
Génétique des pathologies cardiaques familiales monogéniques

Si la cardiologie a été initialement plus lente que d'autres disciplines médicales à intégrer les outils de la génétique, des progrès considérables ont été réalisés au cours des 15 dernières années.

L'importance de la transmission héréditaire est maintenant clairement établie non seulement pour les maladies intéressant de façon exclusive le tissu cardiaque comme les arythmies familiales et les cardiomyopathies, mais aussi pour d'autres maladies génétiques comme certaines myopathies ou maladies métaboliques, pour lesquelles on sait aujourd'hui que, chez une petite proportion de patients, seul le cœur sera cliniquement atteint, comme pour certains porteurs de mutations de la dystrophine ou de la lamine A/C.

Dans le groupe des arythmies non associées à une anomalie structurale du tissu cardiaque, les arythmies ventriculaires forment le groupe de pathologies le mieux compris bien qu'hétérogène. Il comprend les syndromes du QT long (SQTL) et les tachycardies ventriculaires catécholergiques (TVC), qui sont des pathologies de l'enfant et de l'adulte, et le syndrome de Brugada dont les symptômes ne se développent qu'à l'âge adulte. Ces arythmies sont dues à un dysfonctionnement des canaux ioniques cardiaques et sont associées ou non à des anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire. Les fibrillations atriales sont une pathologie fréquente de l'adulte, mais l'importance et l'identification des facteurs génétiques en cause restent encore à déterminer.

Parmi les cardiomyopathies caractérisées par une atteinte de la structure du myocarde, on distingue les cardiomyopathies hypertrophiques (CMH), les cardiomyopathies dilatées (CMD) et les dysplasies ventriculaires droites arythmogènes (DVDA). Ces pathologies se développent progressivement et les symptômes n'apparaissent généralement qu'à l'âge adulte.

Ces diverses pathologies d'origine génétique représentent les causes les plus fréquentes de mort subite cardiaque après les syndromes coronariens. Parmi les sujets décédés subitement avant l'âge de 35 ans, 74 % ne présentent pas d'anomalie de structure à l'autopsie et une arythmie peut être à l'origine du décès. En revanche, chez les sujets décédés de plus de 35 ans, 50 % présentent un syndrome coronarien et 25 % une cardiomyopathie (Chugh et coll., 2004).

Arythmies cardiaques familiales

Depuis 1990, les connaissances apportées par la génétique moléculaire ont permis une meilleure prise en charge des patients à risque et le domaine des arythmies cardiaques a été l'un des premiers à en bénéficier. En effet, aujourd'hui la plupart des patients atteints de SQTL ou de TVC peuvent être traités efficacement par les bêta-bloquants permettant ainsi la prévention des tachycardies ventriculaires à l'origine des syncopes et des morts subites. L'identification de la mutation causale chez 70 à 80 % des patients atteints de SQTL permet la confirmation du diagnostic clinique, la détermination du statut des apparentés et le suivi des sujets atteints.

Syndromes du QT long congénital

Le syndrome du QT long (SQTL) congénital est caractérisé par un espace QT anormalement long à l'électrocardiogramme (ECG) – témoin d'une anomalie de la repolarisation cardiaque – et fréquemment accompagné de modifications de la morphologie de l'onde T. La découverte de la maladie concerne souvent des sujets jeunes qui font, dans certaines conditions (exercice physique, stress, émotion, prise de médicament), des syncopes par trouble du rythme ventriculaire, torsades de pointes et fibrillation ventriculaire, pouvant conduire à la mort subite. Si la maladie est diagnostiquée après la première syncope, et lorsque celle-ci n'est pas fatale, le traitement par les bêta-bloquants est efficace dans plus de 90 % des cas. En l'absence de traitement, la mortalité chez les patients présentant des symptômes est très forte, de l'ordre de 75 % à 10 ans (Moss et coll., 1991). La gravité potentielle du pronostic justifie un dépistage des sujets atteints parmi les apparentés, par un ECG ou un enregistrement holter.

Le diagnostic repose sur la mesure de l'intervalle QT sur l'ECG, défini par le début de l'onde Q et la fin de l'onde T. De nombreux facteurs sont susceptibles de modifier cet intervalle dont le sexe, l'âge et surtout la fréquence cardiaque pour laquelle une correction est apportée par la formule de Bazett⁵⁶ [$QT_c = QT/RR$ (s)]. En l'absence de symptômes, un $QT_c > 0,44$ s associé à une bradycardie ou une morphologie anormale de l'onde T est considéré comme diagnostique. Néanmoins, les troubles hydroélectriques comme l'hypokaliémie, certaines pathologies et la prise de certains médicaments allongent l'intervalle QT et doivent être recherchés.

Le SQTL congénital existe sous deux formes : l'une, très rare, sévère et associée à une surdité, est à transmission autosomique récessive et appelée syndrome de Jervell et Lange-Nielsen (Jervell et Lange-Nielsen, 1957) ;

56. Dans la formule de Bazett, le QT_c et RR représentent respectivement le QT corrigé et la distance entre deux pics du tracé ECG habituel ; le QT_c est exprimé en secondes.

l'autre, à transmission autosomique dominante et appelée syndrome de Romano et Ward, représente à elle seule plus de 95 % des cas (Romano et coll., 1963 ; Ward, 1964).

