

## Génétique des cardiomyopathies dilatées

Frédérique Tesson  
Philippe Charron  
Ketty Schwartz  
Michel Komajda

Les cardiomyopathies dilatées (CMD) sont caractérisées par une dilatation des cavités cardiaques et une baisse de la contractilité. Il s'agit d'une affection sévère pouvant conduire à l'insuffisance cardiaque et à la mort subite et c'est une indication majeure de transplantation cardiaque. Environ 30 % à 40 % des CMD sont d'origine familiale; le gène codant pour l'actine cardiaque et six locus chromosomiques sont incriminés dans les formes autosomiques dominantes; des délétions, des duplications et des mutations ponctuelles du gène de la dystrophine sont responsables de formes liées à l'X; il existe une forme autosomique récessive pour laquelle les localisations chromosomiques n'ont pas encore été déterminées. La détermination des altérations génétiques à l'origine des CMD permettra une approche rationnelle de la pathologie et l'identification des individus à risque afin de leur apporter un suivi médical pour prévenir la progression de la maladie.

### ADRESSES

F. Tesson: *chargée de recherche à l'Association Claude Bernard, Laboratoire de génétique et insuffisance cardiaque, Université Paris VI (UPRES n° EA 2390)/Association Claude Bernard; IFR cœur, muscle, vaisseaux.* P. Charron: *chef de clinique assistant, Laboratoire de génétique et insuffisance cardiaque, Université Paris VI (UPRES n° EA 2390)/Association Claude Bernard; Service de cardiologie; IFR cœur, muscle, vaisseaux.* K. Schwartz: *directeur de recherche au Cnrs, directeur de l'U. 523 Inserm, Inserm U. 523, Institut de myologie; IFR cœur, muscle, vaisseaux.* M. Komajda: *professeur des universités, praticien hospitalier, Laboratoire de génétique et insuffisance cardiaque, Université Paris VI (UPRES n° EA 2390)/Association Claude Bernard; Service de cardiologie, IFR cœur, muscle, vaisseaux. Pavillon Rambuteau, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.*

**L**es cardiomyopathies dilatées (ou CMD) sont définies selon l'Organisation Mondiale de la Santé par la présence d'une dilatation inexplicée des cavités ventriculaires associée à une altération de la fonction contractile du myocarde. Les CMD représentent un problème majeur de santé publique; elles peuvent, en effet, conduire au développement d'une insuffisance cardiaque réfractaire progressive et représentent environ 50 % des indications de transplantation cardiaque dans notre pays. Elles sont également associées à un taux élevé de morts subites dues à des arythmies ventriculaires et à une mortalité de 15 % à 50 % à 5 ans après diagnostic [1]. La prévalence des CMD dans la population des États-Unis est estimée à 36,5 pour 100 000 individus [2]. Aucune étude

épidémiologique sérieuse n'a été conduite sur ce sujet dans notre pays. L'extrapolation des chiffres trouvés aux États-Unis à la France laisse penser qu'environ 20 000 personnes pourraient être atteintes de cette maladie dans notre pays. Il est donc particulièrement important, en termes de santé publique, d'identifier les individus à risque.

### Étiologie

L'étiologie des CMD est multiple. Elles peuvent être associées à une cause alcoolique, toxique, virale et/ou immune, mais elles peuvent également être familiales, d'origine génétique ou encore idiopathiques [3]. L'importance des facteurs génétiques dans cette maladie a longtemps été sous-estimée et est de connaissance récente; l'évaluation

de la fréquence des formes familiales a largement augmenté durant les quinze dernières années. En 1981, une étude rétrospective réalisée à la Mayo Clinic [4] évaluait à 2 % seulement la fréquence des cas familiaux. Depuis, différentes études ont clairement démontré l'existence d'une transmission génétique de la maladie dans au moins 30 % des cas de CMD [5, 6]. Dans le cas de la cardiomyopathie hypertrophique, le pourcentage de formes familiales est estimé à 60 % [7]. Néanmoins, la véritable fréquence des formes familiales de CMD est encore probablement sous-estimée. En effet, à l'exception de l'histoire familiale, aucune caractéristique clinique ou histopathologique ne permet de distinguer un cas familial d'un cas non familial. En outre, il est fréquent, lors d'enquêtes familiales, d'identifier par échocardiographie des apparentés atteints de la maladie, alors qu'aucun symptôme clinique n'avait attiré l'attention, suggérant que de nombreuses formes apparemment sporadiques sont en réalité familiales. Enfin, il est probable que certains cas, considérés comme sporadiques, seraient en réalité dus à une mutation apparue *de novo* et potentiellement transmissible à la descendance, comme cela a été montré pour les cardiomyopathies hypertrophiques [8]. Par surcroît, la pénétrance de la maladie semble incomplète dans la plupart des familles et augmente avec l'âge [9] (Tesson *et al.*, communication personnelle); ce qui reflète le caractère probablement multifactoriel de la maladie, différents facteurs génétiques et/ou environnementaux pouvant contribuer au développement de la maladie. En conséquence, la détermination du statut clinique, en particulier chez les jeunes individus, est parfois délicate.

