



Implication des gènes dans la maladie du cœur : une étude récente met au jour de nouvelles preuves

OTTAWA, le 3 mai 2007 – Les chercheurs de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa (ICUO) ont identifié la partie d'une séquence d'ADN responsable d'une augmentation allant jusqu'à 40 % de la susceptibilité aux maladies du cœur, sans égard aux autres risques connus, comme le taux de cholestérol, la tension artérielle et le diabète. Cette découverte pourrait permettre de repérer les personnes qui présentent un risque élevé de maladie du cœur à long terme et d'abaisser ce risque en leur offrant un traitement préventif précoce comprenant un changement du mode de vie et la prise de médicaments. En outre, ces résultats pourraient également permettre une meilleure compréhension des voies biologiques qui mènent aux crises cardiaques.

Dans une étude dirigée par la D^{re} Ruth McPherson, directrice de la Clinique des lipides et du Laboratoire de recherche sur les lipides de l'ICUO, en collaboration avec le D^r Jonathan Cohen de l'École de médecine de l'Université Southwestern du Texas, on a examiné l'ADN de patients cardiaques et de sujets témoins en bonne santé de la région d'Ottawa. Les sujets participaient à l'étude de génomique de l'ICUO (Ottawa Heart Study) dans le cadre de laquelle, l'ADN de 1 300 patients et de 1 500 sujets témoins en bonne santé ont fait l'objet d'un examen du génome entier à la recherche de variations génétiques. Les chercheurs de l'Institut de cardiologie ont ensuite travaillé en collaboration avec des scientifiques responsables de plusieurs autres études de grande envergure portant sur les maladies du cœur, menées aux États-Unis et au Danemark, dans le but de comparer leurs résultats.

Les résultats, publiés dans l'édition du 3 mai de la revue *Science Express* (Vol. 316, Issue 5825, 4 Mai, 2007), indiquent qu'une région du chromosome 9 est fortement associée aux cardiopathies précoces. Les sujets porteurs de cette mutation génétique (environ 25 % de la population) ont présenté un risque de cardiopathie de 30 à 40 % supérieur par rapport aux individus chez lesquels on ne retrouve pas la mutation. Cette augmentation n'est pas associée à l'influence des facteurs de risque connus de maladie du cœur comme le taux de cholestérol, la tension artérielle, le diabète ou le tabagisme.

Les résultats reposent sur l'analyse d'échantillons prélevés chez plus de 23 000 sujets au Canada, aux États-Unis et au Danemark. Soit 2 765 personnes provenant de la région d'Ottawa, 10 578 hommes et femmes d'origine danoise recrutés dans l'étude de Copenhague (Copenhagen City Heart Study) et 11 478 femmes et hommes recrutés aux États-Unis dans l'étude ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) et l'étude de Dallas (Dallas Heart Study). Dans ces trois études de validation, le lien entre la mutation génétique en cause et les coronaropathies est significatif.

« Cette découverte est importante pour plusieurs raisons, indique la D^{re} McPherson. Cette mutation génétique courante a un effet marqué sur le risque de maladie du cœur, effet qui est indépendant des autres facteurs de risque que nous connaissons déjà, précise la chercheuse. Pour mettre ces données en perspective – dans l'ensemble des groupes qui ont pris part à l'étude d'Ottawa –, 33 % des patients atteints d'une cardiopathie précoce étaient porteurs de la mutation, contre 24 % des sujets âgés en bonne santé ».

« Dans les pays occidentaux, les décès sont en grande partie attribuables aux maladies du cœur. Chez les hommes, le risque de cardiopathie à un moment donné de la vie est d'environ 1 sur 2, alors qu'il est de 1 sur 3 pour les femmes. Outre les facteurs de risque connus, le fait d'arriver à identifier les facteurs génétiques qui influent sur la maladie nous permettrait de repérer plus efficacement les individus qui profiteraient au maximum d'une intervention précoce visant à réduire le risque de maladie ».

L'équipe scientifique de recherche de l'Institut de cardiologie est formée de la D^{re} McPherson, endocrinologue et biologiste moléculaire, du D^r Robert Roberts, président-directeur général de l'ICUO, lequel est à la fois cardiologue et généticien, et d'Alexandre Stewart, Ph. D., chercheur principal au Centre canadien de recherche en génétique cardiovasculaire Ruddy.

« Cette étude a levé le voile sur les prédispositions génétiques aux cardiopathies, tant et si bien que nous pourrions bientôt mettre sur pied des traitements individualisés, déclare le D^r Roberts. Les connaissances scientifiques actuelles fournissent d'excellents outils pour lutter contre les facteurs environnementaux comme l'obésité, mais l'influence des gènes sur la maladie du cœur demeure floue. À l'Institut de cardiologie, nous nous intéressons précisément à ces questions ».

L'Institut de cardiologie utilise le système d'analyse ultraperfectionné GeneChip^{MC} d'Affymetrix, qui permet d'analyser un nombre considérable d'échantillons et d'identifier les gènes; les chercheurs peuvent ainsi mettre en évidence des profils d'expression génique. L'étude de génomique de l'ICUO est considérée comme la première étude du génome entier visant à rechercher les gènes de la maladie coronarienne à l'aide d'un nombre extrêmement élevé de marqueurs génétiques (500 000); de ce fait, on s'attend à en découvrir davantage sur les causes génétiques des coronaropathies.