Sur les 8 gènes morbides qui ont été identifiés (LQT1-LQT8) (tableau I), 5 correspondent à des SQTTL typiques et codent des sous-unités de canaux ioniques : *KCNQ1* et *KCNH2* codant des canaux potassiques, *SCN5A* codant un canal sodique, *KCNE1* codant la protéine IsK (ou minK) régulatrice du canal potassique KvLQT1 codé par *KCNE1*, et *KCNE2* codant la protéine MiRP1 (pour *minK-related peptide 1*) (Splawski et coll., 2000) (tableau I). Plus de 450 mutations différentes sont répertoriées sur le site Internet⁵⁷ de la Société européenne de cardiologie dont 170 dans *KCNQ1*, 200 dans *KCNH2* et plus de 50 dans *SCN5A*. La plupart de ces mutations sont des mutations faux-sens⁵⁸.

KCNQ1 et *KCNH2* sont de loin les plus fréquemment mutés et une mutation de l'un de ces deux gènes est retrouvée chez plus de 60 % des patients. Les mutations de type faux-sens de ces gènes induisent une perte de fonction et une réduction de l'efflux potassique contribuant à la repolarisation cellulaire. Quant aux mutations non-sens⁵⁹ ou assimilées, elles conduisent à une haplo-insuffisance et sont généralement associées à un phénotype moins sévère que les mutations faux-sens (Guicheney, communication personnelle).

Les mutations *SCN5A* responsables du SQTTL sont pour la grande majorité des mutations faux sens associées à un gain de fonction et à courant sodium entrant persistant dans la cellule.

Grâce aux études des relations phénotype-génotype, il est possible d'orienter le diagnostic moléculaire en première intention vers l'étude d'un gène donné à partir de critères comme les facteurs déclenchant les accidents rythmiques, l'aspect de l'onde T ou la longueur relative du segment ST, la détection d'un trouble de la conduction associé chez le très jeune enfant (Lupoglazoff et coll., 2001 et 2004).

Des manifestations d'arythmies et de syncopes à l'occasion de la prise de certains médicaments peuvent révéler un syndrome du QT long dit acquis. Il semble en réalité qu'un nombre conséquent de ces épisodes corresponde à des formes frustes de QT long congénital, causées soit par des mutations peu pénétrantes dont la fréquence pourrait dépasser 1/1 000 (Gouas et coll., 2004), soit par la présence cumulée de variants relativement fréquents dans

57. Site internet : pc4.fsm.it:81/cardmoc

58. Une mutation faux-sens entraîne l'incorporation d'un mauvais acide aminé dans la chaîne peptidique.

59. Une mutation non-sens entraîne le remplacement d'un nucléotide par un autre et engendre ainsi un codon stop.

la population résultant en un faible allongement de l'intervalle QTc (Aydin et coll., 2005 ; Gouas et coll., 2005).

Une liste de médicaments contre-indiqués est donnée à tous les patients identifiés lors des enquêtes familiales.

Tableau I : Gènes responsables des arythmies cardiaques familiales

Protéine		Gène	Locus	Particularités
Syndromes du QT long (SQTL)				
LQT1	Canal potassique (sous-unité α KvLQT ₁) (I_{Ks} ↓)	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	Surdité associée : syndrome de Jervell et Lange-Nielsen (AR*)
LQT2	Canal potassique (sous-unité α HERG) (I_{Kr} ↓)	<i>KCNH2</i>	7q36	
LQT3	Canal sodique cardiaque (sous-unité α) (I_{Na} ↑)	<i>SCN5A</i>	3p21	
LQT5	Canal potassique (sous-unité β associée à KvLQT ₁) (I_{Ks} ↓)	<i>KCNE1</i>	21q23	Surdité associée : syndrome de Jervell et Lange-Nielsen (AR*)
LQT6	Sous-unité α de canaux potassiques mal définis (I_{Ks} ↓, I_{Kr} ↓?)	<i>KCNE2</i>	21q23	
TS1/LQT8	Canal calcique de type L (I_{CaL})	<i>CACNA1C</i>	1q42-43	Syndrome de Timothy (autisme, syndrome polyformatif)
Syndromes du QT court				
SQT1	Canal potassique (sous-unité α HERG) (I_{Kr} ↑)	<i>KCNH2</i>	7q36	
SQT2	Canal potassique (sous-unité α KvLQT ₁) (I_{Ks} ↑)	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	
SQT3	Canal potassique Kir2.1 (I_{K1} ↑)	<i>KCNJ2</i>	17q24	
Tachycardies ventriculaires catécholergiques				
CPVT1	Récepteur de la ryanodine de type 2	<i>RYR2</i>	1q42-q43	
CPVT2	Cal�squestrine 2	<i>CASQ2</i>	1p13-21	
AND1/LQT7	Canal potassique Kir2.1 (I_{K1} ↓)	<i>KCNJ2</i>	17q24	Syndrome d'Andersen (anomalies neuromusculaires squelettiques)
LQT4	Ankyrine 2 ou B	<i>ANK2</i>	4q25	Phénotype très variable : SQTL, fibrillations atriales, bradycardie sinusale
Dysfonction sinusale familiale				
SND	Canal pacemaker du nœud sinusal	<i>HCN4</i>	15q24-25	
Syndrome de Brugada				
BS	Canal sodique cardiaque (sous-unité α) (I_{Na} ↓)	<i>SCN5A</i>	3p21	Troubles de la conduction associés ; progressifs dans le syndrome de Lenègre

I_{Ks} et I_{Kr} sont des courants potassiques sortant, I_{Na} un courant sodique entrant.

* AR : maladie transmise sur le mode autosomique récessif

Syndromes du QT court

Ce syndrome familial a été rapporté pour la première fois en 2000 (Gussak et coll., 2000). Il est caractérisé par un intervalle QTc inférieur à 300 ms, associé à des troubles du rythme. Ce syndrome, probablement très rare, est le pendant du syndrome du QT long. Les quatre mutations identifiées dans trois gènes de canaux ioniques cardiaques, *HERG*, *KCNQ1* et *KCNJ2*, sont associées à un gain de fonction, engendrant un raccourcissement du potentiel d'action (tableau I).