### Données génétiques

Les CMD familiales présentent des caractéristiques cliniques et des modes de transmissions variables, la forme autosomique dominante étant la plus fréquente. Sur la base des données cliniques et moléculaires, différentes formes de CMD peuvent être distinguées: (1) la forme autosomique dominante de CMD « pure » c'est-à-dire qui n'est pas associée à

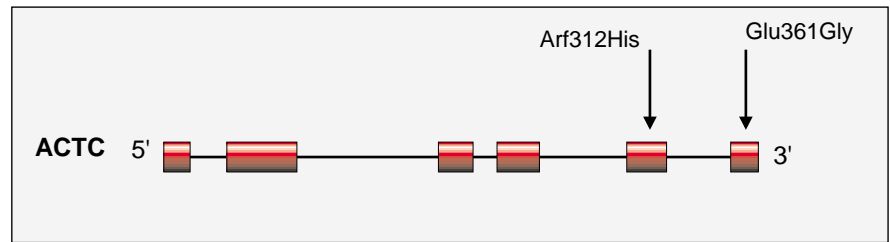


Figure 1. Mutations dans le gène codant pour l'actine cardiaque (*ACTC*). Les rectangles rouges représentent les exons.

une autre maladie cardiovasculaire et pour laquelle un gène, celui de l'actine cardiaque [10] (*figure 1*) et deux localisations chromosomiques (CMD1, CMD2) sur les chromosomes 9q13-22 [11] et 1q32 [12] (*figure 2*) ont été mises en évidence; (2) la forme autosomique dominante dans laquelle la CMD est associée à des troubles du rythme et pour laquelle deux localisations chromosomiques sont connues en 1p1-1q1 (bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie sinusale et tachyarythmie) [13] et en 3p22 (bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche droit, bradycardie sinusale, dysfonction sinusale et tachyarythmie) [14] (*figure 2*); (3) la forme autosomique dominante dans laquelle la CMD est associée à un prolapsus valvulaire mitral et pour laquelle une localisation chromosomique est connue en 10q21-23 [15] (*figure 2*); (4) la forme autosomique dominante associée à des troubles du rythme (bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche droit) et une myopathie localisée en 6q23 [16] (*figure 2*); (5) la forme autosomique récessive pour laquelle les localisations chromosomiques n'ont pas encore été déterminées; (6) la forme de CMD liée au chromosome X, due à des délétions, des duplications ou des mutations ponctuelles localisées dans le gène de la dystrophine (*m/s 1999, n° 3, p. 434*) [17-24] (*figure 3*); (7) les CMD à transmission mitochondriale donc exclusivement maternelle, pour lesquelles de larges délétions de l'ADN mitochondrial ont été mises en évidence [25]; il faut néanmoins souligner que l'intégrité de l'ADN mitochondrial cardiaque est affectée dans de nombreuses maladies, en particulier dans les cardiomyopathies hypertrophiques autrement dit, ce phénomène n'est pas spécifique des CMD et son rôle causal dans la maladie n'est pas démontré.

L'ensemble de ces données met en évidence le caractère hétérogène de la maladie tant au niveau clinique que sur le plan génétique. Cependant, jusqu'à présent, à l'exception de la forme liée à l'actine cardiaque à laquelle deux familles non apparentées de très petite taille ont été associées, et à celle localisée sur le chromosome 9, à laquelle trois familles non apparentées ont été associées, chaque localisation n'a été rapportée que dans une famille unique. Par ailleurs, diverses affections héréditaires peuvent être couramment ou exceptionnellement associées à une atteinte cardiaque de type CMD; citons les myopathies de Duchenne et de Becker, d'Emery-Dreifus, les dystrophies musculaires des ceintures, le syndrome de Barth, l'ataxie de Friedreich. Néanmoins, dans ces maladies, l'atteinte cardiaque n'est pas le critère diagnostique majeur au contraire des formes de CMD présentées ci-dessus. Seuls deux gènes ont donc été identifiés à ce jour comme responsables des CMD: le gène codant pour l'actine cardiaque et celui codant pour la dystrophine.