Dans le cadre de cette étude, on a recruté des hommes de plus de 65 ans et des femmes âgées de plus de 70 ans ne présentant aucun signe ni antécédent de maladie coronarienne. Les patients retenus pour participer à l'étude souffraient quant à eux de maladie coronarienne précoce grave; les sujets présentant un diabète ou une hypercholestérolémie très élevée n'ont pas été retenus.

À propos de l'ICUO

L'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa est le centre de santé cardiovasculaire le plus important et le plus innovateur au Canada, qui se consacre à la recherche, au traitement et à la prévention des maladies du cœur. Nous offrons des soins de pointe personnalisés, façonnons la pratique de la médecine cardiovasculaire et révolutionnons notre compréhension des maladies du cœur ainsi que leur traitement. Nous acquérons de nouvelles connaissances et utilisons ces découvertes pour améliorer les soins. Au service de la communauté locale, nationale et internationale, nous sommes les pionniers d'une nouvelle ère dans le domaine de la santé cardiaque. Pour de plus amples renseignements, visitez le www.ottawaheart.ca.

- 30 -

Affymetrix et GeneChip sont des marques déposées d'Affymetrix Inc.

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Marlene Orton
Gestionnaire principale, Affaires publiques
Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa
613 761-4427
morton@ottawaheart.ca



Recherche en génétique à l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa

Le projet du génome humain a donné lieu au premier séquençage intégral des 3,2 milliards de paires de bases qui définissent la constitution génétique d'un individu. En gros, l'ADN est commun à tous les individus à 99,9 %; les variations concernent environ 3 millions de paires de bases.

Le **génom**e est l'ensemble du matériel génétique d'un organisme vivant, y compris les chromosomes, l'ADN (acide désoxyribonucléique) et l'ARN (acide ribonucléique).

Les chercheurs de l'ICUO ont identifié deux SNP (prononcer « snip »): **rs10757274 et rs2383206**. L'abréviation SNP (single nucleotide polymorphism) correspond à un polymorphisme nucléotidique simple, une variation courante de la séquence d'ADN. Ce type de variations n'est généralement pas à l'origine de prédispositions aux maladies. En fait, les scientifiques estiment que les SNP courants sont utiles comme marqueurs pour identifier les mutations génétiques qui prédisposent à une maladie en particulier ou qui influent sur la réponse à un médicament spécifique.

Le Centre canadien de recherche en génétique cardiovasculaire Ruddy est le premier du genre au Canada, qui se consacre à la génétique de la coronaropathie. Alexandre Stewart, détenteur d'un doctorat en anatomie et biologie des organismes de l'Université de Chicago, en est le chercheur principal. M. Stewart travaille sur les gènes et l'information codée qui circule entre les éléments de la machine cellulaire – de l'ADN aux protéines fonctionnelles. M. Stewart s'intéresse en particulier à la régulation de la transcription.

Le Centre Ruddy dispose d'équipements de pointe destinés au séquençage génétique et à l'analyse génétique, ainsi que divers autres équipements, dont la valeur dépasse les 2 millions de dollars. De plus, le Centre bénéficie de la plus récente technologie des puces à ADN, qui fait appel à deux puces à ADN sur lesquelles sont déposées, de manière organisée, des milliers de séquences génétiques, ou longs fragments d'ADN contenant l'information génétique codée, au moyen de machines robotisées. L'ICUO utilise le système GeneChip^{MC} d'Affymetrix, qui permet d'analyser un nombre considérable d'échantillons et d'identifier les gènes. Les chercheurs peuvent ainsi déterminer les variations génétiques associées à certaines maladies. Les puces à ADN peuvent recevoir 250 000 sondes chacune et permettent l'identification de 500 000 marqueurs génétiques. Cette technique offre une précision accrue dans le dépistage des cardiopathies; les scientifiques arrivent ainsi à repérer des gènes qui seraient auparavant passés inaperçus. (Affymetrix et GeneChip sont des marques déposées d'Affymetrix Inc.)

Une autre recherche en génétique menée à l'Institut de cardiologie a permis de découvrir que la fibrillation auriculaire est causée par une mutation génétique se produisant au cours du développement intra-utérin. Le D^r Michael Gollob, généticien et clinicien spécialiste de l'arythmie, a dirigé cette recherche. De son côté, la D^{re} McPherson passe actuellement en revue les gènes de personnes obèses et minces à la recherche de gènes à l'origine de l'obésité chez les personnes incapables de perdre du poids malgré un régime santé et la pratique d'activités physiques.

Dans le cadre de l'étude ARIC, les patients cardiaques et les sujets témoins en bonne santé recrutés dans 4 communautés des États-Unis ont fait l'objet d'un suivi et de divers examens pendant une période de 15 ans. L'étude de Copenhague, qui a débuté en 1976, a permis de suivre pendant plusieurs années, à intervalles réguliers, un groupe de sujets sélectionnés au hasard; en 1991, on a procédé à des prélèvements sanguins pour isoler l'ADN des sujets. À Dallas, une étude multiethnique a été menée auprès d'un échantillon de résidents du comté de Dallas, lesquels ont été suivis au moyen d'entrevues et d'examen réalisés dans des cliniques.