



Phénotypage cardiaque des dystrophies musculaires à l'aide des ultrasons

Abdallah Fayssoil

► **To cite this version:**

Abdallah Fayssoil. Phénotypage cardiaque des dystrophies musculaires à l'aide des ultrasons. Génétique humaine. Université de Versailles-Saint Quentin en Yvelines, 2014. Français. <NNT : 2014VERS0062>. <tel-01234198>

HAL Id: tel-01234198

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01234198>

Submitted on 26 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE VERSAILLES SAINT QUENTIN EN YVELINES

Année 2013-2014

THESE

Pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE de VERSAILLES

SAINT- QUENTIN - EN - YVELINES

SPECIALITE : GENETIQUE HUMAINE

Présentée et soutenue par

Abdallah FAYSSOIL

Le 14 octobre 2014

TITRE

Phénotypage cardiaque des dystrophies musculaires à l'aide des ultrasons

Directeur de thèse : David ORLIKOWSKI

JURY :

Pr Denis DUBOC	Rapporteur
Pr Pierre AMBROSI	Rapporteur
Dr Pascal LAFORET	Juré
Dr Karim WAHBI	Juré
Pr David ORLIKOWSKI	Directeur

SOMMAIRE

INTRODUCTION	7
MYOPATHIES	8
Myopathie de Duchenne	9
Sarcoglycanopathies	15
Mitochondriopathies	17
Maladie de Pompe	23
ECHOCARDIOGRAPHIE DOPPLER	26
Echocardiographie Doppler de l'adulte	27
Echocardiographie de la souris	53
RESULTATS	58
Caractérisation cardiaque des souris <i>mdx</i> en échocardiographie Doppler	59
Caractérisation cardiaque des souris <i>sgca null</i> en échocardiographie Doppler	62
Etude de l'asynchronisme cardiaque dans la myopathie de Duchenne	65
Analyse de la fonction ventriculaire gauche dans l' <i>alpha</i> - sarcoglycanopathie et la <i>gamma</i> - sarcoglycanopathie	68
Fonction ventriculaire droite dans la maladie de Pompe	71
Valeur pronostique du taux d'hétéroplasmie chez les patients ayant la mutation de l'ADN mitochondrial m 3243A>G	74
CONCLUSION	90
PERSPECTIVE Etude Resynchro-Duchenne	91
REFERENCES	108

Figures

Figure 1

79 exons du gène de la dystrophine

Figure 2

Le complexe glycoprotéine dystrophine (DGC) avec la dystrophine liant l'actine à la matrice extracellulaire

Figure 3

Immunohistochimie d'une coupe de biopsie musculaire.

Figure 4

Atteinte postérieure du VG dans la DMD

Figure 5

Chaîne respiratoire mitochondriale et cycle de Krebs

Figure 6

Représentation schématique des voies du métabolisme du glycogène

Figure 7

Illustration du principe Doppler

Figure 8

Principes du Doppler en imagerie non invasive

Figure 9

Différentes fenêtres en échocardiographie Doppler pour l'analyse de la fonction cardiaque

Figure 10

Echocardiographie M - mode pour l'analyse des diamètres du VG et des épaisseurs du septum inter ventriculaire (SIV) et de la paroi postérieure (PP)

Figure 11

Méthode Simpson modifiée pour le calcul de la FEVG à partir de la coupe apicale 4 cavités et de la coupe apicale 2 cavités

Figure 12

3 types de profil mitral

Figure 13

Mesure de l'asynchronisme intra VG à partir des courbes de Doppler tissulaire obtenues en coupe apicale 4 cavités (paroi latérale vs paroi septale)

Figure 14

Mesure de l'asynchronisme intra VG à partir des courbes de Doppler tissulaire obtenues en coupe apicale 4 cavités (paroi latérale vs paroi septale)

Figure 15

Mesure de l'asynchronisme inter ventriculaire à partir d'une coupe para sternale petit axe (flux d'éjection pulmonaire) et d'une coupe apicale 5 cavités (flux d'éjection aortique)

Figure 16

Doppler tissulaire myocardique à l'anneau tricuspide

Figure 17

Représentation schématique de l'installation de la souris pour la réalisation de l'échocardiographie Doppler

Figure 18

Echocardiographie du VG en mode temps mouvement chez la souris

Figure 19

Courbe de Doppler tissulaire myocardique chez la souris au niveau la paroi postérieure du VG

Abréviations

ADP = adénosine diphosphate

ASE = American Society of Cardiology

ATP = adénosine triphosphate

CMH = cardiomyopathie hypertrophique

CMD = cardiomyopathie dilatée

CPK = créatine phosphokinase

CRM = chaîne respiratoire mitochondriale

CRT = resynchronisation myocardique

DGC = complexe glycoprotéine dystrophique

DMD = dystrophie musculaire de Duchenne

DTDVG = diamètre télé diastolique du VG

DTSVG = diamètre télé systolique du VG

DTI = Doppler tissulaire myocardique

ECG = électrocardiogramme

EMG = électromyogramme

ETT= échocardiographie trans thoracique

FE = fraction d'éjection

FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche

FR = fraction de raccourcissement

IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

IT= insuffisance tricuspidiene

LGMD = limb girdle muscular dystrophies

KSS = syndrome de Kearns-Sayre

MELAS = Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes

MERRF = Myoclonus Epilepsy with Ragged-Red Fibers

NADH = nicotinamide adénosine dinucléotide

NARP = Neurogenic ataxia - Retinitis Pigmentosa

NCVG = non - compaction du ventricule gauche

PM = pace maker

PP = paroi postérieure

SIV = septum inter ventriculaire

VD = ventricule droit

VG = ventricule gauche

US = ultrasons

WPW = syndrome de Wolff - Parkinson - White

INTRODUCTION

Les myopathies sont des pathologies neuromusculaires qui peuvent être d'origine génétique ou acquise. Les myopathies d'origine génétique sont en rapport avec des anomalies des gènes et peuvent se manifester dès l'enfance. Elles sont à l'origine d'un déficit musculaire de sévérité variable en fonction de l'âge et de la pathologie sous-jacente. L'atteinte respiratoire est fréquente, à l'origine d'une insuffisance respiratoire chronique restrictive nécessitant l'instauration d'une ventilation non invasive. L'atteinte cardiaque est parfois présente en fonction de la pathologie musculaire. Des méthodes non invasives permettent d'évaluer la fonction cardiaque, notamment l'échocardiographie Doppler. Il s'agit d'un outil radiologique reposant sur l'utilisation des ultrasons. Elle permet d'évaluer la fonction contractile du ventricule gauche, du ventricule droit et d'analyser les valves, les pressions pulmonaires et les pressions de remplissage. La myopathie de Duchenne est une dystrophie musculaire liée à l'X en rapport avec l'absence de la dystrophine. Les sarcoglycanopathies sont des dystrophies musculaires d'origine génétique touchant principalement les ceintures, en rapport avec l'absence de sarcoglycanes. La maladie de Pompe ou glycogénose de type II est une maladie de surcharge de transmission autosomique récessive, en rapport avec un déficit en *alpha* glucosidase.

Nous nous sommes intéressés à l'analyse de la fonction cardiaque de ces 4 types de myopathie d'origine génétique à l'aide d'échocardiographie Doppler.

MYOPATHIES

MYOPATHIE DE DUCHENNE

La myopathie de Duchenne est une dystrophinopathie de transmission liée à l'X en rapport avec l'absence d'une protéine du cytosquelette, la dystrophine. Elle est la plus fréquente des dystrophinopathies. Elle touche 1 garçon nouveau-né sur 3500 (1). Le locus responsable de la maladie se trouve au niveau du bras court du chromosome X (Xp21). Le gène de la dystrophine est constitué de 79 exons (*figure 1*). L'absence de dystrophine se traduit par une atteinte musculaire à l'origine d'un handicap physique. Le muscle cardiaque et les muscles respiratoires sont aussi affectés dans cette pathologie, entraînant une insuffisance respiratoire restrictive chronique et une insuffisance cardiaque chronique (1).

La dystrophine, protéine du cytosquelette, est composée d'un domaine N-terminal de liaison à l'actine, d'un domaine central (*rod-like domain*) et d'un domaine C-terminal. Elle fait partie d'un complexe appelé le complexe glycoprotéine dystrophique (DGC), qui sert de lien entre l'actine du cytosquelette et la matrice extracellulaire (*figure 2*). Le DGC permet une stabilisation du sarcolemme pendant les phases de contraction et de relaxation. Il est constitué de protéines transmembranaires, cytoplasmiques et extracellulaires (1). On distingue la dystrophine, les sarcoglycanes, les dystroglycanes, les dystrobrevines, les syntrophines, le sarcospane, la cavéoline-3 et la NO-synthase.

L'absence de dystrophine entraîne une instabilité du complexe transmembranaire dystrophinique, aboutissant à une défaillance des muscles squelettiques.

Sur le plan clinique, le déficit musculaire prédomine initialement aux racines des membres et débute tôt (avant l'âge de 5 ans) avec une faiblesse de la ceinture pelvienne, associé souvent à des gros mollets. La perte de la marche survient vers l'âge de 10 ans.

Des troubles cognitifs existent chez 30% des malades. Biologiquement, il existe une élévation des CPK et l'EMG retrouve un tracé myogène. La biopsie musculaire retrouve un aspect de dystrophie musculaire avec des fibres de taille variable, des aspects de nécrose/régénération et une fibrose.

L'immunohistochimie (*figure 3*) et le Western blot ne retrouvent pas de dystrophine. L'analyse génétique confirme la maladie en recherchant des délétions (60% des cas) ou des duplications d'exons (10% des cas).

Le pronostic de la maladie est lié à la défaillance cardiaque en rapport à une insuffisance cardiaque systolique (*figure 4*) et à la défaillance respiratoire en rapport avec une insuffisance respiratoire restrictive. Le décès survient vers l'âge de 35-40 ans même si la ventilation non invasive permet un allongement de la survie des patients.

L'atteinte cardiaque est quasi constante à l'âge adulte avec une symptomatologie souvent frustrée à cause de l'autonomie limitée des patients. Sur le plan électrique, la tachycardie sinusale est une anomalie fréquente. L'onde R est de grande amplitude en V1 V2 chez la plupart des patients. De même, une accentuation des ondes Q est retrouvée en DI, VL, V6. La dysfonction systolique ventriculaire gauche est quasiment constante au stade tardif de la maladie. C'est un facteur prédictif de mortalité. L'atteinte cardiaque commence habituellement au niveau postérieur du VG (2). L'échocardiographie Doppler est essentielle pour le suivi du patient atteint de myopathie de Duchenne. Les IEC (perindopril) ralentissent l'évolution de l'atteinte myocardique (3).

La prise en charge cardiologique des patients repose sur les recommandations européennes de la prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque chronique (4).