### Le gène codant pour l'actine cardiaque et la CMD

Le gène codant pour l'actine cardiaque, premier gène impliqué dans les formes autosomiques dominantes de la maladie, a été identifié très récemment, grâce à une approche gène-candidat [10]. L'actine cardiaque est l'isoforme majeure (80 %) d'actine exprimée dans les cardiomyocytes mûrs, l'autre isoforme étant l'actine squelettique [26, 27]. C'est la première fois que ce gène est impliqué dans une maladie familiale humaine. Deux mutations faux sens (Arg312His et Glu361Gly) dans les deux derniers exons (5 et 6) du gène ont été mises en évidence respectivement dans

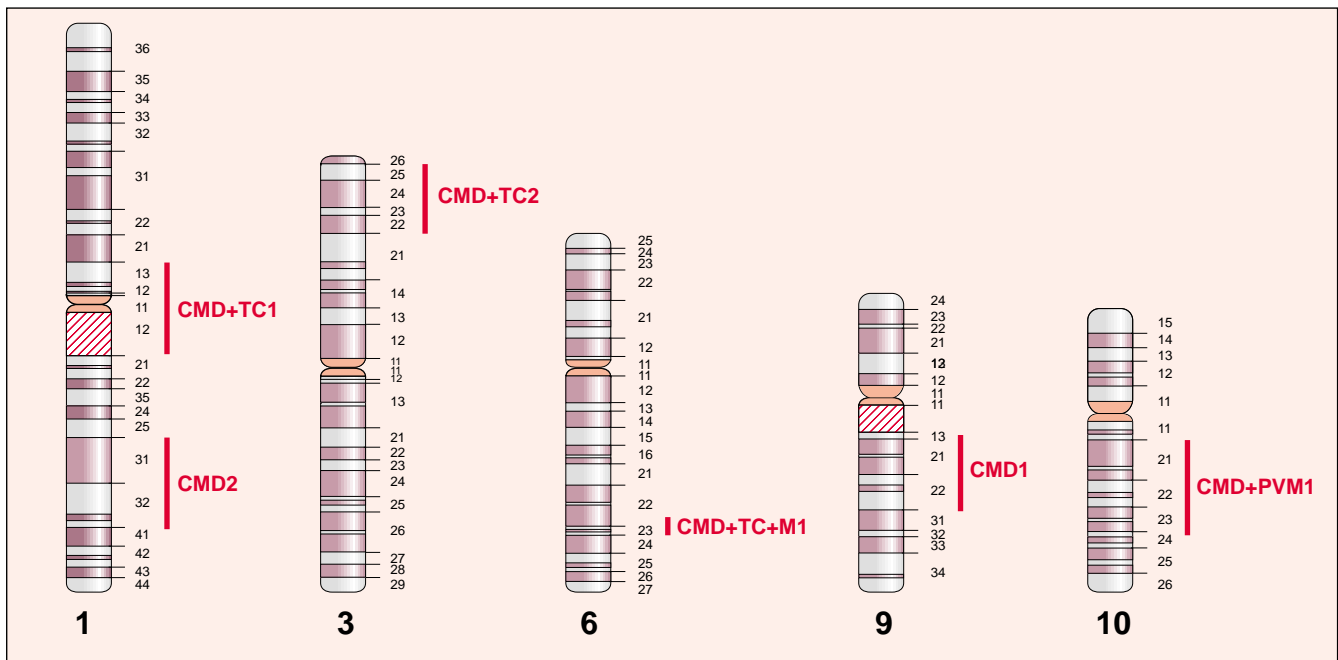


Figure 2. **Idéogrammes de 5 chromosomes montrant la localisation des gènes responsables des CMD familiales** : à transmission autosomique dominante « pures » (CMD1 et CMD2) ; associées à des troubles de conduction (CMD+TC1 et CMD+TC2) ; associées à un prolapsus valvulaire mitral (CMD+PVM1) et associées à des troubles de conduction et à une myopathie (CMD+TC+M1).

l'ADN de 4 individus d'une famille et de 4 individus d'une deuxième famille non apparentée (figure 1). Les individus porteurs de la mutation sont de phénotype atteint ou douteux. Ces deux mutations sont localisées dans des domaines de l'actine cardiaque qui sont impliqués dans la liaison de l'actine cardiaque aux bandes Z et aux disques intercalaires. En outre, la substitution Glu361Gly est localisée dans un domaine de liaison à l'actinine, située au niveau des bandes Z et des disques intercalaires, et à la dystrophine [28, 29]. Jusqu'à présent, aucune étude n'a encore évalué l'impact de ces substitutions sur la fonction de l'actine. Néanmoins, il a été montré que la substitution Arg312Ala dans le gène de l'actine provoque une réduction de viabilité de la levure haploïde [30]. Par ailleurs, l'expression d'actine non cardiaque transgénique chez la souris déficiente en actine cardiaque entraîne le développement d'une CMD [31].

