



N°.....

Année : 2017 – 2018

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

KOUAKOU Fabienne Armande

***DETERMINATION DES MUTATIONS DU GENE TNNT2 CHEZ DES
SUJETS ATTEINTS DE CARDIOMYOPATHIES DILATEES :
AU SUJET DE 190 CAS SUIVIS
A L'INSTITUT DE CARDIOLOGIE D'ABIDJAN (ICA)***

Soutenue publiquement le

Composition du jury

PRESIDENT	: Madame AKE MICHELE, Professeur Titulaire
DIRECTEUR	: Madame ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L., Professeur Titulaire
ASSESSEURS	: Monsieur N'GUETTA AKA Roland, Professeur Titulaire Monsieur YAYO SAGOU ERIC, Maître-Assistant

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :

Professeur RAMBAUD André
Professeur FOURASTE Isabelle
Professeur BAMBA Moriféré
Professeur YAPO Abbé †
Professeur MALAN Kla Anglade
Professeur KONE Moussa †
Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie
Sous-Directeur Chargé de la Recherche
Secrétaire Principal
Documentaliste
Intendant
Responsable de la Scolarité

Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Professeur IRIE-N'GUESSAN Amenan
Professeur Ag DEMBELE Bamory
Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Monsieur GAHE Alphonse
Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

M.	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mmes	AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M.	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
M.	MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie - Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique

	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie - Mycologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
Mme	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M.	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
M.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie - Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie - Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie organique, Chimie thérapeutique
Mmes	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Mathématiques - Statistiques
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
M.	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie - Virologie

3. MAITRES ASSISTANTS

M.	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M.	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie - Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mmes	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie - Mycologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mmes	KONATE Abibatou	Parasitologie - Mycologie
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M.	MANDA Pierre	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA ABO Henriette	Parasitologie - Mycologie
M.	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

4. ASSISTANTS

M.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie - Virologie

	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé publique
	BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
M.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, chimie thérapeutique
M.	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie - Virologie
Mmes	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie - Virologie
M.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M.	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KOUAME Jérôme	Santé publique
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie - Virologie
M.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie - Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie - Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie organique, chimie thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie organique, chimie thérapeutique
	TANOH-BEDIA Valérie	Parasitologie - Mycologie
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme	TUO Awa	Pharmacie Galénique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme	YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

5. CHARGEES DE RECHERCHE

Mme	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé publique

6. ATTACHE DE RECHERCHE

M.	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----	-------------------------	---------------------

7. IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire

Feu COMOË Léopold
Feu GUEU Kaman
Feu ALLADOUM Nambelbaye
Feu COULIBALY Sabali
Feu TRAORE Moussa
Feu YAPO Achou Pascal

Maître de Conférences Agrégé
Maître Assistant
Assistant
Assistant
Assistant
Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

M.	DIAINE Charles OYETOLA Samuel	Biophysique Chimie Minérale
----	----------------------------------	--------------------------------

2. MAITRES DE CONFERENCES

M.	KOUAKOU Tanoh Hilaire YAO N'Dri Athanase	Botanique et Cryptogamie Pathologie Médicale
----	---	---

3. MAITRE-ASSISTANT

M.	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
----	---------------------	------------------------

4. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand COULIBALY Gon DEMPAH Anoh Joseph GOUEPO Evariste	Secourisme Activité sportive Zoologie Techniques officinales
Mme MM	KEI-BOGUINARD Isabelle KOFFI ALEXIS KOUA Amian KOUASSI Ambroise N'GOZAN Marc KONAN Kouacou	Gestion Anglais Hygiène Management Secourisme Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeurs	OUASSA Timothée ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédey Asher KOUASSI AGBESSI Thérèse APETE Sandrine DJATCHI Richmond Anderson DOTIA Tiepordan Agathe KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde LATHRO Joseph Serge	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Assistant Assistante Assistante Assistant

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L. AHIBOH Hugues AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis YAYO Sagou Eric KONE Fatoumata SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle YAPO-YAO Carine Mireille	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Assistante Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André DEMBELE Bamory KOUASSI Dinard	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline ADJAMBRI Adia Eusebé AYE-YAYO Mireille BAMBA-SANGARE Mahawa ADIKO Aimé Cézaire DONOU-N'DRAMAN Aha Emma KABLAN-KASSI Hermance KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. YAPO Assi Vincent De Paul	Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Assistant Assistante Assistante Assistant Assistant Assistante Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle AMIN N'Cho Christophe BONY Nicaise François GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BROU Amani Germain KPAIBE Sawa Andre Philippe TRE Eric Serge	Assistant Assistant Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	COULIBALY Songuigama KACOU Alain KOUAHO Avi Kadio Tanguy N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul SICA-DIAKITE Amelanh	Assistant Assistant Assistant Assistant Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	YAVO William DJOHAN Vincent	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne BARRO KIKI Pulchérie KASSI Kondo Fulgence KONATE Abibatou VANGA ABO Henriette MIEZAN Jean Sébastien TANOI-BEDIA Valérie	Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Assistant Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G. DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S. N'GUESSAN Alain ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille LIA Gnahoré José Arthur NGUESSAN Kakwokpo Clémence N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia TUO Awa	Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Attaché de recherche Assistante Assistante Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTO GAMIE,

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold FOFIE N'Guessan Bra Yvette ADIKO N'dri Marcelline AKOUBET-OUAYOGODE Aminata ODOH Alida Edwige	Maître-Assistant Maître-Assistant Chargée de recherche Assistante Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	KOUAKOU SIRANSY N'doua G. IRIE N'GUESSAN Amenan G. AMICHIA Attoumou M BROU N'Guessan Aimé DJADJI Ayoman Thierry Lenoir EFFO Kouakou Etienne KAMENAN Boua Alexis KOUAKOU Sylvain Landry	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
Docteurs	DANO Djédjé Sébastien OGA Agbaya Stéphane KOUAKOU-SACKOU J. SANGARE-TIGORI B. CLAON Jean Stéphane MANDA Pierre DIAKITE Aissata HOUNSA-ALLA Annita Emeline KONAN-ATTIA Akissi Régine OUATTARA N'gnôh Djénéba BEDIAKON-GOKPEYA Mariette KOFFI Kouamé NGBE Jean Verdier	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistante Chargée de Recherche Assistante Assistant Assistant



DEDICACES

A DIEU TOUT PUISSANT

*BENI SOIT L'ETERNEL POUR SA GRACE QUI M'A
ACCOMPAGNE PENDANT CES LONGUES ANNEES D'ETUDES
ET DANS MA VIE DE TOUS LES JOURS. JE T'AIME SEIGNEUR.*

A notre Mère du ciel, la bienheureuse Vierge Marie

*Toi qui prie pour nous dans le secret, toi qui présente
nos prières au Christ, merci pour ton intercession pour
moi.*

A moi-même, FABIENNE ARMANDE KOUAKOU

La vie n'a pas toujours été

*très grande patience ont été mis à rude épreuve et tu sais mieux facile
surtout ces dernières années. Mais je suis fière de toi et du chemin
parcours jusqu'à ce jour.*

*N'abandonne jamais tes rêves quelles que soit les circonstances et
mets ta foi en Dieu. Avec lui tout est possible...*

***A mon binôme de thèse, amie et sœur l'interne des
hôpitaux de Cote d'Ivoire, KOUDOU Carole***

*La vie a voulu que nous soyons réunis pour travailler ensemble sur ce
thème. Ce fut une très belle expérience empreinte bien sûr de
difficultés, mais aussi et surtout de découvertes, de belles rencontres
et de joie partagée. Notre persévérance, notre courage et notre très
que personne de quoi je parle .Ce fut dur mais nous avons tenu le
pari.*

A mon cher et tendre père Mr Kouacou koffi Raoul

Ton sens du courage, du devoir, de la grandeur et de l'honneur est resté pour moi le meilleur des exemples ; c'est cela qui a toujours guidé mes pas.

C'est grâce à toi que j'ai pu mener à terme mes études de pharmacie. Je te dois tant ! Crois en ma reconnaissance respectueuse et dévouée.

J'aimerais ne jamais avoir à te décevoir.

A ma chère et tendre mère Mme Kouacou Dénise

Tu as attendu avec patience les fruits de ta bonne éducation. Merci chaleureux pour toute l'attention et l'affection que tu m'as porté. Grand merci pour tes prières ma maman chérie.

A mes frères et sœurs

William, Ange-Lucas, Désirée- Emmanuela

Le Seigneur m'a certainement voulu seule parmi vous, pour consolider et maintenir la cohésion de la fratrie.

Puisse DIEU nous permettre de rester soudés.

En témoignage de mon profond attachement

A mon Cher Ami, Conseiller et Confident TELLY KARIMOU

Merci pour tes conseils et tes fervents encouragements. DIEU te bénisse.

A Mr ABOUH KARIMOU

*Merci pour toute l'affection et le soutien que vous me démontrez depuis que
j'ai fait votre connaissance. DIEU vous bénisse*

A mon patron

Dr IBRAHIME KONE

*DOCTEUR merci pour votre confiance sans failles et votre considération pour
ma modeste personne. DIEU vous garde.*

A MES AMIS DE L'UFR DES SCIENCES PHARMCEUTIQUES

*Plus précisément A mes amis de la 32^{ème} promotion de pharmacie
FATTO Nasselin, M'BRA Vincent de Paul, BROU Dorgelès, ATTE max,
N'CHO Stéphane, KOUASSI Franck Arthur, AKA Maryse, KOUANHON
Audrey, BLIME Sonia, BEDI Germaine, KONE Rachel, TAPE Pacôme,
TRAORE Abdoul, KONAN Jean- Benor, GBETE Yolou Aubin,
OBBIN Laurianne....*

*La FAC, nous a réunis, que cette amitié pure et désintéressée demeure à
jamais.*

Que la grâce de l'ETERNEL nous accompagne toujours.

A TOUS CEUX QUE J'AI OMIS DE CITER

Ne pensez pas que ce soit un manque de considération

Veuillez m'excuser.



REMERCIEMENTS

***A tous nos maitres de l'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES d'Abidjan***

*Cet ouvrage est l'aboutissement de l'enseignement que nous avons reçu de
vous.*

Nous vous adressons nos plus vifs remerciements.

A notre encadreuse, le Dr KONE Fatoumata

*Grand merci à vous Cher Maitre pour votre précieux temps que vous n'avez pas
ménagé pour la réalisation des travaux de cette thèse. DIEU vous bénisse.*

A tout le personnel de l'ICA

*Merci pour le soutien, le temps et l'encadrement que vous nous avez consacré
pour la réalisation de ce travail.*

*Mes salutations spéciales vont à l'endroit de Pr Iklo Coulibaly, Dr Don, Dr
Konan Jean-Louis, Dr Koné-Dacoury Bénédicte, Dr kouamé Chantal,*

Dr N'Cho Motto, Dr Koffi Florent, Dr Kouakou Kouamé Hermann,

Dr Yao Hermann, Dr Brou-Yapo, Dr Ahoua Anne, Dr Angoran Inés,

Major Kouakou, Major BLA, Major Samandé Mariam, Major Koubé, Mme Ziza.

Au personnel du CeDReS

*Merci pour le soutien, le temps et l'encadrement que vous nous avez consacré
pour la réalisation de ce travail.*

Au personnel de l'unité de biologie moléculaire du CIRBA

*Dr Toni, Mr DECHI, Mr Jean- Louis .merci infiniment pour toutes heures de
travail .DIEU vous bénisse.*

A NOS MAÎTRES ET JUGES

A notre maître et président de jury

Madame le Professeur titulaire AKE MICHELE

- *Docteur en pharmacie ;*
- *DESS en Nutrition, Diététique et Contrôle des Aliments Université Paris XI ;*
- *DEA option Sciences des aliments de l'université de Montpellier I, option sciences des aliments ;*
- *Doctorat de l'Université de Montpellier I, option Sciences des Aliments ;*
- *Professeur Titulaire en chimie analytique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;*
- *Pharmacien chef de la pharmacie et du laboratoire de nutrition de l'INSP d'Abidjan ;*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie ;*
- *Membre de l'Association of Official Analytical Chemists (AOAC) ;*
- *Membre de la Société des Experts Chimistes de France.*

Cher Maître,

Malgré vos charges, vous avez accepté spontanément de présider notre jury de thèse

Vous êtes d'une simplicité et d'une humilité qui étonnent mais qu'on ne peut qu'admirer.

J'ai eu la chance, l'honneur et le plaisir de profiter de vos précieux enseignements. je vous en suis très reconnaissante.

Qu'il me soit permis de vous exprimer ici ma grande gratitude et mon profond respect.

A notre maître et directeur de thèse

Madame le Professeur titulaire HAUHOUOT ATTOUNGBRE MARIE LAURE

- *Professeur Titulaire de biochimie, biologie moléculaire et biologie de la reproduction à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan,*
- *Pharmacienne biologiste des hôpitaux,*
- *Titulaire d'une thèse d'université à L'université Claude Brenard, Lyon I*
- *Chef du laboratoire de biologie de l'Institut de cardiologie d'Abidjan,*
- *Membre de la société française de biologie clinique (SFBC)*
- *Membre de la société ivoirienne de parasitologie et de mycologie (SIPAM)*
- *Membre de la société pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*
- *Membre de la société de la pharmacie de la méditerranée latine (SPML)*
- *Membre fondateur du groupe de travail sur la fertilité en Côte d'Ivoire (GEFCI)*
- *Membre de la société française d'endocrinologie*

A Mon Cher maître, Le Professeur HAUHOUOT-ATTOUNGBRE Marie-Laure

Mon admiration pour vous est d'autant plus grande que vous savez associer vos responsabilités administratives et celles d'enseignante.

Vous avez initié ce travail pour lequel vous n'avez ménagé ni vos efforts, ni votre temps, ni votre argent.

Auprès de vous, j'ai toujours trouvé réconfort moral, et les conseils pour supporter l'ardeur du travail que vous m'avez confié et au sortir de cela je me sens armée pour affronter les difficultés de la vie sous tous ses aspects.

Ce travail est aussi le fruit de vos efforts. Trouvez ici l'expression de mes vifs remerciements et mon profond respect, grâce à vous je suis une personne accomplie.

QUE DIEU VOUS LE RENDE AU CENTUPLE.

A notre maître et juge

Monsieur le professeur titulaire N'GUETTA AKA ROLAND

- *Professeur Titulaire de Cardiologie*
- *Membre de la Société Ivoirienne de Cardiologie*
- *Membre de l'American Heart Association*
- *Membre associé de la Société Française de Cardiologie*
- *Membre titulaire de la Société Française d'Hypertension artérielle*
- *Membre de la Société Panafricaine de Cardiologie*
- *Membre de la Société Européenne de Cardiologie*
- *Membre de la Société de Pathologie Exotique*
- *Membre Titulaire de la Société Française de pathologie exotique Membre du groupe Athérome et Cardiologie interventionnelle de la Société Française de Cardiologie*

Cher maître,

J'ai été particulièrement touchée par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans le jury de cette thèse.

Je suis reconnaissante pour les conseils que vous m'avez prodigué.

Permettez-moi de vous remercier et de vous exprimer ma profonde gratitude.

A notre maître et juge

Monsieur le DOCTEUR, YAYO Sagou Eric

- *Pharmacien biologiste*
- *Ancien interne des hôpitaux de Cote d'Ivoire*
- *Maitre-assistant de biochimie, biologie moléculaire, et de biologie de la reproduction à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Chef du laboratoire de biologie du SAMU Abidjan*
- *Membre de la société pharmaceutique de Côte d'Ivoire*

Chère maître,

Merci pour le calme et l'enthousiasme avec lesquels vous nous avez toujours reçu et conseillé.

Qu'il me soit permis de vous exprimer ma profonde reconnaissance pour le grand honneur que vous nous faites de siéger dans mon jury de thèse. Merci Docteur.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	xxv
LISTE DES FIGURES	xxvii
LISTE DES TABLEAUX	xxviii
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	5
I- RAPPELS SUR LA STRUCTURE ET L'ANATOMIE DU CŒUR	6
II- LA CARDIOMYOPATHIE DILATEE.....	11
DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE.....	30
CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES	31
I-CADRE ET TYPE DE L'ÉTUDE.....	31
II- POPULATION D'ETUDE.....	31
III-MATÉRIEL ET RÉACTIFS.....	32
IV-METHODES.....	34
RESULTATS	45
DISCUSSION	69
CONCLUSION ET PERPECTIVES	79
RECOMMANDATIONS	81
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	84
ANNEXES	94

LISTE DES ABREVIATIONS

AA :	Acide aminé
ADN :	Acide désocytiribonucléique
ATP :	Adénosine triphosphate
BET :	Bromure d'éthidium
CeDRes :	Centre de diagnostic et de recherche sur le sida et les autres maladies infectieuses
CoA :	Co-enzyme a
CTP :	cytosine triphosphate
GTP :	Guanosine triphosphate
CHU :	Centre hospitalier et universitaire
CIRBA :	Centre intégré de recherches biocliniques d'Abidjan
CMD :	Cardiomyopathie dilatée
CMDF :	Cardiomyopathie dilatée familiale
CMDP :	Cardiomyopathie du péri-partum
CMH :	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMH :	Cardiomyopathie hypertrophique
DAI :	Défibrillateur automatique implantable
dNTP :	Désoxyribonucléosides triphosphate
ECG :	Electrocardiogramme
EDTA :	Ethylène diamine tétracétate
FE :	Fraction d'éjection
FR :	Fraction de raccourcissement
HTA :	Hypertension artérielle
IC :	Insuffisance cardiaque
ICA :	Institut de cardiologie d'Abidjan

ICT : indice cardiothoracique
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
PCR : Polymerase chaîne reaction
SNPs: single- nucleotide polymorphism
SPSS: Statistical Package for Social Science
VG : Ventricule gauche

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Vue interne du cœur [16].....	6
Figure 2 : Vue antérieure du cœur montrant la vascularisation du cœur [16].....	9
Figure 3 : coupe transversale du cœur montrant la taille des cavités dans un cœur sain (image A) comparativement à celle d'un cœur dilaté (image B) [55].....	11
Figure 4 : image montrant la localisation cellulaire des protéines dans le cardiomyocyte impliquées dans le développement de la CMD [69].	16
Figure 5 : image montrant la troponine T dans son complexe de régulation [69].	17
Figure 6 : Proposition de mécanismes soutendant la Cardiomyopathie dilatée (CMD) [47] .	19
Figure 7 : Migration électrophorétique des amplicons d'ADN.....	41
Figure 8 : Révélation des amplicons par le BET sous lumière à UV	42
Figure 9: Répartition des patients en fonction des tranches d'âges	46
Figure 10: Répartition des patients en fonction du sexe	47
Figure 11 : répartition des patients en fonction de la réalisation du élécoeur	51
Figure 12 : répartition des patients en fonction de l'utilisation de médicament traditionnel...	55
Figure 13 : Répartition des patients selon la présence de mutation au niveau de la séquence de l'exon 9	57
Figure 14 : Répartition des patients selon le nombre de mutations retrouvées par patient.....	59
Figure 15 : Répartition des patients selon le type de mutations retrouvées par patient	60
Figure 16: Répartition des patients selon la présence de mutation au niveau de la séquence de l'exon 11.....	60
Figure 17: Répartition des patients selon le nombre de mutations retrouvées par patient.....	62
Figure 18 : Répartition des patients selon le type de mutation retrouvée	62
Figure 19 : Répartition des patients selon la présence de mutation au niveau de la séquence de l'exon 12.....	63
Figure 20 : Répartition des patients selon le nombre de mutations retrouvées par patient.....	65
Figure 21: Répartition des patients selon le type de mutation retrouvée	65
Figure 22: Répartition des patients selon la présence de mutation au niveau de la séquence de l'exon 13.....	66
Figure 23: Répartition des patients selon le nombre de mutations retrouvées par patient.....	68
Figure 24 : Répartition des patients selon le type de mutation retrouvé	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Amorces utilisées et taille des fragments d'ADN amplifiés	33
Tableau II : Composition du mix réactionnel.....	38
Tableau III : cycle de temps et de température de la PCR	39
Tableau IV: Distribution des spécimens pour la migration électrophorétique.....	41
Tableau V : Répartition des patients en fonction antécédents personnels	47
Tableau VI : Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux de cardiopathies.....	48
Tableau VII : Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux de CMD.	48
Tableau VIII : Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux de mort subite	49
Tableau IX : Répartition des patients en fonction du motif de consultation.....	49
Tableau X : Répartition des patients en fonction du traitement médicamenteux.....	50
Tableau XIII : Répartition des patients en fonction de la réalisation et du de la coronarographie.....	52
Tableau XIV: Répartition des patients en fonction du résultat de la coronarographie.	52
Tableau XV : récapitulatif du bilan biologique de base et sens de variations	53
Tableau XVI : Répartition des patients en fonction de la consommation antérieure d'alcool. 54	
Tableau XVII: Répartition des patients selon la présence de mutation au niveau du gène TNNT2.	56
Tableau XVIII : Fréquences d'apparition des mutations sur la séquence de l'exon 9.....	58
Tableau XIX: Fréquences d'apparition des mutations sur la séquence de l'exon 11	61
Tableau XX : Fréquences d'apparition des mutations sur la séquence de l'exon 12.....	64
Tableau XXI : Fréquences d'apparition des mutations sur la séquence de l'exon 13	67

INTRODUCTION

Les cardiomyopathies ou myocardiopathies correspondent à un groupe hétérogène de maladies touchant le myocarde et responsables d'un dysfonctionnement de ce muscle [72]. Elles représentent l'une des causes principales d'insuffisance cardiaque (IC), qui demeure un problème de santé publique majeur dans le monde. On distingue quatre groupes de cardiomyopathies dont la plus courante est la cardiomyopathie dilatée (CMD) [49, 72].

Aux Etats-Unis l'incidence et la prévalence de cette pathologie sont estimées à 4-8 pour 100000 personnes et 36 pour 100000 personnes respectivement tandis qu'en occident la prévalence est de 1-1,5%. Des données récentes suggèrent une prévalence plus élevée car de nombreux patients restent asymptomatiques. En Afrique la prévalence dans la population générale est mal connue mais la CMD représente 5-20% des affections cardio-vasculaires en zone tropicale [58, 75, 79].