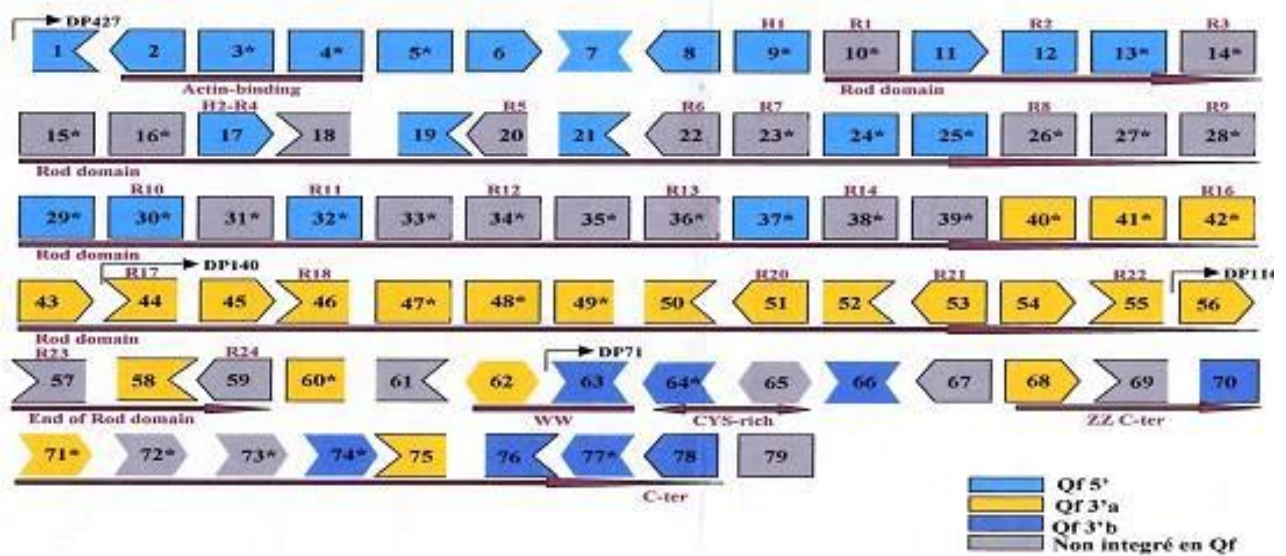


Figure 1

79 exons du gène de la dystrophine.

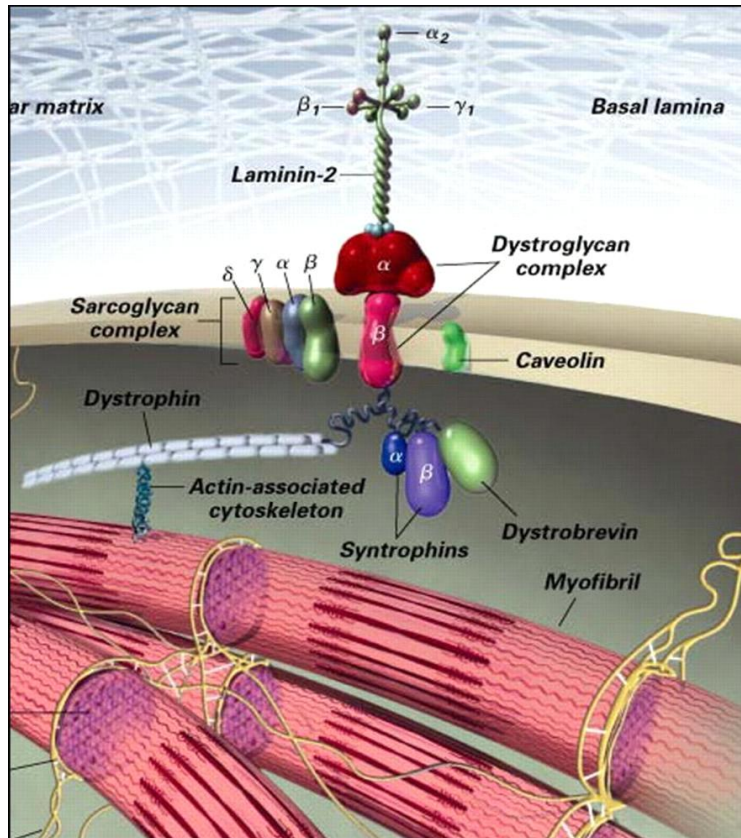


Figure 2

Le complexe glycoprotéine dystrophine (DGC) avec la dystrophine liant l'actine à la matrice extracellulaire.

D'après la référence 1

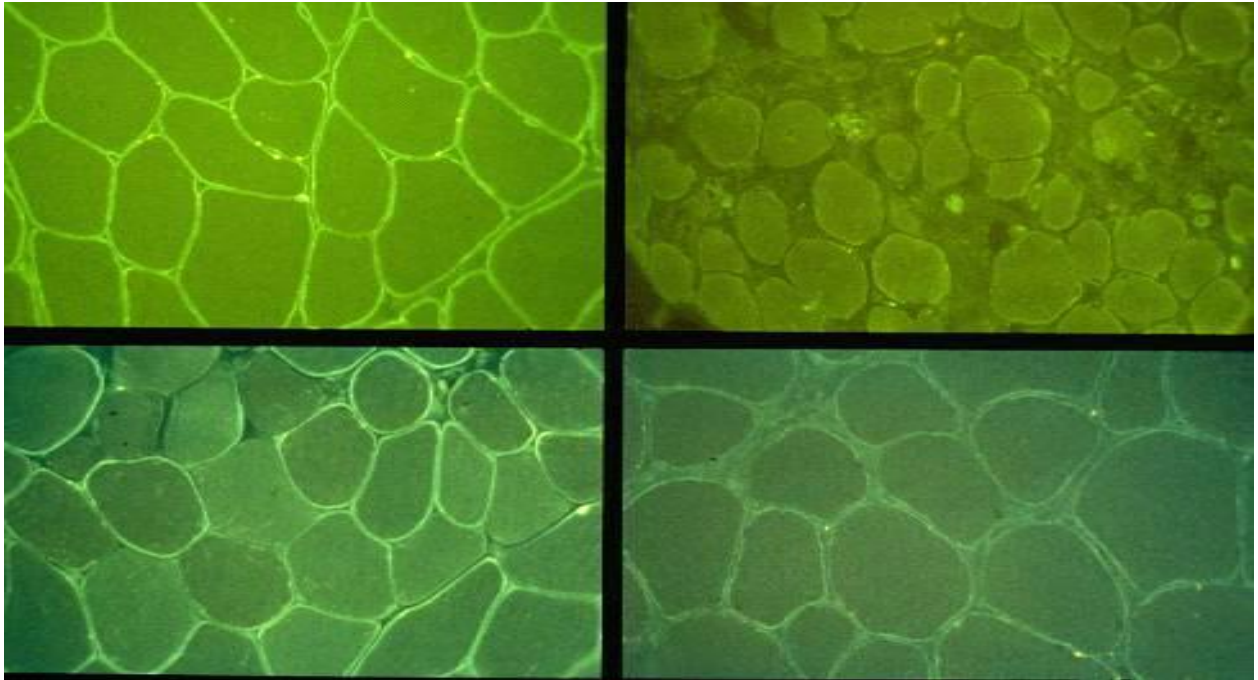


Figure 3

Immunohistochimie d'une coupe de biopsie musculaire. A gauche, il existe un marquage concret pour la dystrophine. A droite (sujet atteint de DMD), l'immunohistochimie ne retrouve pas de marquage pour la dystrophine.

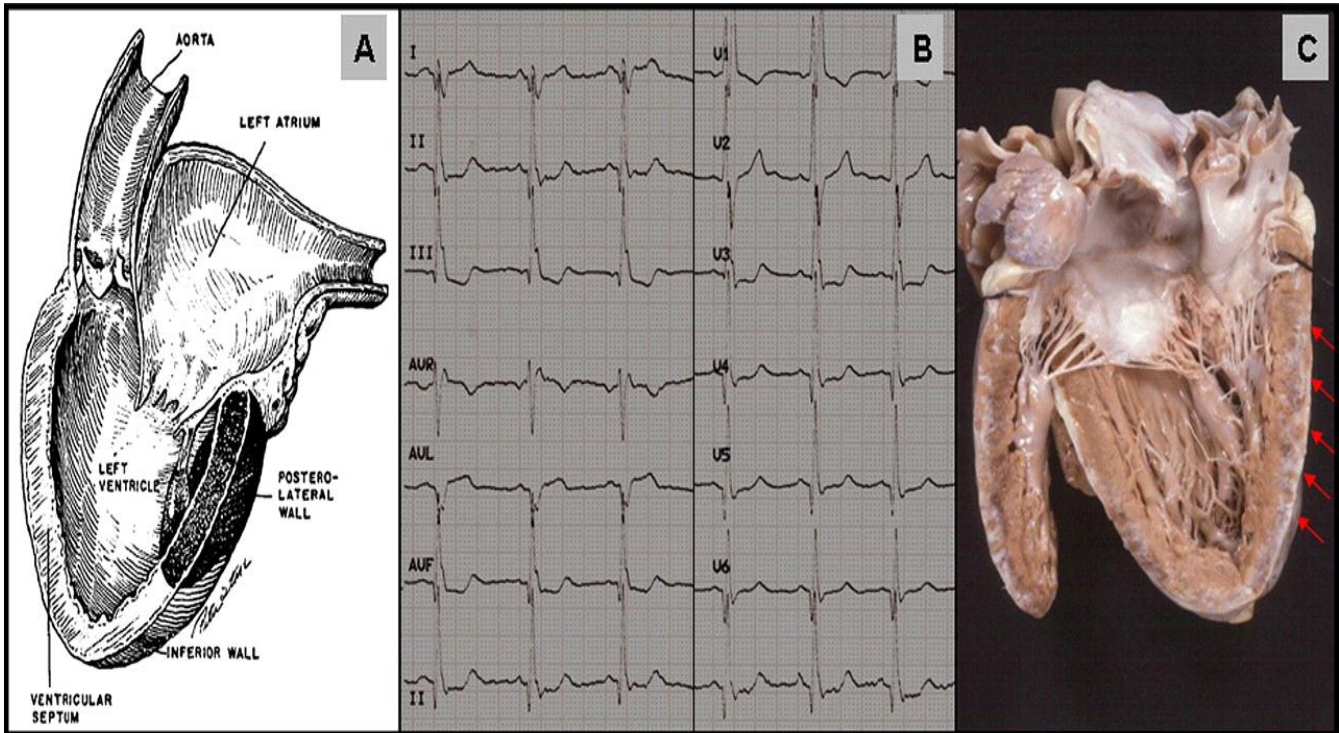


Figure 4

Atteinte postérieure du VG dans la DMD (d'après la référence 2).

Noter sur l'ECG la présence de grandes ondes R en V1V2V3.

SARCOGLYCANOPATHIE

Les sarcoglycanopathies sont des maladies musculaires d'origine génétique de transmission autosomique récessive, appartenant au groupe des myopathies des ceintures (acronyme en *anglais* : limb girdle muscular dystrophies = LGMD). Elles sont liées à une atteinte des sarcoglycanes, glycoprotéines transmembranaires faisant partie d'un complexe protéinique du cytosquelette, le complexe dystrophinique (DGC = *dystrophine - glycoprotéine complexe*) (figure 2). Ce complexe joue un rôle central dans la liaison entre l'actine du cytosquelette et la matrice extracellulaire. Le complexe sarcoglycane est composé de 4 glycoprotéines transmembranaires (α , β , γ , δ) (5). Récemment, une autre glycoprotéine a été identifiée ; il s'agit de l' ϵ - sarcoglycane (6) ; cette dernière présente une grande homologie avec l' α - sarcoglycane. L'absence d'une des sarcoglycanes entraîne une instabilité du complexe sarcoglycanique et du DGC au niveau de la membrane cellulaire à l'origine de l'atteinte dégénérative musculaire.

L'atteinte musculaire se traduit par une dystrophie musculaire de sévérité variable avec une prédominance au niveau des ceintures. Les premiers symptômes apparaissent vers l'âge de 8 ans. La prévalence des sarcoglycanopathies est estimée à 1/178000 (7).

Les sarcoglycanopathies sont classées en fonction du type de sarcoglycane atteint (α , β , γ , δ). L' α -sarcoglycanopathie (LGMD 2D) est la plus fréquente, suivie de la γ -

sarcoglycanopathie (LGMD 2C) et de la β -sarcoglycanopathie (LGMD 2 E), alors que la δ -sarcoglycanopathie (LGMD 2F) serait rare (8).

Les sarcoglycanopathies peuvent affecter de façon variable le muscle cardiaque et les muscles respiratoires.

