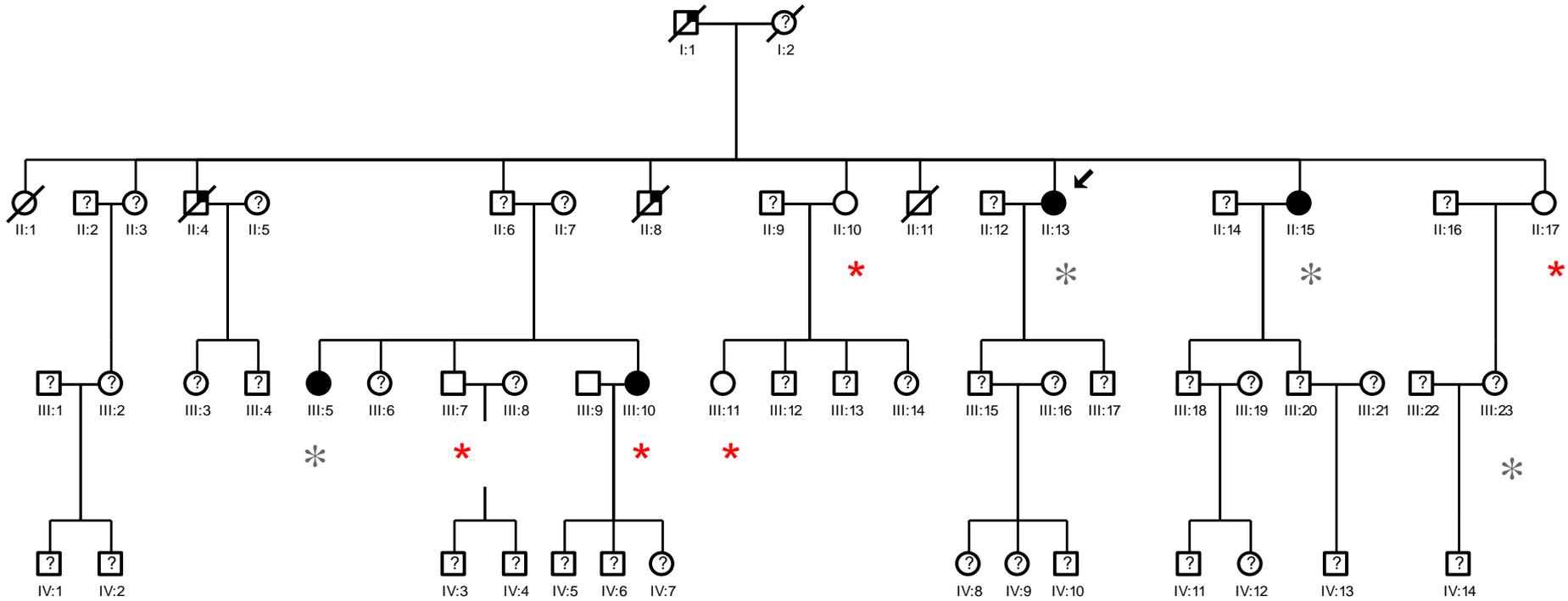
Limites GWAS

- Mutations trop rares pour sortir dans ces études mais à forts effets pathogènes
 - Ces 5 loci identifiés n'expliqueraient pas plus de 5% des formes familiales +++
- ➔ Pas de prédiction génétique possible à ce jour