Le taux de mortalité et de morbidité reste élevé. En effet la CMD est responsable de complications thromboemboliques et de troubles du rythme cardiaque associés à un risque de mort subite non négligeable pouvant survenir à tout âge [6]. Dans les pays développés elle constitue une cause majeure de transplantation cardiaque ; en Afrique elle est responsable d'hospitalisations fréquentes avec 17 à 48% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque [58,79]. En outre, il s'agit de sujets dans la fleur de l'âge (âge moyen 52 ans) avec des causes majeures de mortalité représentées par l'hypertension artérielle (65%). Cet état de fait met ainsi à mal l'évolution socio-économique du continent car cette frange de la population est la plus active économiquement [47].

La CMD est la forme terminale de myocardiopathies d'origine diverses. Il existe des formes dites primitives (d'étiologie inconnue) et des formes secondaire dues soit à une atteinte cardiaque préexistante (CMD hypertensive, CMD ischémique), soit à l'administration de substances cardiotoxiques (alcool

médicaments cardiotoxiques), soit à une carence nutritionnelle (déficit en thiamine), soit à des dysfonctions endocriniennes (toxicothyrose) ou à des infections (viroses) [18, 36, 75, 79].

Des facteurs génétiques ont également été identifiés et sont à l'origine de CMD familiales (ou héréditaires) qui constituent 20 à 35% des cas de CMD. Ces CMD familiales sont génétiquement hétérogènes et la forme prédominante est l'hérédité autosomale dominante [45, 55, 70]. Ces formes autosomiques dominantes sont dues à des mutations des gènes qui codent pour des protéines du cytosquelette, des protéines du sarcomère, de la membrane nucléaire, ou de gènes codant pour des protéines du disque intercalaire [79]. Ainsi, une trentaine de gènes ont été identifiés et les mutations les plus fréquentes touchent :

- le gène LMNA codant pour la lamine A/C
- le gène MYH7 codant pour la chaîne lourde de la myosine
- le gène TNNT2 codant pour la troponine T.

La lamine, la beta myosine, la troponine sont des protéines du cardiomyocyte qui est l'unité structurale de la fibre cardiaque ; ainsi des modifications au niveau de la synthèse de ces protéines peuvent être à la base d'une défaillance au niveau de la fonction du myocarde contribuant ainsi à la pathogenèse de la CMD [41,45].

En Côte d'Ivoire certains travaux ont porté sur l'épidémiologie et certains aspects étiologiques des CMD en milieu hospitalier, mais aucune étude sur les étiologies génétiques n'a été retrouvée, d'où l'objectif général de notre étude est de **déterminer les aspects étiologiques des Cardiomyopathies dilatées en Côte d'Ivoire.**

Il s'agira de façon spécifique de :

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques de la population d'étude.
- Rechercher la présence des facteurs étiologiques non génétiques dans les CMD.

- Rechercher des mutations du gène TNNT2.

Notre travail s'articulera autour de trois parties :

-Dans une première partie, nous présenterons les généralités sur la cardiomyopathie dilatée.

-La seconde partie expérimentale, nous présenterons le matériel et les méthodes utilisés.

-Une troisième partie dans laquelle nous exposerons nos résultats et les commentaires qu'ils ont suscité.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

I- RAPPELS SUR LA STRUCTURE ET L'ANATOMIE DU CŒUR

1-Structure et anatomie du cœur

Le cœur est constitué d'un tissu musculaire spécial appelé le myocarde (muscle qui se contracte). Il comprend quatre cavités disposées de manière à constituer deux « cœurs » (droit et gauche) : oreillettes et ventricules, celles-ci étant séparés par les valvules auriculo-ventriculaires. Il n'existe normalement pas de communication entre les deux oreillettes et entre les deux ventricules [1].

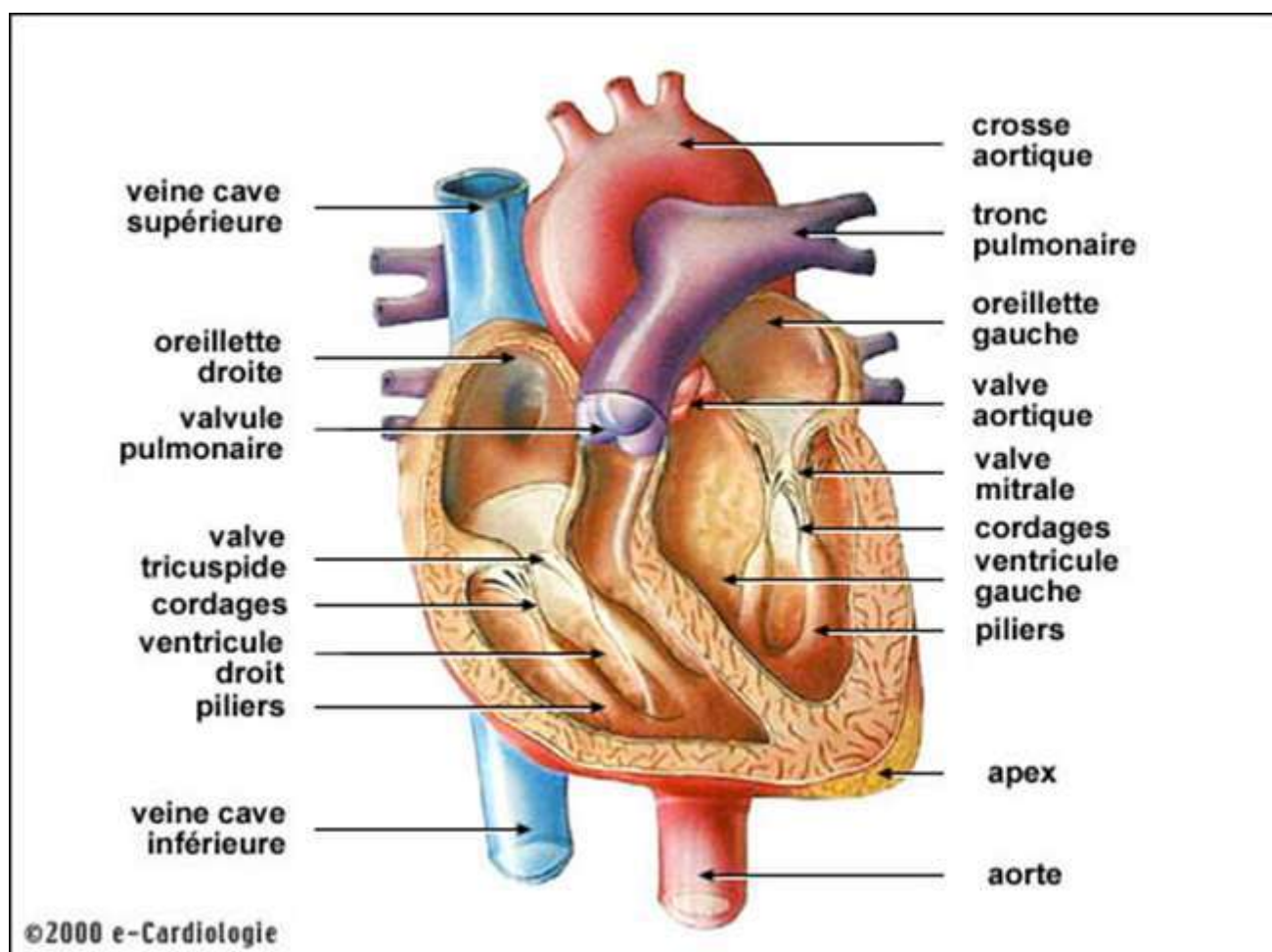


Figure 1 : Vue interne du cœur [16]

1-1 Les cavités cardiaques (figure 1) [1,8].

Le cœur a quatre cavités : deux cavités gauches et deux cavités droites.

✓ Les cavités droites

- L'oreillette droite : à ce niveau arrivent les veines caves (inférieure et supérieure) qui drainent le sang chargé de dioxyde de carbone (CO₂).

L'oreillette droite communique avec le ventricule droit par la valvule tricuspide.

- Le ventricule droit : à ce niveau part l'artère pulmonaire qui arrive jusqu'au système pulmonaire où se feront les échanges gazeux. Au départ de cette artère pulmonaire se situe la valve sigmoïde pulmonaire qui empêche le reflux du sang vers le ventricule droit

✓ Les cavités gauches

- L'oreillette gauche : à ce niveau arrivent les veines pulmonaires qui ramènent du sang oxygéné.

L'oreillette gauche communique avec le ventricule gauche par la valve mitrale.

- Le ventricule gauche : à ce niveau se situe le point de départ de l'artère aorte dont sont issues toutes les autres artères.

Au départ de l'artère aorte il existe également la valve sigmoïde aortique qui empêche le reflux du sang dans le ventricule gauche.

Près de l'orifice de l'aorte il y'a le point de départ des artères coronaires qui irriguent le myocarde. Celles-ci peuvent présenter des pathologies athéromateuses dues à la présence de plaques d'athérome qui représente un obstacle plus ou moins important au passage du sang oxygéné.

1-2 Le myocarde [8].

Le myocarde est un muscle strié ayant une structure particulière disposée en faisceaux de fibres entrelacées. Il a la propriété de se contracter de façon autonome et régulière (inotropisme cardiaque) et peut être le siège de diverses pathologies dont la plus connue est l'infarctus du myocarde.

Il comprend deux tuniques :

- Une tunique interne ou *endocarde* qui tapisse l'intérieur de toutes les cavités et se prolonge également sur les valves, les piliers et les cordages. Il peut être le siège de pathologies infectieuses : les endocardites
- Une tunique externe ou *péricarde*, extrêmement solide, et qui permet de fixer le cœur dans sa position. Il est constitué de deux feuillets : le péricarde fibreux et le péricarde séreux

1-3 La vascularisation du cœur [5].

Elle est assurée par les artères coronaires qui naissent au niveau de l'artère aorte, tout près de la valve sigmoïde.

Les artères coronaires se ramifient à partir de deux grands troncs principaux dans tout le myocarde. Le sang veineux repart dans les veines coronaires appelées sinus coronaires qui aboutissent à l'oreillette droite. (Figure 2)

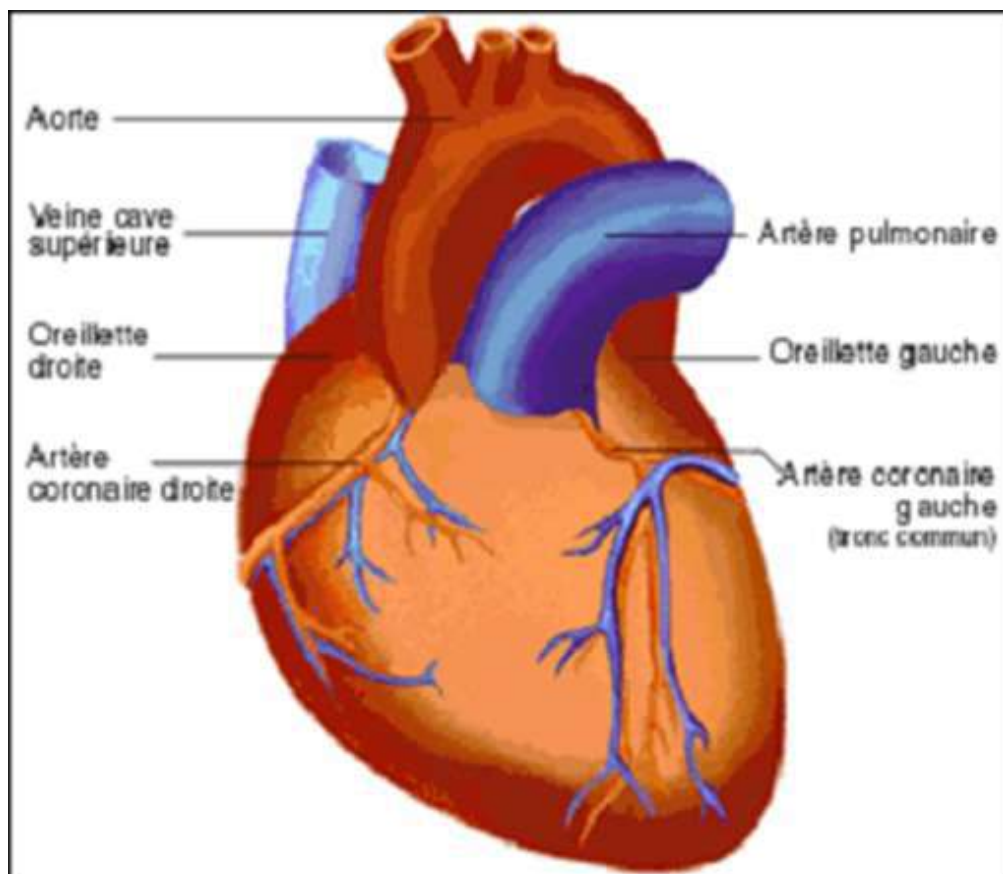


Figure 2 : Vue antérieure du cœur montrant la vascularisation du cœur [16]

2- Physiologie

2-1 La révolution cardiaque [7]

Le muscle cardiaque se contracte environ 70 à 80 fois par minutes.

La révolution cardiaque est la phase qui sépare une contraction de la suivante.

Elle comprend deux grandes phases :

- La systole qui est la phase de contraction et qui est destinée à chasser le sang vers l'aorte et l'artère pulmonaire par contraction des ventricules homologues
- La diastole ou phase de relâchement et de remplissage ventriculaires.

Pour que cette révolution cardiaque soit efficace, il faut que:

- Le myocarde ait une force d'éjection normale.
- Il n'y ait pas d'obstacle au passage du sang

2-2 Le système de conduction de l'influx nerveux électrique[7,8]

Ce système est responsable de la conduction de l'influx nerveux électrique qui permet la contraction myocardique selon un rythme régulier.

Il est composé d'un tissu musculaire spécialisé appelé tissu nodal ou pace-maker qui forme un réseau qui débute au niveau de l'oreillette droite.

L'influx nerveux part du nœud sinusal ou nœud de Keith et Flack ou entraîneur, qui détermine la vitesse de base de la fréquence cardiaque, et s'étend jusqu'au niveau d'un deuxième nœud appelé nœud auriculo-ventriculaire ou nœud septal. Il descend dans les deux branches du faisceau de His le long du septum inter ventriculaire et atteint le réseau de Purkinje.

Lorsque le cœur bat régulièrement il est dit en rythme sinusal.

2-3 La pathologie [8,12]

En pathologie, il est possible que :

- ✓ Les patients aient des problèmes au niveau de la conduction auriculo-ventriculaire. Chez les personnes âgées, il s'agit souvent de dégénérescence des faisceaux ; ces troubles de la conduction auriculo-ventriculaire vont se traduire par une bradycardie.
- ✓ Les patients aient une dégénérescence au niveau des valves (mitrale, tricuspide) à l'origine de désordres hémodynamiques à l'intérieur des cavités cardiaques.
- ✓ Les patients aient une dilatation des cavités (surtout du ventricule gauche) associée à un défaut de contractilité du myocarde qui serait à l'origine de la genèse d'une myocardiopathie nommée cardiomyopathie dilatée (CMD).

II- LA CARDIOMYOPATHIE DILATEE

1- Définition [7]

La cardiomyopathie dilatée (CMD) est une forme de cardiomyopathie (littéralement : maladie du muscle cardiaque) dans laquelle les cavités cardiaques (principalement les ventricules) sont dilatées à différents degrés, diminuant de façon significative la capacité du muscle cardiaque à assurer sa fonction de "pompe", ce qui conduit à une insuffisance cardiaque couplée à un risque de mort subite quel que soit le stade de la maladie.

Elle est caractérisée par : [12]

- Une altération de la fonction systolique,
- Une dilatation du ventricule gauche ou des deux ventricules,
- Une augmentation de la masse myocardique

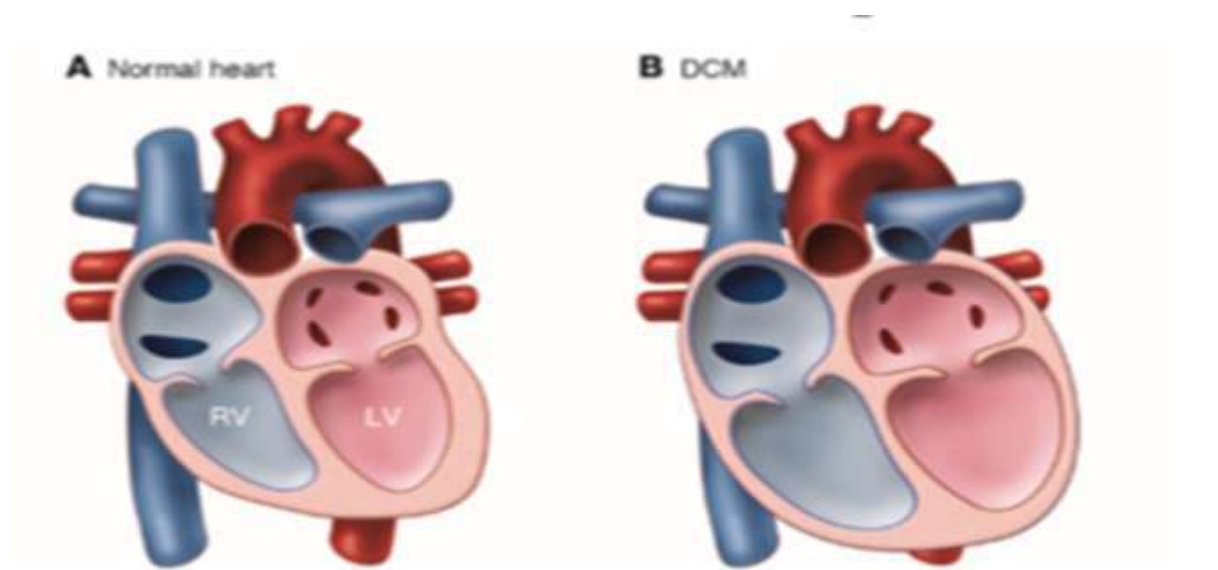


Figure 3 : coupe transversale du cœur montrant la taille des cavités dans un cœur sain (image A) comparativement à celle d'un cœur dilaté (image B) [55].

2- Epidémiologie

Les CMD constituent un réel problème de santé publique avec une fréquence et une gravité nécessitant de multiples hospitalisations et des traitements lourds [38]. On l'observe à tout âge, mais avec une prédilection entre 20 et 50 ans et trois fois plus souvent chez l'homme que chez la femme [2, 19, 25, 64].

L'incidence est de 5 à 8 pour 10000 par an et les données récentes montrent qu'il existe une augmentation de cette incidence. Le pronostic est sévère avec une mortalité équivalente à toute insuffisance cardiaque c'est à dire une mortalité supérieure à 50 % à 5 ans [49]. Elle est de plus en plus fréquente avec une approche diagnostique actuellement améliorée par l'échocardiogramme et constitue en Afrique un fléau cardiologique par sa morbidité et sa mortalité [25, 60, 74, 75].

Au Mali bien qu'il n'existe pas de statistiques nationales sur les CMD, divers échocardiogrammes réalisés ont montré qu'elles constituaient un problème de santé publique dans le pays ; en effet des études menées avaient montré que 26,3% des tableaux d'insuffisances cardiaques étaient représentés par les CMD au service de Cardiologie « B » de l'Hôpital National du Point G [31].

Elle est responsable d'insuffisance cardiaque (85%) et d'accidents thrombo-emboliques (30%). Elle est la cause la plus fréquente d'insuffisance cardiaque chez les jeunes adultes [59,75].

Une étude portant sur l'épidémiologie et les étiologies des insuffisances cardiaques à Lomé a montré que les CMD représentent 60% des diagnostics lésionnels d'insuffisances cardiaques avec une mortalité de 34% après l'apparition des symptômes [54].

En Côte d'Ivoire, une étude rétrospective portant sur les aspects épidémiologiques et évolutifs des cardiomyopathies dilatées à l'Institut de Cardiologie d'Abidjan a montré un taux de morbidité de 37,2% et un taux de mortalité de 52,3% [19].

3- Physiopathologie

Elle est dominée par la perte de la contractilité myocardique à l'origine des symptômes d'insuffisance cardiaque. [22,73]

Deux perturbations essentielles sont observées :

- L'atteinte de la fonction contractile ventriculaire : trouble fondamental caractérisé par une diminution des indices de contractilité.
- l'augmentation du volume télédiastolique ventriculaire compensatrice,
- la diminution de la contractilité myocardique permettant ainsi une conservation du débit cardiaque.

Ceci s'accompagne d'une modification de ses parois, habituellement un amincissement, d'une modification de la forme du ventricule qui devient plus sphérique et moins allongé. Ce processus aboutit à un déclin progressif de la fraction d'éjection (FE) [73].

4- Anatomo-pathologie

L'anomalie caractéristique est la dilatation des cavités cardiaques, surtout les cavités gauches quand bien que dans certains cas on peut retrouver une dilatation tétra- cavitaire.

Le poids du cœur est augmenté, témoignant d'une hypertrophie, mais l'épaisseur des parois est normale ou même diminuée tant la dilatation est prononcée. Il est très fréquent de trouver un thrombus à la pointe du ventricule gauche ou dans l'oreillette gauche. Les valves sont normales à l'exception d'une discrète fibrose du tissu valvulaire et d'une dilatation des anneaux mitral et tricuspide. Les artères coronaires sont indemnes de lésions athéroscléroses [8, 9, 16, 73].

En microscopie optique, on constate une dégénérescence des myocytes et une fibrose interstitielle de degré variable. S'il est fréquent d'observer des infiltrats inflammatoires, leur nombre reste modeste [21].

5- Etiologies d'une cardiomyopathie dilatée

L'étiologie des CMD est multiple et plusieurs mécanismes sont retenus pour en expliquer la genèse ; les facteurs étiologiques qui ont été examinés chez les africains comprennent l'HTA, les infections (virale) ; des mécanismes auto-immuns, une consommation excessive d'alcool, un déficit nutritionnel (thiamine), l'exposition à des toxiques ainsi que des causes métaboliques.

Il existe également une origine génétique ou alors il peut s'agir de CMD idiopathique. [19, 59, 74, 75]

5-1 Les facteurs génétiques

L'importance des facteurs génétiques dans cette maladie a longtemps été sous-estimée et est de connaissance récente [38].