Tachycardies ventriculaires catécholergiques

Les tachycardies ventriculaires catécholergiques (TVC) sont caractérisées par des arythmies ventriculaires polymorphes de déclenchement adrénérgique. Elles surviennent essentiellement chez des enfants ou adolescents et sont responsables de syncopes et de morts subites en l'absence de toute anomalie morphologique cardiaque (Coumel et coll., 1978). L'ECG de repos, enregistré en dehors des périodes de tachycardie ventriculaire, est souvent normal. La mortalité due aux TVC en l'absence de traitement est très élevée, atteignant 30 à 50 % à l'âge de 30 ans (Leenhardt et coll., 1995). De plus, il existe une corrélation entre l'âge de survenue de la première syncope et la sévérité de la maladie, avec un pronostic très péjoratif lorsque les pertes de connaissance surviennent chez un sujet très jeune. Les bêta-bloquants réduisent de façon significative les syncopes et la mort subite, rendant rare l'implantation de défibrillateur cardiaque.

Le diagnostic de TVC est établi après une épreuve d'effort avec enregistrement d'ECG montrant des anomalies rythmiques caricaturales de cette affection : lors d'une accélération du rythme sinusal, survenue d'extrasystoles ventriculaires, d'abord monomorphes, puis bidirectionnelles et polymorphes, suivies de salves de tachycardies ventriculaires polymorphes plus ou moins soutenues.

Les bases génétiques ont été élucidées, en 2001, par la mise en évidence de mutations dans deux protéines spécifiques du tissu cardiaque jouant un rôle déterminant dans la régulation du calcium intracellulaire lors du couplage excitation-contraction des cardiomyocytes : le récepteur de la ryanodine de type 2 (RYR2), protéine-canal responsable du relargage du calcium du réticulum sarcoplasmique, et la calséquestrine de type 2 (CASQ2), qui lie le calcium dans le réticulum sarcoplasmique (tableau I).

Des mutations faux-sens transmises sur le mode autosomique dominant ont été identifiées dans le gène *RYR2* chez environ 50 % des patients (Priori et coll., 2000 ; Laitinen et coll., 2001). Ce gène est constitué de 105 exons ; les mutations sont situées dans 3 régions fonctionnelles qui peuvent être analysées en première intention. De plus, des mutations faux-sens ou non-sens

récessives ont été identifiées dans le gène codant la calséquestrine de type 2 (CASQ2) chez quelques rares cas (Lahat et coll., 2001 ; Postma et coll., 2002). Une bradycardie sinusale est retrouvée chez la plupart des patients porteurs de mutations RYR2 et CASQ2. La détection d'une bradycardie chez un enfant symptomatique doit conduire à pratiquer une épreuve d'effort (Postma et coll., 2005).

Quelques formes de TVC associées ou non à un allongement de l'intervalle QT sont dues à des mutations entraînant une perte de fonction du gène *KCNJ2*, codant le canal potassique Kir 2.1. Ce gène a été initialement décrit comme responsable du syndrome d'Andersen associant des anomalies neuromusculaires et squelettiques à des troubles rythmiques (Schulze-Bahr, 2005). Ce gène a également été aussi décrit comme le gène *LQT7*.

Une mutation du gène *ANK2*, codant l'ankyrine 2, a été récemment identifiée dans une grande famille associant une dysfonction sinusale et un allongement de l'intervalle QT (locus *LQT4*) (Mohler et Bennett, 2005). Néanmoins, comme l'ankyrine B est une protéine intracellulaire associée à l'échangeur Na^+/Ca^+ , à la Na^+/K^+ ATPase et au récepteur à l'inositol triphosphate (*InsP3R*) localisé dans les tubules transverses du réticulum sarcoplasmique, il n'est pas étonnant que certaines mutations puissent ne pas être associées à un allongement de l'intervalle QT mais à un phénotype de type TVC.

La diversité et l'importance des atteintes cardiaques associées aux mutations de *KCNJ2* et *ANK2*, peu fréquentes semble-t-il, restent à définir.

Syndrome de Brugada

En 1992, les frères Brugada ont décrit une nouvelle entité clinique associant un aspect électrocardiographique particulier à un risque élevé de syncope et de mort subite chez des patients présentant par ailleurs un cœur structurellement normal, appelée depuis syndrome de Brugada (SB) (Brugada et Brugada, 1992). Les anomalies électrocardiographiques sont caractérisées par un sus-décalage du segment ST dans les dérivations précordiales V1 à V3 et une morphologie du complexe QRS de type bloc de branche droit. Les épisodes de syncope sont dus à des tachycardies ventriculaires polymorphes, qui lorsqu'elles dégénèrent en fibrillation ventriculaire conduisent à la mort subite. Ces arythmies surviennent le plus souvent au repos ou durant le sommeil chez les hommes de 40 à 50 ans. Il s'agit d'une maladie arythmogène se transmettant sur le mode autosomique dominant à pénétrance incomplète.

Des consensus concernant les critères électrocardiographiques permettant le diagnostic ont été publiés en 2002 et en 2005 (Wilde et coll., 2002 ; Antzelevich et coll., 2005). Trois types distincts d'anomalies de la repolarisation

peuvent être identifiés mais un seul, le type 1, est considéré comme diagnostique en l'absence de symptômes. Il est à noter que l'ECG se normalise à un moment ou un autre chez à peu près la moitié des patients (Brugada et coll., 2001), ce qui rend difficile le diagnostic des apparentés.

