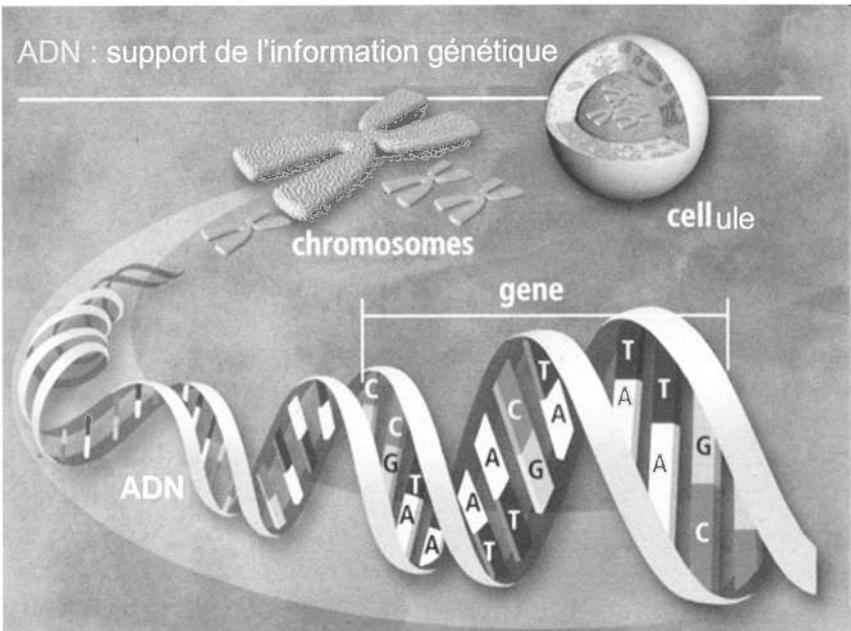


La génétique en cardiologie.

Sophie Rodius, Yvan Devaux, Daniel R. Wagner

Nous héritons tous à la naissance d'un bagage génétique qui nous préserve de certaines maladies ou au contraire nous y prédispose. Cette information génétique, qui détermine le développement et le fonctionnement de notre organisme, est portée par l'ADN, principalement présent dans le noyau de nos cellules, où il est scindé en plusieurs fragments : les chromosomes. Une molécule d'ADN est constituée d'un enchaînement de quatre nucléotides comportant chacun l'une de ces quatre bases : adénine (A), cytosine (C), guanine (G) et thymine (T). L'enchaînement de ces différents nucléotides compose ce que l'on appelle la séquence de l'ADN : seul environ 1,5% de l'ADN humain correspond à des séquences dites codantes, c'est-à-dire des gènes, qui contiennent l'information nécessaire à la synthèse des protéines.



Lors de chaque division cellulaire, l'ADN doit être dupliqué, permettant ainsi de transmettre l'information génétique dans

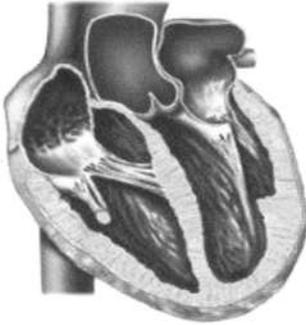
chacune des deux cellules filles. Mais malgré la grande efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN, des erreurs peuvent avoir lieu au cours de la duplication et affecter un ou quelques nucléotides, voire même une portion complète de la séquence d'ADN : ce phénomène est à l'origine de la biodiversité.

La génétique a depuis longtemps, et particulièrement depuis le séquençage du génome humain, permis de mettre en évidence ces variations existant entre les séquences d'ADN de chaque individu. La majeure partie de l'ADN étant non codante, la plupart de ces mutations n'auront aucune conséquence visible. Mais lorsque l'une d'entre elles est localisée dans la séquence d'un gène, elle peut entraîner une modification de la protéine synthétisée par ce gène, perturbant ainsi l'expression ou même la fonction de cette protéine.

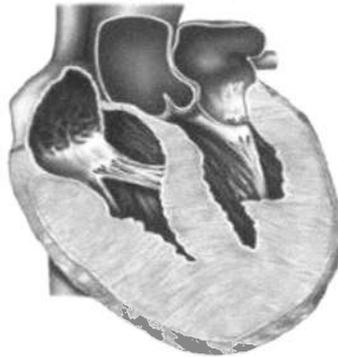
Certaines de ces mutations peuvent être avantageuses et tendent alors à être conservées par le biais de la sélection naturelle : c'est le cas par exemple d'une mutation ponctuelle qui améliore la résistance au paludisme, et qui est très répandue en Asie du sud-est, une région gravement touchée par cette maladie. Mais d'autres mutations, au contraire, peuvent avoir des conséquences particulièrement néfastes : elles sont à l'origine des maladies génétiques et des cancers.

La connaissance des facteurs génétiques impliqués dans les maladies cardiovasculaires ainsi que dans la plupart des facteurs de risques liés aux maladies coronariennes (tels que le diabète, l'hypertension, le cholestérol...) s'est largement développée ces derniers temps, permettant d'optimiser la prise en charge médicale des patients. Le séquençage du génome humain a ainsi permis de connaître les gènes impliqués dans le système cardiovasculaire, et différentes études ont montré que certaines maladies cardiaques sont dues à la mutation d'un seul gène (maladies monogéniques), alors que d'autres, au contraire, sont multifactorielles, c'est-à-dire dues à l'interaction de facteurs génétiques pouvant être multiples et de facteurs environnementaux (tels que l'alimentation ou le tabagisme).