### Le gène codant pour la dystrophine et la CMD

Dans le gène codant pour la dystrophine, les altérations de l'ADN respon-

sables de CMD liées au chromosome X sont localisées (figure 3): (1) dans la région du promoteur musculaire – 1<sup>er</sup> exon musculaire – 1<sup>er</sup> intron [16, 17, 29]. Des délétions et une mutation ponctuelle dans le site consensus d'épissage en 5' du 1<sup>er</sup> intron entraînent l'absence de la protéine au niveau cardiaque alors que l'expression de la protéine reste normale ou légèrement diminuée dans le muscle squelettique; (2) dans la région des exons 2-7 où une duplication a récemment été mise en évidence [19]. Cette duplication entraîne une déficience de l' $\alpha$ -dystroglycane au niveau de la membrane; rappelons que l' $\alpha$ -dystroglycane lie le complexe dystrophine à la laminine, protéine de la membrane extracellulaire [32]; (3) dans l'exon 9, où une mutation faux sens (Thr279Ala) a été trouvée [20] et (4) dans les exons 45-49, 48-49 et 49-51, dans lesquels des délétions sont responsables de CMD [23-25]. Du point de vue phénotypique, les individus porteurs de ces altérations génétiques développent une forme sévère de CMD, qui débute en général entre l'adolescence et l'âge de 25 ans environ, sans présenter de signes cliniques d'atteinte musculaire, alors que des

altérations différentes localisées dans ce même gène sont responsables des dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker. A deux exceptions près [20, 23], l'ensemble des patients étudiés présente néanmoins un taux sérique élevé de l'isoforme musculaire de la créatine kinase. Les mécanismes moléculaires suggérés par les auteurs sont les suivants:

- les altérations dans la partie 5' du gène entraîneraient une déficience de l'expression du gène au niveau du muscle cardiaque alors que l'expression n'est pas significativement altérée dans le muscle squelettique;
- les duplications impliquant les exons 2-7 entraîneraient de surcroît une perte de l' $\alpha$ -dystroglycane au niveau de la membrane;
- les altérations mises en évidence dans les exons 9 ou 45 à 51 entraîneraient la perte de séquences protéiques critiques pour la fonction de la protéine au niveau cardiaque (pour revue, voir [33]).

### Hypothèse physiopathologique

Les gènes impliqués dans les CMD sont donc le gène codant pour

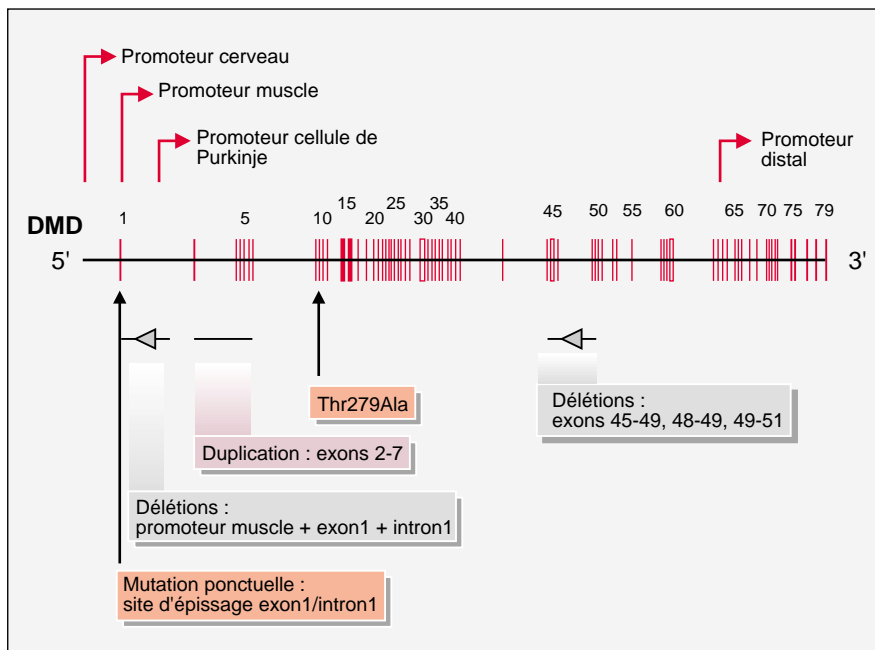


Figure 3. **Mutations dans le gène codant pour la dystrophine (DMD) et entraînant une cardiomyopathie dilatée sans manifestation clinique d'atteinte musculaire.**

l'actine cardiaque, les altérations génétiques correspondant à la partie du filament d'actine qui est immobilisée, ainsi que des gènes codant pour des protéines cytosquelettiques comme le gène de la dystrophine ou celui de la métavinculine. En effet, il a été montré dans le cœur d'un patient atteint de CMD que la métavinculine et son ARNm étaient absents [34]. La métavinculine est localisée au niveau des disques intercalaires et des sites d'attache de l'actine non sarcomérique au sarcolemme [35].