Le diagnostic du SB a été jusqu'à présent posé après exclusion de toute anomalie structurale du cœur. Les examens pratiqués sont l'ECG, l'échographie cardiaque, l'imagerie par résonance magnétique, la coronarographie et la ventriculographie gauche et droite. L'administration intraveineuse d'agents anti-arythmiques de classe I est utilisée pour démasquer les manifestations ECG typiques du SB, en particulier chez les apparentés (Hong et coll., 2004). Ces agents ont pour conséquence la majoration de l'élévation du segment ST ou son apparition si elle était absente sur l'ECG de base.

L'implantation d'un défibrillateur automatique est le seul recours pour la prévention primaire ou secondaire de l'arrêt cardiaque chez les sujets symptomatiques. Ainsi, l'un des objectifs principaux lors de la prise en charge est l'identification des sujets à haut risque de mort subite. Dans ce contexte, la valeur pronostique de l'induction de fibrillation ventriculaire par la stimulation ventriculaire programmée est encore débattue à ce jour chez les sujets asymptomatiques.

Un traitement par la quinidine ou l'hydroquinidine (Serecor®) pourrait être une thérapie efficace pour réduire le risque de survenue d'accidents cardiaques chez les patients asymptomatiques inductibles (Hermida et coll., 2004).

Chez 1 cas sur 5 environ, ce syndrome est provoqué par des mutations sur le gène *SCN5A* codant la sous-unité du canal sodique cardiaque, une protéine impliquée dans le contrôle de l'excitabilité myocardique. Ces mutations faux sens ou conduisant à la perte d'un allèle sont associées à une réduction du nombre de canaux sodiques à la membrane (Viswanathan et Balsler, 2004). Néanmoins, les frontières du SB sont encore mal définies ; si la plupart des patients porteurs de mutations *SCN5A* présentent un ralentissement modéré de la conduction auriculo-ventriculaire, certains peuvent avoir des troubles de la conduction progressifs, encore appelés maladie de Lenègre (Schott et coll., 1999), une cardiomyopathie dilatée (Mc Nair et coll., 2004), ou des anomalies structurales (Frustaci et coll., 2005), comme cela a été aussi observé chez des souris déficientes en canaux sodiques (Royer et coll., 2005).

D'après une étude récente, parmi les patients diagnostiqués comme présentant un syndrome de Brugada sans mutation du gène *SCN5A*, un nombre important présenterait des anomalies histologiques non décelables à angiographie d'origine inflammatoire ou autre (Frustaci et coll., 2005). Ceci suggère que des biopsies myocardiques pourraient aider à une meilleure compréhension et classification de ces pathologies.

Selon certaines équipes, le syndrome de Brugada serait dû à une anomalie électrique primaire du myocarde droit pouvant entraîner une dégénération des myocytes au cours de l'évolution de la maladie (Gussak et coll., 1999) tandis que pour d'autres, celui-ci serait une forme précoce de cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit, c'est-à-dire la manifestation d'une cardiomyopathie masquée qui deviendrait histologiquement décelable après une période de latence (Saffitz, 2005).

L'identification de nouveaux gènes et mutations aidera à mieux comprendre les diverses pathologies liées à un risque important de fibrillation ventriculaire ; c'est un enjeu majeur pour la recherche, rendu difficile par la rareté de grandes familles et par la complexité du diagnostic.

Cardiomyopathies

Les cardiomyopathies sont le plus souvent des pathologies se développant progressivement avec l'âge et du fait de cette pénétrance partielle, leur incidence est difficile à estimer. Dans le cadre des études familiales, l'identification des sujets asymptomatiques potentiellement atteints nécessite un ensemble d'exams complémentaires le plus souvent non invasifs comme l'ECG, l'échocardiographie ou l'IRM. Ceci est aujourd'hui facilité par les études moléculaires quand une mutation a été identifiée.

La prévalence de la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) a été étudiée de façon prospective et évaluée à 1/500 dans une population de jeunes adultes (Maron et coll., 1995a). Pour les cardiomyopathies dilatées (CMD) et les dysplasies ventriculaires droites arythmogènes (DVDA), les chiffres rapportés dans la littérature sont de 1/2 000 et de 1 à 2/10 000 respectivement. La transmission est le plus souvent autosomique dominante mais des formes autosomiques récessives sont aussi responsables de CMD et de DVDA.

Quand ces pathologies sont diagnostiquées chez un sujet jeune asymptomatique, le sport doit être déconseillé car il est associé à un nombre important de morts subites (Maron et coll., 1995b ; Heidbuchel et coll., 2003).

Cardiomyopathies hypertrophiques

Les CMH sont caractérisées par une hypertrophie du ventricule gauche sans dilatation, en l'absence de toute maladie qui pourrait provoquer une augmentation de l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche. Elle peut revêtir différents aspects cliniques et anatomiques et la sévérité est très variable, des formes asymptomatiques jusqu'aux patients présentant une insuffisance cardiaque due à une évolution vers une cardiomyopathie restrictive.

Les examens échocardiographiques en mode TM et bidimensionnel sont les examens clés permettant de reconnaître l'hypertrophie et d'en déterminer le siège. Elle touche le plus souvent le septum interventriculaire, mais parfois la pointe ou seulement la paroi latérale.

La CMH est associée à un très large spectre clinique : syncopes, vertiges, douleurs thoraciques, dyspnées, arythmies. Sa gravité est liée à la mort subite à l'effort, évaluée à 5 % (1 à 2 %) par an, et à l'accroissement de la rigidité ventriculaire qui entraîne une insuffisance cardiaque.