L'atteinte clinique est variable chez les patients atteints de sarcoglycanopathies. L'atteinte musculaire se traduit dans l'enfance ou l'adolescence par des troubles de la marche initialement avec des difficultés pour monter les escaliers (atteinte de la ceinture pelvienne), la manœuvre de Gowers étant positive à l'examen clinique. Une hypertrophie des mollets, une macroglossie, une scoliose sont souvent retrouvées à l'examen clinique. Le taux de CPK est habituellement élevé. La confirmation diagnostique repose sur la réalisation d'une biopsie musculaire (analyse histologique, immuno-histochimique et western blot) et sur la génétique. Des atteintes cardiaques (9,10) ont été rapportées chez les sujets atteints de sarcoglycanopathies. Le pronostic est lié l'atteinte respiratoire et/ou cardiaque.

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de sarcoglycanopathies est multidisciplinaire. La prise en charge cardiologique repose sur les IEC et les bêtabloquants, en suivant les recommandations européennes (4).

MITOCHONDRIOPATHIES

Les mitochondriopathies sont des pathologies multi systémiques, dont le dénominateur commun est un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale (CRM) conduisant à un défaut de production d'ATP. Les organes consommant beaucoup d'ATP (muscles squelettiques, cœur, cerveau, rétine, cellules auditives de l'organe de Corti) sont donc les plus atteints. La prévalence de ces maladies est estimée à 1 – 1.5 cas pour 10 000 personnes (11). Depuis le premier cas rapporté par Luft en 1962, diverses mitochondriopathies ont été décrites, classées selon de la présentation clinique, le déficit enzymatique ou protéinique et les anomalies génétiques. La synthèse des protéines composant la CRM est sous la double dépendance de l'acide désoxyribonucléique (ADN) nucléaire et de l'ADN mitochondrial (ADNmt). Un dysfonctionnement de cette chaîne peut donc être la conséquence, soit d'une anomalie de gènes nucléaires , soit de gènes mitochondriaux (12), ces dernières étant les plus fréquentes (> 70% des cas) (13).

La mitochondrie joue un rôle essentiel dans la production d'énergie au sein de la cellule. Elle est le siège de l'oxydation des acides gras (bêta - oxydation), de l'oxydation des acides carboxyliques (cycle de Krebs) et intervient dans la production d'ATP *via* la phosphorylation oxydative. La mitochondrie possède son propre génome (ADNmt), transmis par voie maternelle. Il s'agit d'un ADN de petite taille (16,6 kb), bicaténaire et de forme circulaire, contenant 37 gènes : 13 codant pour des sous-unités de la CRM et 24 pour des acides ribonucléiques (2 ARNs ribosomiaux et 22 ARNs de transfert) intervenant dans la synthèse des protéines mitochondriales. La CRM, localisée au niveau de la membrane interne mitochondriale, comprend 5

complexes enzymatiques (complexe I à V) participant à la production d'ATP (phosphorylation oxydative) (*figure 5*).

A partir du cycle de Krebs et de la bêta - oxydation des acides gras, les molécules de NADH produites sont oxydées par le complexe I (NADH - ubiquinone oxydoréductase). Les électrons récupérés au niveau des complexes I et II sont transférés au complexe III par le coenzyme Q (ubiquinone). Ils sont ensuite transportés jusqu'au complexe IV (cytochrome c oxydase, COX) via le cytochrome c. La chaîne aboutit à la réduction de l'oxygène en H₂O par le complexe IV. Parallèlement au transfert des électrons, un gradient électrochimique de protons de part et d'autre de la membrane mitochondriale interne est créé. L'utilisation de ce gradient par le complexe V (ATP synthase) pour la phosphorylation des molécules d'ADP assure la production d'ATP (*figure 5*) (12).

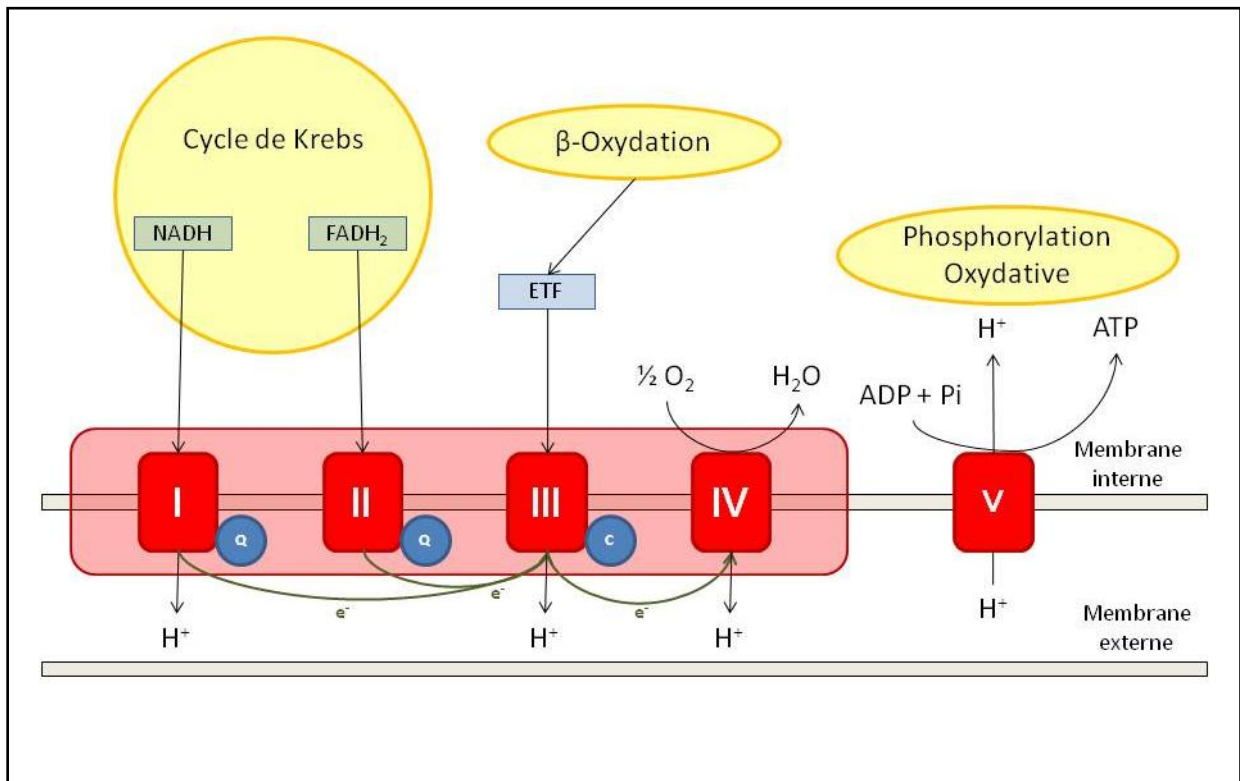


Figure 5

Chaîne respiratoire mitochondriale

ADP = adenosine diphosphate ; ATP = adenosine triphosphate ; e⁻ = électron ; ETF = electron transfert flavoprotein ; FADH₂ = flavine adenosine dinucléotide ; NADH= nicotinamide adenosine dinucléotide ; Q = Coenzyme Q ; C = Cytochrome C

En cas de dysfonctionnement de la CRM, les anomalies cliniques résultent de l'accumulation de substrats en amont du blocage métabolique, responsable d'une acidose, d'une carence en ATP et d'une formation de radicaux libres. Chaque cellule comprend un mélange d'ADNmt normal et d'ADNmt muté (hétéroplasmie).

Les anomalies organiques apparaissent chez les patients à partir d'un seuil d'ADNmt muté. Ce seuil est variable selon les organes et les individus, ce qui explique l'hétérogénéité clinique des mitochondriopathies (14).

Plusieurs syndromes sont décrits dans la littérature, en fonction des organes touchés et des présentations cliniques. Les symptômes peuvent apparaître dès la période néonatale, ou dans l'enfance sinon à l'âge adulte. Le diagnostic peut se faire grâce aux critères de Walker (15). Au niveau biochimique, une élévation du rapport lactate / pyruvate dans le sang ou le LCR, ou l'apparition d'une acidose lactique au cours de l'exercice est classique. L'examen histologique et immuno-histochimique d'une biopsie musculaire retrouve habituellement une accumulation de mitochondries anormales avec un aspect de fibres musculaires rouges déchiquetées (coloration au trichrome de Gomori), négatives pour le marquage du cytochrome c oxydase, positives pour la succinate déshydrogénase. Des anomalies morphologiques des mitochondries peuvent aussi être mises en évidence en microscopie électronique (16). L'analyse génétique recherche des mutations au sein de l'ADNmt (mutations ponctuelles, réarrangements de grande taille) et de l'ADN nucléaire, et doit être guidée par une analyse clinique détaillée (17).

Les atteintes cardiaques sont les 2^o types d'atteintes viscérales les plus fréquentes, après les atteintes endocriniennes (diabète) : CMH, CMD, troubles de conduction (18). La prévalence de l'atteinte cardiaque est variable selon l'âge de début de la

pathologie. Dans les séries pédiatriques, une atteinte cardiaque peut être retrouvée chez 40% des patients. Elle précède le diagnostic de mitochondriopathie dans 1/3 des cas. Dans les séries adultes (19), l'atteinte cardiaque peut être trouvée chez près de 80% des patients. Dans toutes les séries, l'atteinte cardiaque est un facteur de mauvais pronostic ; elle augmente le taux de mortalité de 26% à 71% (20).

Les atteintes cardiaques s'intègrent dans le cadre de syndromes complexes comme le syndrome MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes), le syndrome MERRF (Myoclonus Epilepsy with Ragged-Red Fibers), le syndrome de Kearns-Sayre (KSS), le syndrome NARP (Neurogenic ataxia - Retinitis Pigmentosa) et le syndrome de Leigh (*tableau*). Des antécédents de mort subite dans la famille sont à rechercher. La fréquence et le type d'atteinte varient selon la pathologie. La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est la plus fréquente (50% des atteintes cardiaques), devant la cardiomyopathie dilatée (CMD) (25%) et la non-compaction du ventricule gauche (NCVG) (20, 19, 21). Des CMH sont retrouvées chez 38% des patients présentant un syndrome MELAS (22), pathologie mitochondriale liée le plus souvent à une mutation transitionnelle A-G en position 3243 de l'ADNmt. Le syndrome Kearns - Sayre est classiquement associé à des troubles de conduction : élargissement de l'intervalle PR, bloc auriculo-ventriculaire de 2° et 3° degré, blocs de branche (23,24).

Un syndrome de Wolff - Parkinson - White (WPW) se rencontre fréquemment dans le MELAS et le MERFF (25,26). La prise en charge thérapeutique reste multidisciplinaire.

Pathologie	Atteinte cardiaque		Autres atteintes
	Atteinte morphologique	Trouble de conduction	
<i>Syndrome de Kearns-Sayre</i>		BAV, Bloc de branche	Ophtalmoplégie Ptosis Rétinopathie pigmentaire Ataxie
<i>Ophtalmoplégie externe chronique progressive</i>		Bloc de branche incomplet	Ophtalmoplégie Ptosis
<i>MELAS</i>	CMH, CMD	WPW	Episode de « Stroke-like » Surdité, Démence Diabète
<i>MERRF</i>	CMD	WPW	Myoclonie, Epilepsie Ataxie
<i>NARP</i>	CMH		Neuropathie Ataxie Rétinopathie pigmentaire
<i>Syndrome de Leigh</i>	CMD, CMH		

Tableau

Principales atteintes cardiaques des mitochondriopathies

MELAS = Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes

MERRF = Myoclonus Epilepsy with Ragged-Red Fibers

NARP = Neurogenic ataxia – Retinitis Pigmentosa

CMH = cardiomyopathie hypertrophique

CMD = cardiomyopathie dilatée

BAV = bloc auriculo-ventriculaire

WPW = syndrome de Wolff Parkinson White

LA MALADIE DE POMPE

La maladie de Pompe (glycogénose de type II) est une maladie génétique rare de transmission autosomique récessive. Elle est due à un déficit de l'*alpha* 1, 4 glucosidase (ou maltase acide), une enzyme lysosomale. Le gène codant pour cet enzyme est localisé au niveau chromosomique 17q21-23 (27). L'*alpha* glucosidase clive les liaisons *alpha*1- 4 et *alpha* 1- 6 du glycogène et du maltose. Son absence se traduit par une accumulation du glycogène (*figure 6*) dans les vacuoles lysosomales et dans le cytoplasme à l'origine d'une destruction progressive musculaire. De plus, les enzymes toxiques des lysosomes peuvent être « relarguées » dans les cellules pathologiques, ce phénomène participant à la destruction cellulaire.

