

## Encore du nouveau dans les cardiomyopathies dilatées familiales...

Dans notre numéro du mois de janvier, nous attirons l'attention sur l'importante prévalence (de 20 à 25 %) des formes familiales de cardiomyopathies dilatées et sur la localisation, par une équipe italienne, d'un gène en 9q13-q22 faisant suspecter l'implication du gène de la tropomoduline (*m/s n° 1, vol. 12, p. 112*) [1]. Trois autres études [2-4] viennent prouver, comme pour les cardiomyopathies hypertrophiques [5], l'hétérogénéité génétique de ces maladies caractérisées par une baisse des performances contractiles et une dilatation du ventricule gauche. Les gènes responsables n'ont pas encore été identifiés. Cependant, la présentation phénotypique de la maladie dans chacun des cas permet d'émettre quelques hypothèses, d'une part, sur les gènes responsables et, d'autre part, sur la physiopathologie de la dilatation ventriculaire.

En effet, dans l'étude du groupe de C. Seidman [2] qui a permis de localiser un gène sur le chromosome 1 (en 1p1-1q1), les sujets atteints présentent, outre la dilatation ventriculaire, des troubles du rythme et de la conduction cardiaques, très variables d'un sujet à l'autre et très variés dans leur nature (bradycardie sinusale, hyperexcitabilité supraventriculaire, troubles de conduction auriculoventriculaires ou intraventriculaires). Ces anomalies avaient fait évoquer par les auteurs, parmi les gènes candidats dans la région 1p1-1q1, l'éventuelle implication du gène de la connexine 40, protéine canal localisée au niveau des jonctions communicantes, permettant la connexion électrique des cellules et ainsi la conduction de l'activité électrique membranaire des cellules du nœud sinusal aux myocytes du ventricule. Dans la famille publiée tout récemment par le groupe de Keating [3] et pour laquelle la maladie est liée au chromosome 3 (en 3p22-p25), la dilatation ventriculaire est précédée par des anomalies du rythme et de la conduction cardiaques tout à fait similaires à ceux retrouvés dans l'étude du groupe de

C. Seidman. Ces anomalies orientent bien entendu aussi, outre les gènes des connexines, vers les gènes codant pour des canaux ioniques membranaires. Dans leur étude, Olson et Keating ont pu éliminer l'implication d'un canal calcique (CACNL1A2), d'un canal sodique (SCN5A, impliqué dans une des formes de syndrome du QT long [6]) et la connexine 45. Une protéine G (GNAI2) et un récepteur des inositol-phosphates (ITPR1) ont également été exclus. Bien entendu, l'existence de ces troubles de l'automatisme et de la conduction cardiaques posent le problème du mécanisme pathogénique de la cardiomyopathie car ils sont, par eux-mêmes, susceptibles d'entraîner, à la longue, une dilatation des cavités cardiaques. Il se pourrait donc très bien que, dans l'une, l'autre ou les deux familles, la dilatation du ventricule gauche ne fût qu'une manifestation secondaire aux troubles du rythme ou de la conduction. Cette hypothèse vaut surtout pour l'étude d'Olson et Keating dans laquelle il est clairement indiqué que la maladie débute typiquement à l'adolescence par une dysfonction sinusale. L'identification des gènes en cause, qui ne saurait tarder, apportera des éléments décisifs quant à la compréhension des mécanismes pathogéniques de chacune de ces deux formes de cardiomyopathie dilatée.

Dans l'étude du groupe de R. Roberts [4] qui a permis de localiser un autre gène responsable sur le chromosome 1 (en 1q32), les patients ont été considérés comme atteints, comme dans l'étude de Krajnovic [1], sur les seuls critères échographiques témoignant de l'hypocontractilité et de la dilatation du ventricule gauche. Dans aucune des deux études il n'est fait mention de troubles du rythme ou de conduction. Devant cette forme de cardiomyopathie dilatée de présentation plus classique, le groupe de R. Roberts suspecte un mécanisme pathogénique mettant en cause les processus de croissance du myocarde (croissance anormale ou, au contrai-

re, perturbation du processus de croissance normal) et est en train de tester un certain nombre de gènes candidats dans la région 1q32.

La mortalité élevée des cardiomyopathies dilatées et la pénétrance incomplète de la maladie font que les grandes familles nécessaires aux études de liaison sont rares. C'est pourquoi l'identification des familles, la localisation des gènes et leur caractérisation finale est un peu en retard par rapport aux progrès réalisés ces derniers mois dans le domaine des cardiomyopathies hypertrophiques [5] et du syndrome du QT long [6]. Cependant, grâce aux énormes moyens mis en œuvre et à la puissance des outils disponibles, ce retard va, sans aucun doute, être très prochainement comblé. Pour bon nombre de ces maladies, l'ère de la « thérapeutique spécifique du gène » [7] n'est peut-être plus très loin !

J.-J.M.

1. Krajnovic M, Pinamonti B, Sinagra G, Vatta M, Severini GM, Milasin J, Falaschi A, Camerini F, Giacca M, Mestroni L (et The heart muscle disease study group). Linkage of familial dilated cardiomyopathy to chromosome 9. *Am J Hum Genet* 1995 ; 57: 846-52.

2. Kass S., Mac Rae C, Graber HL, et al. A gene defect that causes conduction system disease and dilated cardiomyopathy maps to chromosome 1p1-1q1. *Nature Genet* 1994; 7: 546-51.

3. Olson TM, Keating MT. Mapping a cardiomyopathy locus to chromosome 3p22-p25. *J Clin Invest* 1996; 97: 528-32.

4. 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.

5. Carrier L, Guicheney P, Schwartz K. La cardiomyopathie hypertrophique familiale. *médecine/sciences* 1995; 11: 1685-93.

6. Mercadier J, Hatem S, Corabœuf E. Le syndrome du QT long congénital: c'est bien une affaire de canaux ioniques! *médecine/sciences* 1995; 11: 1453-9.

7. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA, Keating MT, Hammoude H, Brown AM, Chen LSK, Colatsky TJ. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na<sup>+</sup> channel blockade and to increases in heart rate. *Circulation* 1995; 92: 3381-6.