



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



## Génétique des cardiomyopathies héréditaires

### *Genetics of inherited cardiomyopathies*

P. Richard <sup>a,d,\*</sup>, V. Fressart <sup>a,d</sup>, P. Charron <sup>b,c,d,e</sup>, B. Hainque <sup>a,d,f</sup>

<sup>a</sup> Service de biochimie métabolique, UF de cardiogénétique et myogénétique moléculaire et cellulaire, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France

<sup>b</sup> Département de génétique et cytogénétique, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France

<sup>c</sup> Institut de cardiologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France

<sup>d</sup> UR956, Inserm, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

<sup>e</sup> Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France

<sup>f</sup> Université Paris Descartes, 12, rue de l'École-de-médecine, 75006 Paris, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 5 octobre 2009

Accepté le 16 octobre 2009

Disponible sur Internet le 25 novembre 2009

Mots clés :

Cardiomyopathies héréditaires

Génétique

Mutations

Sarcomère

Desmosome

Keywords:

Inherited cardiomyopathies

Genetics

Mutation

Sarcomere

Desmosome

#### RÉSUMÉ

Les cardiomyopathies héréditaires sont des atteintes primitives dans lesquelles le muscle cardiaque est structurellement et fonctionnellement anormal en l'absence de toute autre cause de cardiomyopathie. Elles sont réparties en quatre groupes phénotypiques : les cardiomyopathies hypertrophiques, les cardiomyopathies dilatées, les cardiomyopathies restrictives et les cardiomyopathies arythmogènes du ventricule droit. Les cardiomyopathies hypertrophiques ont été les premières à bénéficier des analyses moléculaires (1990 à 1996) qui se sont étendues les années suivantes aux phénotypes dilatés et restrictifs. Les cardiomyopathies arythmogènes du ventricule droit sont les plus récentes à bénéficier d'un diagnostic génétique moléculaire puisque les gènes impliqués n'ont été identifiés que relativement récemment (2002 à 2006). L'approche moléculaire de ces pathologies s'est donc développée depuis près d'une vingtaine d'années et, bien que toujours complexe, se trouve désormais accessible en pratique hospitalière spécialisée. Les objectifs de ces analyses sont, d'une part, de confirmer un diagnostic clinique difficile et, d'autre part, de réaliser, une fois la mutation identifiée, les diagnostics présymptomatiques et prédictifs dans les familles. Cela permet une prise en charge adaptée des patients à risque, et une réponse éventuelle à une demande de diagnostic prénatal dans des formes particulièrement graves. Ces analyses sont réalisées dans le cadre d'un conseil génétique et les patients font l'objet d'une prise en charge multidisciplinaire dans des centres de référence et de compétences.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

Hereditary cardiomyopathy is a primitive disorder in which the heart muscle is structurally and functionally abnormal in the absence of any other cause of cardiomyopathy. They are separated into four phenotypic groups, hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy and arrhythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle. Hypertrophic cardiomyopathy was the first identified at the molecular level and then the first to benefit of molecular testing. The molecular analyses were then extended the following years to the dilated cardiomyopathy and restrictive cardiomyopathy. The arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy was the latest to be analyzed at the molecular level because the identification of genes involved in that phenotype was published only in 2002 to 2006. The genetics analysis of these diseases has developed over the past decade and, although still complex, is now available in current hospital practice. The objectives of these tests are to confirm a diagnosis difficult to achieve by classic clinical approach and to perform predictive and presymptomatic diagnosis in families when the mutation was identified. This allows for appropriate care of patients at risk, and may respond to a request for prenatal diagnosis in particularly serious forms. These tests are framed in the context of genetic counselling consultation and patients are the subjects of a multidisciplinary care in reference centres.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant. UF de cardiogénétique et myogénétique moléculaire et cellulaire, bâtiment La Peyronie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Adresse e-mail : [pascale.richard@psl.aphp.fr](mailto:pascale.richard@psl.aphp.fr) (P. Richard).

## 1. Introduction

Les cardiomyopathies héréditaires ont été définies en 2008 par la Société européenne de cardiologie comme étant une « pathologie du myocarde dans laquelle le muscle cardiaque est structurellement et fonctionnellement anormal et cela en l'absence de maladie coronaire, d'hypertension, de valvulopathie et de maladie cardiaque congénitale » [1]. Il existe en effet de nombreuses causes à la survenue d'une cardiomyopathie, aussi est-il nécessaire de distinguer les cardiomyopathies primitives des cardiomyopathies secondaires (infectieuse, endocrine, infiltrative, toxique, dys-immunitaire).

Les cardiomyopathies héréditaires sont classées en sous-groupes phénotypiques en fonction de critères morphologiques et fonctionnels. On distingue ainsi les cardiomyopathies hypertrophiques (CMH) caractérisées par une hypertrophie totale ou partielle des parois du myocarde sans dilatation des cavités, les cardiomyopathies dilatées (CMD) caractérisées par une dilatation biventriculaire avec une importante altération de la fonction systolique, les cardiomyopathies restrictives (CMR) caractérisées par une gêne au remplissage ventriculaire du fait d'anomalies de la compliance cardiaque par atteinte de l'endocarde, du sous-endocarde ou du myocarde, et les cardiopathies arythmogènes du ventricule droit (CAVD) caractérisées par le remplacement du tissu myocardique du ventricule droit par un tissu fibro-adipeux (Fig. 1).