L'atteinte cardiaque est surtout présente dans la forme infantile avec un tableau de cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée en fonction du stade évolutif de la maladie. Le diagnostic de maladie de Pompe repose :

- sur la clinique: déficit musculaire avec atteinte diaphragmatique sévère à l'origine d'une insuffisance respiratoire restrictive,
- sur la biopsie musculaire (surcharge en glycogène),
- les examens biochimiques et génétiques.

On distingue 3 formes de maladie de Pompe: une forme infantile (la plus sévère), une forme juvénile et une forme tardive de l'adulte.

La *forme infantile* est caractérisée par une hypotonie globale, une hypo-réflexivité, une macroglossie, des difficultés de succion et de la déglutition. Elle est liée à un

déficit complet d'*alpha* 1,4 glucosidase. Elle est mortelle dans les 24 premiers mois. Il existe une accumulation progressive de glycogène dans le myocarde, les muscles squelettiques et le foie. Cette forme est associée à une myocardiopathie sévère, le plus souvent hypertrophique. Une bradycardie sinusale chez le nouveau-né peut révéler la maladie.

La *forme juvénile* est caractérisée par une faiblesse musculaire de topographie proximale, une hyperlordose lombaire et une hypertrophie des mollets. Contrairement à la forme infantile, l'atteinte hépatique et cardiaque serait rare (28). Le pronostic est lié surtout à l'atteinte respiratoire.

La forme *adulte* est moins sévère. En effet, il existe dans cette forme une activité enzymatique partielle. Les signes cliniques apparaissent vers la trentaine avec un tableau de myopathie de ceintures. Une atteinte des muscles respiratoires peut être à l'origine d'une insuffisance respiratoire chronique sévère. L'atteinte cardiaque est exceptionnelle. Les formes adultes peuvent être associées à des anomalies de conduction (29) et/ou à un syndrome de Wolff-Parkinson-White.

Le traitement de la maladie de Pompe repose sur une prise en charge symptomatique (ventilation non invasive en cas d'atteinte respiratoire) et sur l'enzymothérapie substitutive.

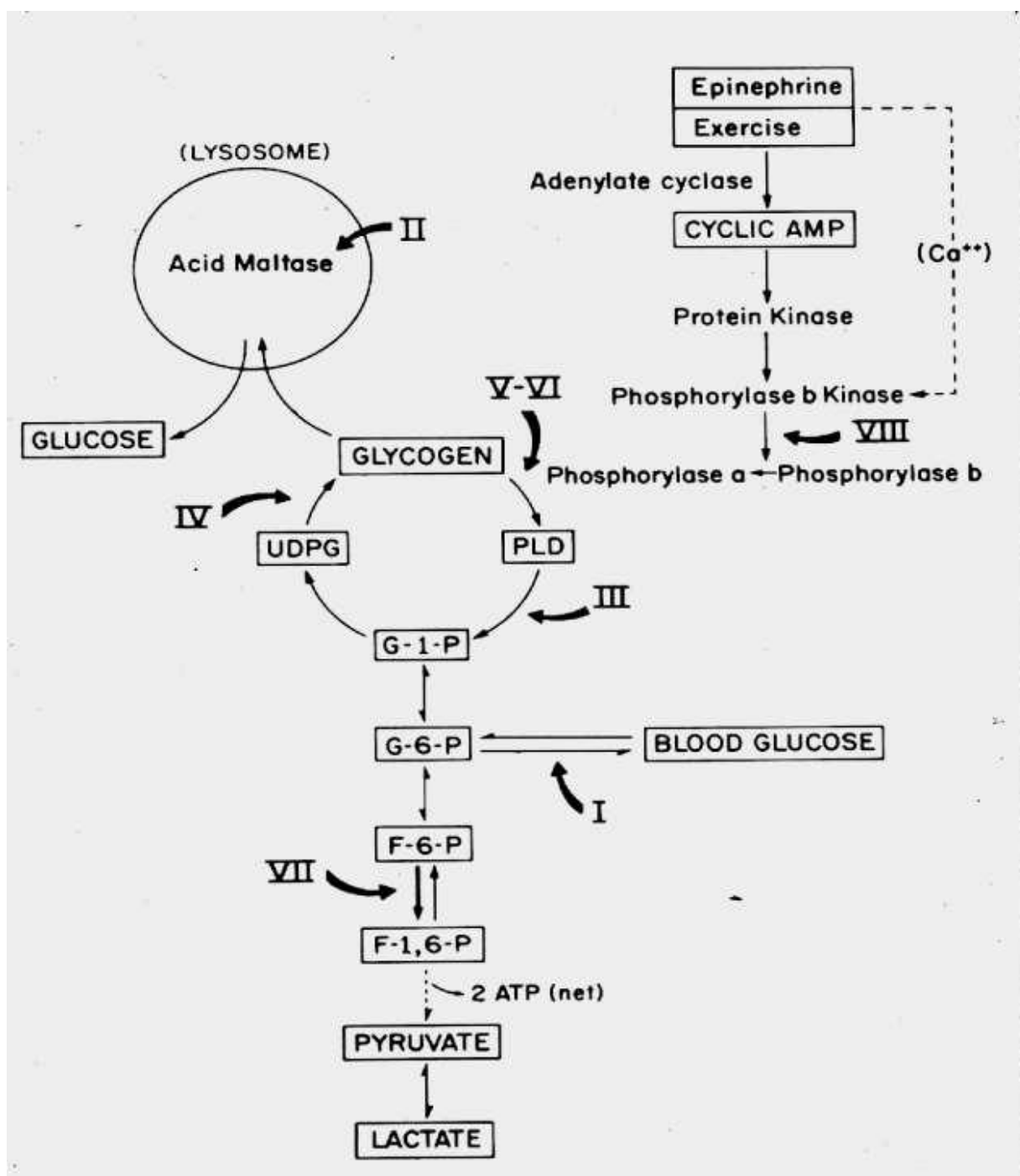


Figure 6

Représentation schématique des voies du métabolisme du glycogène

ECHOCARDIOGRAPHIE

Echocardiographie

Doppler de l'adulte

1) Introduction

L'échocardiographie Doppler (ETT) est une technique d'imagerie non invasive permettant d'explorer la fonction cardiaque. Elle repose sur l'utilisation des ultrasons. L'échocardiographie Doppler permet de réaliser un phénotypage cardiaque des patients (30) en permettant une analyse de la fonction systolique du ventricule gauche (VG), de la fonction systolique du ventricule droit (VD), de la fonction diastolique du VG, des pressions de remplissage du VG, des pressions pulmonaires, des valves (fuite ou sténose), de l'asynchronisme ventriculaire. Cette technique est bien validée chez l'homme, de même que chez l'animal, en l'occurrence dans les modèles murins.

2) Rappel sur les principes physiques des ultrasons et le Doppler

L'imagerie échographique provient d'interactions entre les ultrasons et la matière. Les ultrasons (US) se propagent dans les tissus mous à une vitesse de 1560 m/s (sang, muscles) et subissent une réfraction et une réflexion à l'interface des milieux dont l'impédance acoustique diffère. Les sondes utilisées en échographie sont des transducteurs. Elles transforment des impulsions électriques en ondes ultrasonores et réciproquement convertissent les informations ultrasonores en signaux électriques. Enfin, la qualité de l'image tient compte de la résolution spatiale, temporelle et de la résolution en contraste.

Le phénomène Doppler a été décrit en 1842 par Christian Doppler. Il s'appuie sur la variation de la fréquence d'une onde observée après sa réflexion sur un élément en mouvement. En mesurant la différence entre la fréquence d'émission des US (ultrasons) et la fréquence des US réfléchis par les globules rouges dans les cavités cardiaques, on peut calculer la vitesse sanguine. La différence entre la fréquence de l'ultrason émis par le transducteur et la fréquence de l'ultrason réfléchi (ΔF) dépend de la fréquence de l'US émis (F_0), de la vitesse du sang (V), de la vitesse de l'US dans le tissu (c) et de l'angle entre le faisceau d'ultrason et la direction du sang (θ) (*figure 7 et figure 8*). Si le faisceau d'US est aligné par rapport à la direction du flux sanguin, la vitesse du sang est directement proportionnelle à la fréquence Doppler car F_0 et c sont constants.

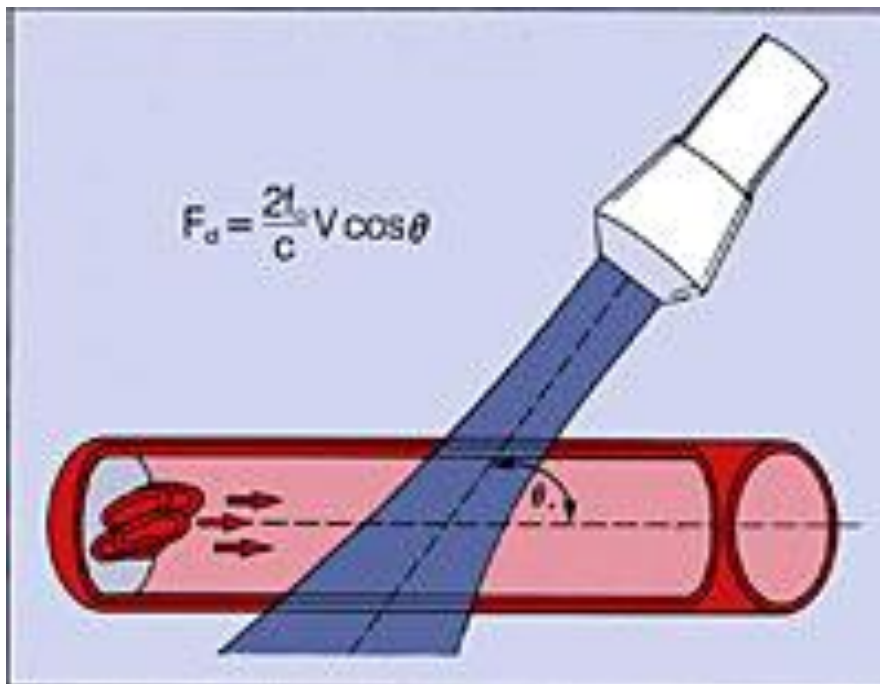


Figure 7

Illustration du principe Doppler

$$\Delta F = \frac{2 F_0 \times V \times \cos \theta}{c}$$

F_0 = fréquence de l'US émis

ΔF = différence entre la fréquence de l'US émis et la fréquence de l'US réfléchi

V = vitesse du sang

θ = angle entre le faisceau US et la direction du sang

c = vitesse de l'US dans le tissu

En imagerie Doppler, on distingue le Doppler continu, le Doppler pulsé, le Doppler couleur :

- *Doppler continu* :

Elle consiste à émettre un signal US de façon continue. Les US étant émis et reçus de façon continue, il n'existe pas de limite de mesure de la fréquence Doppler. Le spectre Doppler continu résulte de la sommation de toutes les vitesses rencontrées sur le trajet du faisceau ultrasonore. Le Doppler continu permet ainsi de mesurer des vitesses élevées. Le Doppler continu est surtout utilisé pour la mesure des flux intracardiaques à haute vitesse.

- *Doppler pulsé* :

Le signal ultrasonore est émis de façon discontinue et le récepteur n'est activé que lorsque les échos provenant de la profondeur souhaitée reviennent au capteur. Le délai entre l'émission et la réception conditionne la distance entre le transducteur et la zone explorée. L'intérêt du Doppler pulsé est d'enregistrer des vitesses basses ; il est donc important de d'utiliser un filtrage bas. Le Doppler pulsé est ainsi utilisé pour l'analyse du flux mitral (diastole) et du flux sous aortique (calcul du débit).