Les formes familiales de la maladie représentent 20 à 30% des cas et la transmission est essentiellement autosomique dominante ce qui signifie que le gène anormal peut se transmettre à la descendance avec un risque de 50% pour chaque enfant, et un risque équivalent pour les garçons et les filles.

Mais des transmissions autosomiques récessives et liées au chromosome X, voire mitochondriales, existent également [42, 45].

Plus de trente gènes sont impliqués dans la survenue de la maladie et diverses anomalies ou mutations intéressants les protéines du cardiomyocyte ont été retrouvées [20, 26, 29, 30].

- Ces gènes peuvent être regroupés selon la fonction et/ou la localisation intracellulaire de la protéine concernée. Ainsi avons-nous Les gènes codants pour des protéines de l'enveloppe nucléaire : il s'agit

essentiellement du gène LMNA qui code pour les lamines de type A (lamine A/C) qui sont des filaments intermédiaires qui forment avec les lamines de types B la lamina nucléaire qui tapisse la face interne de la membrane nucléaire et participe à la stabilité nucléaire. Les mutations de ce gène sont responsables de 5-8% des cas de CMDF associée ou non à des troubles de la conduction.

- Les gènes codants pour les protéines du cytosquelette (dystrophine, sarcoglycans (α , β , γ et δ))
- Les gènes codants pour les protéines du sarcomère ; le sarcomère est l'unité de base de la contraction du muscle strié dont le muscle cardiaque. Il est composé de filament fins et épais ; les filaments épais sont composés en majorité de myosine et les filaments fins sont composés principalement d'actine cardiaque, d' α -tropomyosine et de troponines.

Les mutations au niveau de ces gènes ont été identifiées dans 25% des cas de CMD et 10% des cas de CMDF en particulier [65].

Les plus fréquemment cités sont les gènes: [79]

Le MYH7 codant pour la chaîne lourde bêta de la myosine, le LMNA codant pour la lamine A/C et TNNT2 codant pour la troponine T.

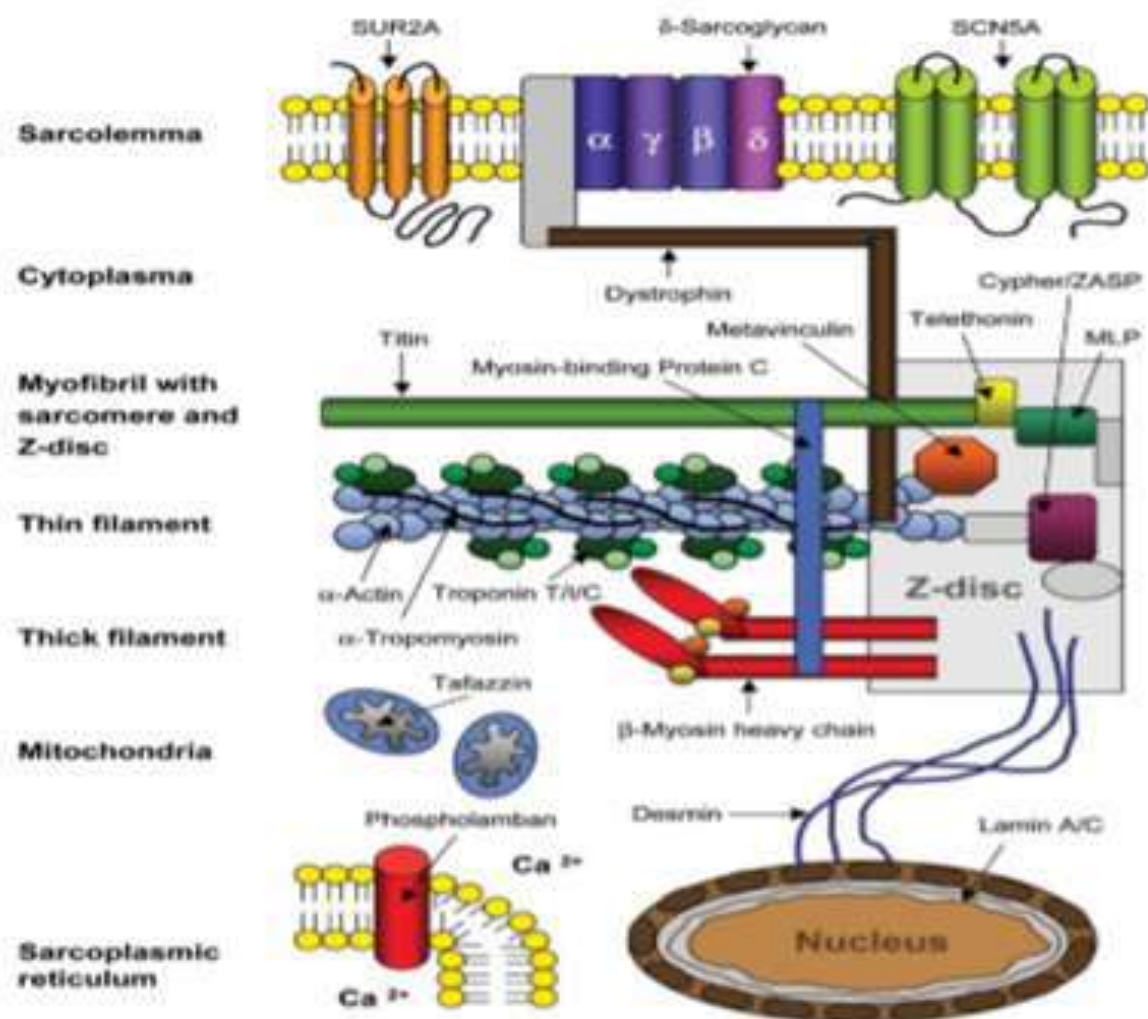


Figure 4 : image montrant la localisation cellulaire des protéines dans le cardiomyocyte impliquées dans le développement de la CMD [69].

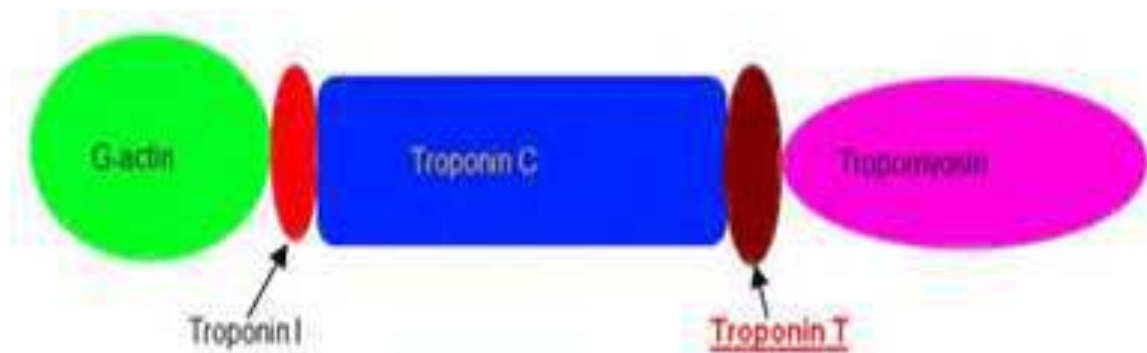


Figure 5 : image montrant la troponine T dans son complexe de régulation [69].

La découverte de ces anomalies a constitué une étape importante mais le mécanisme précis de la maladie est encore obscur et la compréhension de la maladie est très incomplète ; par conséquent les tests génétiques utilisés pour le diagnostic précoce de la CMD peuvent faciliter la mise en œuvre de mesures préventives par les patients et au sein de leurs familles [38, 41, 63].

De plus, la découverte de nouvelles mutations surtout celles reconnues putatives est cruciale pour la prise en charge clinique des patients et des familles à risque d'une forme de cardiomyopathie héréditaire car un diagnostic pré-symptomatique de même qu'une intervention thérapeutique précoce dans le but de prévenir les complications, de réduire la mortalité, la morbidité et améliorer le pronostic est possible [15, 28, 40, 41, 50, 59].

La majorité des études réalisées sur la génétique des cardiomyopathies dilatées idiopathiques et familiales date des quinze dernières années.

Les différentes investigations menées pour la découverte de nouvelles mutations impliquent la recherche de mutations non pathogènes ou pathogènes.

5-2 L'Alcool

Certaines études ont montré qu'une consommation d'alcool à long terme favorise des modifications cellulaires telles que :

- la perte de myocytes
- la dysfonction intracellulaire
- l'altération des protéines contractiles et l'hémostase du calcium.

Ainsi, les effets toxiques de l'alcoolisme sur le muscle cardiaque se feraient sentir après une longue période de consommation. On peut aussi indexer l'état de dénutrition (hypovitaminose B) induit par l'éthylisme chronique.

La consommation excessive d'alcool est l'une des causes les plus fréquentes d'hypertension réversible, représente environ un tiers de tous les cas de cardiomyopathie dilatée non ischémique, est une cause fréquente de fibrillation auriculaire [17, 37].

5-3 L'étiologie toxique

A part l'alcool, il existe la consommation de drogues, la chimiothérapie anticancéreuse (la doxorubicine serait à l'origine d'une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche) [62, 70].

5-4 Les infections

De nombreux germes peuvent être incriminés dans la pathogénèse des cardiomyopathies dilatées.

L'hypothèse d'une myocardite virale passée inaperçue et évoluant vers une CMD est fréquente [46].

Souvent, c'est le maintien d'un processus auto-immun qui conduit à la CMD. On estime qu'un cas de myocardite sur 10 évoluera vers une CMD [21].

La difficulté réside dans l'absence de lésions histologiques lors de la biopsie, dans ce cas c'est la recherche de marqueurs moléculaires de l'infection par la réaction de PCR (Polymerase Chain réaction) qui permet le plus souvent le diagnostic [37].

L'infection virale la plus documentée est celle de l'infection à virus Coxackie. En effet des études récentes de biologie moléculaire semblent confirmer la responsabilité du virus ; dans 10 à 20% des cas, on retrouve la présence d'anticorps au virus Coxackie de type B [4, 7, 21, 46].

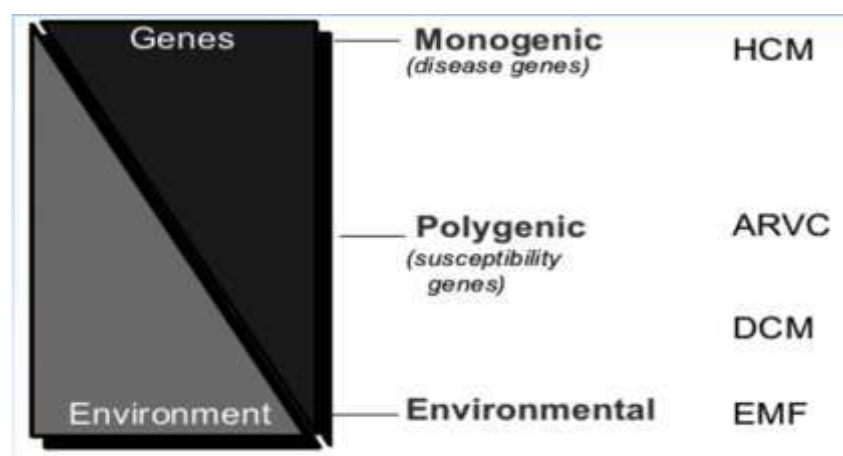
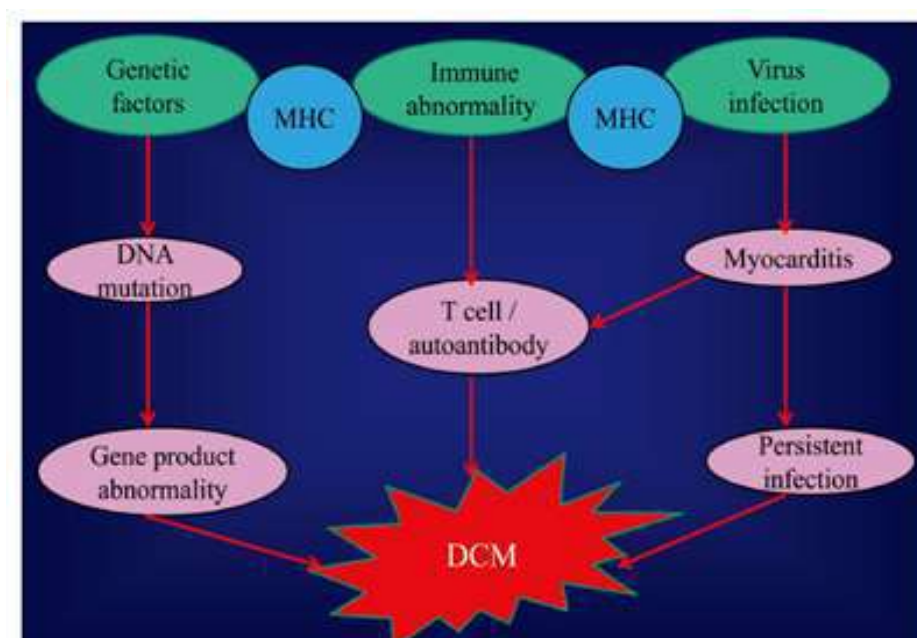


Figure 6 : Proposition de mécanismes soutendant la Cardiomyopathie dilatée (CMD) [47]

5-5 L'hypertension artérielle

Les investigations menées à l'Institut de Cardiologie d'Abidjan ont montré que sur un effectif de 290 patients 52% des étiologies des CMD étaient d'origine hypertensive [19].

Une étude sur les aspects des CMD au Mali menée au CHU Gabriel Touré a montré sur un effectif de 243 patients ,88 d'entre eux soit 36.3% avaient comme antécédents médicaux l'hypertension artérielle [24].

Ces études montrent la forte prévalence de l'étiologie hypertensive dans la genèse de la CMD.

5-6 La cardiomyopathie du péri partum(CMPP)

La cardiomyopathie du péri partum se définit par l'apparition d'une insuffisance cardiaque apparemment primitive à cœur dilaté survenant entre le huitième mois de la grossesse et les cinq premiers mois suivant l'accouchement [26,67].

L'origine exacte est inconnue et toute autre cause d'insuffisance cardiaque doit avoir été écartée [26, 44, 47, 69, 67].

Son incidence est très variable, mais l'affection serait plus fréquente chez les femmes de race noire et particulièrement en Afrique noire [44 ,75].

En 2015, une étude parut aux Etats Unis d'Amérique signifiant que les taux de mortalité maternelle avaient considérablement augmenté de 2002 à 2006 en Californie, ce qui a entraîné une évaluation approfondie de la mortalité maternelle dans un Etat qui comprend un douzième de la cohorte de naissance des États-Unis. La maladie cardiovasculaire est apparue comme la principale cause de décès lié à la grossesse aux États-Unis. L'objectif principal de cette analyse était de décrire l'incidence et le type de maladie cardiovasculaire comme cause de la mortalité liée à la grossesse en Californie.

Parmi les 2.741.220 femmes californiennes qui ont accouché, 864 sont mortes pendant leur grossesse ou dans l'année suivant la grossesse. 257 des décès ont

été jugés liés à la grossesse, et de ceux-ci, 64 (25%) ont été attribués à une maladie cardiovasculaire. Il y avait 42 décès causés par la cardiomyopathie et le taux de mortalité lié à la grossesse par la cardiomyopathie était de 1,54 pour 100 000 naissances.

La cardiomyopathie dilatée existait dans 29 cas, dont 15 répondent à la définition de la cardiomyopathie péripartite. Les femmes souffrant de maladies cardiovasculaires étaient plus susceptibles que les femmes décédées de causes non cardiovasculaires et étaient afro-américaines (39,1% contre 16,1%, $P < 0,01$) [33]. La recherche génétique affirme que 15% des patients atteints de CMPP présentaient des mutations génétiques associées aux CMD [33,76].

En Côte-d'Ivoire selon une étude effectuée en 2011 à l'Institut de Cardiologie d'Abidjan, les CMPP représente 1.7% des tableaux de CMD [19].

6 -Clinique d'une cardiomyopathie dilatée

Pour certains sujets, la CMD peut être asymptomatique et n'aura pas de retentissement sur la qualité de vie, ni sur la durée de vie. La maladie peut donc être découverte de façon fortuite, lors de la réalisation de certains examens (Électrocardiogramme, Radiographie pulmonaire) [5, 10, 50].

Cependant, il va peut-être exister un certain nombre de symptômes ; le symptôme majeur est la dyspnée d'effort (essoufflement lors de la réalisation d'efforts plus ou moins importants) à laquelle peuvent s'associer une asthénie, des palpitations, de vagues douleurs thoraciques, des malaises et syncopes, des manifestations thrombo- emboliques et parfois un risque de mort subite [12,76].

Des signes d'insuffisance cardiaque droite et gauche peuvent se développer progressivement. À noter qu'une dilatation du ventricule gauche peut être présente depuis plusieurs mois (parfois même des années) avant qu'un sujet ne devienne symptomatique [27, 66, 73].

7- Recherche d'une cardiomyopathie dilatée.

7-1 L'interrogatoire [24, 40]

L'interrogatoire permet de rechercher des arguments en faveur d'une cause spécifique :

- Histoire familiale : Antécédents de HTA, de cardiopathies, de CMD, de morts subites.
- Histoire virale : épisode de fièvre, d'infection des voies respiratoires, de myalgies, de troubles gastro-intestinaux, terrain à risque d'infection à HIV.
- Expositions à un toxique : (alcool, cocaïne, radiothérapie, chimiothérapie...)

7-2 Les Examens Complémentaires [5, 18, 19]

7-2-1 La radiographie pulmonaire de face

Elle permet de mettre en évidence, dans les formes déjà évoluées, une augmentation de la silhouette cardiaque avec :

- une cardiomégalie importante matérialisée par un index cardio-thoracique (ICT) supérieur à 0.60 dans 30% des cas.
- La dilatation cardiaque apparaît globale (principalement le V.G.)

Elle peut également découvrir des anomalies liées au bas débit cardiaque (œdème pulmonaire), épanchement pleural,...

La scopie : Le cœur apparaît peu mobile. La cinétique cardiaque est très diminuée voire nulle et en accord avec la cinétique vasculaire.

7-2-2 L'électrocardiogramme (ECG)

L'ECG peut révéler certaines anomalies telles que :

- une tachycardie sinusale ou fibrillation auriculaire
- des anomalies non spécifiques du segment ST
- une hypertrophie ventriculaire gauche avec la présence d'un bloc de branche gauche, complet ou incomplet
- des troubles du rythme ventriculaire

- une diminution de l'amplitude des ondes R avec parfois aspect QS en précordial.

7-2-3 L'échocardiographie

L'échographie cardiaque est le mode d'exploration le plus courant et le plus utilisé pour le diagnostic paraclinique de la cardiomyopathie dilatée. Cet examen est l'un des plus performants pour mettre en évidence la dilatation ventriculaire gauche ou bi-ventriculaire avec augmentation du diamètre télédiastolique ventriculaire gauche chez le patient.

L'échocardiographie permet de quantifier la dilatation ou non des différentes chambres cardiaques d'une part, et d'autre part d'apprécier l'importance des fuites valvulaires fonctionnelles et d'estimer les pressions cardiaques droites. De plus, elle permet de dépister les épanchements péricardiques et les éventuels thrombi intra-cavitaires. Il faut donc noter d'une part :

- dilatations des cavités cardiaques.
- diminution de la fraction de raccourcissement(FR) et de la fraction d'éjection(FE).
- hypokinésie globale avec parfois hypokinésie segmentaire pouvant faire suspecter l'origine ischémique coronaire.

7-2-4 L'angiocardigraphie

Elle montre une hypertrophie-dilatation des cavités cardiaques prédominant sur le VG, une fraction d'éjection diminuée, une hypokinésie diffuse, une discrète régurgitation mitrale avec une coronarographie normale.

Le débit cardiaque et l'onde systolique sont diminués.

7-2-5 Le cathétérisme cardiaque

On retrouve une élévation de la PTD (pression télédiastolique) du VG au-dessus de 10 mm de mercure avec une élévation des pressions.

7-2-6 La coronarographie

Elle est réservée aux patients chez qui des douleurs thoraciques à l'effort, des facteurs de risque, des anomalies segmentaires franches de la contractilité orientent vers une cardiopathie ischémique ; c'est ainsi que la coronarographie permet de poser le diagnostic de certitude de la cardiomyopathie dilatée excluant une coronaropathie, une cardiopathie ischémique [51];

La coronarographie est en majorité normale [19, 64], de sorte que les cas de CMD causes inexplicables devraient être prises afin de bénéficier d'une enquête familiale et d'études génétiques qui pourraient déceler d'éventuelles mutations.

7-2-7 La biopsie myocardique

Elle est exceptionnellement réalisée.

7-2-8 Le Holter-ECG

Le holter-électrocardiogramme permet de déceler les troubles du rythme cardiaque tels que les extrasystoles auriculaires, les extrasystoles ventriculaires, les extrasystoles supraventriculaires. C'est un examen très important car il permet d'évaluer le pronostic et la gravité des troubles du rythme cardiaque en mesurant le nombre et les aspects des extrasystoles. L'apparition de troubles du rythme cardiaque au cours de la cardiomyopathie dilatée est un indicateur de mauvais pronostic de la maladie.

En effet de nombreuses études ont révélé une forte prévalence des troubles du rythme cardiaques qui seraient responsables de 38 % de décès dans la cardiomyopathie dilatée. Ainsi la mortalité de la cardiomyopathie dilatée est-elle liée non seulement à l'insuffisance cardiaque mais également à la présence de troubles du rythme à l'origine de mort subite. [32, 62, 65]

7-2-9 Les examens de biologie

Il est uniquement nécessaire d'effectuer un bilan du retentissement de la déchéance myocardique avec une nécessité d'éliminer une insuffisance rénale fonctionnelle et une perturbation du bilan hépatique.

Les examens biologiques fréquemment demandés comprennent entre autres :

Les examens usuels comprennent :

- Ionogramme sanguin, créatinémie
- Glycémie, hyperglycémie provoquée par voie orale, HbA1c.
- Examens biologiques hépatiques, gamma GT, phosphatases alcalines.
- Explorations de l'hémostase TP, TCK
- Electrophorèse des protéines.
- CPK, CK-MB
- Fer sérique, saturation et ferritinémie.
- Calcémie, phosphorémie, magnésémie.
- Thiaminémie.
- Protéinurie des 24 heures
- T3 libre, T4 libre et TSH-ultra-sensible.
- Examens immunologiques : complément sérique, anticorps anti- DNA...
- Sérologie HIV.