Par ailleurs, dans des modèles animaux de CMD, deux autres protéines cytosquelettiques ont également été impliquées : des délétions en 5' du gène codant pour la  $\delta$ -sarcoglycane ont été observées dans les souches de hamsters cardiomyopathes [36, 37] et les souris transgéniques déficientes en protéine musculaire LIM développent une cardiomyopathie dilatée [38]. La protéine musculaire LIM lie l'actine cytosquelettique à l'appareil contractile.

L'ensemble de ces données conduit à proposer l'hypothèse physiopathologique suivante : le mécanisme moléculaire à l'origine de la CMD serait l'altération d'un gène codant pour

une protéine de structure, cytosquelettique ou sarcomérique, entraînant une anomalie dans la transmission de la force de contraction engendrée par le sarcomère aux sarcomères et aux myocytes adjacents. C'est ce défaut qui serait à l'origine des lésions cellulaires, conduisant à l'installation progressive d'une fibrose interstitielle et de la dilatation ventriculaire [10]. Cette hypothèse s'oppose à celle généralement acceptée pour expliquer la survenue de la cardiomyopathie hypertrophique : une anomalie de la contractilité cardiaque due à une altération du gène codant pour la protéine sarcomérique responsable de la maladie et induisant l'hypertrophie des myocytes [39-41]. Néanmoins, il est intéressant de constater que la même altération du gène codant pour la  $\delta$ -sarcoglycane a été observée à la fois dans les souches de hamsters qui développent une cardiomyopathie dilatée et dans celles qui développent une cardiomyopathie hypertrophique [36, 37]. Il est possible que, dans le cas de ce modèle animal, d'autres facteurs, éventuellement génétiques, interviennent dans le processus pathologique conduisant à l'une ou l'autre des cardiomyopathies.

## Perspectives d'études

L'étape ultérieure est, bien évidemment, l'identification des gènes altérés dans les CMD dans chacun des six locus identifiés et la détermination des autres localisations chromosomiques et des gènes impliqués dans la maladie. A l'heure actuelle, trouver des familles dont la taille est suffisamment importante et dont le statut clinique de chacun des membres est clairement défini est critique pour la poursuite des travaux de génétique. En effet, en partie à cause des taux élevés de mortalité et de morbidité liés à la maladie, la taille des familles est généralement réduite et est souvent insuffisante pour entreprendre des études classiques de liaison génétique. Par ailleurs, le diagnostic clinique des CMD est parfois délicat à réaliser en raison de la pénétrance réduite et dépendante de l'âge, qui implique que les individus jeunes, en particulier, peuvent être génétiquement porteurs de la maladie sans aucune manifestation clinique ; une autre difficulté est liée à l'absence d'un consensus des cliniciens sur des critères diagnostiques permettant d'attribuer à chaque membre de la famille du cas index un statut clinique. Dans le but de combler ce déficit, différentes équipes européennes (allemande, française, italienne et du Royaume-Uni), ont mis en commun leur expérience pour établir des critères cliniques consensuels à considérer dans le cas des CMD familiales [42]. Outre leur utilité pour les analyses génétiques, ces critères devraient permettre de définir les individus à risque et constituer un outil utile dans le cadre du conseil génétique.

Dans le cas des formes familiales de CMD, il semble que la maladie soit de type monogénique avec, éventuellement, comme dans le cas des cardiomyopathies hypertrophiques, l'intervention de gènes modificateurs du phénotype. En revanche, pour les cas sporadiques, la maladie pourrait être plurifactorielle résultant de la conjugaison de facteurs génétiques et liés à l'environnement. La recherche des gènes impliqués dans les CMD familiales ou non familiales a donc également été réalisée en utilisant une stratégie génétique complémentaire des études de liaison, l'étude