- *Doppler couleur* :

La technique repose sur une détection multi site Doppler afin de créer une cartographie bidimensionnelle et dynamique des vitesses. Elle utilise le principe du Doppler pulsé. Lorsque le sang se rapproche du capteur, une variation de phase positive se produit et l'image est codée en rouge. Si le flux s'éloigne du capteur, la variation est négative et l'image est codée en bleu.

Le *Doppler tissulaire myocardique* permet d'étudier la vitesse de déplacement des parois myocardiques. Il existe 3 applications du Doppler tissulaire :

- Mode pulsé : permettant d'identifier la contraction iso volumique, le pic systolique de vitesse (onde Sm), la relaxation iso volumique, la proto diastole avec une onde négative (Ea), la télé systole correspondant à la systole atriale (Aa).
- Mode TM couleur : il permet la détermination des vitesses myocardiques le long d'une ligne ultrasonore unique. Il possède une bonne résolution temporelle.
- Mode bidimensionnel couleur : il permet d'obtenir les profils de vitesse et de déplacement myocardique, les profils de vitesse de déformation (*strain rate*) et de déformation myocardique. Il existe une *composante radiale* de la déformation myocardique qui s'étudie en incidence para sternale et une *composante longitudinale* qui s'étudie en incidence apicale.

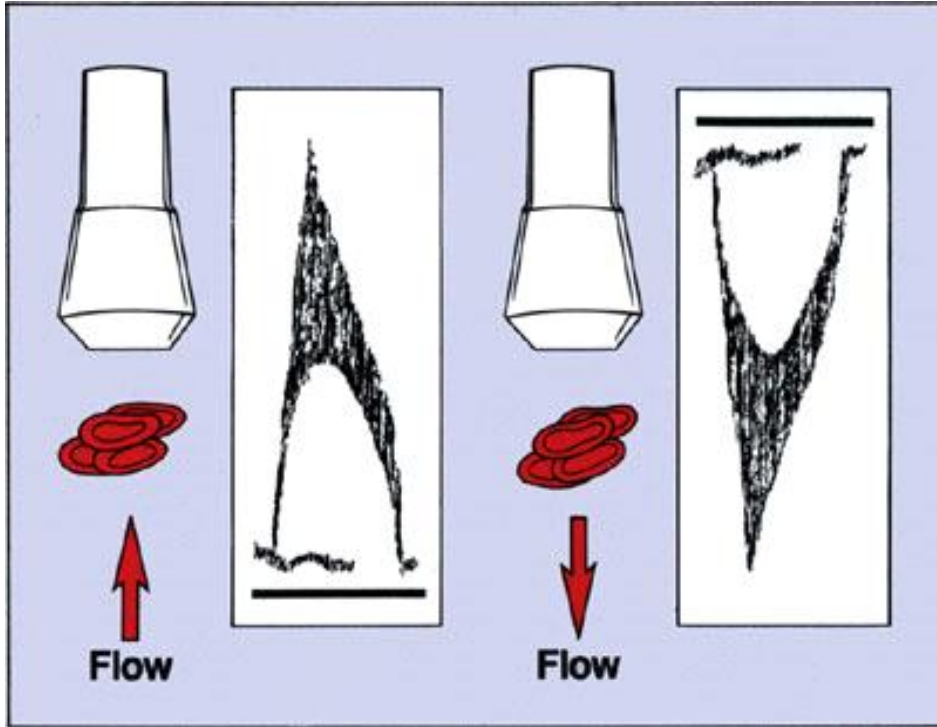


Figure 8

Principes du Doppler en imagerie non invasive ;

Selon le sens de déplacement du flux sanguin par rapport au positionnement de la sonde, on recueille un flux soit positif, soit négatif.

3) Modalités techniques de l'échocardiographie - Doppler

Le patient est positionné en décubitus latéral gauche dans une salle avec un faible éclairage. L'obtention d'un tracé ECG est indispensable pendant le déroulement de l'examen.

Plusieurs fenêtres (*figure 9*) sont utilisables pour enregistrer les images :

- Fenêtre para sternale gauche : grand axe et petit axe
- Fenêtre apicale : 4 cavités, 2 cavités, 3 cavités et 5 cavités
- Fenêtre sous-costale : analyse de la veine cave inférieure
- Fenêtre supra sternale : analyse de la crosse de l'aorte ; fenêtre rarement utilisée en myologie.

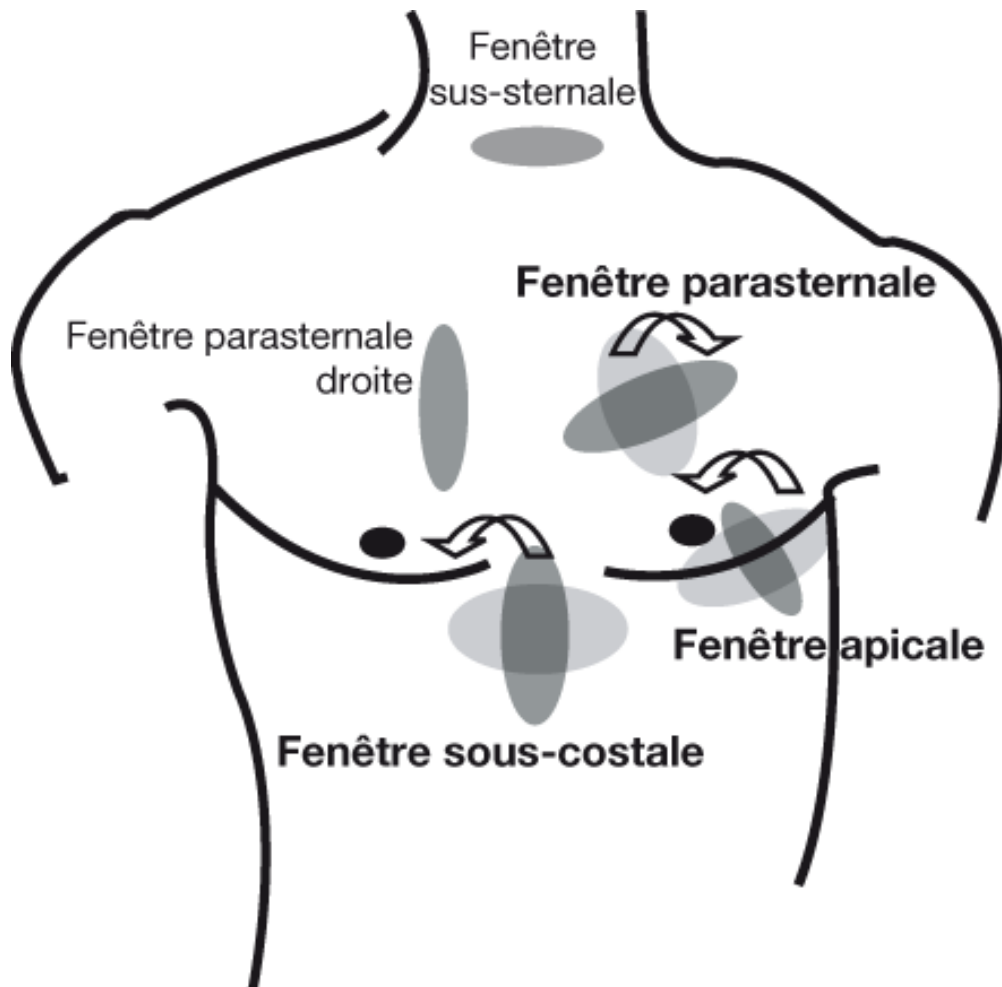


Figure 9

Différentes fenêtres en échocardiographie Doppler pour l'analyse de la fonction cardiaque

L'examen échocardiographique comporte (30) :

- Une *échocardiographie en mode TM (temps mouvement)* : cette approche permet de représenter la distance des structures situées dans la direction du faisceau d'US en fonction du temps. Le mode TM (*figure10*) permet de mesurer les dimensions cardiaques et de suivre les mouvements des structures cardiaques avec le temps. Il permet de mesurer en systole et en diastole les diamètres ventriculaires, l'épaisseur du SIV et de la paroi postérieure du VG, le diamètre de l'aorte ascendante et de l'oreillette gauche. Il permet de calculer la fraction de raccourcissement (FR) du ventricule gauche (VG), la FEVG (technique Teicholz) et la masse du VG. La FR du VG évalue la fonction systolique globale du VG en l'absence de trouble de la cinétique segmentaire et en l'absence de bloc de branche.
- Une *échocardiographie bidimensionnelle* : elle permet d'étudier l'anatomie des structures cardiaques, de calculer la fraction d'éjection du VG (FE) selon le principe Simpson (*figure 11*), d'analyser l'anatomie valvulaire, de rechercher un thrombus intracardiaque ou une malformation cardiaque.
- Le *Doppler* cardiaque couplé au Doppler tissulaire myocardique. Il permet de quantifier les fuites et/ou les sténoses valvulaires, d'estimer les pressions pulmonaires, les pressions de remplissage et le débit cardiaque.

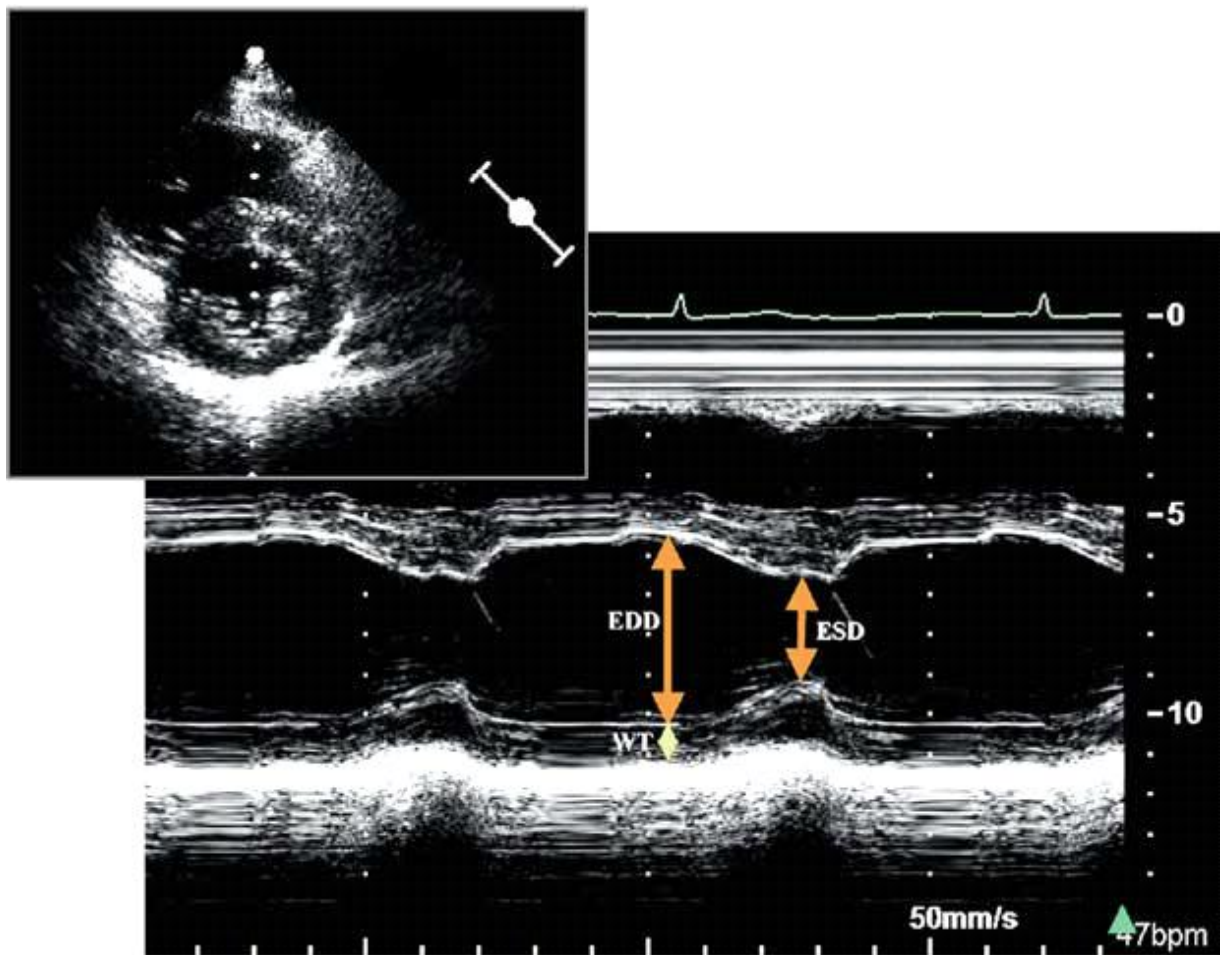


Figure 10

Echocardiographie M-mode pour l'analyse des diamètres du VG et des épaisseurs du septum inter ventriculaire (SIV) et de la paroi postérieure (PP).