D'un point de vue histologique, la CMH est caractérisée par une désorganisation myocytaire, les cellules étant hypertrophiées et perdant leur orientation régulière jusqu'à former des angles droits. De nombreux sujets ont un ECG anormal parfois associé à un examen échocardiographique normal, qui peut être le reflet de la désorganisation myofibrillaire. Aucun traitement médicamenteux (bêta-bloquants, antagonistes calciques) ne s'est avéré efficace dans la régression de l'hypertrophie mais ils sont utiles pour l'amélioration des symptômes. Seul le défibrillateur implantable permet une prévention efficace de la mort subite et sera envisagée en cas de mort subite récupérée ou de syncope typique ou dans certains cas de troubles du rythme ventriculaire avec identification d'une mutation associée à un pronostic péjoratif. Dans les formes les plus sévères, une greffe cardiaque est généralement pratiquée.

La plupart des gènes impliqués ont été identifiés par génétique inverse et montrent une grande hétérogénéité allélique et génique (Seidman et Seidman, 2001). Ces gènes codent pour des protéines du sarcomère :

- protéines de filament épais comme les chaînes lourdes et légères de la myosine ;
- protéines du filament fin comme l'actine α cardiaque, la tropomyosine et les protéines du complexe de la troponine (T, C, I) ;
- protéines jouant un rôle dans le maintien de la structure du sarcomère comme la protéine C cardiaque ou la titine (tableau II).

Plus de 300 mutations, pour la plupart faux-sens, ont été identifiées dans le gène de la chaîne lourde bêta de la myosine, *MYH7*, qui fut le premier à être identifié comme responsable de la CMH (Geisterfer-Lowrance et coll., 1990). L'autre gène majeur, *MYBPC3*, code la protéine C de liaison à la myosine ; les deux tiers des mutations de ce gène sont des mutations conduisant à un décalage du cadre de lecture (Bonne et coll., 1995).

L'étude systématique de 8 gènes chez un ensemble de près de 200 patients français a montré que les gènes les plus fréquemment mutés étaient *MYBPC3* (43 %), *MYH7* (40 %), *TNNI3* (6 %), *TNNT2* (6 %) et *MYL2* (4 %) (Richard et coll., 2003).

Le profil évolutif de la maladie et sa présentation clinique peuvent être très différents d'un sujet à l'autre aussi bien pour des mutations dans des gènes

différents que des mutations au sein d'un même gène voire d'une même mutation. Bien que les mutations de certains gènes semblent plus souvent associées à des accidents rythmiques, aucun schéma clair en termes de relations entre phénotype et génotype permettant d'orienter sur l'étude d'un gène donné n'a pu encore être établi (Charron et coll., 2002).

Tableau II : Gènes responsables des cardiomyopathies hypertrophiques

Protéine	Gène	Locus	Particularités
Filament épais du sarcomère			
Chaîne lourde β de la myosine	<i>MYH7</i>	14q12	
Chaîne lourde α de la myosine	<i>MYH6</i>	14q12	
Chaîne légère essentielle de la myosine	<i>MYL3</i>	3q21.2-q21.3	
Chaîne légère régulatrice de la myosine	<i>MYL2</i>	12q23-q24.3	
Filament fin du sarcomère			
Actine α cardiaque	<i>ACTC</i>	15q14	
Troponine T cardiaque	<i>TNNT2</i>	1q32	
Troponine I cardiaque	<i>TNNI3</i>	19p13.4	
Troponine C cardiaque	<i>TNNC1</i>	3p21.3	
α -Tropomyosine squelettique	<i>TPM1</i>	15q22.1	
Sarcomère et protéines associées à la strie Z			
Protéine C cardiaque	<i>MYBPC3</i>	11p11.2	
Titine	<i>TTN</i>	2q35	Myopathie (AD ^a)
Protéine LIM musculaire	<i>CSRP3</i>	11p15.1	
Téléthonine	<i>TCAP</i>	17q12	Myopathie (AD ^a)
Sarcolemme			
Cavéoline 3	<i>CAV3</i>	3p25	Myopathie (AD ^a , AR ^b)
Réticulum sarcoplasmique			
Phospholamban	<i>PLB</i>	6q22.1	

^a AD : maladie transmise sur le mode autosomique dominant ; ^b AR : maladie transmise sur le mode autosomique récessif

Des mutations ont été identifiées dans 13 gènes et il est pratiquement impossible à l'heure actuelle de séquencer tous ces gènes chez un même patient. Néanmoins, l'analyse des 5 gènes les plus fréquemment mutés permet de détecter la mutation causale chez 70 à 80 % des patients. De plus dans 3 à 5 % des cas, des génotypes complexes associant deux mutations hétéroalléliques ou sur deux gènes différents expliquent les phénotypes les plus sévères (Richard et coll., 2003). Les études fonctionnelles suggèrent que les mutations des protéines sarcomériques entraînent une altération primitive de la fonction du sarcomère, avec une hypertrophie secondaire et compensatrice.

Cardiomyopathies dilatées

Les CMD sont caractérisées par une dilatation des cavités cardiaques, ventricule gauche ou ventricules gauche et droit, qui peut être considérable et par une altération de la fonction systolique gauche. L'histoire naturelle est associée à un mauvais pronostic dû à la survenue d'insuffisance cardiaque et à la possibilité de morts subites. Elles constituent une cause majeure de transplantations cardiaques et sont un problème important en santé publique tant par leur importance que par leur fréquence. Il s'agit souvent de pathologies multifactorielles et le rôle d'anomalies immunologiques, d'infections virales ou de facteurs environnementaux tels qu'une consommation excessive d'alcool est démontré depuis longtemps.

La majorité des cas sont sporadiques et auraient une origine multifactorielle associant des facteurs environnementaux et génétiques (gènes de prédisposition). Dans 20 à 35 % des cas, on détecte une forme familiale monogénique avec un mode de transmission variable (tableau III).