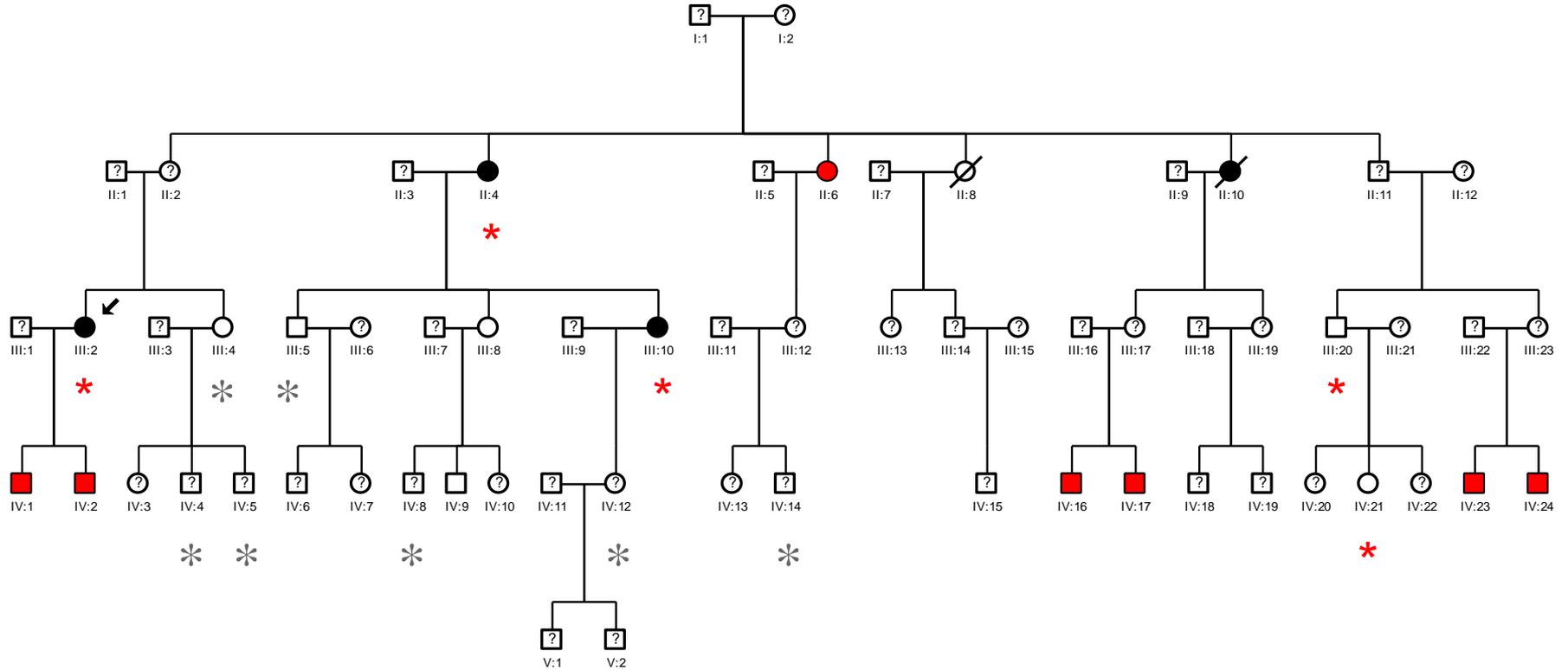
Protocole : Etape clinique

- Service de Neuroradiologie CHU Nantes - Pr. Desal → ~ 20 familles présentant au moins deux apparentés aux premiers degrés atteints d'AIC
- Prise de contact sujets atteints → explications + proposition consentement et lettres d'informations (CNIL-CPP-CCTIRS)
- Cs génétique médicale - Dr. Bertrand Isidor : examens cliniques approfondis
→ dépistage signes cliniques (Dg. Sdmique connu : PKAD, ED, Marfan, AOS).
- Service de Neuroradiologie CHU Nantes + CHD La Roche Sur Yon
 - Apparentés âgés de plus de 20 ans → IRM (TOF 3 slabs, EGT2 ax, T2 ou Flair ax)
 - Prélèvements de 4 tubes EDTA
 - Questionnaire simple (habitus, ATCD, tabac, HTA, OH...)

==> Phénotypage précis



-  Anévrisme intracrânien
-  Sain
-  Notion d'AIC à confirmer
-  Non dépisté
-  Refus
-  Prélèvement réalisé
-  Prélèvement courant mars-mai



-  Anévrisme intracrânien
-  Sain
-  Notion d'AIC à confirmer
-  Non dépisté
-  Refus
-  Prélèvement réalisé
-  Prélèvement courant mars-mai

Etape génétique moléculaire - R.Redon :

- Exome sequencing de 2 patients informatifs par famille:
 - Capture des régions codantes (SureSelect)
 - Séquençage massif (Illumina HiSeq2000)
- Alignement sur l'assemblage de référence du génome humain:
 - Variation détectées par algorithmes spécifiques (Samtools...)

Analyse de liaison

- Paramétrique ou non (IBD)
 - Génotypages de l'ensemble des patients des familles choisies sur puces SNP 600K (Affymetrix Axiom).
 - Détermination des régions chromosomiques partagées entre patients atteints d'AIC
- => Détermination de loci qui devraient contenir les mutations filtrées**

Conclusion – Perspectives :

- Génétique = porte d'entrée dans “La grande question de la formation et la rupture des AIC...”
 - Quels patients dépister?
 - Quels patients surveiller?
 - Quels patients traiter préventivement?
- PHRC – Rennes, Angers, Tours, Poitiers...