

# GÉNÉTIQUE EN CARDIOLOGIE, UN ÉVÉNEMENT INATTENDU

**Bernard Swynghedauw**

**C**ardiologie moléculaire, cardiologie génétique, pourquoi pas gastro-entérologie ou neurologie génétique ? Le linguiste ne sait plus où donner de la tête, tellement le mouvement scientifique actuel est rapide, allant même jusqu'à marier le chou et la chèvre. Cela rappelle de façon plaisante le métabolisme du myocarde, maintenant passé dans les mœurs, comme si un organe pouvait se métaboliser !

Soyons sérieux. La cardiologie, le chou, existe depuis des siècles, la génétique, la chèvre, n'est pas non plus à vraiment parler une toute jeune fille : la publication princeps de Mendel date de 1865, même s'il a fallu 35 années au monde scientifique pour en reconnaître l'importance et en dégager les lois. L'irruption de la génétique en cardiologie est, en revanche, toute récente et le fait de quelques personnalités atypiques aimant randonner en tout-terrain.

Disons, pour rester simple, qu'il s'agit de la génétique en cardiologie. Encore faut-il en délimiter les frontières. La rédaction de *médecine/sciences* a sagement choisi de limiter le débat à la fois aux seuls aspects monogéniques et aux seuls aspects purement myocardiques du problème ; mais il faut savoir que limiter de cette manière la cardiologie au seul organe cœur et aux seules affections monogéniques ne correspond pas à la réalité clinique : le cardiologue est de nos jours de plus en plus généraliste et de moins en moins spécialiste. La très grande majorité (99/100 !) de sa clientèle est composée d'hypertendus et de coronariens, pas de malades souffrant de syndromes du

QT long ni de cardiomyopathies hypertrophiques qui restent des maladies d'exception. Il faut réserver la génétique des facteurs de risque (hypertension, diabète, obésité, hyperlipidémies, hypertrophie cardiaque) pour des jours meilleurs. Ce type de génétique a évidemment une dimension épidémiologique toute différente et doit être clairement distingué du précédent. Il a pour le cardiologue praticien une importance grandissante, mais suppose un abord méthodologique différent et des techniques d'analyse multivariées qui sont encore à leur début dans ce domaine. Il faut savoir également que ce numéro n'aborde pas les affections monogéniques non myocardiques, mais qui peuvent intéresser tout autant le cardiologue, comme certaines formes dites mendéliennes de l'hypertension artérielle, certains diabètes de type I (MODY) ou les hyperlipidémies à type de déficit familial en apolipoprotéine B-100 ou xanthomatose familiale hypercholestérolémique [1]. Disons pour rester simple qu'il s'agira de la génétique de certaines maladies du myocarde.

Dernier point qui n'est pas le moins important, les limites entre ces deux domaines ne sont pas, surtout en cardiologie, tracées au cordeau. C'est le travail de Bennett qui, peut-être, a été le plus démonstratif pour comprendre la génétique des allongements héréditaires de la durée de repolarisation ventriculaire. Son superbe papier a, en effet, à la fois montré la mutation et mis en évidence le mécanisme d'action de la protéine mutée [2]. La génétique des syndromes du QT long permet égale-

## ADRESSE

B. Swynghedauw : DM, AIHP, DSc, FESC, directeur de recherches à l'Inserm. Hôpital Lariboisière, 41, boulevard de la Chapelle, 75475 Paris Cedex, France.

## TIRÉS À PART

B. Swynghedauw.

ment de comprendre le mécanisme des allongements acquis de la durée de QT au cours de la cardiopathie hypertensive (grâce, en particulier, à la découverte par Jacques Barhanin d'une protéine réglant l'activité des canaux potassiques [3]). Il est aussi hautement probable que le développement des techniques permette d'identifier une composante génétique dans des arythmies plus fréquentes, comme la fibrillation auriculaire essentielle.

La même remarque peut être faite concernant la cardiomyopathie hypertrophique familiale. La découverte par Catherine Seidman [4] de mutations situées dans la tête de la myosine, a été suivie par de nombreuses autres (dont plusieurs faites dans le groupe de Ketty Schwartz [5]), et, au fil du temps, il est apparu de plus en plus évident que l'hypertrophie, dans ce type de cardiomyopathie, était compensatrice et survenait en réponse à l'hypocontractilité créée par la déficience d'une quelconque des protéines du sarcomère. Il s'agit, en quelque sorte, du même mécanisme que celui mis en jeu après une ischémie myocardique et qui aboutit à l'hypertrophie compensatrice du myocarde restant. Là aussi, il est probable que l'on n'en restera pas aux seuls aspects monogéniques. La possibilité de gènes modificateurs est évoquée à la fin de l'article de Gisèle Bonne (voir p. 1054 de ce numéro) : c'est là, très clairement, une des zones frontières dont nous parlions, puisque le polymorphisme D/I (situé sur un des introns du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I) a été mis en cause comme facteur de risque dans l'infarctus du myocarde. Cela a été montré dans le travail princeps de François Cambien [6].