Tableau III : Gènes responsables des cardiomyopathies dilatées

Protéine	Gène	Locus	Particularités
Sarcomère			
Chaîne lourde β de la myosine	<i>MYH7</i>	14q12	
Troponine T	<i>TNNT2</i>	1q32	
Troponine I	<i>TNNI3</i>	19q13.4	
Troponine C	<i>TNNC1</i>	3p21.1	
Actine α cardiaque	<i>ACTC</i>	15q14	
α -Tropomyosine squelettique	<i>TPM1</i>	15q22.1	
Protéine C cardiaque	<i>MYBPC3</i>	11p11.2	
Sarcomère et protéines associées à la strie Z			
Titine	<i>TTN</i>	2q35	Myopathie
Titine-cap/ Téléthonine	<i>TCAP</i>	17q12	Myopathie
Protéine du muscle LIM	<i>CSRP3</i>	11p15.1	
Métavinculine	<i>VCL</i>	10q22.1-q23	
Protéine Zasp	<i>LDB3</i>	10q22.2-q23.3	Myopathie myofibrillaire
Cytosquelette			
Dystrophine	<i>DMD</i>	Xp21.2	Myopathie
δ -Sarcoglycane	<i>SGCD</i>	5q33	Myopathie
Filaments intermédiaires			
Desmine	<i>DES</i>	2q35	Myopathie
Lamine A/C	<i>LMNA</i>	1q21.2	Troubles de la conduction Myopathie
Canaux et protéines associées			
Canal potassique ATP dépendant	<i>SUR2A/ABCC9</i>	12p12.1	Tachycardies ventriculaires
Phospholamban	<i>PLN</i>	6q22.1	
Mitochondries			
Tafazzine	<i>TAZ</i>	Xq28	Syndrome de Barth

Il existe une grande diversité des causes génétiques incriminées (Amara et coll., 2004). Les mutations identifiées peuvent toucher des gènes codant :

- des protéines du sarcomère et altérer la production de la force ;
- des protéines du cytosquelette et altérer la transmission de la force ;
- des protéines nucléaires et altérer notamment la stabilité nucléaire ; des mutations peuvent être également présentes sur des gènes codant d'autres protéines impliquées dans différents mécanismes intervenant dans la fonction cardiaque, que ce soit la signalisation calcique ou l'apoptose.

Ces mutations n'expliquent qu'un faible pourcentage des cas familiaux. Ce sont les mutations du gène codant la chaîne lourde de la myosine (MYH7) qui sont les plus fréquentes, mais elles sont trouvées chez moins de 10 % des cas familiaux, ce qui rend la recherche de mutation dans un contexte diagnostique très limitée, voire impossible (Chang et Potter, 2005).

Néanmoins, dans le cas d'enquête familiale, il est important de dépister les apparentés, de diagnostiquer les formes débutantes et de rechercher les phénotypes annexes qui peuvent orienter vers un gène donné particulier comme celui de la lamine A/C en cas d'atteinte musculaire latente ou des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire (Fatkin et coll., 1999 ; Meune et coll., 2006).

Dysplasie ventriculaire droite arythmogène

La dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA) est une cardiomyopathie du ventricule droit caractérisée par une infiltration adipeuse du myocarde avec persistance de fibres myocardiques survivantes entourées de fibrose. Elle entraîne une dilatation ventriculaire droite, localisée puis diffuse, et tardivement des manifestations d'insuffisance cardiaque. Elle peut aussi être associée à une atteinte ventriculaire gauche. Elle a pour conséquence des anomalies électriques souvent visibles sur ECG en précordiales droites : inversion de l'onde T, micro-potentiels, onde epsilon et retard de la conduction auriculo-ventriculaire qui peuvent conduire à la survenue de tachycardies ventriculaires, de syncopes et de fibrillations ventriculaires. Le risque de mort subite est élevé avant l'âge de 35 ans, en particulier lors d'exercice physique.

Le diagnostic est établi après des explorations non invasives (ECG et échocardiographie) ou invasives plus spécifiques, comme l'angioscintigraphie en contraste de phase ou l'angiographie du ventricule droit et du ventricule gauche. L'exploration électrophysiologique peut être proposée en vue d'évaluer le risque de déclenchement de tachycardies ventriculaires ou fibrillations ventriculaires. Elle permet également de cartographier les tachycardies ventriculaires en vue d'un éventuel geste d'ablation.

Les troubles du rythme ventriculaire sont le plus souvent bien contrôlés par les anti-arythmiques, les méthodes ablatives et le défibrillateur implantable.

La DVDA est transmise le plus souvent selon un mode autosomique dominant. Neuf loci ont été identifiés depuis 1994 mais c'est depuis moins de 5 ans que les premières mutations ont été identifiées dans des protéines du desmosome (Sen-Chowdhry et Syrris, 2005) (tableau IV). Le premier gène a été découvert grâce à la maladie de Naxos qui est une forme récessive de DVDA avec une atteinte de la peau et des cheveux : il s'agissait d'une délétion de 2 pb dans le gène de la plakoglobine (McKoy et coll., 2000). De même, des mutations récessives ou dominantes de la desmoplakine (DSP), la protéine la plus représentée du desmosome qui fait le lien entre le desmosome et les filaments intermédiaires, ont été identifiées chez des patients (Norgett et coll., 2000 ; Rampazzo et coll., 2002 ; Alcalai et coll., 2003). Mais il semble que ce soit la plakophiline 2 qui s'avère à ce jour la protéine la plus fréquemment mutée dans la DVDA classique. Dans une série de 120 propositus, une mutation a été retrouvée chez 25 % d'entre eux (Gerull et coll., 2004).