Plusieurs cardiomyopathies d'origine génétiques ont récemment été identifiées. Ainsi, les cardiomyopathies hypertrophiques sont des maladies monogéniques, qui peuvent donc être transmises à la descendance, et qui se caractérisent par une hypertrophie du ventricule gauche.



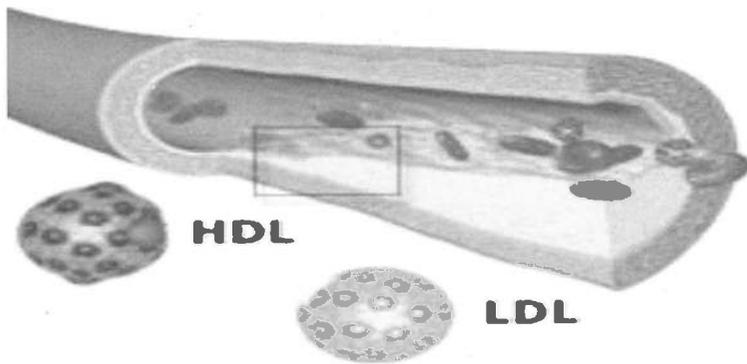
Cœur sain



Cardiomyopathie hypertrophique

Des études génétiques réalisées sur des patients atteints ont permis de découvrir des mutations dans des gènes codant pour des protéines musculaires. Ces mutations provoquent une hypertrophie des cellules musculaires et une désorganisation des fibres musculaires, qui mènent à une rigidité progressive du muscle cardiaque et à des troubles du rythme pouvant être mortels.

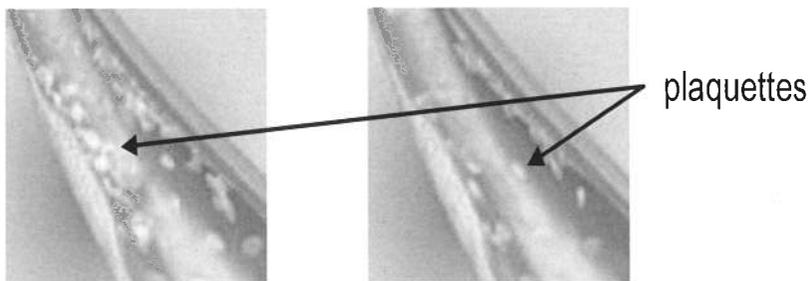
Les facteurs de risques cardiovasculaires, tels que l'hypertension, l'obésité, le diabète ou l'hypercholestérolémie, sont quant à eux pour la plupart des maladies multifactorielles. L'hypercholestérolémie, par exemple, qui est une surcharge de la quantité de graisses circulant dans le sang, a souvent une origine multigénétique. En effet, de nombreux patients ont des mutations dans différents gènes codant pour des protéines servant à capter le mauvais cholestérol (LDL) dans le sang et à le dégrader. Le LDL s'accumule alors dans le sang et se dépose dans les artères, qu'il finit par obstruer.



De plus, les facteurs environnementaux comme le régime alimentaire, la sédentarité et le tabagisme élèvent bien sûr le taux de cholestérol.

Les mutations décrites ci-dessus ont une influence négative sur le risque d'infarctus. Toutefois, comme expliqué précédemment, certaines peuvent être bénéfiques, d'autres encore peuvent avoir des effets variables. C'est le cas par exemple d'une mutation affectant une enzyme qui joue un rôle déterminant dans le remodelage ventriculaire après infarctus, et qui semble bénéfique au début du remodelage mais délétère à long terme, les patients ayant un taux de mortalité supérieur à la moyenne deux ans après infarctus.

Mais la génétique n'influence pas seulement le risque de développer une maladie, elle peut également modifier la façon dont le corps réagit à la prise de médicaments. En effet, une mutation affectant le gène codant pour une enzyme chargée de transformer un médicament peut modifier l'activité de l'enzyme, et le médicament sera alors inefficace voire même dangereux pour l'organisme. C'est le cas par exemple de certains patients qu'une mutation rend résistants au Plavix®. Ce médicament est un antiagrégant plaquettaire prescrit aux patients ayant subi une dilatation des artères coronaires ou suite à un infarctus du myocarde, afin d'éviter la formation de caillots sanguins qui pourraient provoquer une thrombose et un infarctus.



**Les plaquettes
s'agrègent et
forment un
caillot**

**L'agrégation
plaquettaire
est diminuée par le
médicament**

Les maladies coronariennes, tout comme la plupart des facteurs de risque cardiovasculaires et notre faculté à répondre aux traitements médicamenteux dépendent donc en grande partie de notre capital génétique. C'est pourquoi la caractérisation d'une mutation chez un patient permet de poser un diagnostic prédictif et d'adapter la prise en charge médicale : des contrôles cardiaques spécifiques et réguliers ainsi qu'une thérapie adaptée pourront aussitôt être mis en place afin d'améliorer le confort de vie du patient. De plus, les maladies génétiques pouvant la plupart du temps être transmises à la descendance, la découverte d'une mutation chez un patient permet d'offrir aux autres membres de la famille un test prédictif, qui permettra de soulager une personne à risque en cas de résultat négatif, et de lui épargner la lourdeur d'un suivi cardiaque particulier, ou de proposer une surveillance régulière à une personne porteuse de la mutation.

Enfin, la mise en place de tels tests génétiques est bien entendu réalisée suivant le souhait du patient, en pesant à la fois les enjeux médicaux et psychologiques qui en découlent.