8- Évolution et pronostic [19, 50]

L'évolution est variable et se fait "classiquement" vers l'insuffisance cardiaque (incapacité du cœur à assurer un débit cardiaque efficace pour des efforts de plus en plus restreints), que le sujet "compense" en réduisant son activité physique. Elle est très souvent émaillée de poussées aiguës d'insuffisance cardiaque. Ces poussées, pratiquement constantes dans l'évolution peuvent être liées à des facteurs déclenchants ou facteurs de décompensation : existence de troubles du rythme (passage en tachyarythmies complète par fibrillation auriculaire (TACFA), surcharge sodée (non-respect du régime sans sel, excès accidentels

des repas de fins d'année, la non observance du traitement...), pathologie intercurrente (grippe, broncho-pneumopathie...), anémie...

Ces poussées réagissent habituellement aux traitements habituels (en règle générale en milieu hospitalier).

La répétition des poussées sans facteur déclenchant est un élément de mauvais pronostic, faisant redouter l'insuffisance cardiaque "terminale" (dyspnée permanente au repos empêchant de dormir en décubitus (orthopnée), position allongée et obligeant à vivre pratiquement sans bouger, en position demi-assise).

La survie moyenne est d'environ 7 ans après une découverte fortuite, 4 ans après les premiers symptômes et de 2 ans après le début d'insuffisance cardiaque. Il existe certains cas de réversibilité en fonction de l'étiologie de la cardiomyopathie dilatée (alcool, cocaïne, médicaments, hyperthyroïdie, les cardiomyopathies du péri-partum), à condition que l'atteinte myocardique ne soit pas trop importante, ni trop étendue.

9- Complications [28, 32, 78]

Les principales complications sont les manifestations thrombo-emboliques (embolie systémique ou pulmonaire), les troubles du rythme cardiaque

(Fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire), avec un risque non négligeable de mort subite.

10- Traitement [5, 10, 14, 17, 31]

Le traitement a pour objectifs:

- améliorer les symptômes et la qualité de vie,
- prévenir l'aggravation de l'insuffisance cardiaque,
- améliorer le pronostic vital,
- prévenir et traiter les complications,
- traiter les causes spécifiques.

a) Les mesures hygiéno-diététiques :

- Régime désodé.
- Activité physique en dehors des épisodes de décompensation.
- Arrêt de toute intoxication éthylique et tabagique.

b) Le traitement médicamenteux

- Les inhibiteurs d'enzymes de conversion (IEC) :

Ce sont les médicaments de choix, On peut citer entre autres le ramipril, le périndopril,...

- les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2

Cette classe de médicaments vient le plus souvent en substitution des inhibiteurs de l'enzyme de conversion lorsque l'on observe des effets indésirables tels que qu'une toux sèche ne cédant pas aux antitussifs.

- Les diurétiques :

Ils sont indispensables en présence des signes de congestion cardiaque en association avec les autres traitements.

Habituellement les diurétiques de l'anse sont prescrits (furosémide, bumétamide) mais l'administration d'anti-aldostérone (le spironolactone) est possible surtout dans l'IC avancée avec fonction rénale normale.

- Les Bêta-bloquants :

Les Bêta-bloquants (le bisoprolol, l'aténolol, le nébivolol) permettent une amélioration de la symptomatologie dans 30 à 50 % des cas.

- Les digitaliques : (la digoxine)

Ils permettent le contrôle d'une tachycardie importante et sont d'un intérêt indiscutable en cas d'arythmie complète par fibrillation auriculaire ou de fraction d'éjection basse.

L'adaptation des doses sera fonction de l'évolution clinique mais aussi des dosages sériques si possible.

- les anticoagulants

Parmi les facteurs prédisposant à une thromboembolie, on notera un faible débit cardiaque avec stase relative dans les cavités cardiaques dilatées, une mauvaise contractilité, des anomalies régionales de la cinétique pariétale et une fibrillation auriculaire, le cas échéant.

Les anticoagulants oraux (dérivés coumariniques) sont les plus prescrits dans ces complications.

c) Traitement non médicamenteux

- Le défibrillateur automatique implantable(DAI)

L'intégration du défibrillateur automatique implantable dans la panoplie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque systolique se justifie par sa double fonctionnalité.

D'une part, il constitue une thérapeutique palliative efficace contre les arythmies ventriculaires malignes qui sont à l'origine de la mort subite rythmique dont l'incidence est élevée dans cette pathologie.

- La stimulation multisite

La stimulation multisite à visée hémodynamique est désormais une thérapeutique reconnue dans l'insuffisance cardiaque. Elle s'attache à corriger les anomalies de la synchronisation des contractions des oreillettes et des ventricules induites par la maladie.

- La transplantation cardiaque

Faute de disposer d'un traitement étiologique spécifique et efficace, la CMD demeure mortelle et le seul traitement palliatif qu'on puisse lui opposer est la transplantation cardiaque. Mais face au nombre grandissant des patients inscrits sur la liste d'attente, la pénurie de greffons a suscité d'autres modalités thérapeutiques qui sont actuellement l'objet d'une évaluation.

- La cardiomyoplastie

C'est une technique qui consiste à enrouler un lambeau du muscle grand dorsal autour des ventricules et à le stimuler de façon synchrone, pour augmenter leur

force contractile et prévenir leur dilatation. L'implantation d'un ventricule artificiel activé par une batterie ayant une autonomie de 7 à 8 h permet d'attendre pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois, qu'un greffon cardiaque compatible soit disponible.

- La chirurgie de la valve mitrale

Elle peut améliorer les symptômes chez certains insuffisants cardiaques avec dysfonction ventriculaire gauche évoluée dont l'insuffisance mitrale sévère est secondaire à la dilatation ventriculaire.

Des études observationnelles ont rapporté d'excellents résultats à court terme et jusqu'à 5 ans après plastie mitrale chez des patients ayant une cardiomyopathie à un stade terminal.

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES

I- CADRE ET TYPE DE L'ÉTUDE

Notre étude était une étude prospective et descriptive et elle a eu pour cadre :

- ✓ L'Institut de Cardiologie d'Abidjan (ICA) sis au Centre hospitalier Universitaire de Treichville, pour le recrutement des patients, les explorations fonctionnelles.
- ✓ L'unité de Biologie Moléculaire Du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le Sida et les autres maladies infectieuses (CeDReS) pour l'extraction, la quantification et l'amplification de l'ADN.
- ✓ L'unité de biologie moléculaire du Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan (CIRBA) pour l'électrophorèse, la purification et le remplissage des plaques pour le séquençage.
- ✓ La plateforme Euro Cochin à Paris (France) pour le séquençage de l'ADN.

II- POPULATION D'ETUDE

Notre population était constituée par les malades présentant une CMD.

Les données sociodémographiques, cliniques et paracliniques ont été recueillies à l'aide de fiches d'enquête après un consentement éclairé du patient dans les services de consultation, des urgences, et de médecine de l'ICA.

- Critères d'inclusion

- Avoir une Cardiomyopathie dilatée
- Avoir signé le consentement éclairé pour participer à l'étude.

- Critères de non inclusion

- Etre atteint d'une cardiomyopathie non dilatée

- Avoir refusé de signer le consentement éclairé pour participer l'étude

III- MATÉRIEL ET RÉACTIFS

III-1 Appareillages et consommables

a) Appareillage

- Vortex agitateur HUMANIX[®]
- Centrifugeuse réfrigérée eppendorf[®] 5424
- Spectrophotomètre pour le dosage de l'ADN eppendorf Biophotometer plus[®]
- Thermocycleur APPLIED BIOSYSTEM 2720[®]
- Chaîne d'électrophorèse d'acides nucléiques
- Trans-illuminateur à rayons UV SPECTROLINE[®]
- Balance de précision de type sartorius TE212[®]

b) Matériels et verrerie

- Micropipettes calibrées eppendorf[®]
- Une fiole de 250ml
- Une fiole jaugée de 2000 ml
- Une spatule en acier inoxydable

c) Réactifs

- Kit de PCR INVITROGEN[®] PURE LINK GENOMIC DNA KIT K1820-02
- Kit de purification PURE LINK PURIFICATION KIT K310002
- Kit d'amplification AMPLITAQ 360DNA POLYMERASE PROTOCOL (2010).
- Amorces

Tableau I : Amorces utilisées et taille des fragments d'ADN amplifiés

EXON	DESIGNATION DES AMORCES	SEQUENCES DES AMORCES	TAILLE DE LA SEQUENCE CIBLE (pdb)
9	Sens : A1	g c a c c a t t g c t t c a a g a t	369
	Anti-sens : A2	t c c c a a a g t g c t g g g a t t a c	
11	Sens : A3	c c t g c t g a a c c c t c a g a c c	284
	Anti-sens : A4	c a g c c c a a t c t t t c a c t c c	
12	Sens : A5	t g t g g t a g g a a g a a g a g c a t	365
	Anti-sens : A6	t g c c a t g g g a a a t a t g t g a	
13	Sens : A7	g a a c t t t g c c c t g g c a g t c	398
	Anti-sens : A8	c a g g g a c c t g c a g c a g t a t t	

- Poudre d'agarose à 1%
- Bromure d'éthidium
- Acide borique
- Bromophénol

d) Consommables

- Cryotubes de 1,5 ml
- pipettes pasteur
- Embouts à filtre de 20 µL
- Embouts à filtre de 200 µL
- Embouts à filtre de 1000 µL
- Eau de grade biologie moléculaire
- Tubes Falcon de 50 µL
- Cuvettes de mesure de DO pour spectro Biophotometer Plus

IV- METHODES

1. Déroulement de l'étude

1-1- La collecte des données

Nous avons relevé à l'aide de fiches d'enquête soumis aux malades et grâce aux dossiers médicaux de ceux-ci les paramètres de trois ordres dont :

- Les paramètres sociodémographiques
 - ✓ l'âge et le sexe
- Les paramètres cliniques
 - ✓ Le traitement médicamenteux (classes thérapeutiques utilisées, traitements traditionnels, autres traitements).
 - ✓ Les facteurs de risque et antécédents familiaux avec :
 - La consommation d'alcool
 - L'existence ou non de cardiopathies dans la famille
 - La survenue de mort subite dans la famille
 - La survenue de CMD dans la famille
 - les paramètres paracliniques
 - ✓ Les examens d'imagerie médicale avec
 - Le télécoeur
 - L'électrocardiogramme
 - l'écho doppler cardiaque
 - La coronarographie
- ✓ Les paramètres du bilan biologique demandé lors de la prise en charge des malades aux urgences et en médecine avec :
 - Le taux d'hémoglobine
 - L'Ionogramme sanguin

-La créatinémie

Après la collecte des données, Nous avons recherché des mutations du gène TNNT2 par la biologie moléculaire chez les patients ayant réalisé la coronarographie et pour lesquels celle-ci s'est avérée normale.

1-2- Traitements des spécimens

Les prélèvements de sang ont été effectués au pli du coude sur un tube de prélèvement à bouchon violet contenant de l'éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) comme anticoagulant.

Le sang a été centrifugé à 4000 tours/minute pendant 5 minutes, un aliquotage des échantillons en plasma et culot globulaire a été effectué. Ces aliquotes ont été conservés à -20°C puis -80°C.

Nous avons utilisé le culot globulaire pour l'analyse.

2- Recherche des mutations par la technique de polymérase chain reaction(PCR)

2-1- Principe de la méthode :

La PCR est une méthode d'analyse qui permet d'obtenir par réplication in vitro de multiples copies d'un fragment d'ADN à partir d'un extrait.

Elle consiste à réaliser une succession de réactions de réplication d'une matrice double brin d'ADN. Chaque réaction met en œuvre deux amorces ou primers, la séquence à amplifier, des dNTP (bases nucléotidiques), et une enzyme.

L'amplification est réalisée à l'aide d'un thermocycleur selon la méthode de PCR classique (PCR en point final).

2-2- Extraction de l'ADN génomique

Les échantillons sont d'abord décongelés à température ambiante puis on procède à une lyse des cellules. Nous avons utilisé le kit d'extraction INVITROGEN PURE LINK GENOMIC DNA MINI KIT K1820-02. Le protocole de lyse est fourni par le fabriquant et correspond aux étapes suivantes :

- 1- Chauffer le bain-marie à 55°C.
- 2- Introduire 200µL de Protéinase K dans un microtube à centrifuger stérile puis ajouter 200µL de l'échantillon.
- 3- Ajouter 200µL de RNase à l'échantillon. Bien homogénéiser au vortex et incubé à température ambiante pendant 2 minutes.
- 4- Incuber à 55°C pendant 10 minutes pour favoriser la digestion des protéines.
- 5- Ajouter 200µL d'éthanol à 96-100%. Bien mélanger au vortex pour obtenir une solution homogène
- 6- Procéder immédiatement à la purification.

2-3- Purification de l'ADN génomique

Le procédé de purification utilise la méthode de centrifugation sur colonne de résines échangeuses d'ions.

- 1- Enlever de l'emballage la colonne contenue dans un tube collecteur
- 2- Ajouter le lysat préparé (environ 640µL) avec le tampon de lyse et la protéine kinase A.
- 3- Centrifuger à 10.000 tours /minute pendant une minute à température ambiante
- 4- Jeter le tube de collection et placer la colonne dans un tube collecteur propre fourni avec le kit.
- 5- Ajouter dans la colonne 500µL du tampon de lavage 1 préparé avec l'éthanol à 95°

- 6- Centrifuger la colonne à 10.000 tours /minute pendant une minute à température ambiante
- 7- Ajouter dans la colonne 500µL du tampon de lavage 2 préparé avec l'éthanol
- 8- Centrifuger la colonne à vitesse maximale pendant 3minute à température ambiante. Jeter le tube de collection.
- 9- Placer la colonne dans un microtube à centrifuger stérile de 1.5mL.
- 10- Ajouter dans la colonne 100 µL du tampon d'élution. Choisir un volume d'élution adapté.
- 11- Incuber à température ambiante pendant une minute. Centrifuger la colonne à température ambiante pendant une minute.

Les extraits sont conservés à +4°C lorsque l'analyse est différée.

2-3- Quantification de l'ADN génomique

Elle est réalisée à l'aide du spectrophotomètre d'absorption de type BIOPHOMETER PLUS qui permet de lire les densités optiques (DO) des extraits et d'obtenir les concentrations (µg/ ml) et les puretés en ADN : $p1=260/230$ nm et $p2=260/280$ nm. L'objectif de cette étape est de vérifier le succès de l'extraction d'ADN et la présence d'éventuelles impuretés qui présentent l'inconvénient d'inhiber la réaction de PCR.

2-4- Amplification des fragments d'ADN par PCR

✓ *Préparation du mix réactionnel pour la technique de PCR*

Le mélange réactionnel pour la réaction de polymérisation comprend :

- 1- L'extrait d'ADN (ADN matriciel),
- 2- La Taq polymérase,
- 3- Les amorces,

- 4- Les quatre désoxyribonucléosides triphosphates (dNTP) dans une solution tampon,
- 5- Le chlorure de magnésium (MgCl₂).

Tous les réactifs, sauf l'ADN matrice (échantillon) sont mélangés dans un seul tube en quantité suffisante pour le nombre de réactions à effectuer (master mix). Le master mix est ensuite réparti dans les différents tubes et l'ADN matrice est ajouté.

Tableau II : Composition du mix réactionnel

Composition du mix réactionnel	SM	SF	Volume pour 1 échantillon (µL)
TAMPON 10X	10X	10X	5
MgCl ₂	25 mM	2,5 mM	3
dATP	100 mM	100 mM	4
dCTP	100 mM	100 mM	4
dGTP	100 mM	100 mM	4
dTTP	100 mM	100 mM	4
Amorce F	200 µm	10 µm	4
Amorce R	200 µM	10 µm	4
Taq	5 UI/µl	1 UI/µL	0,3
EAU bio mol	-	-	12,7
ADN	-	-	5
Volume Total	-	-	50

SM : concentration de la solution-mère SF : concentration de la solution-fille

✓ *Amplification proprement dite*

Les tubes contenant le mélange réactionnel sont soumis à des cycles de température réitérés plusieurs dizaines de fois dans le bloc chauffant du thermocycleur décrit comme suit :

1-Dénaturation de l'ADN pour obtenir des matrices simple brin ;

2-Hybridation des amorces ;

3-Elongation du brin complémentaire.

A la fin de chaque cycle, les produits sont sous forme d'ADN double brin.

Les différents temps et températures pour chaque cycle sont présentés dans le tableau ci-dessous

Tableau III : **cycle de temps et de température de la PCR**

REACTIONS	TEMPERATUR	TEMPS	} 40 cycles
1- Dénaturation initiale	94	3 mn	
2- Dénaturation	95	30 s	
3- Hybridation	60	30 s	
4- Elongation	72	2mn	
5- Elongation finale	72	7mn	
6- Infini	4	∞	

2-5- Electrophorèse et révélation des amplicons d'ADN sur gel d'agarose

Les amplicons sont mis en évidence par électrophorèse sur gel d'agarose à (1%) et révélés à l'aide d'un agent intercalant qu'est le bromure d'éthidium (BET), utilisé comme marqueur d'acide nucléique. Lorsqu'il est exposé à des rayonnements ultraviolets, il devient fluorescent avec une couleur rouge-orangée. La visualisation est effectuée à l'aide d'un Trans-illuminateur à rayons ultra-violet.

Cette étape a pour objectifs principaux la vérification de la réussite de la réaction de PCR et l'évaluation de la taille des amplicons.

✓ Préparation de la solution de tampon pour la préparation du gel d'agarose :

- Introduire dans une fiole de 2000 ml contenant un barreau aimanté :
 - 107,8g de TBE
 - 55g d'acide borique
 - 5,8g d'EDTA
 - 500ml d'eau distillée
 - Déposer la fiole sur une platine munie d'un aimant
 - Agiter jusqu'à dissolution complète des produits
 - Compléter le volume à 2000 ml
 - Agiter pour homogénéiser la solution
 - Conserver dans un flacon fermé à la température du laboratoire
- Diluer la solution au 1/10^{ème} avant chaque utilisation

✓ Préparation de gel d'agarose à (1%)

- Introduire dans une fiole jaugée de 250 ml 1g d'agarose puis 100 ml de tampon. Agiter le mélange
- Mettre la fiole au four à micro-onde pendant 20 minutes
- Faire sortir la fiole du micro-onde et la faire refroidir sous un bain d'eau froide
- Ajouter 5 µg de BET (bromure d'éthidium) et bien mélanger
- Couler 50 ml de la solution par support après avoir mis les peignes en place
- Laisser refroidir environ 40 minutes puis retirer les peignes

✓ La Migration électrophorétique

Tableau IV: Distribution des spécimens pour la migration électrophorétique

SPECIMENS A MIGRER	MELANGE	VOLUME (µL)
AMPLICONS	AMPLICONS	7
	BLEU DE CHARGE	2
TEMOIN NEGATIF	TEMOIN NEGATIF	7
	BLEU DE CHARGE	2
MARQUEUR DE TAILLE	MARQUEUR DE TAILLE	7
	BLEU DE CHARGE	2

La migration électrophorétique a eu lieu à 120Volts pendant 15 minutes.

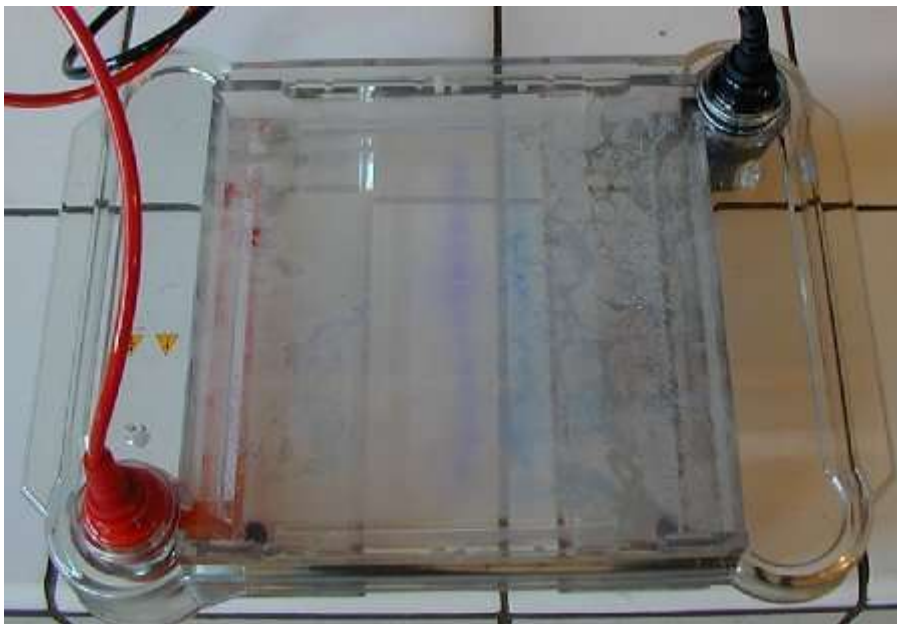


Figure 7 : Migration électrophorétique des amplicons d'ADN.