Toutes ces atteintes cardiaques sont de gravité et d'évolution variables, certaines sont à haut risque de mort subite, en particulier chez le jeune adulte ou le sportif de compétition (CMH et CAVD). L'évolution peut se faire aussi vers une altération de la fonction systolique avec le développement d'une insuffisance cardiaque. Les tests génétiques se sont mis en place progressivement avec, dans un premier temps, l'objectif de mieux comprendre la physiopathologie de ces maladies et leur histoire naturelle en fonction de l'origine génétique [2,3]. Puis, l'évolution des technologies le permettant, des consultations spécialisées se sont développées afin de proposer un diagnostic et un suivi aux familles concernées.

Le biologiste médical, chaînon entre le clinicien et le biologiste fondamentaliste, est un partenaire dans le diagnostic de ces maladies par son implication dans le développement des technologies adaptées à l'analyse des gènes morbides, sa contribution à l'identification et à la caractérisation de l'anomalie moléculaire en cause ainsi que, pour certaines d'entre elles, dans l'évaluation pronostique des patients [4].

## 2. Contexte clinique

### 2.1. Cardiomyopathie hypertrophique

La CMH est une cardiopathie qui se caractérise par une hypertrophie totale ou partielle du myocarde, le plus souvent asymétrique, touchant le septum interventriculaire et pouvant faire obstacle ou non au libre passage du sang dans l'aorte durant la systole.

C'est une maladie monogénique de transmission autosomique dominante et familiale dans plus de 60 % des cas, avec une pénétrance incomplète et variable aussi bien entre familles différentes qu'entre individus au sein d'une même famille. Cette hypertrophie cardiaque a une prévalence estimée à 1/500 (0,2 %) dans la population générale.

La découverte de la maladie peut se faire fortuitement chez un patient asymptomatique lors d'un bilan ou devant des signes fonctionnels non spécifiques tels qu'une dyspnée d'effort, des palpitations ou des accès de tachycardie [5]. Il existe parfois des douleurs thoraciques atypiques. Dans les formes sévères, la maladie peut se révéler par un angor d'effort, de l'insuffisance

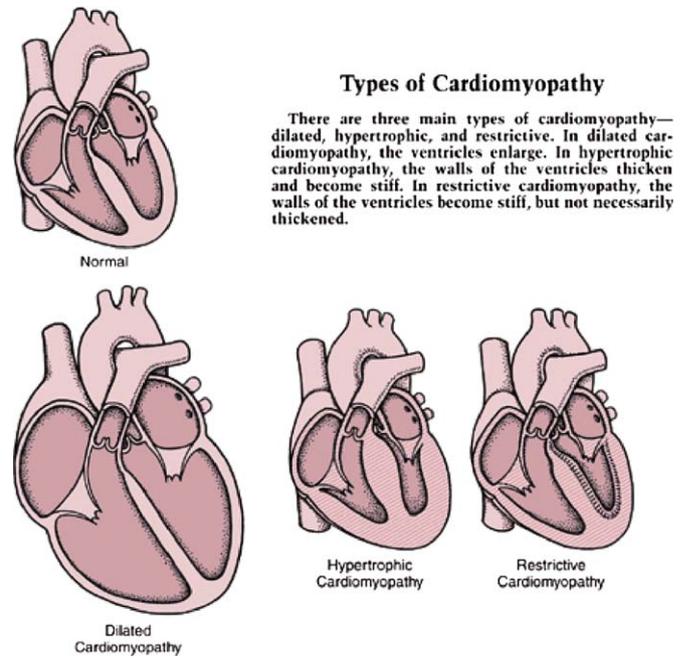


Fig. 1. Schémas de coupes transversales de cœur normal, de cardiomyopathies hypertrophique, dilatée et restrictive.

ventriculaire gauche, une syncope, une lipothymie ou plus dramatiquement par une mort subite survenue au décours d'un effort [6].

Le plus souvent, l'examen clinique est « normal » sans signes d'insuffisance ventriculaire droite ou gauche et l'auscultation pulmonaire est sans particularité. Le diagnostic est alors posé sur l'électrocardiogramme (ECG) qui montre des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche ou bien des ondes Q fines et profondes ou bien encore des troubles de la repolarisation (avec des ondes T négatives ou aplaties). Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'une hypertrophie ventriculaire gauche par échocardiographie cardiaque bidimensionnelle devant une hypertrophie pariétale supérieure à 13 mm en diastole dans un contexte familial et 15 mm devant un cas isolé. Cet examen permet de déterminer à la fois la localisation de l'hypertrophie qui peut être concentrique ou régulière sur l'ensemble des parois du ventricule gauche ou alors asymétrique en prédominant au niveau du septum interventriculaire ainsi que ses éventuelles conséquences obstructives.

La prise en charge des patients ayant une CMH est constituée de conseils de vie tels que la préconisation de l'arrêt du sport et des efforts violents et d'un traitement médicamenteux et/ou chirurgical. Le traitement médicamenteux peut comporter des bêtabloquants qui permettent une amélioration de la symptomatologie dans au moins 50 % des cas, des inhibiteurs calciques ou encore le disopyramide (Rythmodan®) qui est efficace sur les arythmies auriculaires et ventriculaires et qui a un effet inotrope négatif. Le traitement chirurgical est envisagé dans les formes obstructives et consiste en la myotomie du septum interventriculaire basal. Ce dernier n'est à proposer qu'en cas d'alternative aux échecs du traitement médical ; il permet une amélioration fonctionnelle à court terme dans plus de 80 % des cas.

### 2.2. Cardiomyopathie dilatée

La CMD primitive se caractérise par une dilatation ventriculaire d'origine indéterminée, probablement hétérogène et multifactorielle (Fig. 1). Cette dilatation du ventricule gauche ou biventriculaire est associée à une altération de la fonction systolique. La dysfonction diastolique est variable. La définition exclue toutes les

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4136316>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4136316>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)