Tableau IV : Gènes responsables des dysplasies ventriculaires droites arythmogènes (DVDA)

Localisation	Protéine	Gène	Locus	Particularités
Desmosome	Plakoglobine	<i>JUP</i>	17q21	Maladie de Naxos (AR*)
	Desmoplakine	<i>DSP</i>	6p24	Syndrome de Carjaval (AR*)
	Plakophiline-2	<i>PKP2</i>	12p11	
Réticulum sarcoplasmique	Récepteur à la ryanodine de type 2	<i>RYR2</i>	1q42-q43	
Cytokine Rôle sur la matrice extracellulaire ou sur la stabilité des jonctions intercellulaires ?	<i>Transforming growth factor β3</i>	<i>TGFB3</i>	14q23-q24	Mutations dans les régions régulatrices conduisant à une surexpression

* AR : maladie transmise sur le mode autosomique récessif

Quelques mutations ont été rapportées dans le gène codant le récepteur de la ryanodine cardiaque, *RYR2* (Tiso et coll., 2001), et dans le gène *TGF* (Beffagna et coll., 2005).

Il y a encore peu de mutations identifiées à ce jour ; ceci ne permet pas d'établir des relations phénotype-génotype mais il est certain que les connaissances vont croître rapidement pour ces pathologies dans les prochaines années. L'identification des mutations dans les familles permettra de détecter les porteurs asymptomatiques, de les suivre et de leur contre-indiquer une

activité sportive intense. De plus, on peut espérer que certaines anomalies électrocardiographiques pourront constituer des marqueurs pour orienter le diagnostic moléculaire.

En conclusion, la probabilité d'identifier une mutation pour un patient atteint d'un trouble du rythme ou d'une cardiomyopathie d'origine génétique est aujourd'hui importante pour un patient atteint du SQT ou d'une CMH, car pour chacune de ces deux pathologies il y a deux gènes majeurs – *KCNQ1* et *KCNH2* pour le SQT et *MYH7* et *MyBPC3* pour la CMH – qui sont mutés dans 60 à 70 % des cas. Cette probabilité est moindre pour les autres pathologies.

Néanmoins, les connaissances sur les protéines responsables de ces pathologies progressent rapidement et nous aident à mieux les définir d'un point de vue nosologique, à envisager une prise en charge plus précoce des patients et le développement de nouvelles thérapies.

Pascale Guicheney

*Institut de myologie, Inserm U 582
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris*

BIBLIOGRAPHIE

ALCALAI R, METZGER S, ROSENHECK S, MEINER V, CHAJEK-SHAUL T. A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair. *J Am Coll Cardiol* 2003, **42** : 319-327

AMARA ME, VILLARD E, KOMAJDA M. Mise au point de la cardiomyopathie dilatée familiale. *Ann Cardiol Angéiol* 2004, **54** : 151-156

ANTZELEVITCH C, BRUGADA P, BORGGREFE M, BRUGADA J, BRUGADA R, et coll. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart Rhythm* 2005, **2** : 429-440

AYDIN A, BAHRING S, DAHM S, GUENTHER UP, UHLMANN R, et coll. Single nucleotide polymorphism map of five long-QT genes. *J Mol Med* 2005, **83** : 159-165

BEFFAGNA G, OCCHI G, NAVA A, VITIELLO L, DITADI A, et coll. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res* 2005, **65** : 366-373

BONNE G, CARRIER L, BERCOVICI J, CRUAUD C, RICHARD P, et coll. Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995, **11** : 438-440

BRUGADA P, BRUGADA J. Right bundle branch block, persistent ST elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992, **20** : 1391-1396

BRUGADA P, BRUGADA J, BRUGADA R. Dealing with biological variation in the Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2001, **22** : 2231-2232

CHANG AN, POTTER JD. Sarcomeric protein mutations in dilated cardiomyopathy. *Heart Fail Rev* 2005, **10** : 225-235

CHARRON P, HERON D, GARGIULO M, RICHARD P, DUBOURG O, et coll. Genetic testing and genetic counselling in hypertrophic cardiomyopathy: the French experience. *J Med Genet* 2002, **39** : 741-746

CHUGH SS, JUI J, GUNSON K, STECKER EC, JOHN BT, et coll. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol* 2004, **44** : 1268-1275

COUMEL P, FIDELLE J, LUCET V, ATTUEL P, BOUVRAIN Y. Catecholamine-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Brit Heart J* 1978, **40** : 28-37

FATKIN D, MACRAE C, SASAKI T, WOLFF MR, PORCU M, et coll. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999, **341** : 1715-1724

FRUSTACI A, PRIORI SG, PIERONI M, CHIMENTI C, NAPOLITANO C, et coll. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation* 2005, **112** : 3680-3687

GEISTERFER-LOWRANCE AA, KASS S, TANIGAWA G, VOSBERG HP, MCKENNA W, et coll. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990, **62** : 999-1006

GERULL B, HEUSER A, WICHTER T, PAUL M, BASSON CT, et coll. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nature Genet* 2004, **36** : 1162-1164

GOUAS L, BELLOCQ C, BERTHET M, POTET F, DEMOLOMBE S, et coll. New KCNQ1 mutations leading to haploinsufficiency in a general population; Defective trafficking of a KvLQT1 mutant. *Cardiovasc Res* 2004, **63** : 60-68

GOUAS L, NICAUD V, BERTHET M, FORHAN A, TIRET L, et coll. Association of KCNQ1, KCNE1, KCNH2 and SCN5A polymorphisms with QTc interval length in a healthy population. *Eur J Hum Genet* 2005, **13** : 1213-1222