La génétique des cardiomyopathies dilatées est nettement moins bien connue que celle des cardiomyopathies hypertrophiques. Elle pose finalement des problèmes comparables. Ce chapitre sera abordé dans un autre numéro de *médecine/sciences*. Il faut garder présent à l'esprit que l'insuffisance cardiaque dans nos pays est en train de devenir le principal problème de santé publique et que sa physiologie s'est transformée. C'est une maladie des hommes âgés, qui est l'aboutissement d'un long processus de remodelage caractérisé par une dilatation progressive des cavités ventriculaires. La cause habituelle en est l'ischémie d'origine coronarienne et/ou l'hypertension artérielle. Les cardiopathies dilatées sont donc un des tableaux cliniques les plus fréquemment rencontrés en cardiologie, et rien ne ressemble plus à une « cardiopathie » – c'est-à-dire une maladie cardiaque d'origine connue – dilatée... qu'une « cardiomyopathie » – c'est-à-dire une maladie cardiaque d'origine inconnue... pour le moment (toute l'ambiguïté de ces termes est longuement expliquée dans [7]) – dilatée. Là aussi la génétique suggère l'existence de mutations au niveau des protéines de la matrice extracellulaire, c'est-à-dire au niveau précisément où se situent les principales anomalies responsables du remodelage ventriculaire [8].

Les perspectives diagnostiques existent. Il y a déjà des *kits* diagnostiques pour certaines affections héréditaires (la trisomie) ; il y a même une *Task Force* pour en délimiter les aspects éthiques et commerciaux [9]. Il est raisonnable de penser que, dans les années à venir, le biologiste médical praticien puisse avoir à sa disposition de tels *kits*, et que le cardiologue praticien puisse ainsi identifier la mutation responsable de telle cardiomyopathie ou de tel syndrome du QT long. Dans ce dernier cas, comme cela est expliqué plus loin, l'aspect clinique, électrocardiographique, peut donner une orientation. Ce n'est pas toujours le cas pour les cardiomyopathies hypertrophiques, pour lesquelles les relations phénotype/génotype restent, en effet, controversées.

Il est sûr qu'il y a actuellement un urgent besoin de redonner à la physiologie d'organe une nouvelle jouvence, condition de base pour résoudre la multitude de problèmes soulevés par la génétique, en cardiologie en particulier. Encore faudrait-il qu'il y ait encore des physiologistes capables de mesurer, chez la souris au besoin, une courbe pression/volume ou même une pression artérielle. Les milieux scientifiques se reproduisant par clonage, nous risquons de ne plus avoir de physiologistes capables de mettre des gants et d'ouvrir un thorax

dans peu de temps, et toute la technologie transgénique du monde ne permettra pas de savoir si telle construction, ciblant dans le ventricule l'expression d'une myosine mutée, est capable de diminuer la fraction d'éjection ou de diminuer la compliance de la cavité ventriculaire. L'*American Heart Association* a créé une structure particulière chargée d'étudier les aspects intégrés de la biologie cardiaque [10]. L'apparition, même en cardiologie [11], des techniques fondées sur la structure du génome devrait compléter ces informations en permettant d'étudier les innombrables transrégulations ou régulations croisées qui semblent bien être associées à la plus innocente des affections héréditaires monogéniques ■

## RÉFÉRENCES

1. Swynghedauw B. *Molecular cardiology for the cardiologist*. Boston : Kluwer Academic Publishers, 1995.
2. Bennett PB, Yazawa K, Makita N, George A. Molecular mechanisms for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature* 1995 ; 376 : 683-5.
3. Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, Fink M, Ladzunski M, Romey G. KvLQT1 and Isk (minK) proteins associate to form the Isk cardiac potassium current. *Nature* 1996 ; 384 : 78-80.
4. Jarcho JA, McKenna W, Pare P. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1372-8.
5. Schwartz K, Carrier L, Guicheney P, Komajda M. Molecular basis of familial cardiomyopathies. *Circulation* 1995 ; 91 : 532-40.
6. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992 ; 359 : 641-4.
7. Poole-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS, eds. *Heart failure. Scientific principles and clinical practice*. New York : Churchill Livingstone, 1997.
8. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodelling. *Physiol Rev* 1998 (sous presse).
9. Holtzman NA, Murphy PD, Watson MS, Barr PA. Predictive genetic testing : from basic research to clinical practice. *Science* 1997 ; 278 : 602-5.
10. Heistad DD, Fakunding J. Special emphasis panel on integrative research. *Circulation* 1997 ; 95 : 1977.
11. Hwang DM, Dempsey AA, Wang RX, et al. A genome-based resource for molecular cardiovascular medicine. Toward a compendium of cardiovascular genes. *Circulation* 1997 ; 96 : 4146-203.