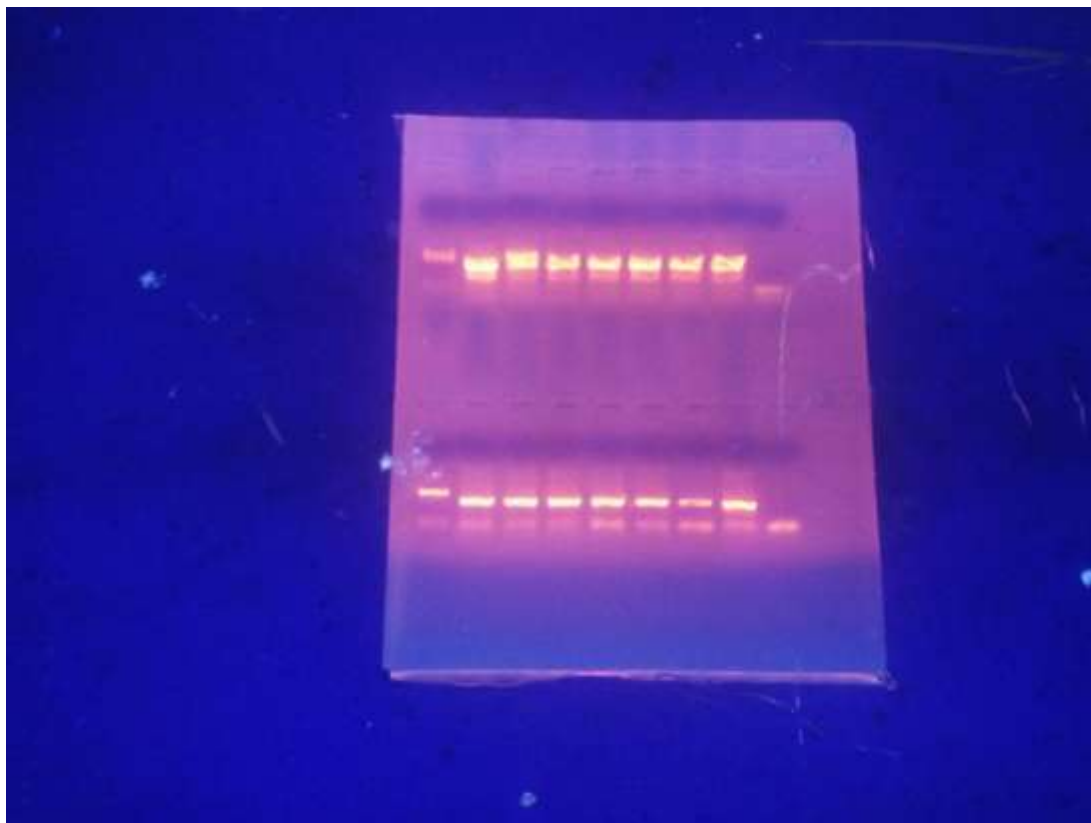


Figure 8 : Révélation des amplicons par le BET sous lumière à UV .

2-6- Purification des amplicons avant séquençage



1) Ajouter le tampon de liaison dans chaque tube contenant le produit de pcr.

2) introduire le tube dans un tube collecteur.

3) centrifuger puis ajouter le tampon de lavage

4) introduire le tube dans un tube d'élution, centrifuger et conserver l'éluat

La purification est faite à l'aide d'une centrifugeuse à grande vitesse.

2-7- Séquençage de l'ADN

Le séquençage de l'ADN qui est une technique de biologie moléculaire qui consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné. Cette technique a eu pour but dans cette étude d'identifier les mutations au niveau du gène TNNT2 codant pour la troponine T cardiaque. Dans le cadre de notre étude, le séquençage a été réalisé dans un laboratoire étranger (plateforme de séquençage Cochin, France) selon une technique de séquençage de nouvelle génération (SNG), du fait d'une panne du séquenceur initialement prévu.

3- L'analyse statistique

- ✓ L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un logiciel SPSS version 16.0
les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne plus ou moins écart-type.

- ✓ Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage.
- ✓ Analyse mutationnelle : les données de séquençage ont été analysées par le logiciel de bioinformatique (Seqscape_3 : Applied Biosystem).
- ✓ La saisie a été réalisée à l'aide de Word 2010 et Excel 2010.

RESULTATS

Nous avons recruté 190 patients diagnostiqués d'une cardiomyopathie dilatée sur la période d'août 2014 à novembre 2016 selon les critères échographiques à savoir une dilatation et une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche.

II-1 PARAMETRES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

II-1-1 Repartitions des patients selon l'âge

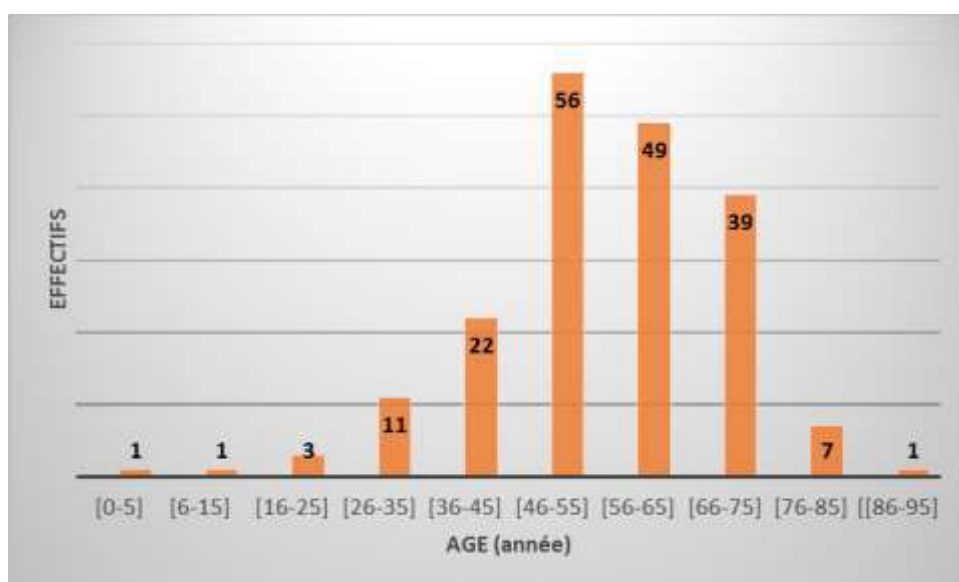


Figure 9: Répartition des patients en fonction des tranches d'âges

La moyenne d'âge pour l'ensemble des patients est de $55,18 \pm 13,8$ ans avec des extrêmes de 0,41 et 87 ans. La classe d'âge majoritaire est la classe de [46-55] ans avec 29,5 %.

II-1-2 Répartition des patients selon le sexe

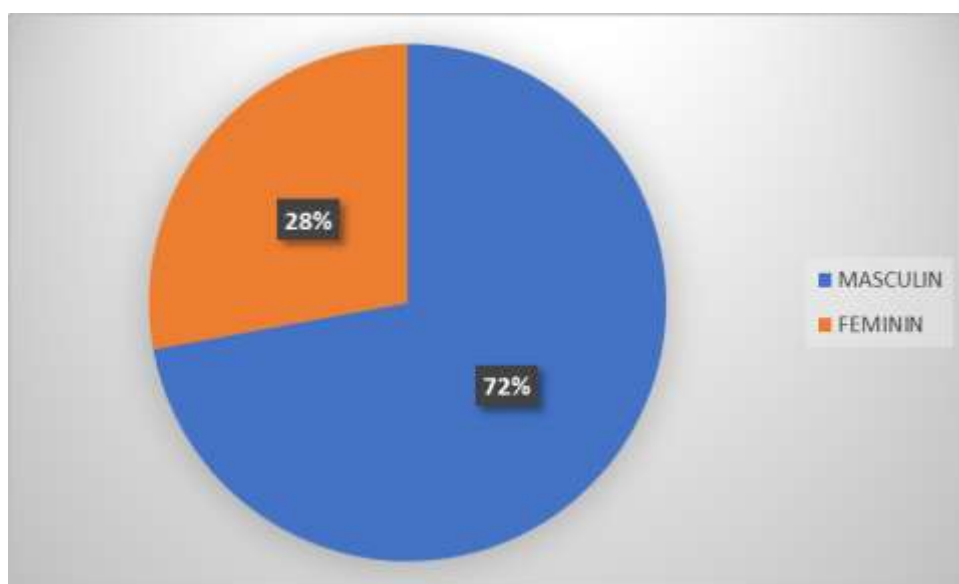


Figure 10: Répartition des patients en fonction du sexe

Nous observons une prédominance masculine avec un sexe ratio (H/F) de 2,58.

II-2 PARAMETRES CLINIQUES

II-2-1 Répartition des patients en fonction des antécédents personnels

Tableau V : Répartition des patients en fonction antécédents personnels

ANTECEDENTS	EFFECTIF	FREQUENCE(%)
HTA	38	20
DIABETE	8	4,2
INCONNUS	144	75,8
TOTAL	190	100

Un même patient pouvait avoir à la fois l'hypertension et le diabète.
L'HTA était l'antécédent majoritaire avec 20%.

II-2-2 Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux

Tableau VI : Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux de cardiopathies

ANTECEDENTS DE CARDIOPATHIES	EFFECTIF	FREQUENCE(%)
OUI	32	16,8
NON	101	53,2
NE SAIT PAS	47	30
TOTAL	190	100

Un antécédent familial de cardiopathie était présent chez 32 patients soit 16,8%.

Tableau VII : Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux de CMD.

ANTECEDENT FAMILIAL DE CMD	EFFECTIF	FREQUENCE(%)
OUI	0	0
NON	102	53,7
NE SAIT PAS	88	46,3
TOTAL	190	100

L'antécédent familial de CMD était inconnu chez 88 patients soit 46,3%.

Tableau VIII : Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux de mort subite

ANTEDECEDENT FAMILIAUX DE MORT SUBITE	EFFECTIF	FREQUENCE(%)
OUI	24	12,6
NON	146	76,8
NE SAIT PAS	20	10,5
TOTAL	190	100

Un antécédent familial de mort subite était présent chez 24 patients soit 12,6%.

II-2-3 Répartition des patients en fonction du motif de consultation

Tableau IX : Répartition des patients en fonction du motif de consultation.

MOTIFS DE CONSULTATION	EFFECTIF	FREQUENCE(%)
OMI	7	3,7
DYSPNEE	47	24,7
OMI+DYSPNEE	53	27,9
OMI+AUTRES	5	2,6
DYSPNEE+AUTRES	13	6,8
AUTRES	65	34,2
TOTAL	190	100

Autres : Rendez-vous de consultation, coronarographie, ponction d'ascite, perte de connaissance, toux, palpitations, douleur thoracique, etc.

Le motif de consultation qui prédominait était les œdèmes des membres inférieurs associés à la dyspnée avec 27,9%.

II-2-4 Répartition des patients en fonction du traitement médicamenteux

Tableau X : Répartition des patients en fonction du traitement médicamenteux

CLASSES PHARMACOTHERAPEUTIQUES	EFFECTIF	FREQUENCE(%)
DIURETIQUES DE L'ANSE	157	82,6
DIURETIQUES ANTI-ALDOSTERONE	111	58,4
BETABLOQUANTS	80	42,1
IEC	108	56,8
ARAI	36	18,9
IC	7	3,7
AAP	93	48,9
AVK	39	20,5
DERIVES NITRES	33	17,4
ANTIARYTHMIQUES	12	6,3
DIGITALLIQUES		
CARDIOTONIQUES	43	22,6
POTASSIUM	19	10

Les différentes classes thérapeutiques étaient associées et les classes les plus utilisées sont celles des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

II-3) Paramètres paracliniques

II-3-1 Paramètres d'imagerie médicale

II-3-1-1 Répartition des patients en fonction de la réalisation du télécoeur et de la présence de cardiomégalie

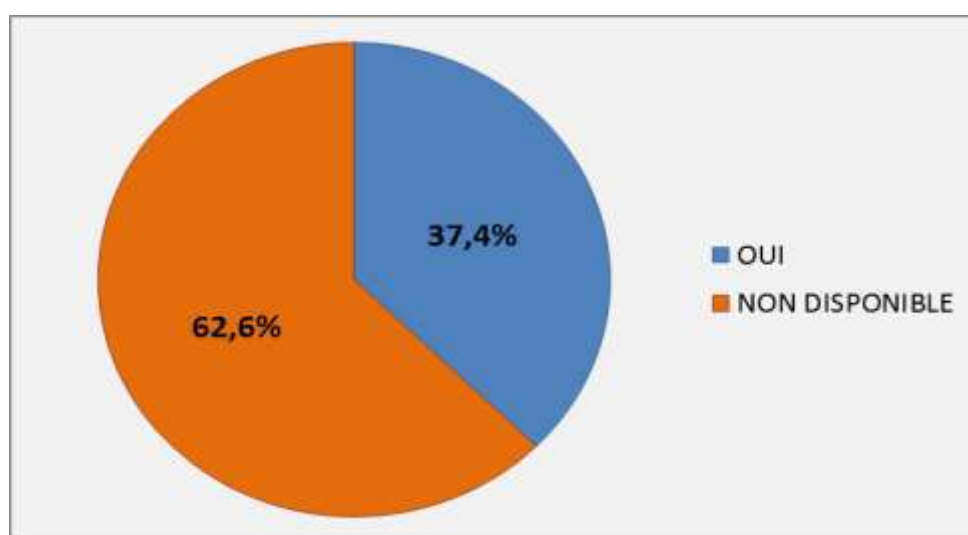


Figure 11 : répartition des patients en fonction de la réalisation du télécoeur

Le télécoeur a été réalisé chez 71 patients soit 37,4%.

Tableau XII : Répartition des patients en fonction de la présence de cardiomégalie

CARDIOMEGALIE	EFFECTIF	FREQUENCE (%)
OUI	69	97,2
NON	2	2,8
TOTAL	71	100

La cardiomégalie était retrouvée dans 97,2% des cas où le télécoeur a été réalisé. L'ICT moyen était de $0,65 \pm 0,095$ avec des extrêmes de 0,38 et 0,96.

II-3-1-3 Répartition des patients en fonction de la réalisation et du résultat de la coronarographie

Tableau XIII : Répartition des patients en fonction de la réalisation et du de la coronarographie

CORONAROGRAPHIE	EFFECTIF	FREQUENCE (%)
OUI	43	22,6
NON	147	77,4
TOTAL	190	100

Seulement 43 patients ont pu bénéficier de la coronarographie, soit 22,6%.

Tableau XIV: Répartition des patients en fonction du résultat de la coronarographie.

CORONAROGRAPHIE	EFFECTIF	FREQUENCE (%)
NORMALE	40	93,02
ANORMALE	3	6,98
TOTAL	43	100

93,02% des patients ayant réalisé la coronarographie ont eu un résultat normal.

II-3-2 Paramètres biologiques de base

Tableau XV : récapitulatif du bilan biologique de base et sens de variations

PARAMETRES	SENS DE VARIATION	FREQUENCES% (N=190)
Natrémie	Hyponatrémie (<137mEq/L)	27,4(52)
	Normal (137à145 mEq/L)	44,2(84)
	Hypernatrémie (>145 mEq/L)	1,1(2)
Indisponible	-	27,4(52)
Kaliémie	Hypokaliémie (<3,5 mEq/L)	7,4(14)
	Normal (3,5 à 5,0 mEq/L)	56,3(107)
	Hyperkaliémie (>5,0 mEq/L)	8,9(17)
Indisponible	-	27,4(2)
Créatininémie	Hypocréatinémie (<6 mg/L)	2,6(5)
	Normal (6 à 14 mg/L)	47,9(91)
	Hypercréatinémie (>14 mg/L)	19,5(37)
Indisponible	-	30(57)
Taux d'hémoglobine	Normal (12 à 14 g/dL)	51,6(98)
	Anémie (<12 g/dL)	22,1(42)
Indisponible	-	26,3(50)

On constate la présence d'hyponatrémie (27,4%) et d'hyperkaliémie (8,9%) témoignant d'un déséquilibre de ces deux ions.

L'hypercréatinémie était retrouvée dans 19,5% des cas,

L'anémie était retrouvée chez 42 patients soit 22,1%.

III- Répartition des patients en fonction de la présence de facteurs étiologiques non génétiques.

Tableau XVI : Répartition des patients en fonction de la consommation antérieure d'alcool.

CONSOMMATION		
D'ALCOOL	EFFECTIF	FREQUENCE (%)
OUI	108	56,8
NON	82	43,2
TOTAL	190	100

Plus de la moitié de notre population (56,8%) a affirmé consommer de l'alcool.

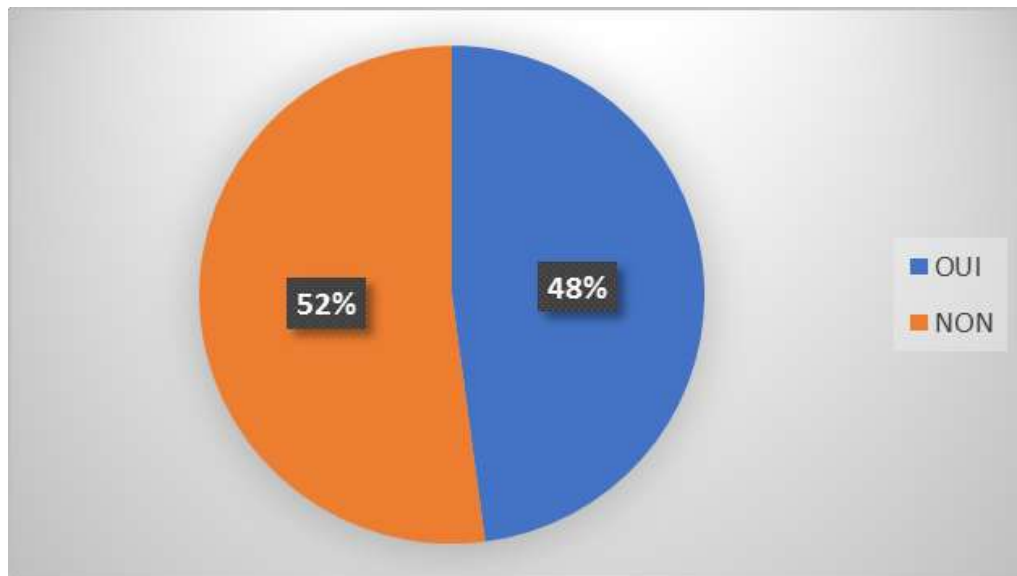


Figure 12 : répartition des patients en fonction de l'utilisation de médicament traditionnel

Près de la moitié des patients ont affirmé utiliser les médicaments traditionnels soit 47,9%.

IV- Recherche de mutations

Au moins une mutation du gène a été retrouvée chez chacun des patients, soit une prévalence de mutation du gène de 100%.

Tableau XVII: Répartition des patients selon la présence de mutation au niveau du gène TNNT2.

Exons	Nombre de mutations	Nombre de patients (N=40)
Exon 9	14	26
Exon 11	9	38
Exon 12	10	4
Exon 13	10	8

La séquence de l'exon 9 a présenté le plus de mutations (14) comparativement aux séquences des exons 12 et 13 qui ont présenté le même nombre de mutations (10). Les mutations au niveau de la séquence de l'exon 11 ont été retrouvés chez le plus grand nombre de patients (38).

IV-1 EXON 9

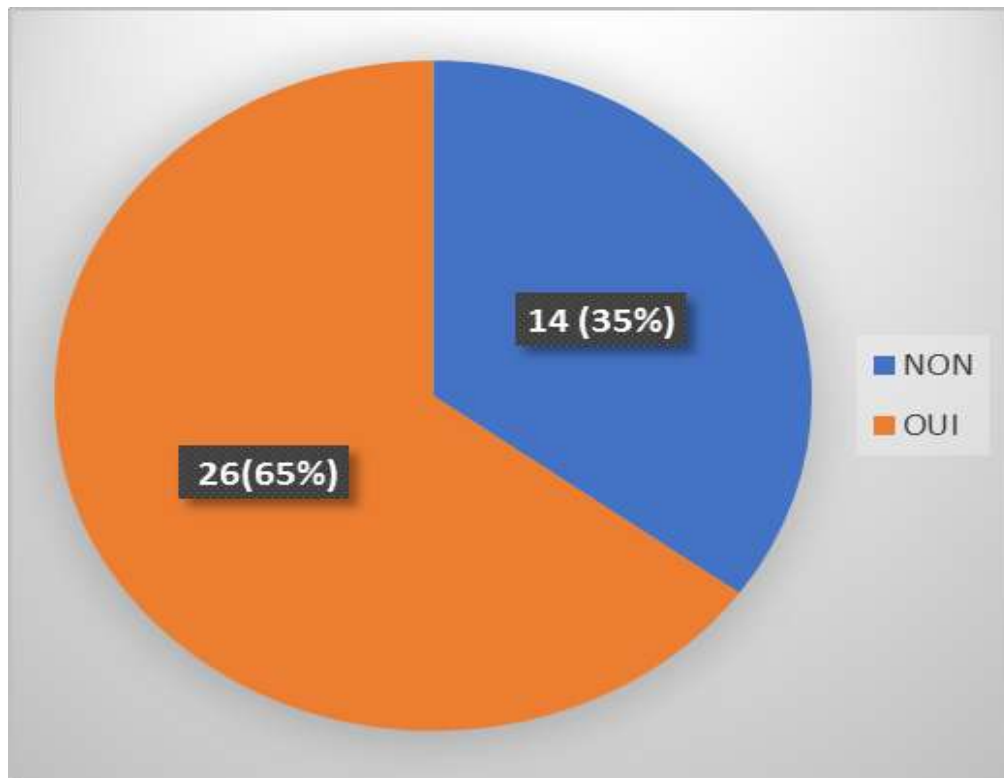


Figure 13 : Répartition des patients selon la présence de mutation au niveau de la séquence de l'exon 9

Les mutations au niveau de la séquence de l'exon 9 ont été retrouvées chez 26 patients, soit 65% de notre population.

Tableau XVIII : Fréquences d'apparition des mutations sur la séquence de l'exon 9

Mutations		Effet de la mutation	Fréquence (N= 95)
Bases	Acides aminés		
456Del G	-	Délétion	1 (1,05%)
457G>S	E154D,457muette	Faux sens	1 (1,05%)
458Del C	-	Délétion	8 (8,42%)
461G>T	A135S	Faux sens	11 (11,58%)
474G>C	R1039P	Faux sens	9 (9,47%)
475Del C	-	Délétion	14 (14,74%)
491G>T	E145*	Non sens	4 (4,21%)
515Ins T	-	Insertion	2 (2,11%)
516Ins G	-	Insertion	2 (2,11%)
519A>T	E154D	Faux sens	6 (6,32%)
520A>T	E154D	Faux sens	9 (9,47%)
524DelA	-	Délétion	10 (10,53%)
525G>T	R154M	Faux sens	9 (9,47%)
527G>A	A157T	Faux sens	9 (9,47%)

Bases

C : Cytosine ; A : Adénine ; G : Guanine ; T : Thymine ; S : Guanine ou Cytosine

Acides aminés

A : Alanine ; D : Acide aspartique ; E : Acide glutamique ; M : Méthionine ; P : Proline ; R : Arginine S : Serine ; T : Thréonine

Del : délétion ; Ins : insertion.