GUSSAK I, ANTZELEVITCH C, BJERREGAARD P, TOWBIN JA, CHAITMAN BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999, **33** : 5-15

GUSSAK I, BRUGADA P, BRUGADA J, WRIGHT RS, KOPECKY SL, et coll. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000, **94** : 99-102

HEIDBUCHEL H, HOOGSTEN J, FAGARD R. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J* 2003, **24** : 1469-1470

HERMIDA JS, DENJOY I, CLERC J, EXTRAMIANA F, JARRY G, et coll. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004, **43** : 1853-1860

HONG K, BRUGADA J, OLIVA A, BERRUEZO-SANCHEZ A, POTENZA D, et coll. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation* 2004, **110** : 3023-3027

JERVELL A, LANGE-NIELSEN F. Congenital deaf mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Am Heart J* 1957, **54** : 59-68

LAHAT H, PRAS E, OLENDER T, AVIDAN N, BEN-ASHER E, et coll. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001, **69** : 1378-1384

LAITINEN PJ, BROWN KM, PIIPPO K, SWAN H, DEVANEY JM, et coll. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001, **103** : 485-490

LEENHARDT A, LUCEY V, DENJOY I, GRAU F, DO NGOC D, COUMEL P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: a 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995, **91** : 1512-1519

LUPOGLAZOFF JM, DENJOY I, GUICHENEY P, CASASOPRANA A, COUMEL P. Syndrome du QT long congénital. *Arch Pédiatr* 2001, **8** : 525-534

LUPOGLAZOFF JM, DENJOY I, VILLAIN E, FRESSART V, LEGALL-PETIT I, et coll. Neonatal forms of congenital long QT syndrome. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004, **97** : 479-483

MARON BJ, GARDIN JM, FLACK JM, GIDDING SS, KUROSAKI TT, BILD DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995a, **92** : 785-789

MARON BJ, PELLICCIA A, SPIRITO P. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995b, **91** : 1596-1601

MCKOY G, PROTONOTARIOS N, CROSBY A, TSATSOPOULOU A, ANASTASAKIS A, et coll. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000, **355** : 2119-2124

MC NAIR WP, KU L, TAYLOR MR, FAIN PR, DAO D, et coll. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. *Circulation* 2004, **110** : 2163-2167

MEUNE C, VAN BERLO JH, ANSELME F, BONNE G, PINTO YM, DUBOC D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006, **354** : 209-210

MOHLER PJ, BENNETT V. Ankyrin-based cardiac arrhythmias: a new class of channelopathies due to loss of cellular targeting. *Curr Opin Cardiol* 2005, **20** : 189-193

MOSS AJ, SCHWARTZ PJ, CRAMPTON RS, TZIVONI D, LOCATI EH, et coll. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991, **84** : 1136-1144

NORGETT EE, HATSELL SJ, CARVAJAL-HUERTA L, CABEZAS JC, COMMON J, et coll. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet* 2000, **9** : 2761-2766

POSTMA AV, DENJOY I, HOORNTJE TM, LUPOGLAZOFF JM, DA COSTA A, et coll. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 2002, **91** : e21-e26

POSTMA AV, DENJOY I, KAMBLOCK J, ALDERS M, LUPOGLAZOFF JM, et coll. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients. *J Med Genet* 2005, **42** : 863-870

PRIORI SG, NAPOLITANO C, TISO N, MEMMI M, VIGNATI G, et coll. Mutations in the Cardiac Ryanodine Receptor Gene (hRyR2) Underlie Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation* 2000, **102** : r49-r53

RAMPAZZO A, NAVA A, MALACRIDA S, BEFFAGNA G, BAUCE B, et coll. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2002, **71** : 1200-1206

RICHARD P, CHARRON P, CARRIER L, LEDEUIL C, CHEAV T, et coll. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003, **107** : 2227-2232

ROMANO C, GEMME G, PONGIGLIONE R. Aritmie cardiache rare dell'eta pediatrica. *Clin Pediatr* 1963, **45** : 656-683

ROYER A, VAN VEEN TA, LE BOUTER S, MARIONNEAU C, GRIOL-CHARHBILI V, et coll. Mouse model of SCN5A-linked hereditary Lenegre's disease: age-related conduction slowing and myocardial fibrosis. *Circulation* 2005, **111** : 1738-1746

SAFFITZ JE. Structural heart disease, SCN5A gene mutations, and Brugada syndrome: a complex menage a trois. *Circulation* 2005, **112** : 3672-3674

SCHOTT JJ, ALSHINAWI C, KYNDT F, PROBST V, HOORNTJE TM, et coll. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet* 1999, **23** : 20-21

SCHULZE-BAHR E. Short QT syndrome or Andersen syndrome: Yin and Yang of Kir2.1 channel dysfunction. *Circ Res* 2005, **96** : 703-704

SEIDMAN JG, SEIDMAN C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001, **104** : 557-567

SEN-CHOWDHRY S, SYRRIS PW. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005, **16** : 927-935

SPLAWSKI I, SHEN J, TIMOTHY K, LEHMANN ML, PRIORI S, et coll. Spectrum of mutations in long QT syndrome genes KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000, **102** : 1178-1185

TISO N, STEPHAN DA, NAVA A, BAGATTIN A, DEVANEY JM, et coll. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet* 2001, **10** : 189-194

VISWANATHAN PC, BALSER JR. Inherited sodium channelopathies: a continuum of channel dysfunction. *Trends Cardiovasc Med* 2004, **14** : 28-35

WARD OC. A New familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc* 1964, **54** : 103-106

WILDE AA, ANTZELEVITCH C, BORGGREFE M, BRUGADA J, BRUGADA R, et coll. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002, **106** : 2514-2519