EDD= diamètre télé diastolique du VG

ESD= diamètre télé systolique du VG

WT= épaisseur de la paroi postérieure du VG

D'après la référence 31

4) Analyse de la fonction systolique du VG

A partir de la coupe M mode du VG (*figure 10*), on peut calculer la FR du VG, en utilisant la convention de l'ASE (American Society of Cardiology) : bord d'attaque à bord d'attaque.

$$FR = \frac{DTDVG - DTSVG}{DTDVG}$$

DTDVG = diamètre télé diastolique du VG

DTSVG = diamètre télé systolique du VG

Cette technique n'est valable que si le VG conserve une forme type ellipsoïde de révolution et si la cinétique segmentaire est normale.

FR normale : 25 à 43% chez l'homme et 27 à 45% chez la femme

- A partir de la coupe M mode, on peut calculer aussi la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) à l'aide de la méthode Teicholz.

$$FEVG = \frac{VTDVG - VTSVG}{VTDVG}$$

VTDVG = volume télé diastolique du VG

VTSVG = volume télé systolique du VG

Volume du ventricule = $\frac{7D^3}{2.4+D}$, D étant le diamètre ventriculaire.

La FEVG normale est >55% (31).

A partir de la coupe apicale 4 cavités et 2 cavités, on peut calculer la FEVG, à l'aide de la technique Simpson modifiée (31). En effet, cette technique utilise un modèle mathématique qui considère le VG comme un empilement de n cylindres de hauteur équivalent (*figure 11*). En pratique, il faut délimiter l'endocarde en télé systole et en télé diastole ;

Le volume d'un cylindre =

$$\frac{\pi}{4(\text{Aire cylindre} \times \text{Hauteur})} \times \frac{L}{n} \frac{\pi}{4(\text{Aire cylindre} \times \text{Hauteur})} \times \frac{L}{n}$$

- L étant la longueur du ventricule gauche
- n étant le nombre de cylindres

La FEVG = $\text{VTD} - \text{VTS} / \text{VTD}$ (normale > 55%).

- VTD étant le volume télé diastolique
- VTS étant le volume télé systolique

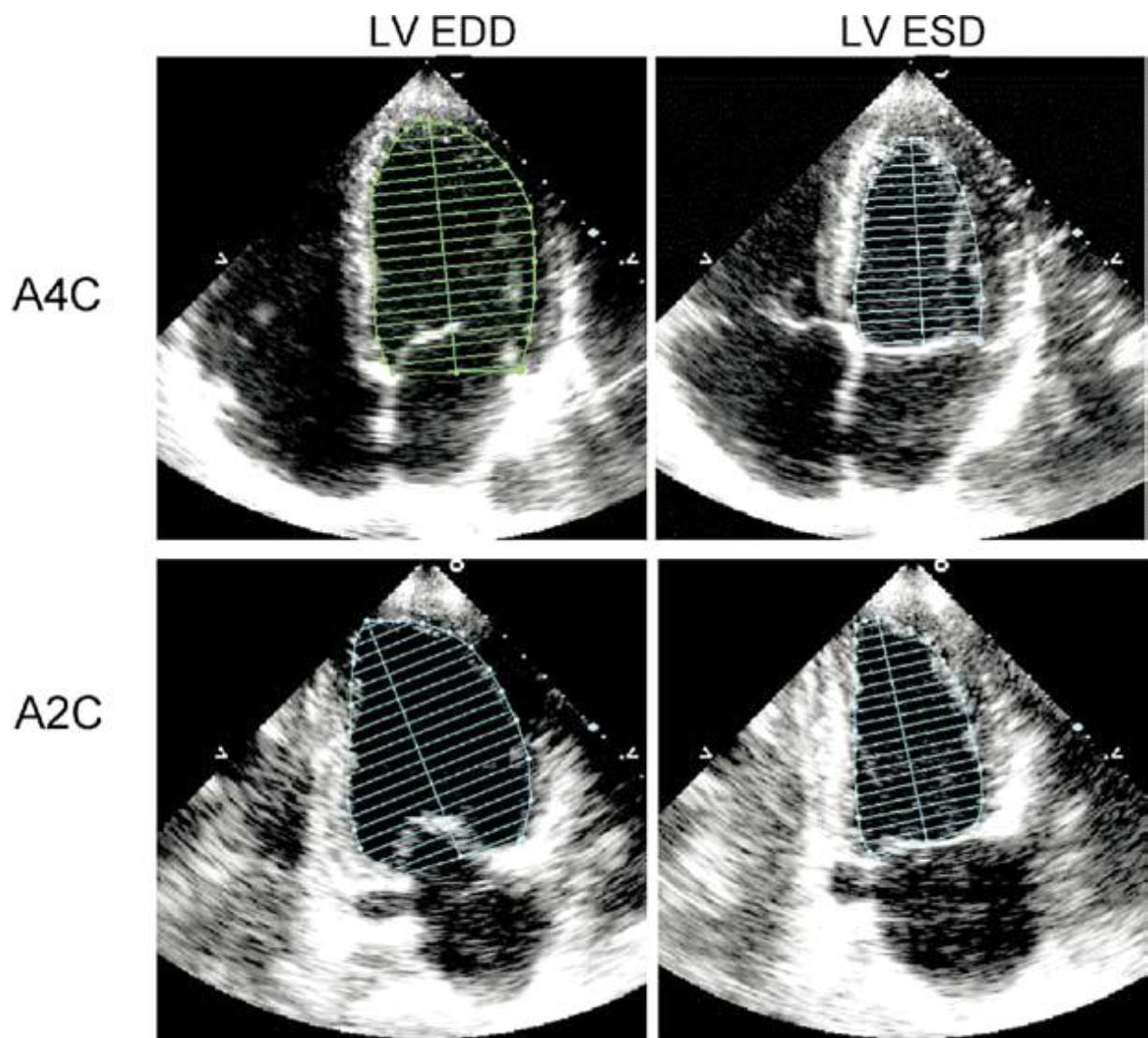


Figure 11

Méthode Simpson modifiée pour le calcul de la FEVG à partir de la coupe apicale 4 cavités et de la coupe apicale 2 cavités.

D'après la référence 31

5) Analyse du flux mitral et de la fonction diastolique

Le flux mitral est obtenu en positionnant l'échantillon Doppler au sommet de l'entonnoir mitral. Il est composé de :

- Une Onde E : ouverture proto diastolique de la valve mitrale (remplissage rapide proto diastolique). Le pic de vitesse (E) du flux mitral diastolique est directement lié au gradient transmitral et à la pression auriculaire gauche, et donc nettement dépendant des conditions de charge.
- Une Onde A : systole auriculaire. Elle disparaît en cas de fibrillation auriculaire.
- Un TDE : temps de décélération de l'onde E.

On note le rapport du pic de l'onde E sur le pic de l'onde A. Ce rapport E/A diminue progressivement avec l'âge. L'étude du rapport du pic de l'onde E mitral obtenu par le Doppler mitral / pic de l'onde Ea obtenu au Doppler tissulaire à l'anneau mitral permet d'évaluer les pressions de remplissage du ventricule gauche. Le pic de vitesse de l'onde E proto diastolique à l'anneau mitral (Ea) est moins dépendant des conditions de charge et il est lié au temps de relaxation ventriculaire gauche.

On distingue classiquement 3 types de profil diastolique au flux mitral (*figure 12*).

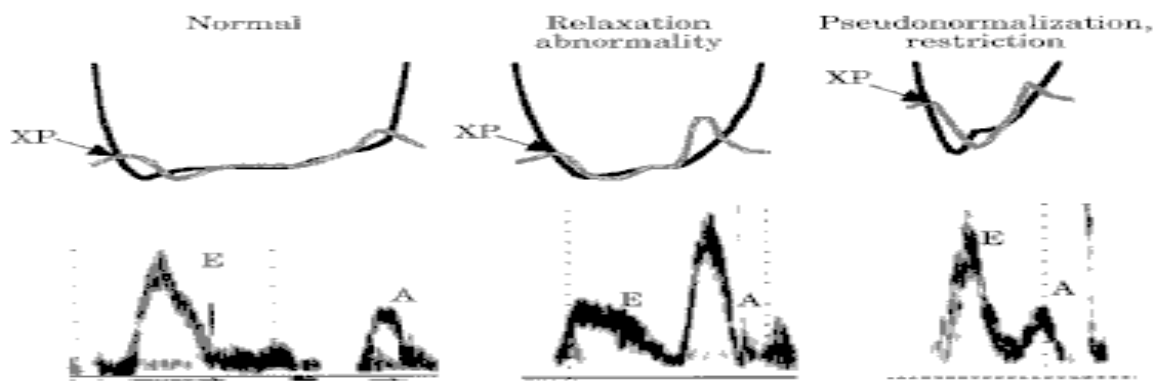


Figure 12

3 types de profil mitral avec dans l'ordre (de gauche à droite):

Flux mitral normal

trouble relaxation

flux pseudo normalisé

6) Echocardiographie Doppler et recherche d'asynchronisme

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque gauche peuvent avoir un asynchronisme de contraction des parois ventriculaires contribuant à la dégradation de la fonction contractile du VG. Des travaux ont souligné l'importance de l'asynchronisme et on sait que l'implantation d'un PM multi site (resynchronisation myocardique) chez les patients en insuffisance cardiaque gauche symptomatiques malgré un traitement médical bien conduit, peut améliorer l'hémodynamique des malades et leur survie en cas d'asynchronisme.

La recherche d'asynchronisme inter ou intra ventriculaire en échocardiographie - Doppler est donc important chez le patient ayant une cardiomyopathie dilatée avec insuffisance cardiaque même si les recommandations actuelles ne tiennent compte que de la durée du complexe QRS pour les indications de CRT. L'objectif de l'implantation d'un PM multi site est de synchroniser la contraction des parois ventriculaires afin d'améliorer la fonction contractile du VG.

On distingue l'asynchronisme auriculo-ventriculaire, l'asynchronisme inter ventriculaire et l'asynchronisme intra ventriculaire gauche (*figures 13, 14 et 15*).

L'asynchronisme auriculo-ventriculaire est associé à une anomalie de conduction nodale type BAV. Au niveau échocardiographique, on retrouve une fusion des ondes E et A objectivée par un temps de remplissage raccourci. On définit l'asynchronisme auriculo-ventriculaire par une durée du remplissage mitrale < 40 % du cycle RR.

L'analyse de l'asynchronisme inter ventriculaire se fait à l'aide de l'étude des délais pré-éjectionnels ventriculaires. Ces délais sont obtenus en mesurant le délai entre le pied du QRS et le début des éjections aortique et pulmonaire. Un délai VG-VD > 40ms est en faveur d'un asynchronisme inter ventriculaire (32).