Les différentes mutations retrouvées comprennent :

6 mutations faux sens dont la 461G>T a été la plus fréquemment retrouvée (11,58%) ; 4 délétions dont la 475DelC qui été la plus fréquemment retrouvée (14,74%) et enfin 2 insertions et une mutation non sens.

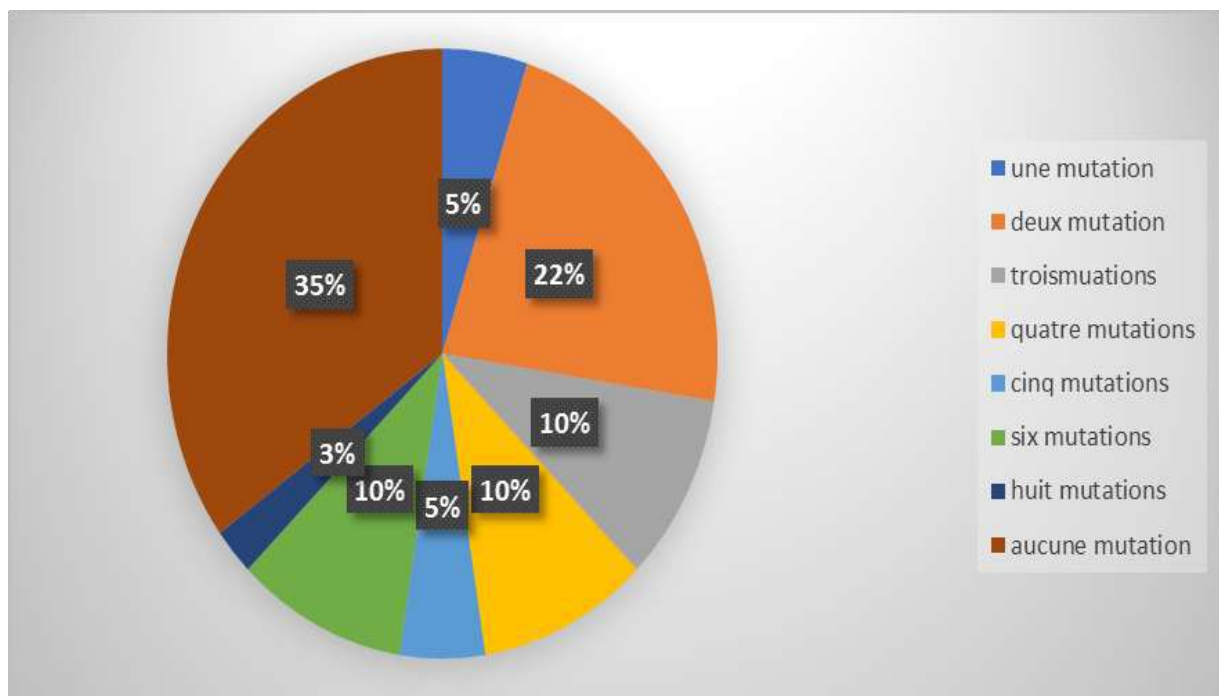


Figure 14 : Répartition des patients selon le nombre de mutations retrouvées par patient

Huit mutations au maximum ont pu être retrouvées chez un même patient (3% de la population) et plus du tiers (35%) de la population n'a eu aucune mutation dans l'exon 9.

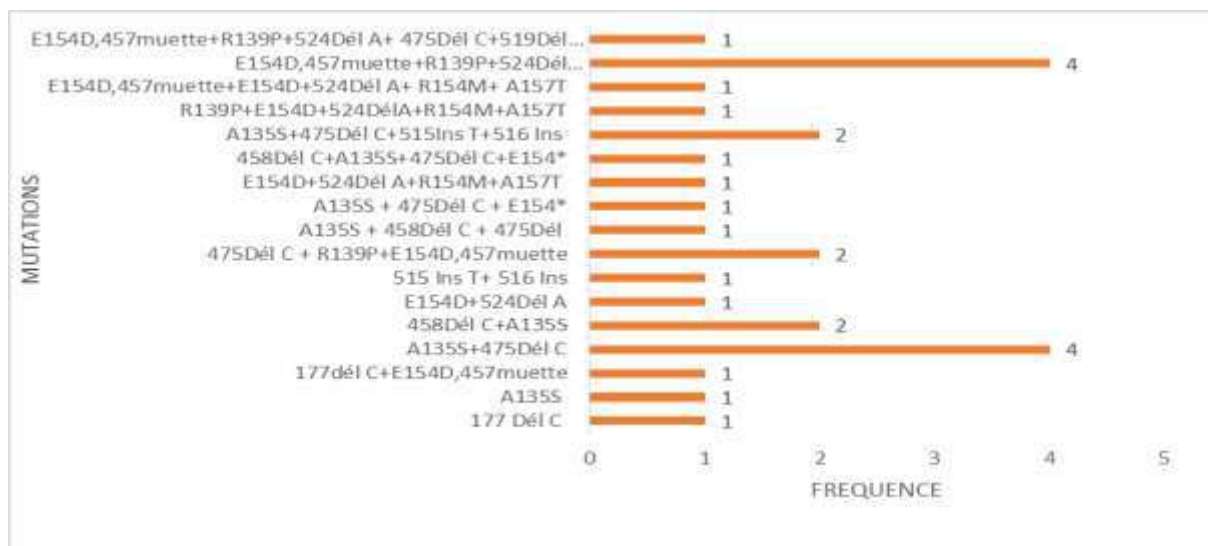


Figure 15 : Répartition des patients selon le type de mutations retrouvées par patient

Les mutations E154D et A135S étaient présentes chez la majorité des patients.

IV-2 EXON 11

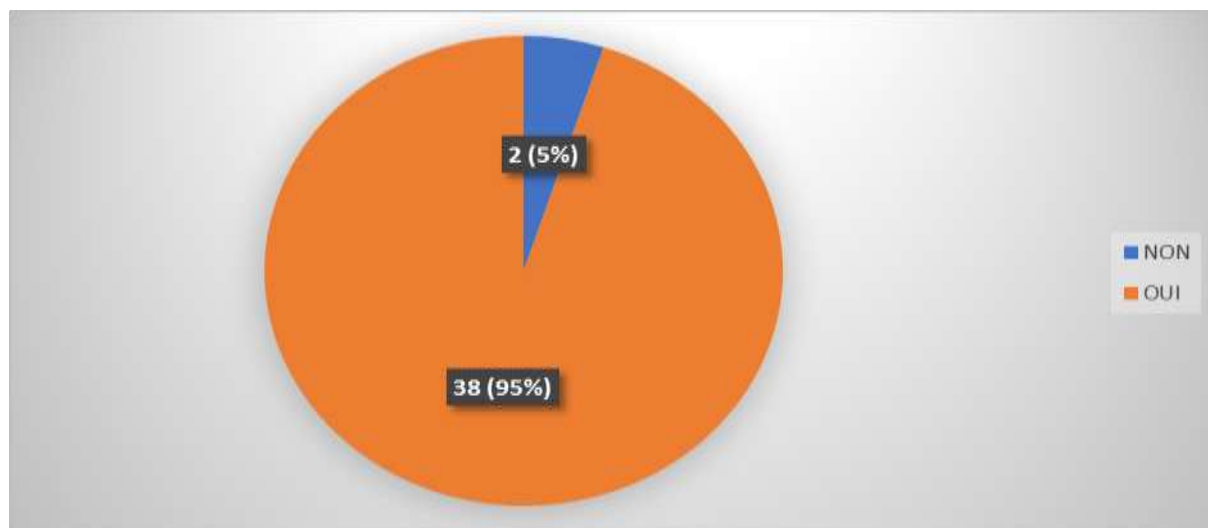


Figure 16: Répartition des patients selon la présence de mutation au niveau de la séquence de l'exon 11

Les mutations au niveau de la séquence de l'exon 11 ont été retrouvées chez 38 patients, soit 95% de notre population. Cette séquence ne faisait pas partie de la région codante de la séquence d'ADN de référence.

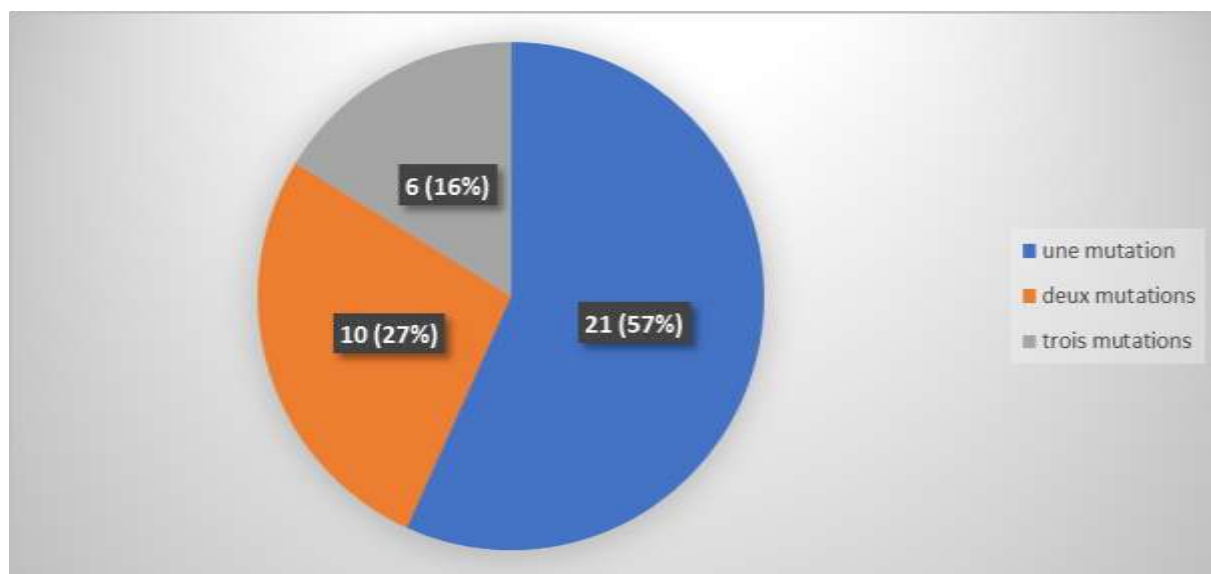
Tableau XIX: Fréquences d'apparition des mutations sur la séquence de l'exon 11

Mutations		Fréquence (N= 59)
Bases	Acides aminés	
20147C>S	-	4 (6,78%)
20148C>S	-	3 (5,08%)
20252A>M	-	34 (57,63%)
20284C>A	-	5 (8,47%)
20285 Dél G	-	1 (1,69%)
20290C>G	-	1 (1,69%)
20385Dél G	-	4 (6,78%)
20386Dél A	-	5 (8,47%)
20386A>G	-	2 (3,39%)

Bases

C : Cytosine ; A : Adénine ; G : Guanine ; M : Adénine ou cytosine ; S : guanine ou Cytosine

La mutation 20252A>M était la plus fréquente avec 57,63%



La répartition des patients selon le nombre de mutation a montré que plus de la moitié de ceux-ci (57%) n'avait qu'une seule mutation.

Figure 17: Répartition des patients selon le nombre de mutations retrouvées par patient

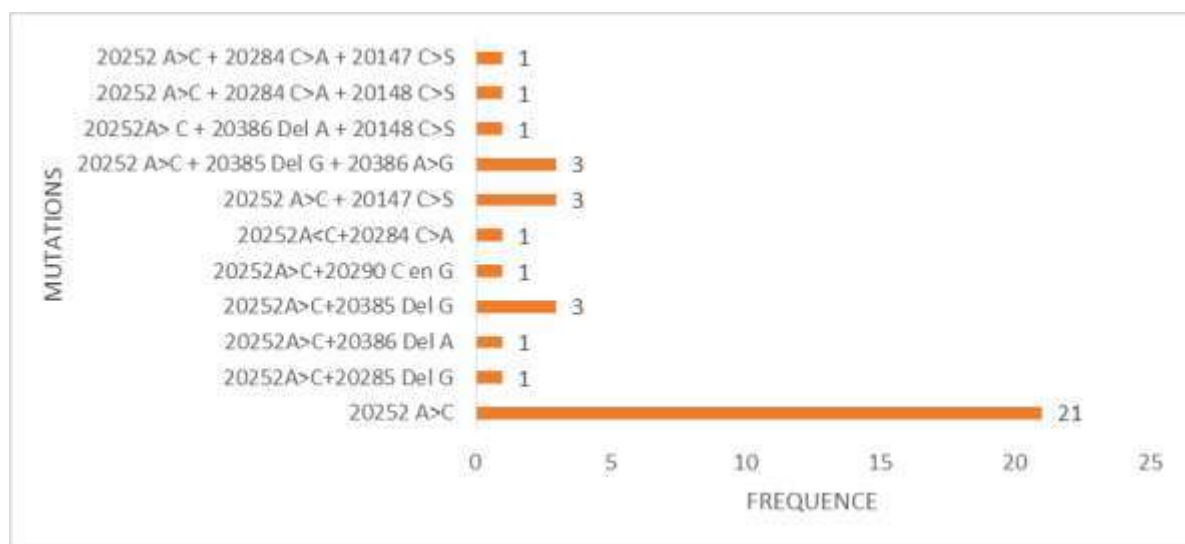


Figure 18 : Répartition des patients selon le type de mutation retrouvée

La mutation 20252A>C était présente associée à d'autres mutations chez plus de la moitié de notre population.

IV-3 EXON 12

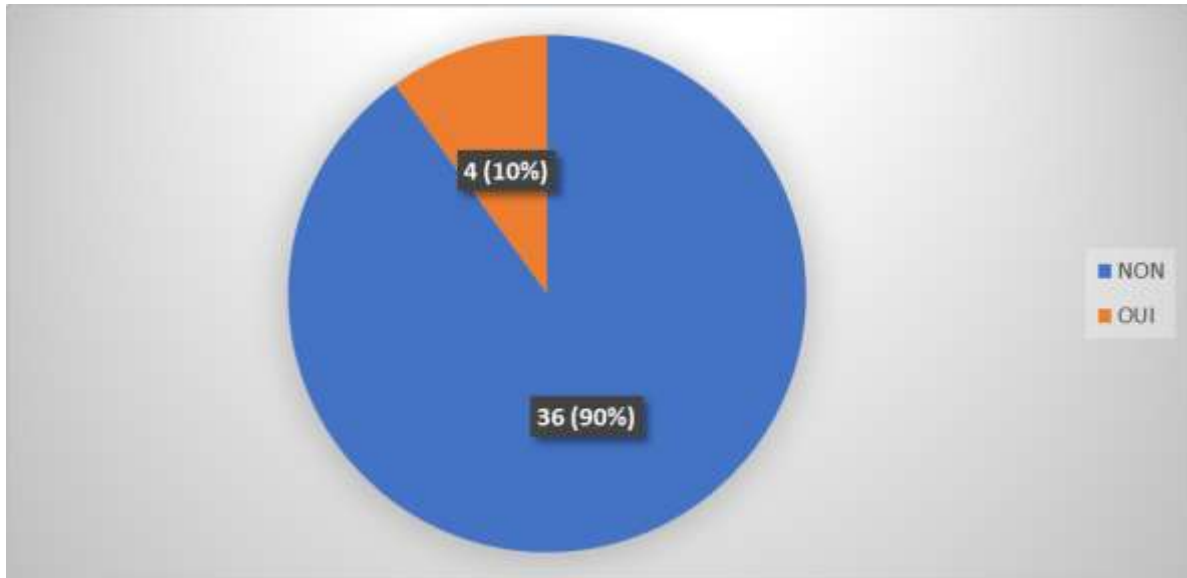


Figure 19 : Répartition des patients selon la présence de mutation au niveau de la séquence de l'exon 12

Seulement 4 patients soit 10% de la population ont montré une mutation au niveau de la séquence de l'exon 12.

Tableau XX : Fréquences d'apparition des mutations sur la séquence de l'exon 12

Mutations		Effet de la mutation	Fréquence (N= 14)
Bases	Acides aminés		
639A>M	K194T, 639muette	Faux sens	2 (14,29%)
670G>R	-	muette	1 (7,14%)
673G>R	-	muette	1 (7,14%)
676G>R	-	muette	1 (7,14%)
679G>R	-	muette	1 (7,14%)
691G>R	-	muette	1 (7,14%)
702T>Y	V215A, 702muette	Faux sens	1 (7,14%)
728G>S	D224H, 732muette	Faux sens	2 (14,29%)
732A>M	Q225H,P	Faux sens	1 (7,14%)
733G>Y	Q225H,P	Faux sens	1 (7,14%)

Bases

Y : Cytosine ou thymine ; R : Adénine ou guanine ; M : Adénine ou Cytosine

Acides aminés

A : Alanine ; D : Acide aspartique ; H : Histidine ; K : Lysine ; Q : Glutamine P : Proline ; V : Valine

Les mutations faux sens K219T, 639muette et D224H, 732muette étaient retrouvées respectivement à 14,21% et 14,29%. Les autres mutations faux sens et muettes se retrouvaient exprimées à la même fréquence (7,14%)

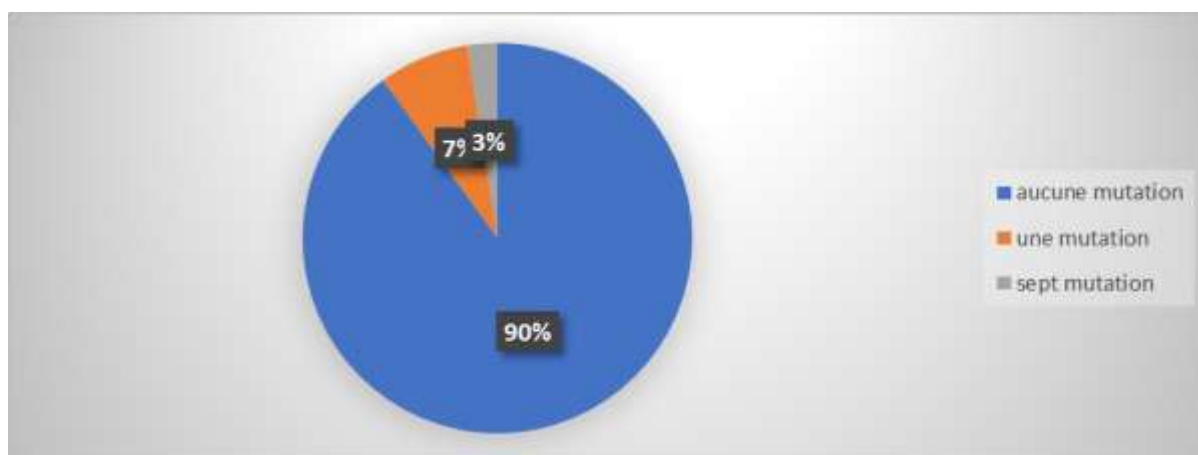


Figure 20 : Répartition des patients selon le nombre de mutations retrouvées par patient

La séquence de l'exon 12 étudié était le moins muté (90% des patients n'ont eu aucune mutation à ce niveau).

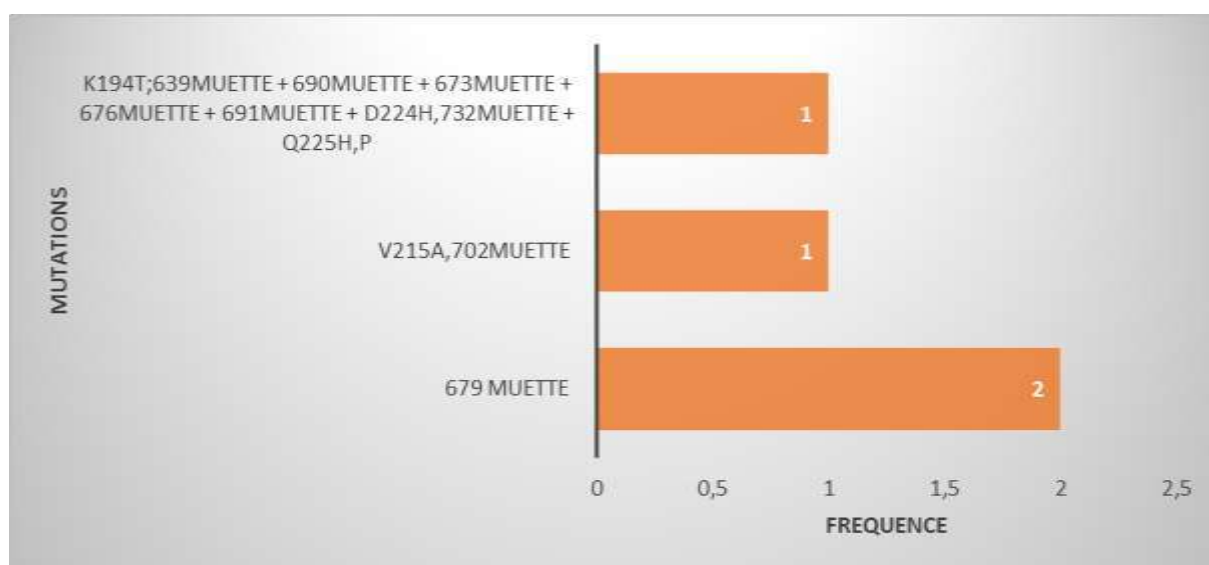


Figure 21: Répartition des patients selon le type de mutation retrouvée
Sur 4 patients qui ont présenté des mutations, l'un d'entre eux a présenté 7 mutations différentes.