d'association entre un marqueur génétique d'un gène candidat et la maladie. Ce type d'étude permet de mettre en évidence à la fois des gènes dont l'altération est à l'origine de la maladie et des gènes dont un variant est plus fréquemment retrouvé dans la population de malades que dans une population témoin, qui sont donc des facteurs modifiant l'expressivité de la maladie. Le choix du gène étudié est en général fondé sur des hypothèses physiopathologiques. Dans le cas des CMD, comme dans de nombreuses maladies cardiovasculaires, le gène candidat étudié est celui de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE), enzyme-clé du système rénine angiotensine qui joue un rôle central dans la physiopathologie du système cardiovasculaire, et en particulier dans le remodelage cardiaque. Les études cliniques ont démontré l'utilité de l'administration d'inhibiteurs de l'ACE dans l'insuffisance cardiaque [43, 44]. Il existe un polymorphisme d'insertion/délétion (I/D), situé dans l'intron 16 du gène de l'ACE [44], le génotype DD étant associé à des concentrations plus élevées d'ACE circulante (*m/s 1995, n° 10, p. 1488*). Dans le cas des CMD, les résultats publiés sont contradictoires. L'équipe de Reynolds, par exemple, a mis en évidence une association de la maladie avec le génotype DD (112 patients/79 témoins) [45] alors que celle de Montgomery ne trouve pas d'association (99 patients/364 témoins) [47]. Enfin, une étude portant sur des insuffisances cardiaques idiopathiques, consécutives pour une large part à des CMD, a récemment montré que les individus homozygotes pour l'allèle D avaient un pronostic plus sévère que les autres patients avec un risque relatif augmenté de 70 % et également une masse ventriculaire gauche plus importante [48]. Des analyses complémentaires réalisées sur des populations homogènes et plus larges de patients sélectionnés à partir de critères diagnostiques rigoureusement définis sont nécessaires afin de déterminer l'influence du gène de l'ACE et d'autres gènes dans le développement des CMD ou leur gravité. Dans ce but, 433 malades et 400 sujets contrôles appariés pour le sexe et l'âge ont été recrutés au cours d'une

étude française multicentrique, Cardigène. Cette étude génétique, la plus vaste entreprise dans le cas des CMD, devrait permettre d'atteindre une puissance statistique suffisante.

## Conclusions

La détermination des gènes impliqués dans la survenue et le développement des CMD reste, à l'heure actuelle, un défi pour la recherche sur la génétique des maladies cardiovasculaires. La surveillance après dépistage de porteurs sains au cours d'un suivi longitudinal de longue durée permettra de répondre à la question très importante au plan médical de savoir si ces porteurs asymptomatiques sont exposés aux mêmes risques cardiovasculaires (mort subite, défaillance cardiaque) que les individus affectés cliniquement. Cette surveillance devrait aboutir à la mise en œuvre, ou au minimum à l'évaluation, de traitements préventifs à l'aide des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou autres traitements de l'insuffisance cardiaque afin d'essayer d'enrayer l'évolution de la maladie et notamment la dilatation progressive du cœur (remodelage ventriculaire) ■

## RÉFÉRENCES

- Komajda M, Jais JP, Reeves F, *et al*. Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 11: 824-31.
- Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ III. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation* 1989; 80: 564-72.
- Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-2.
- Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Bradenberg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-31.
- Keeling PJ, Gang Y, Smith G, Seo H, Bent SE, Murday V, Caforio ALP, McKenna WJ. Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom. *Br Heart J* 1995; 73: 417-21.

- Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, Franz W, Kübler W, Katus HA. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 186-94.
- Schwartz K. Génétique moléculaire des cardiomyopathies. *Annales de l'Institut Pasteur* 1996; 7: 199-203.
- Watkins H, Thierfelder L, Hwang DS, McKenna W, Seidman JG, Seidman CE. Sporadic hypertrophic cardiomyopathy due to *de novo* myosin mutations. *J Clin Invest* 1992; 90: 1666-71.
- Mestroni L, Krajinovic M, Severini GM, Pinamonti B, Lenarda AD, Giacca M, Falaschi A, Camerini F. Familial dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72: S35-S41.
- Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, Tai YS, Keating MT. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science* 1998; 280: 750-2.
- Krajinovic M, Pinamonti B, Sinagra G, Vatta M, Severini GM, Milasin J, Falaschi A, Camerini F, Giacca M, Mestroni L, the Heart Muscle Disease Study Group. Linkage of familial dilated cardiomyopathy to chromosome 9. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 846-52.
- Durand JB, Bachinski LL, Bieling LC, *et al*. Localization of a gene responsible for familial dilated cardiomyopathy to chromosome 1q32. *Circulation* 1995; 92: 3387-9.
- Kass S, MacRae C, Graber HL, *et al*. A gene defect that causes conduction system disease and dilated cardiomyopathy maps to chromosome 1p1-1q1. *Nat Genet* 1994; 7: 546-51.
- Olson TM, Keating MT. Mapping a cardiomyopathy locus to chromosome 3p22-p25. *J Clin Invest* 1996; 97: 528-32.
- Bowles KR, Gajarski R, Porter P, Goytia V, Bachinski L, Roberts R, Pignatelli R, Towbin JA. Gene mapping of familial autosomal dominant dilated cardiomyopathy to chromosome 10q21-23. *J Clin Invest* 1996; 98: 1355-60.
- Messina DN, Speer MC, Pericak-Vance MA, McNally EM. Linkage of familial dilated cardiomyopathy with conduction defect and muscular dystrophy to chromosome 6q23. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 909-17.
- Muntoni F, Cau M, Ganau A, *et al*. Deletion of the dystrophin muscle-promoter region associated with X-linked dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 921-5.
- Yoshida K, Ikeda S, Nakamura A, Kagoshima M, Takeda S, Shoji S, Yanagisawa N. Molecular analysis of the Duchenne muscular dystrophy gene in patients with Becker muscular dystrophy presenting with dilated cardiomyopathy. *Muscle Nerve* 1993; 16: 1161-6.
- Bies RD, Maeda M, Roberds SL, Holder E, Bohlmeier T, Young JB, Campbell KP. A 5' dystrophin duplication mutation causes membrane deficiency of  $\alpha$ -dystroglycan in a family with X-linked cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 3175-88.

## RÉFÉRENCES

20. Milasin J, Muntoni F, Severini GM, *et al*. A point mutation in the 5' splice site of the dystrophin gene first intron responsible for X-linked dilated cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 73-9.
21. Ortiz-Lopez R, Li H, Su J, Goytia V, Towbin JA. Evidence for a dystrophin missense mutation as a cause of X-linked dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 2434-40.
22. Muntoni F, Lenarda AD, Porcu M, *et al*. Dystrophin gene abnormalities in two patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart* 1997; 78: 608-12.
23. Melis MA, Cau M, Deidda F, Gatti R, Mateddu A, Marrosu G, Muntoni F. Mutations of dystrophin gene in two families with X-linked dilated cardiomyopathy. *Neuromuscul Disord* 1998; 8: 244.
24. Politano L, Passamano L, Petretta VR, Nigro V, Papparella S, Santangelo L, Nigro Ge, Esposito MG, Luca FD, Nigro G. Familial dilated cardiomyopathy in two brothers with dystrophin gene anomalies. *Neuromuscul Disord* 1998; 8: 245.
25. Suomaleinen A, Paetau A, Leinonen H, Majander A, Peltonen L, Somer H. Inherited idiopathic dilated cardiomyopathy with multiple deletions of mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340: 1319-20.
26. Herman IM. Actin isoforms. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5: 48-55.
27. Vandekerckhove J, Bugaisky G, Buckingham M. Simultaneous expression of skeletal muscle and heart actin proteins in various striated muscle tissues and cells. A quantitative determination of the two actin isoforms. *J Biol Chem* 1986; 261: 1838-43.
28. Kuhlman PA, L. LH, Critchley DR. The identification and characterisation of an actin-binding site in alpha-actinin by mutagenesis. *FEBS Lett* 1992; 304: 201-6.
29. Levine BA, Moir AJ, Patchell VB, Perry SV. Binding sites involved in the interaction of actin with the N-terminal region of dystrophin. *FEBS Lett* 1992; 298: 44-8.
30. Hennessey ES, Drummond DR, Sparrow JC. Molecular genetics of actin function. *Biochem J* 1993; 291: 657-71.
31. Kumar A, Crawford K, Close L, *et al*. Rescue of cardiac alpha-actin-deficient mice by enteric smooth muscle gamma-actin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4406-11.
32. Gilgenkrantz H, Cartaud J. Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur la jonction neuromusculaire.... *Med Sci* 1998; 14: 230-3.
33. Beggs AH. Dystrophinopathy, the expanding phenotype. Dystrophin abnormalities in X-linked dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 2344-7.
34. Maeda M, Holder E, Lowes B, Valent S, Bies RD. Dilated cardiomyopathy associated with deficiency of the cytoskeletal protein metavinculin. *Circulation* 1997; 95: 17-20.
35. Belkin AM, Ornatsky OI, Glukhova MA, Koteliensky VE. Immunolocalization of meta-vinculin in human smooth and cardiac muscles. *J Cell Biol* 1988; 107: 545-53.
36. Sakamoto A, Ono K, Abe M, Jasmin G, Eki T, Murakami Y, Masaki T, Toyo-Oka T, Hanaoka F. Both hypertrophic and dilated cardiomyopathies are caused by mutation of the same gene,  $\delta$ -sarcoglycan, in hamster: an animal model of disrupted dystrophin-associated glycoprotein complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13873-8.
37. Nigro V, Okazaki Y, Belsito A, *et al*. Identification of the Syrian hamster *cardiomyopathy* gene. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 601-7.
38. Arber S, Hunter JJ, Ross J Jr, Hongo M, Sansig G, Borg J, Perriard JC, Chien KR, Caroni P. MLP-deficient mice exhibit a disruption of cardiac cytoarchitectural organization, dilated cardiomyopathy, and heart failure. *Cell* 1997; 88: 393-403.
39. Bonne G, Carrier L, Richard P, Hainque B, Tesson F, Komajda M, Schwartz K. Génétique des cardiomyopathies I. Cardiomyopathie hypertrophique. *Med Sci* 1998; 14: 1054-66.
40. Lankford EB, Epstein ND, Fananapazir L, Sweeney HL. Abnormal contractile properties of muscle fibers expressing beta-myosin heavy chain gene mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1995; 95: 1409-14.
41. Watkins H, Seidman CE, Seidman JG, Feng HS, Sweeney HL. Expression and functional assessment of a truncated cardiac troponin T that causes hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for a dominant negative action. *J Clin Invest* 1996; 98: 2456-61.
42. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charron P, Rocco C, Tesson F, Wilke A, Komajda M, On behalf of the working group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J* (sous presse).
43. The SOLV Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
44. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, *et al*. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
45. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, *et al*. Deletion polymorphism at the angiotensin-converting enzyme gene is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-4.
46. Reynolds MV, Bristow MR, Bush EW, Abraham WT, Lowes BD, Zisman LS, Taft CS, Perryman MB. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1073-5.
47. Montgomery HE, Keeling PJ, Goldman JH, Humphries SE, Talmud PJ, McKenna WJ. Lack of association between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1627-31.
48. Andersson B, Sylvén C. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 162-7.