L'analyse de l'asynchronisme intra ventriculaire (32) se fait à l'aide d'une approche multiparamétrique. On distingue :

- l'asynchronisme radial spatial:

Cette analyse se fait à partir de la coupe para sternale grand axe en utilisant le M - mode (asynchronisme radial spatial). L'idée est de mesurer la différence de temps entre les pics en systole de la paroi antéro septale et de la paroi inférieure. Un délai supérieur à 130 ms permet d'identifier les bons répondeurs avec une spécificité de 63 %, une valeur prédictive positive de 80% et une fiabilité de 85%.

- l'asynchronisme radial temporel:

Il se définit par le retard de pic de contraction au-delà de l'ouverture mitrale. Cette approche nécessite l'utilisation du M mode. On mesure alors, sur un tracé M mode, le temps entre le début du complexe QRS et le pic d'excursion endocardique de la paroi inféro-latérale. On compare ce temps au temps mesuré sur le flux mitral entre le début du QRS et le début de l'onde E. Le critère est considéré positif si le délai systolique est supérieur au délai d'ouverture mitrale.

On peut analyser aussi l'asynchronisme longitudinal (à partir de la coupe apicale) qui peut être spatial ou temporel.

- La recherche de l'asynchronisme longitudinal spatial se fait à l'aide du Doppler tissulaire myocardique en comparant les phases méso-systoliques de différentes parois entre elles.

On mesure les délais électro-systoliques entre les débuts de QRS et les pics de vitesses systoliques obtenues au DTI. Une différence de délai supérieure à 40 ms signe la présence de l'asynchronisme qui est dit significatif au-delà de 65 ms.

- La recherche de l'asynchronisme longitudinal temporel se fait, en coupe apicale, à l'aide du M mode appliqué au niveau de la paroi antérolatérale. On compare alors le temps télé systolique de la paroi à l'ouverture de la valve mitrale.

Enfin, les techniques 2D et 3D *strain* permettent actuellement de mieux analyser l'asynchronisme ventriculaire.

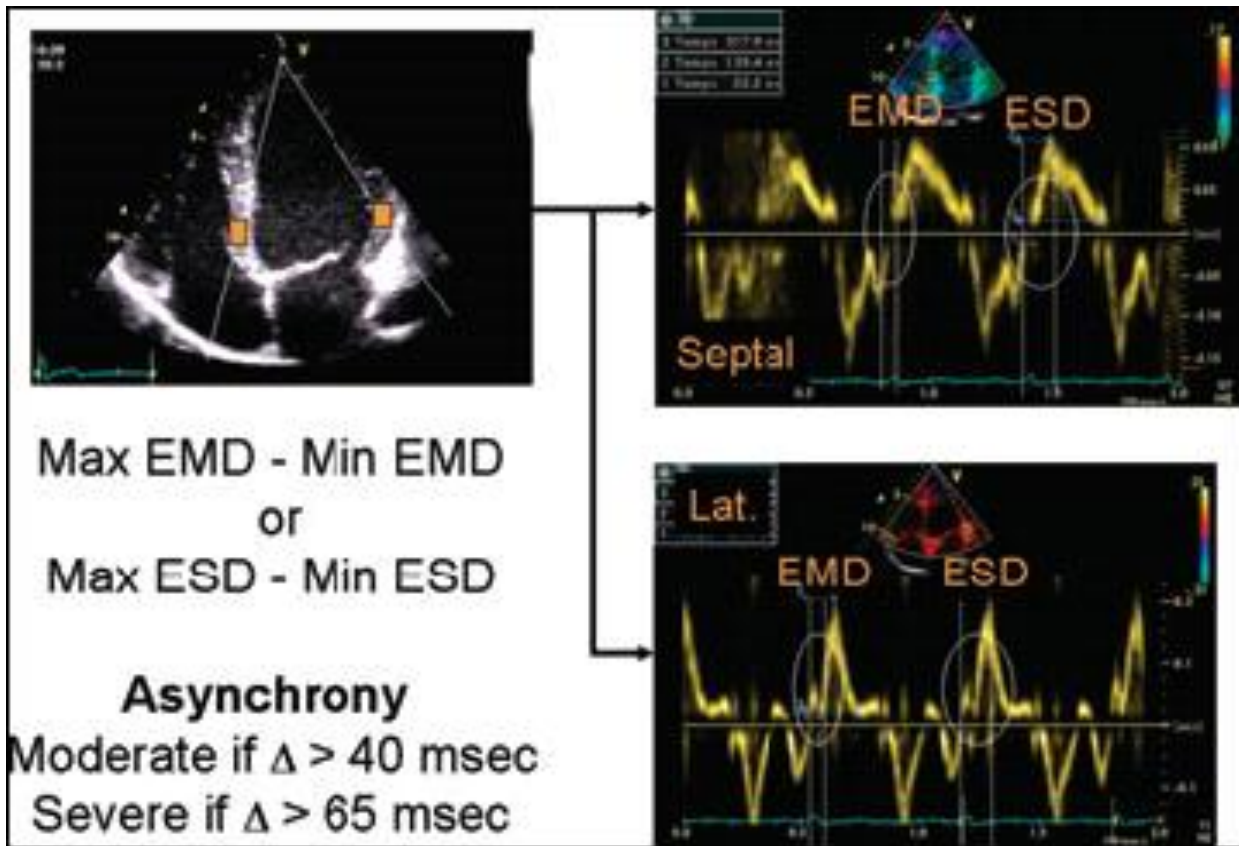


Figure 13

Mesure de l'asynchronisme intra VG à partir des courbes de Doppler tissulaire obtenues en fenêtre apicale 4 cavités (paroi latérale vs paroi septale).

D'après la référence 32.

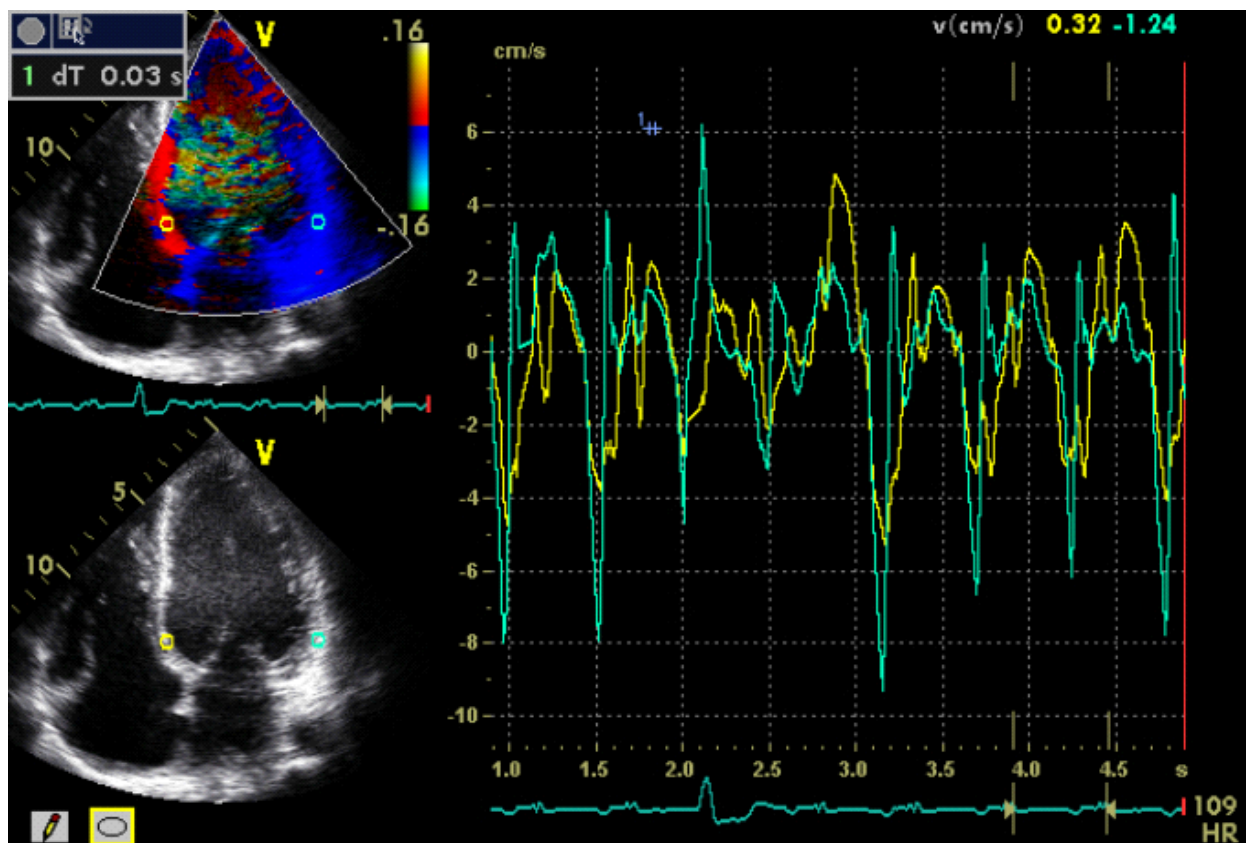
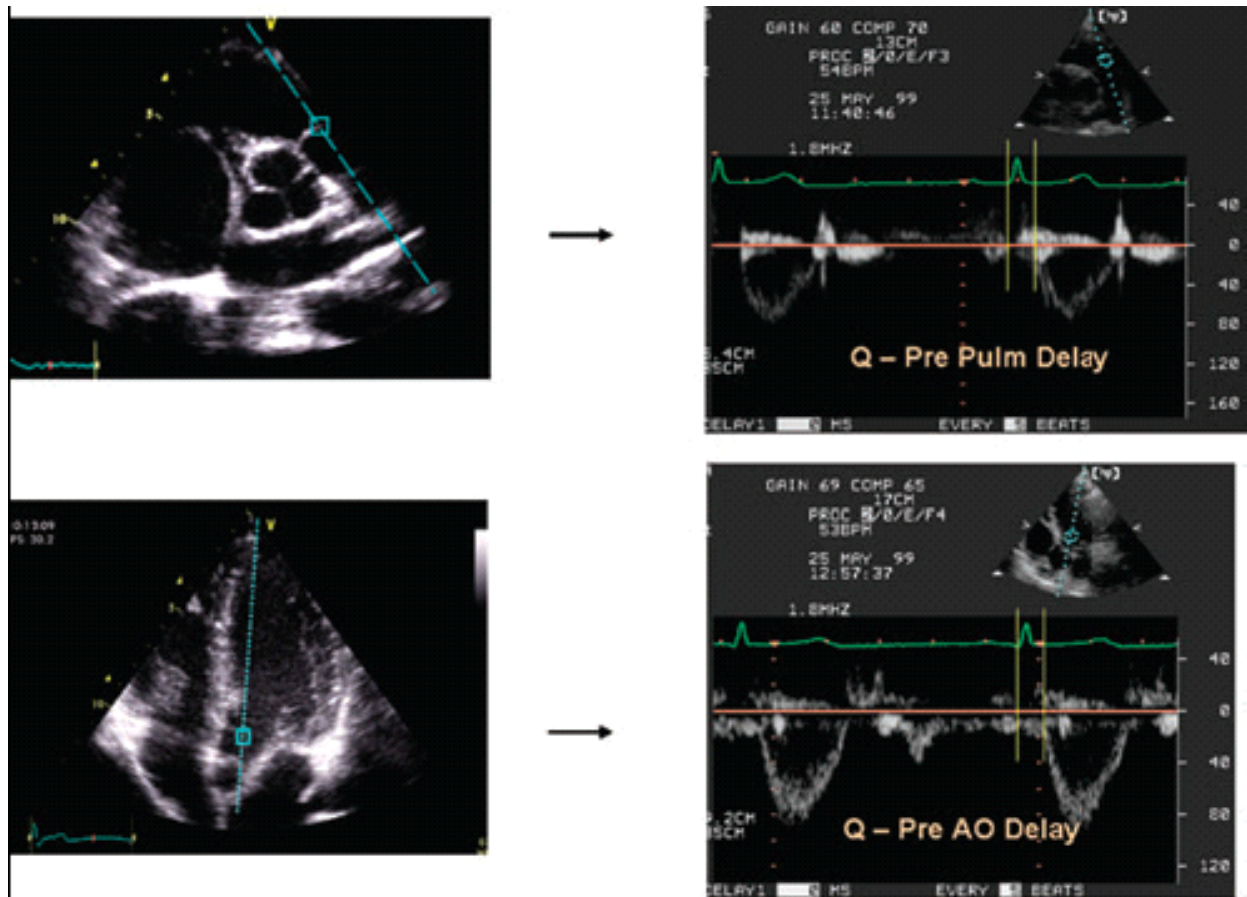


Figure 14

Mesure de l'asynchronisme intra VG à partir des courbes de Doppler tissulaire obtenues en fenêtre apicale 4 cavités (paroi latérale vs paroi septale).