IV-4 EXON 13

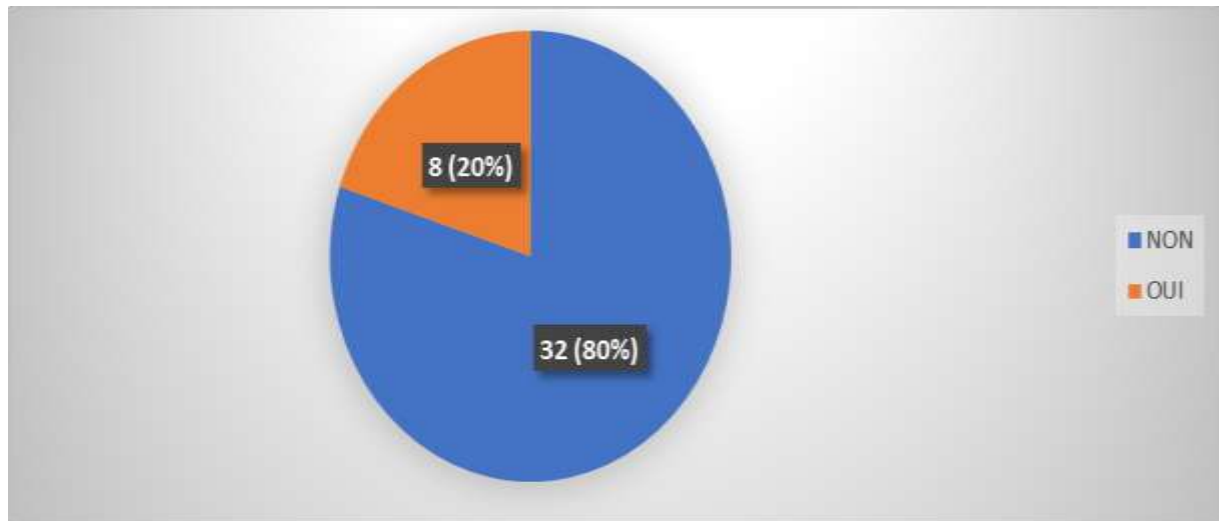


Figure 22: Répartition des patients selon la présence de mutation au niveau de la séquence de l'exon 13

Moins du quart (20%) de la population a montré une mutation au niveau de la séquence de l'exon 13.

Tableau XXI : Fréquences d'apparition des mutations sur la séquence de l'exon 13

Mutations		Effet de la mutation	Fréquence (N= 19)
Bases	Acides aminés		
765G>C	S236T	Faux sens	1 (5,26%)
770Ins T	TAT→TTA	insertion	2 (10,53%)
775C>T	-	Muette	1 (5,26%)
784A>G	-	Muette	1 (5,26%)
792T>C	F245S	Faux sens	1 (5,26%)
801A>G	Q248R	Faux sens	1 (5,26%)
811Del C	-	Délétion	2 (10,53%)
820G>A	-	Muette	1 (5,26%)
; 830A>G	I258V	Faux sens	9 (47,37%)

Bases

C : Cytosine ; A : Adénine ; G : Guanine ; T : Thymine ;

Acides aminés

S: Serine; T: Threonine; A : Alanine ; F: Phenylalanine; I:Isoleucine Q: Glutamine; R: Arginine ; V:Valine

Quatre mutations faux sens (S236T, F254S, Q248R, I258V) ont été retrouvées au niveau de la séquence de l'exon 13 et c'est la mutation I258V qui était la plus fréquente dans la population (47,37%).

L'insertion 770insT ainsi que la délétion 811DelC étaient retrouvées à la même fréquence dans la population (10,53%) ; le reste des mutations faux sens et muette étaient retrouvées à la même fréquence dans la population (5,26%).

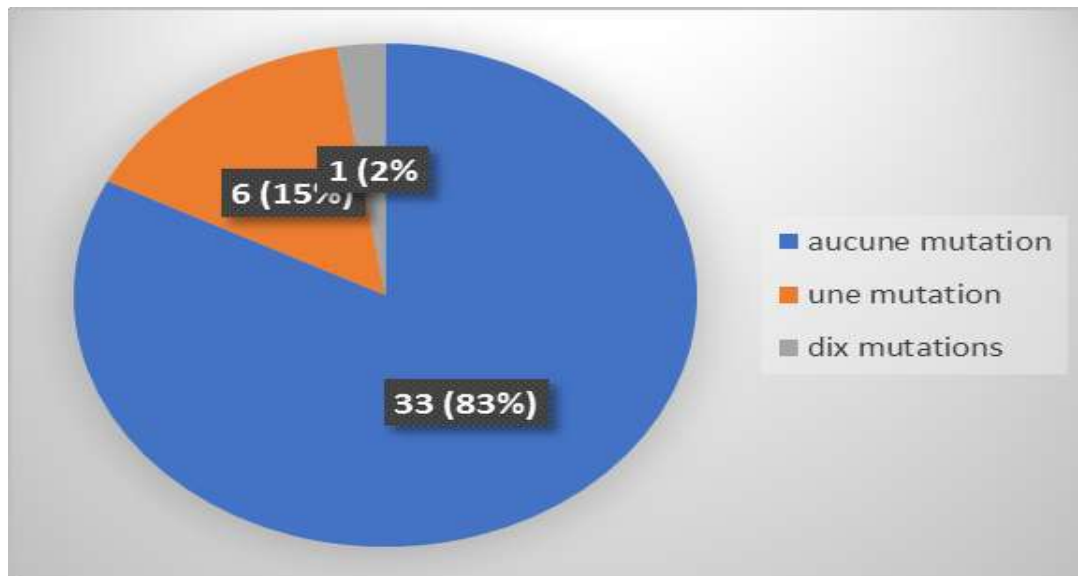


Figure 23: Répartition des patients selon le nombre de mutations retrouvées par patient

Un malade a eu jusqu'à 10 mutations dans la séquence de l'exon 13 suivi de six patients qui ont eu chacun une seule mutation.

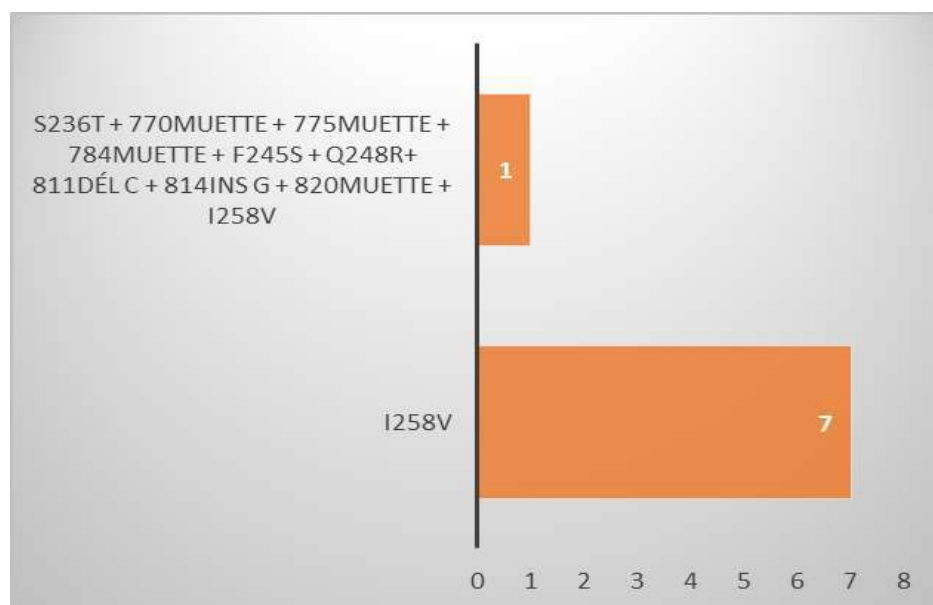


Figure 24 : Répartition des patients selon le type de mutation retrouvé

La mutation I258V a été retrouvée chez sept patients sur huit qui avaient présenté une mutation au niveau de la séquence de l'exon 13.

DISCUSSION

I-LIMITES DE L'ETUDE

Au cours de notre étude nous avons été confrontés à d'énormes problèmes qui ont constitué des limites et des freins à l'exploitation de nos résultats. Il s'agissait entre autres :

- L'indisponibilité de séquenceur pour cause de panne sur une longue période, empêchant la recherche mutationnelle chez un maximum de patients.
- Les couts de réalisation élevés de la coronarographie : beaucoup de patients n'avaient pas les moyens financiers

II-PARAMETRES SOCIODEMOGRAPHIQUES

II-1-le sexe

L'échantillon se répartissait en 137 hommes et 53 femmes soit un sex-ratio de 2,58 en faveur des hommes. Ces résultats sont similaires à ceux de **COULIBALY I. et coll.[19]** **MIURA K et coll.[62]** ; **N'GUETTA R et coll.[64]** qui eux retrouvent même un sex-ratio égal à 3,29, par contre ils diffèrent de l'étude de **DEMBELE B[24]** qui a plutôt montré un sex-ratio de 1,4 en faveur des femmes et dont l'échantillon se répartissait en 123 femmes et 86 hommes.

II-2- l'âge

L'âge moyen de la série était de $55,18 \pm 13,8$ ans en accord avec ceux de **COULIBALY I et coll. [19]**, **MENDEZ et coll. [60]** **SLIWA et coll. [75]** qui retrouvaient respectivement un âge moyen de 55,6 ans, 55,5 ans et 54,1 ans. La tranche d'âge majoritaire était celle de [46-55] ans.

III- PARAMETRES CLINIQUES

III-1) Antécédents personnels

L'antécédent personnel majoritaire était représenté par l'hypertension artérielle (20%). En effet la prééminence de l'HTA dans les antécédents personnels médicaux est classique et peut s'expliquer par le fait que l'HTA fait partie de facteurs qui favorisent la survenue de cette pathologie. **COULIBALY I .et coll. [19], DEMBELE B [24], COULIBALY D [18].**

III-2) Antécédents familiaux

Au niveau des antécédents familiaux, un antécédent de cardiopathie et de mort subite était retrouvé respectivement chez 16,8% et 12,6% des patients. Aucun antécédent de CMD n'a été retrouvé chez la totalité des malades. Ces faibles taux peuvent s'expliquer par la méconnaissance de ces pathologies par la population et l'ignorance des causes de décès dans la majorité des sociétés africaines.

III-3) Motifs de consultation

Sur le plan clinique le motif de consultation le plus fréquent était la dyspnée associée ou non à un OMI dans 27,9% et 24,7% des cas respectivement. Ceci est dû au fait que la dyspnée représente le maître-symptôme de l'insuffisance cardiaque (insuffisance ventriculaire gauche) qui est la forme clinique d'expression de la CMD **TRABELSI-SAHNOUN I [78], DEMBELE B [24].**

III-4) Traitement médicamenteux

Sur le plan thérapeutique les classes thérapeutiques utilisées étaient associées entre elles et les plus utilisées étaient les diurétiques de l'anse (82,6%) et anti-aldostérone (58,4%) suivis des IEC (56,8%), des AAP (48,9%) et des Bêta-bloquants (42,1%). Nos résultats sont conformes à ceux des travaux de

DEMBELE B [24] et COULIBALY D [18]. Ces différentes classes pharmacothérapeutiques font partie du schéma thérapeutique utilisé dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

IV) PARAMETRES PARACLINIQUES

IV-1) Imagerie médicale

1- Le télécoeur et l'indice cardiothoracique (ICT)

Les données sur le télécoeur ont pu être disponible chez 37,4% de nos patients alors que la réalisation du télécoeur fait partie des tous premiers examens paracliniques permettant d'évoquer une affection cardiaque chez un individu, ce faible taux de données ne nous a pas permis d'évaluer chez tous les candidats l'indice cardiothoracique permettant d'évaluer le degré de la cardiomégalie.

La cardiomégalie était retrouvée dans 97,2% des cas où les données du télécoeur étaient disponibles, ce résultat est superposable à ceux de **COULIBALY D (99,3%) [18] et DIEUDONNE G (100%) [25].**

2) la coronarographie

La coronarographie permet de poser le diagnostic de certitude des CMD en excluant une coronaropathie ou une cardiomyopathie ischémique.

Le taux de réalisation de la coronarographie dans cette étude était de 22,6%. Ce faible taux serait dû au coût de réalisation de l'examen élevé et difficilement accessible pour les malades ; ceci empêche vraisemblablement d'étiqueter les véritables CMD prises en charge car leur diagnostic n'est posé qu'en fonction des résultats de l'échocardiographie et en s'appuyant sur les signes cliniques ; 93,02% des patients ayant réalisé la coronarographie ont eu un résultat normal, ce qui légèrement au-dessus du résultat des travaux de **N'GUETTA et coll.** qui ont retrouvé 74% [64].

Dans la majeure partie des études épidémio-cliniques consultées sur les CMD en Afrique sub-saharienne, la coronarographie n'a pas pu être réalisée ; **DEMBELE B [24]** et **COULIBALY D [18]** ont évoqué une insuffisance du plateau technique rendant approximatif le nombre de diagnostics étiologiques ainsi que le modeste revenu de nos populations limitant la réalisation de certains examens complémentaires. Dans une étude réalisée au CHU Sylvanus Olympio de Lomé, **MACHIHUDE P et coll. [54]** ont affirmé que la cardiopathie ischémique occupait le deuxième rang des étiologies des insuffisances cardiaques, il en ressort qu'une exploration systématique et plus large des coronaires en cas de cardiomyopathie dilatée devrait permettre d'identifier les cardiomyopathies ischémiques et d'améliorer la prise en charge des cardiomyopathies en général **N'GUETTA et coll. [64]** **MACHIHUDE P et coll. [54]**.

IV-2) Paramètres biologiques de base

On note respectivement une hyponatrémie et une hyperkaliémie chez 27,4% et 8,9% des cas, ces résultats pourraient être en relation avec le déséquilibre de ces deux ions retrouvés au cours de la CMD ou seraient liés à la thérapeutique incluant des diurétiques. Les travaux de **COULIBALY D [18]** avaient retrouvé un ionogramme sanguin normal dans 98,5% des cas.

La répartition des malades selon la créatinémie a montré que 19,5% des patients ont présenté une hypercréatinémie ; ces résultats étaient conformes à ceux de **DIEUDONNE G [25] (18,1%)** mais étaient deux fois supérieurs à ceux retrouvés dans les études de **COULIBALY D (8,1%) [18]** et **DEMBELE B (9,6) [24]**. En outre, L'hypercréatinémie et l'hyponatrémie sont des critères de sévérité de la pathologie **EVANS J et al. [27]**, **CHOUIHED T et coll. [15]**.

La répartition des patients selon le taux d'hémoglobine a montré que 22, 1% des patients présentaient une anémie soit un taux d'hémoglobine inférieur à

12g/dL ; Ces résultats étaient semblables à ceux de **DIEUDONNE G (23,4%) [25], DEMBELE B (22,5%) [24]**.

Chez les patients souffrants d'insuffisance cardiaque l'anémie est fréquemment retrouvée et est associée à une augmentation de la morbidité car l'anémie est un facteur de décompensation de la fonction myocardique. La correction de celle-ci entraîne une diminution du nombre d'hospitalisations, En effet la contractilité du myocarde diminue lorsque le taux d'hémoglobine est en dessous de 7g/dl [36]

V-) RECHERCHE DE FACTEURS ETIOLOGIQUES NON GENETIQUES.

V-1) Antécédents de consommation d'alcool

Plus de la moitié des patients (56,5%) consommaient de l'alcool avant le diagnostic de leur pathologie. L'évaluation de la part de l'alcoolisme dans la pathogénèse de la CMD se base sur la quantité ingérée quotidiennement ou de façon hebdomadaire. Mais dans notre étude, les patients ne pouvaient dire de façon exacte la quantité d'alcool consommée. Or ce paramètre sert à évaluer la déchéance due à la consommation de l'alcool sur la fonction cardiaque [68].

La consommation excessive d'alcool est la cause principale de cardiomyopathie dilatée non ischémique dans les pays occidentaux. Sa prévalence est variable, entre 3 et 40% chez les hommes et 14% chez les femmes [71]. Il s'agit d'une CMD qui reste longtemps asymptomatique. Au-delà de 5 ans de consommation alcoolique excessive (> 7 verres par jour ou 90 g), commencent à apparaître des altérations myocardiques visibles à l'échographie cardiaque, mais asymptomatiques ou pauci symptomatiques ; Secondairement, en général au-delà de 15 ans de consommation excessive, surviennent les signes habituels de l'insuffisance cardiaque généralement associés à d'autres atteintes d'organes (cirrhose, neuropathie périphérique etc.). Le diagnostic de cardiomyopathie

dilatée alcoolique est difficile et compliqué du fait de la présence fréquente de facteurs de risque confondant d'autres causes de cardiomyopathies, et d'autre part par l'absence de signes cliniques ou paracliniques spécifiques [17, 68, 71]

V-2) Antécédents de prise de traitements traditionnels

Près de la moitié des patients soit (47,9%) ont affirmé utiliser les médicaments traditionnels mais ces derniers n'étaient pas utilisés comme remède à leur problème cardiaque. Ils étaient utilisés de façon occasionnelle pour traiter d'autres maux.

VI-) la recherche de mutations génétiques

Le gène TNNT2 contient 15 exons, et se trouve sur le chromosome 1q32 et comprend 25 kb du génome. Dans notre étude nous avons entrepris la recherche de mutations au niveau de ce gène particulièrement au niveau de séquences de quatre exons à savoir les exons 9, 11, 12 et 13.

A l'issue de l'analyse, tous nos patients ont présenté au moins une mutation du gène TNNT2 dans les exons étudiés soit une prévalence globale de 100%. Nos résultats sont largement au-dessus de ceux rapportés dans la littérature. En effet **Chang AN et coll. [11]** et **HERSHBERGER RE [40]** ont retrouvé que la fréquence des mutations du gène TNNT2 dans les CMD était d'environ 3-6%. Dans l'étude de **MILLAT G et coll. [61]** portant sur le dépistage mutationnel plurigénique de 105 patients CMD, il a été retrouvé un taux global de détection des mutations de 19% et une prévalence de 4,8% de mutations du gène TNNT2.

Cette fréquence globale de 100% retrouvée dans notre étude pourrait s'expliquer par l'existence de polymorphismes au niveau du gène codant [11, 40, 60]. Par ailleurs notre population était composée exclusivement de patients noirs africains tandis que la plupart des études retrouvées dans la littérature ont été

faites sur des populations caucasiennes ou asiatiques. Cette différence d'environnement couplée à la différence raciale des populations d'étude pourrait expliquer ce résultat. Enfin, la différence porte également sur la méthodologie d'étude, ces auteurs ayant réalisé une étude cas témoin, alors que dans la nôtre il s'agissait uniquement de cas.

Nous avons retrouvé au total 43 mutations différentes sur l'ensemble de notre échantillon. Et le plus grand nombre de mutations a été retrouvé sur la séquence de l'exon 9 (soit 14 mutations). En outre chaque patient a présenté plusieurs mutations en même temps. Et les mutations au niveau de l'exon 11 ont été retrouvées chez le plus grand nombre de patients (38 patients soit 95 %). **HERSHBERGER RE et coll. [39]** ont retrouvé sur l'ensemble de 313 patients constituant leur population, 9 avec des mutations au niveau du gène TNNT2. Tandis que **MILLAT G et coll. [61]**, sur une population de 105 personnes, en ont retrouvé que 3. Cette différence peut s'expliquer également par la présence de nombreux polymorphismes du gène.

Cependant l'existence de ces polymorphismes au niveau des gènes codant pour la synthèse des protéines de la fibre myocardique, ne sont pas nécessairement associées aux CMD. En effet **Chen B et coll. [13]** ont retrouvé deux polymorphismes (G9005C et G1350T) qui ne sont pas liés aux CMD, Par contre **Xiaoping Li et coll. [82]**, **Li YD et coll. [53]** ont retrouvé des polymorphismes liés au CMD. Ces auteurs ont pu détecter ces polymorphismes liés au CMD, à l'issue d'investigations plus poussées basées sur la recherche du polymorphisme à un seul nucléotide (type SNPs), sur la présence dans les familles de personnes atteintes de CMD et de l'existence de mort subite de cause inexpliquée. Concernant notre étude, ces investigations n'ont pu être faites.

Concernant l'effet des mutations identifiées, la moitié des mutations étaient de type faux sens, suivi des mutations muettes et des délétions.

- Les mutations faux-sens ont été retrouvées dans tous les exons étudiés sauf dans l'exon 11. Ces fréquences de mutations faux sens étaient conformes à celles retrouvées chez **HERSHBERGER RE et coll. [39]**. Ces auteurs ont retrouvé des fréquences de mutations faux sens supérieur à 50%. Ils affirmaient également que ce type de mutation n'avait pour la plupart pas d'effets pathogènes et constituerait une part importante des polymorphismes (de type SNPs). Néanmoins, en fonction de la localisation et la nature de l'acide aminé touché elles peuvent avoir des effets délétères de gravité variable.
- Les mutations muettes ont été retrouvées au niveau des exons 12 (35,7%) et 13 (15,78%). Elles n'ont pas d'effet pathogène car ne provoquant pas de changement en acides aminés [34, 56, 63].
- Enfin, des délétions ont été retrouvées au niveau des exons 9 (34,74%) et 13 (10,53%). Elles aboutissent la plupart du temps à la formation d'une protéine tronquée incomplète très souvent non fonctionnelle. D'après certains auteurs, ces délétions peuvent également avoir un retentissement fonctionnel sévère [34, 56, 63]. En effet **Chen B et coll. [13]**, **Martins E et coll. [57]**, et **Hanson EL et coll. [35]**, avaient identifié la délétion 210lys dans l'exon 13 ; cette délétion était associée à un mauvais pronostic de la CMD caractérisée par une évolution rapide et une mort subite à un jeune âge. Cependant dans notre étude, ce type de délétion n'a pas été retrouvé.

Dans notre étude, nous n'avons pas pu aller jusqu'au stade de confirmation du polymorphisme qui se fait à l'aide de méthode telle que : analyse du polymorphisme de la conformation à un seul brin (SSCP).

Nous n'avons pas également pu étudier les répercussions cliniques de ces mutations par l'utilisation des tests géno-phénotypiques. Cependant, nos patients ayant présenté des mutations doivent nécessairement bénéficier d'un conseil génétique.

CONCLUSION ET PERPECTIVES

L'objectif général de notre étude était de déterminer les aspects étiologiques des Cardiomyopathies dilatées en Côte d'Ivoire.

Au terme de cette étude il faut retenir que :

Au plan sociodémographique et clinique, l'âge moyen des patients était de $55,18 \pm 13,8$ ans avec une prédominance masculine, la dyspnée associée aux œdèmes des membres inférieurs était le motif de consultation le plus fréquent et les antécédents médicaux personnels et familiaux étaient méconnus pour la plupart des patients. La cardiomégalie était présente dans 97,2% des cas et la coronarographie s'est révélée normale dans 93,02% des cas.