## Programme du 8<sup>e</sup> Forum

### PEAU HUMAINE ET SOCIÉTÉ Organisé à Lyon, le mercredi 2 juin 1999

- Christophe Colomb a-t-il importé la syphilis en Europe ? (*J. Chevallier, Vaulx-en-Velin*)
- Peau et prothèses faciales : approche technique, psychologique et sociale (*C. Bujead, Lyon*)
  - Socio-esthétique et intégration sociale (*F. Badoules, Bellac*)
  - Peau et ménopause (*L. Vaillant, Tours*)
- Peau et « monstres » humains. Place dans les différents types de sociétés (*C. Grogard, Tours*)
  - Les « idées reçues » en Dermatologie (*A. Gougerot, Courbevoie et L. Misery, Saint-Étienne*)
  - La peau des momies en Égypte (*D. Schmitt, V. Noly, Lyon*)

Pour les modalités d'inscription contacter :  
Madame Valérie NOLY

Unité Inserm 346, Dermatologie, Pavillon R, Hôpital Édouard-Herriot, 69437 Lyon cedex 03 France. – Tél. : 04 72 11 02 92 – Fax : 04 72 11 02 90

## Summary

### Genetics of dilated cardiomyopathy

Dilated cardiomyopathy (CMD) is a heart disease characterized by dilatation and impaired contraction of the left ventricle or both ventricles. It is a significant health problem regarding the prevalence, the high mortality rates, and the severity of the disease leading to heart failure and sudden death. CMD represents the major indication for heart transplantation. The importance of genetic factors implicated in CMD has been underestimated for a long time and CMD molecular genetics is, at the present time, much less documented than in other cardiovascular genetic diseases such as hypertrophic cardiomyopathy. Nevertheless, in the case of familial CMD, which represents about 30-40 % of idiopathic CMD, the cardiac actin gene and six distinct chromosomal locations have been already implicated in the case of autosomal dominant pattern of inheritance. Deletions, duplications and mutations in the dystrophin gene are known to be responsible for X-linked CMD. Familial CMD is therefore a heterogeneous disorder, with different patterns of transmission and variable clinical features, since the disease can be associated with conduction defects or/and myopathy. Identification of genes involved in CMD should allow a rational approach to the etiology and pathogenesis of the disease. Finally, the identification of genetically affected individuals, even if they are asymptomatic, should have important clinical implications including medical management and early treatment in order to prevent the progression of the disease.

FORMATION PERMANENTE



TIRÉS À PART

F. Tesson.

*m/s n° 3, vol. 15, mars 99*