Une perturbation du bilan biologique de base était également présente, du fait de l'insuffisance de suivi médical de ces patients.

Au niveau des étiologies non génétiques, la consommation d'alcool et de traitements traditionnels étaient difficilement appréciables car les patients n'étaient pas capables d'évaluer de façon précise leur consommation.

Enfin, au niveau de la recherche mutationnelle, l'absence d'analyse mutationnelle sur une population de contrôle ne nous a pas permis d'étiqueter les mutations causales de la cardiomyopathie dilatée au sein de notre population. Des études plus approfondies en tenant compte des limites observées pourraient nous aider à mieux élucider les causes génétiques des CMD chez le sujet noir africain.

D'où les perspectives de recherche ci-après :

- Poursuivre l'étude avec un échantillonnage plus grand et élargir la recherche à d'autres mutations impliquant d'autres gènes responsables de CMD afin de mieux connaître la maladie dans la population pour garantir une meilleure prise en charge.
- Faire une étude du gène sur une population de contrôle.
- Réaliser des études géno-phénotypiques des CMD pour évaluer les répercussions cliniques de ces mutations.

RECOMMANDATIONS

Au ministère de la santé et de la lutte contre le SIDA

- Organiser des campagnes de sensibilisation et de dépistage des autres pathologies cardio-vasculaires telles que les cardiomyopathies.
- Assurer une meilleure répartition des médecins cardiologues sur l'ensemble du territoire national.
- Rendre accessible la réalisation de la coronarographie chez les patients souffrants de CMD.

A l'Institut de cardiologie d'Abidjan

- Sensibiliser les médecins pour un renseignement complet des dossiers de malades suivis au service de consultation.
- Instaurer des séances d'éducation thérapeutique à l'intention des patients et des accompagnants.
- Intégrer le dépistage clinique (examen physique, ECG, échocardiographie) des parents asymptomatiques de premier degré dans la prise en charge des patients.
- Promouvoir le développement de spécialistes en génétique cardiovasculaire.
- Mettre à disposition du laboratoire les moyens nécessaires pour la réalisation de dépistage génétique ou établir des partenariats avec des laboratoires externes outillés.
- Intégrer à long terme le diagnostic génétique dans la prise en charge des patients.

A la population :

- S'intéresser et participer, dans la mesure du possible, aux campagnes de sensibilisation sur les maladies cardio-vasculaires.
- Consulter un cardiologue au moins une fois l'année à partir de 30 ans même en l'absence de signes cliniques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1-Abadie Y, Logier A.

Traité de médecine cardiovasculaire. Paris : Masson
1998.210p

2-Agboton H, Massougbodji M, Badarou G, et al.

Facteurs épidémiologiques des cardiomyopathies au Bénin. Cardiol. Trop. 2006;
12 (48): 179-183.

3- Applied biosystem.

Amplitaq 360 DNA Polymerase protocol.2010. 6Ref : 4398818

4-Bachinski LL, Roberts R

News theories: causes of dilated cardiomyopathy. Cardiol Clinics 2008; 16 (4):
603-610.

5- Besse B, La cotte J, Tabet J Y

Cardiologie vasculaire-Réa. 2e édition internat .paris : Vernazobres, 2002.14-15

6-BERTRAND E.

Les particularités de la pathologie cardio-vasculaire en région tropicale. In
Manson's Tropical diseases. 19è édition. Eabtbourne, Englande Ed : 1997 ; 11-
15.

7-Blum A, Miller H

Le rôle des Cytokines dans la crise cardiaque.
Journal américain du cœur. 2010 ; vol(n°135) : 181-186 .

8- Bourdarias JP. Cardiomyopathies dilatées (Consulté le 11 Août 2016)

< www.pifo.unvsq.fr/pédagogie/cardio/CMD >

9- Boudarias J.P, Cacoub P, Bierliing P.

Pathologie cardiaque & vasculaire hémostase et thrombose. Paris: Flammarion,
Médecine sciences. 1998 : 214-218.

10- Bouvenot G, Devalder B, Guillevin L, et al.

Pathologie Médicale. Paris : Masson 2005 ; 210 P.

11- Chang AN, Parvatiyar MS, Potter JD.

Troponine et cardiomyopathie. Communications de recherche biochimique et
biophysique. 2008; 369 (1): 74-81

12-Cardiomyopathie dilatée. Institut de Cardiologie de Montréal. Canada.
(Consulté le 15 Aout 2016)
<https://www.icm-mhi.org/fr/soins-et-services/maladies.../cardiomyopathie-dilatee>

13- Chen B, Rao L, Zhou B, et al .

Association of TNNT2 gene mutations with idiopathic dilated cardiomyopathy in a Chengdu population. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2008; 39(6):969-72.

14-Chivon CB.

Archive des maladies du cœur et des vaisseaux .CHU de Rouen (Consulté le 27 aout 2016)

[< Doccismef. Chu-rouen. Fr / servlet / CISMeFBB? Mot=vasodilatateurs>](http://Doccismef.Chu-rouen.Fr/servlet/CISMeFBB?Mot=vasodilatateurs)

15- Chouihed T, Buessler A, Bassand A et al.

Hyponatrémie, hyperglycémie et détérioration de la fonction rénale à l'admission au service des urgences en tant de prédicteurs de décès à l'hôpital chez des patients atteints de dyspnée avec insuffisance cardiaque aigue soupçonnée : analyse observationnelle rétrospective de la cohorte PARADISE.BMF Open. 2018 ; 8(3).

16- Cohen A.

Cardiologie et pathologie vasculaire. Paris: Edition ESTM 1997,895-901

17-Coignard E, Blanchard B, Jault F, et al.

Cardiomyopathie éthylique et transplantation Cardiaque. Arch Mal Cœur. 2009 ; 91(1) : 45-51

18- Coulibaly D.

Cardiomyopathie dilatée étude épidémio-clinique et évolution dans le service de cardiologie du C.H.U Gabriel Touré. 62p. Thèse Méd, Bko, FMPOS : 2009;No 89.

19- Coulibaly I, Anzouan-Kacou JB, et al.

Les étiologies de l'insuffisance cardiaque telles qu'elles sont observées à l'institut de cardiologie d'Abidjan. Afrique biomédicale 2001, 11(3):85-91.

20- Daehmlow S, Erdmann J, Knueppel T, et al .

Novel mutations in sarcomeric protein genes in dilated cardiomyopathy. Biochem Biophys Res Commun. 2002 ; 298(1):116-120.

21- Dec GW, Magnani JW.

Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. Circulation, 2006; 113: 876-890

22- Delahaye J P.

Cardiologie pour le praticien, 2e édition Paris : Masson 2000,227-235

23- Dellefave L, Mc Nally EM.

La génétique de la cardiomyopathie dilatée. Opin Opin Cardiol. 2010 Vol (n°25): 198-204.

24- Dembélé B.

Etude épidémio-clinique des cardiomyopathies dilatées dans de service de cardiologie du CHU Gabriel Touré .113.Thèse Méd, Bamako, 2010.n61

25- DIEUDONNE G.Y. N.

Cardiomyopathies dilatées dans le service de cardiologie B de l'hôpital du point G. Etude épidémiologique, clinique, et étiologique. 79p. Thèse Méd. Bamako ; 2002 ; n114

26-Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al.

Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2008;29(2):270-276

27- Evans J, Lannes D.

Cardiomyopathies et cardiopathies secondaires aux traitements médicaux non cardiologiques (consulté le 20 Aout 2017) <www.scor.com.>

28- Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al.

Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med. 2000 ; 342:1077-1084.

29- Gerbaux A.

La cardiomyopathie dilatée primitive. Paris :Medicorama 2002,294

30- Guicheney P.

Tests génétiques : Questions scientifiques, médicales et sociétales. Conférence institut de myologie .2009 (consulté le 20 septembre 2016) <www.inserm.fr>

31- Guize LT, Lavergne J. Ollitrault M, et al.

La stimulation ventriculaire multisite : indications et sélection des patients. Université Paris V. (Consulté le 20 Aout2016)

<http://w.w.w.cardiologiefrancophone.com/PDF/présentation/2003/stimulation-ventriculaire-multisite.pdf>.

32- Hamadou B, Menanga A E, Mahuetche S, et al.

Value of the Holter ECG in the evaluation of poor prognostic indicators in dilated cardiomyopathies. Tropical cardiology. 2013 ; Vol (n°137)

33- Hameed AB, Lawton ES, McCain CL, et al.

Pregnancy-related cardiovascular deaths in California: beyond peripartum cardiomyopathy. Am J Obstet Gynecol. 2015 ;vol (n°213).1-10.

34- Hanna N, Parfait B, Vidaud D et al.

Mécanismes et conséquences des mutations. Med Sci Paris. 2005; Vol(n°11) : 969-980.

35- Hanson EL, Jakobs PM, Keegan H, et al.

Cardiac troponin T lysine 210 deletion in a family with dilated cardiomyopathy. J Card Fail. 2002; 8(1):28-32

36- Hegde N, Rich MW, Gayomali C.

La cardiomyopathie de la carence en fer, Tex Heart Inst J. 2006 ;33 :340-344

37- Hein S, Scharper J.

Pathogenesis of dilated cardiomyopathy and heart failure: insights from cell morphology and biology. Current opinion in cardiology . 2006; 11(3) : 293-301.

38- Hershberger RE, Cowan J, Morales A, et al.

Progrès avec génétique Cardiomyopathies: dépistage, conseil et tests en dilatés, hypertrophiques, Et la dysplasie ventriculaire droite / cardiomyopathie arythmogène. Circ Heart Fail.2009 (3): 253-261.

39- Hershberger RE, Parks SB, Kushner JD, et al.

Coding sequence mutations identified in MYH7, TNNT2, SCN5A, CSRP3, LBD3, and TCAP from 313 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. Clin Translational Science. 2008; 21-26.

40- Hershberger RE, Pinto JR, Parcs SB, et al.

Caractérisation clinique et fonctionnelle des mutations TNNT2 identifiées chez des patients atteints de cardiomyopathie dilatée. Circulation: Génétique cardiovasculaire. 2009; 2 (4): 306-313

41- Jacoby1 D., William J. McKenna W.J.

Genetics of inherited cardiomyopathy European Heart Journal (2012) 33, 296–304

42- Judge DP

Use of genetics in the clinical evaluation of cardiomyopathy. JAMA. 2009 Dec 9; 302(22):2471-2476

43- Kamadjeu R, Kingue S, Ngu BK, et al.

Pronostic de la Cardiomyopathie dilatée chez le noir africain selon les données échocardiographiques et le degré d'insuffisance cardiaque. Cardiol. Trop. : 1999 ; 25/n°99 : 49-53.

44- Kamiya CA, Yoshimatsu J, Ikeda T.

Peripartum Cardiomyopathy From a Genetic Perspective. Circ J. 2016 Jul 25; 80(8):1684-1688.

45- Karkkainen S, Peuhkurinen K.

Genetics of dilated cardiomyopathy. Ann Med, 2007; 39: 91-107

46- Kawai C.

De la myocardite à la cardiomyopathie : mécanisme de l'inflammation et mort de cellules : connaissance du Passé pour le futur. Circulation Mar 2010 ; 99 (8) : 1091-1100

47- Kimura A

Contribution of Genetic Factors to the Pathogenesis of Dilated Cardiomyopathy. The Cause of Dilated Cardiomyopathy: Genetic or Acquired? (Genetic Side) Circ J 2011; 75: 1756 – 1765.

48- Laonigro I, Correale M, Di Biase M, et al.

Alcohol abuse and heart failure. Eur J Heart Fail. 1 mai 2009;11(5):453-462

49- Legalery P.

Les cardiomyopathies. (consulté le 25 Aout 2016)

<www.Besancon-cardio.fr>

50- Letac B.

Pathologie cardio-vasculaires : connaissances de base pour la pratique quotidienne .paris : ellipses, 2014. 512 P.

51- Li D, Czernuszewicz GZ, Gonzalez O, et al.

Novel cardiac troponin T mutation as a cause of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001 Oct 30;104(18):2188-2193.

52- Li X, Luo R, Gu H, Deng Y, et al .

Cardiac troponin T (TNNT2) mutations in chinese dilated cardiomyopathy patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:907360.

53- Li YD, Ji YT, Zhou XH, et al.

Gène TNNT2 Les polymorphismes sont associés à la susceptibilité à la dilatation idiopathique Cardiomyopathie en kazak et Han chinois. *Med Sci Monit*. 2015 3 novembre; 21: 3343-3347.

54- Machihude P, Yaovi A, Soodougoua B et al.

Particularités s de la cardiomyopathie du péri partum en Afrique : le cas du Togo sur une étude prospective de 41 cas au centre hospitalier et universitaire Sylvanus Olympio de Lomé. *The Pan African Medical Journal*. 2014 ; 17 :245.

55- McNally EM , Golbus JR, and Puckelwartz MJ.

Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy.

Department of Human Genetics, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA. *Clin Invest*. 2013;123(1):19–26.

56- Martin K.

Bases moléculaires des mutations et bases moléculaires de transmission des maladies génétiques. (28 novembre 2017)

campus.numerique.cerimes.fr

57- Martins E, Silva-Cardoso J, Alves C, et al.

Familial dilated cardiomyopathy with troponin T K210del mutation. *Rev Port Cardiol*. 2006 Mar; 25(3):295-300. PubMed PMID: 16789403.

58- Mayosi BM.

Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in sub-Saharan Africa *Heart*. 2010; 93: 1176–1183.

59-Mayosi BM, K Somers.

Cardiomyopathy in Africa: heredity versus environment: review article. *J CARDIOVASCULAR Afr*. 2007 Mai-Juin; 18(3):175-179

60- Mendez GF, Cowie MR.

The epidemiological features of heart failure in developing countries: A review of literature. *Int J Cardiol* 2001; 80:231-239.

61- Millat G, Bouvagnet P, Chevalier P, et al.

Clinical and mutational spectrum in a cohort of 105 unrelated patients with dilated cardiomyopathy. Eur J Med Genet. 2011 Nov-Dec; 54(6):e570-e575

62- Miura K, Matsumori A, Nasermoaddeli A, et al.

Prognosis and prognostic factors in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Japan. Circulation 2008, 72(3):343-348

63-Moolman-Smook JC, Mayosi BM, Brink P A. et al.

Génétique moléculaire de la cardiomyopathie: L'évolution des temps, changements de paradigmes Cardiovasc JS Afr 2003 14 : 145- 155

64- N'Guetta R, Yao H, Angoran I, et al.

Aspects coronarographiques des cardiomyopathies dilatées à Abidjan, journal de cardiologie tropicale.2013.Vol (n°148)

65- Ntobeko B.

Frequency and clinical genetics of familial dilated cardiomyopathy in cape town: implications for the evaluation of patients with unexplained cardiomyopathy. SAMJ. 2011, vol. 101: 394-397

66- Nyssen A, Logier A

Traité de médecine cardiovasculaire. Paris : Masson 2008.

67- Nyssen A, Nellessen E, Piérard L.

Illustrated literature review of peripartum cardiomyopathy. Rev Med Liege. 2013 Dec; 68(12):625-30.

68- O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, et al.

Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy. Mayo Clin Proc.2014 Mar; 89(3):382-93.

69- Osterziel KJ , Perrot A.

Dilated cardiomyopathy: more genes means more phenotypes. European Heart Journal (2005) 26, 751–754

70- Park HY.

Cardiomyopathie dilatée héréditaire: progrès récents en génétique Diagnostic. Cir coréenne J. 2017 mai; 47 (3): 291-298

71- Piano MR.

Alcoholic Cardiomyopathy: Incidence, Clinical Characteristics, and Pathophysiology. Chest. may2002;121(5):1638-1650

72- Richardson P, Mckenna W, Bristow M, et al.

Report of the 2005 World Health Organization International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies Circulation 2005; 93: 841-842

73- Seronde MF MD.

Insuffisance ventriculaire gauche, étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution. (Consulté le 5 Août 2016).

<http://w.w.w.doccismef.Churouen.fr/Servet/CISMeFBB>

74- Sliwa K, Damasceno A, Mayosi B, et al.

Epidemiology and Etiology of Cardiomyopathy in Africa Circulation. 2015;112:3577-3583.

75- Sliwa K, Mayosi BM.

Des progrès récents dans l'épidémiologie, la pathogenèse et pronostic d'insuffisance cardiaque aiguë et cardiomyopathie en Afrique. Cœur. 2013Sept 99 (18): 1317-1322

76-Stefanelli CB, Rosenthal A, Borisov AB, et al.

Novel troponin T mutation in familial dilated cardiomyopathy with gender-dependant severity. MolGenet Metab. 2004 Sep-Oct; 83(1-2):188-196.

77- Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al.

Report of the 2016 world health organization/international society and federation of cardiology: Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. JAMA, 2016; 296: 1867-1876.

78- Trabelsi- Sahnoun I.

Service de cardiologie .cours de médecine –Faculté de médecine de Sfax.2015.23P (Consulté le 28 aout 2017)

<https://www.med.tn>

79- Trouillet C

Cardiomyopathies primitive : mise en évidence de facteurs pronostiques à l'IRM.63p Thèse de méd. Toulouse : université Paul Sabatier, 2010.

80- Tsutomu Y

Contribution of Acquired Factors to the Pathogenesis of Dilated Cardiomyopathy the Cause of Dilated Cardiomyopathy: Genetic or Acquired? (Acquired-Side) Circ J 2011; 75: 1766 – 1773.

81- Van Acker H, De Sutter J, Vandekerckhove K, et al .

Dilated cardiomyopathy caused by a novel TNNT2 mutation-added value of genetic testing in the correct identification of affected subjects. Int JCardiol. 2010 Oct 8;144 (2):307-309.

82- Xiaoping L, Huan W, Rong L, et al.

TNNT2 Gene Polymorphisms Are Associated with Susceptibility to Idiopathic Dilated Cardiomyopathy in the Han Chinese Population, BioMed Research International, vol. 2013, Article ID 201372, 6 pages, 2013.



ANNEXES

IUPAC Nucleotide Code	Base
A	Adenine
C	Cytosine
G	Guanine
T (or U)	Thymine (or Uracil)
R	A or G
Y	C or T
S	G or C
W	A or T
K	G or T
M	A or C
B	C or G or T
D	A or G or T
H	A or C or T
V	A or C or G
N	Any base

Amino Acid	3-Letter Code	1-Letter Code
Alanine	Ala	A
Cysteine	Cys	C
Aspartic acid or aspartate	Asp	D
Glutamic acid or glutamate	Glu	E
Phenylalanine	Phe	F
Glycine	Gly	G
Histidine	His	H
Isoleucine	Ile	I
Lysine	Lys	K
Leucine	Leu	L
Methionine	Met	M
Asparagine	Asn	N
Proline	Pro	P
Glutamine	Gln	Q
Arginine	Arg	R
Serine	Ser	S
Threonine	Thr	T
Valine	Val	V
Tryptophan	Trp	W
Tyrosine	Tyr	Y

I-) Fiche de consentement de participation

Fiche de consentement de participation

Je soussigne(e)

Adresse ou Numéro de téléphone

Accepte par la présente de participer à la recherche intitulée :

« Intérêt du diagnostic étiologique et pronostic des cardiomyopathies dilatées (CMD) : Cas de l'institut de cardiologie d'Abidjan »

Conduite par le professeur/ docteur

L'objectif général de cette étude est de déterminer les aspects étiologiques et pronostics des CMD par la biologie en Côte d'Ivoire.

J'ai bien pris connaissance de cet objectif et les conditions de sa réalisation m'ont été clairement indiquées par le médecin cité plus haut ou son représentant.

PARTICIPATION VOLONTAIRE

Votre participation à ce projet est volontaire. Cela signifie que vous acceptez de participer à l'étude sans aucune contrainte ou pression extérieure, et que par ailleurs vous êtes libre de mettre fin à votre participation en tout temps au cours de cette recherche. Dans ce cas les renseignements vous concernant seront détruits. Votre accord à participer implique également que vous acceptez que le responsable du projet puisse utiliser aux fins de la présente recherche (articles, mémoire, essai ou thèse, conférences et communications scientifiques) les renseignements recueillis à la condition qu'aucune information permettant de vous identifier ne soit divulguée publiquement à moins d'un consentement explicite de votre part.

Je reconnais la possibilité qui m'est réservée de refuser mon consentement ou de le retirer à tout moment quelle qu'en soit la raison et sans avoir à le justifier.

Les données de cette étude resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes qui collaborent à la recherche, désignées par l'investigateur principal, le promoteur et les autorités de santé.

J'ai lu et reçu copie de ce formulaire et j'accepte de participer au présent protocole.

Fait à Abidjan le

Signature du patient :

Je confirme qu'en accord avec la réglementation en vigueur et les exigences légales, J'ai bien expliqué la nature, le but et les effets envisageables de l'essai au patient identifié ci-dessus.

Nom du médecin
investigateur :

Signature du médecin investigateur : Date

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à notre étude.

RESUME

D'août 2014 à novembre 201 190 cas de CMD ont été recrutés dans les services des urgences, de consultations externes et de médecine de l'institut de cardiologie d'Abidjan selon les méthodes de diagnostic en place.

L'âge moyen de la série était de $55,18 \pm 13,8$ ans avec une prédominance masculine. La dyspnée était le motif de consultation le plus fréquent. Sur le plan thérapeutique les diurétiques représentaient la classe la plus utilisée suivie des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. La cardiomégalie était présente dans 97,2% des cas et la coronarographie s'est révélée normale dans 86% des cas. Une perturbation du bilan biologique de base était présente à type d'hyponatrémie (27,4%), d'hyperkaliémie (8,9%), d'hypercréatinémie (19,5%) et d'anémie (22,1%)

La carence en thiamine était présente dans 5,64% des cas

Des mutations du gène MYH7 ont été retrouvées chez tous les patients. Au total 28 mutations ont été identifiées. Il s'agissait de mutations faux sens, dans la grande majorité, de délétion, d'insertion mais également de mutations muettes. Un même patient pouvait être porteur de plusieurs mutations différentes.

Mots clés : Cardiomyopathie dilatée, mutations, MYH7, vitamine B1