Inter Ventricular Asynchrony if Diff. Ao Pulm Delay > 40 ms

Figure 15

Mesure de l'asynchronisme inter ventriculaire à partir d'une coupe para sternale petit axe (flux d'éjection pulmonaire) et d'une coupe apicale 5 cavités (flux d'éjection aortique) ; mesure du délai début QRS - début d'éjection pulmonaire et mesure délai début QRS - début d'éjection aortique.

D'après la référence 32.

7) Echocardiographie du ventricule droit (VD)

Pour analyser la fonction du VD, il faut savoir que le VD présente une géométrie particulière; en effet, il est composé de 2 entités : un corps qui représente la chambre de remplissage et une zone infundibulaire qui représente la chambre d'éjection.

Il en résulte une impossibilité quant à l'utilisation de modèles géométriques pour analyser le VD, contrairement au VG (33). De plus, la géométrie du VD change en fonction des conditions de charges imposées. Il tolère davantage une surcharge de volume qu'une surcharge de pression. Ainsi, l'élévation des pressions pulmonaires peut altérer la fonction ventriculaire droite.

Le VD s'adapte progressivement à l'élévation de la post charge par une hypertrophie du VD, un aplatissement du septum inter ventriculaire (SIV). Mais progressivement, la surcharge de pression finit par entraîner une altération de la fonction systolique du VD, une dilatation du VD, une dilatation de l'anneau tricuspide et donc une aggravation d'une insuffisance tricuspidiennne (IT) préexistante, entraînant à son tour une altération de la fonction diastolique.

Pendant longtemps, l'analyse classique de la fonction VD reposait sur le calcul de la fraction de raccourcissement de surface (FRS) et une estimation semi quantitative de la fraction d'éjection du ventricule droit (FEVD). La FRS est obtenue en mesurant la surface télé systolique et la surface télé diastolique du VD en 4 cavités, grâce à la formule suivante : $[(\text{Surface télé diastolique} - \text{surface télé systolique}) / \text{surface télé diastolique}] \times 100$. Néanmoins, la FEVD n'est pas un bon reflet de contractilité du

VD. En effet, elle est dépendante des conditions de charge. En plus, il est souvent difficile de reconnaître les contours endocardiques du VD à cause des trabéculations. Le calcul de la FEVD est aussi limité en cas de mauvaise visualisation de la paroi libre du VD.

Actuellement, l'analyse du VD repose sur la mesure du TAPSE et l'utilisation du Doppler tissulaire myocardique (DTI). Le TAPSE est l'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide mesuré en temps – mouvement (TM). Ce déplacement de la valve tricuspide vers l'apex du VD pendant la systole est un bon reflet de la fonction systolique du VD. Un TAPSE < 12 mm correspond à une dysfonction systolique du VD. Le TAPSE a aussi une valeur pronostique notamment chez les patients en insuffisance cardiaque et chez les patients suivis pour HTAP. Dans un travail réalisé par Ghio *et al.* (34), ayant inclus 140 patients en insuffisance cardiaque avec une FE du VG <35%, un TAPSE <14 mm était un élément de mauvais pronostic.

Le DTI est utilisé depuis longtemps pour l'analyse de la fonction du VG. L'approche DTI permet l'analyse des vitesses de déplacement des parois au niveau d'un point spatial précis choisi. Pour cela, il est important d'avoir un alignement correct entre le tir Doppler et la paroi myocardique analysée. En effet, concernant l'analyse du VD, le tir Doppler doit être parallèle à la paroi libre du VD afin d'éviter une fausse estimation des vitesses myocardiques (*figure 16*). Il est aussi important d'ajuster les filtres et de diminuer les gains Doppler avant le recueil du signal. Le DTI peut être utilisé en mode spectral pulsé permettant de recueillir les vitesses en systole et en diastole.

Pour l'exploration de la fonction du VD, Le DTI est appliqué à la paroi latérale de l'anneau tricuspide et permet d'obtenir le pic systolique Sm à l'anneau tricuspide et les pics diastoliques (Ea, Aa). Chez les sujets sains, le pic de l'onde Sm à l'anneau

tricuspide est plus important comparativement au pic de l'onde Sm recueilli à l'anneau mitral ($15,2 \pm 1,9$ cm/sec vs $11,1 \pm 2,9$ cm/sec) (35). Dans un travail réalisé par Meluzin *et al.* (36), une onde Sm systolique à l'anneau tricuspide $< 11,5$ cm/s reflétait une FE isotopique du VD $< 45\%$ avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 85%.

Enfin, les nouvelles technologies en échocardiographie Doppler (*speckle tracking imaging*) permettent actuellement de mieux analyser la fonction ventriculaire droite (37).

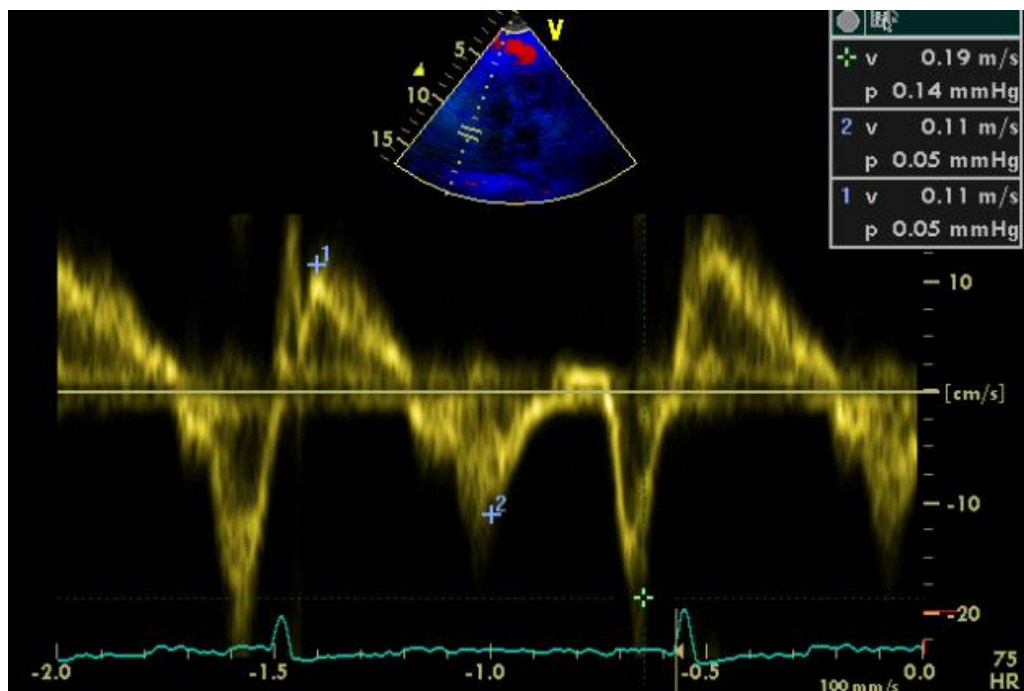


Figure 16

Doppler tissulaire myocardique à l'anneau tricuspide.

1 = Pic de l'onde Sm systolique

2= Pic de l'onde Ea diastolique

+ = Pic de l'onde Aa diastolique

Enfin, l'échocardiographie Doppler permet de calculer les pressions pulmonaires soit à partir du flux d'insuffisance tricuspidienn (IT), soit à partir du flux d'insuffisance pulmonaire (IP). Cette analyse requiert un meilleur alignement du flux d'IT et du faisceau ultrasonore. Le flux est enregistré en Doppler continu.

Les pressions pulmonaires sont calculées à partir de l'équation de Bernouilli. Le gradient de pression (Delta P) correspondant à la vitesse maximale (V max) du flux de l'IT est calculé à partir de l'équation de Bernouilli :

$$\text{Gradient de pression} = 4 (V_{\text{max}})^2.$$

En ajoutant à ce gradient une estimation de la pression de l'oreillette droite, on obtient la pression systolique du VD. Cette pression systolique du VD est assimilée à la pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique, en l'absence de sténose pulmonaire. Cependant cette méthode n'est pas valable en cas d'IT laminaire étant donné que l'équation de Bernouilli n'est plus valable. L'IT laminaire correspond à une IT massive (tendance à l'égalisation des pressions entre OD et VD), le plus souvent due à un défaut de coaptation des feuillets tricuspides pendant la diastole. L'aspect du flux d'IT laminaire est assez caractéristique en Doppler pulsé avec un centre clair et une périphérie dense. Enfin, les pressions pulmonaires dépendent de l'âge des patients. La limite de la PAP systolique au repos est de 35 mmHg (avant 45 ans) ; elle est de 45 mm Hg après 70 ans (38).

Echocardiographie de la souris

L'échocardiographie - Doppler permet de caractériser de façon non invasive les modèles de cardiomyopathies et aide à mieux comprendre les relations génotype phénotype dans les modèles animaux. De plus, cette technologie est facile à utiliser et les mesures sont reproductibles. Avec les sondes à haute fréquence, on obtient des images de bonne résolution spatiale et temporelle chez la souris, la fréquence cardiaque de l'animal étant très élevée (entre 500 et 600 battements par minute) (39).

L'examen est réalisé sous anesthésie (à l'aide d'isoflurane, habituellement) (*figure 17*). On peut analyser la fonction myocardique en mode bidimensionnel, en mode temps mouvement (TM) et l'application Doppler aide à explorer la fonction diastolique par le recueil du flux mitral et des vitesses myocardiques diastoliques (39). A partir de la coupe para sternale petit axe, l'application TM (*figure 18*) permet d'obtenir les diamètres ventriculaires en systole et en diastole, de même que l'épaisseur du septum inter ventriculaire et de la paroi postérieure. A partir de ces paramètres, on peut calculer la fraction de raccourcissement (FR) du VG à l'aide de la formule :

$$FR = \frac{DTDVG - DTSVG}{DTDVG},$$

DTDVG= diamètre télé diastolique du VG

DTSVG= diamètre télé systolique du VG

La FR reflète la fonction systolique du VG. D'autres paramètres de fonction systolique du VG peuvent aussi être analysés : la vitesse de raccourcissement circonférentielle des fibres myocardiques (Vcf), le rapport Vcf/contrainte télé systolique (paramètre indépendant de la post charge) (40).

La fonction diastolique du VG est aussi analysée en échocardiographie - Doppler (41). Cependant, il est nécessaire d'obtenir une fréquence cardiaque raisonnable à l'aide de l'anesthésie (elle induit un ralentissement de la fréquence cardiaque) car il existe une fusion de l'onde E et de l'onde A en cas de fréquence cardiaque élevée.

De plus, l'utilisation du Doppler tissulaire (*figure 19*) permet de mieux caractériser la fonction diastolique du VG. Pour cela, on recueille les vitesses diastoliques au niveau de la paroi postérieure du VG (en petit axe), les vitesses au niveau de la paroi antérieure présentant beaucoup d'artefacts le plus souvent.

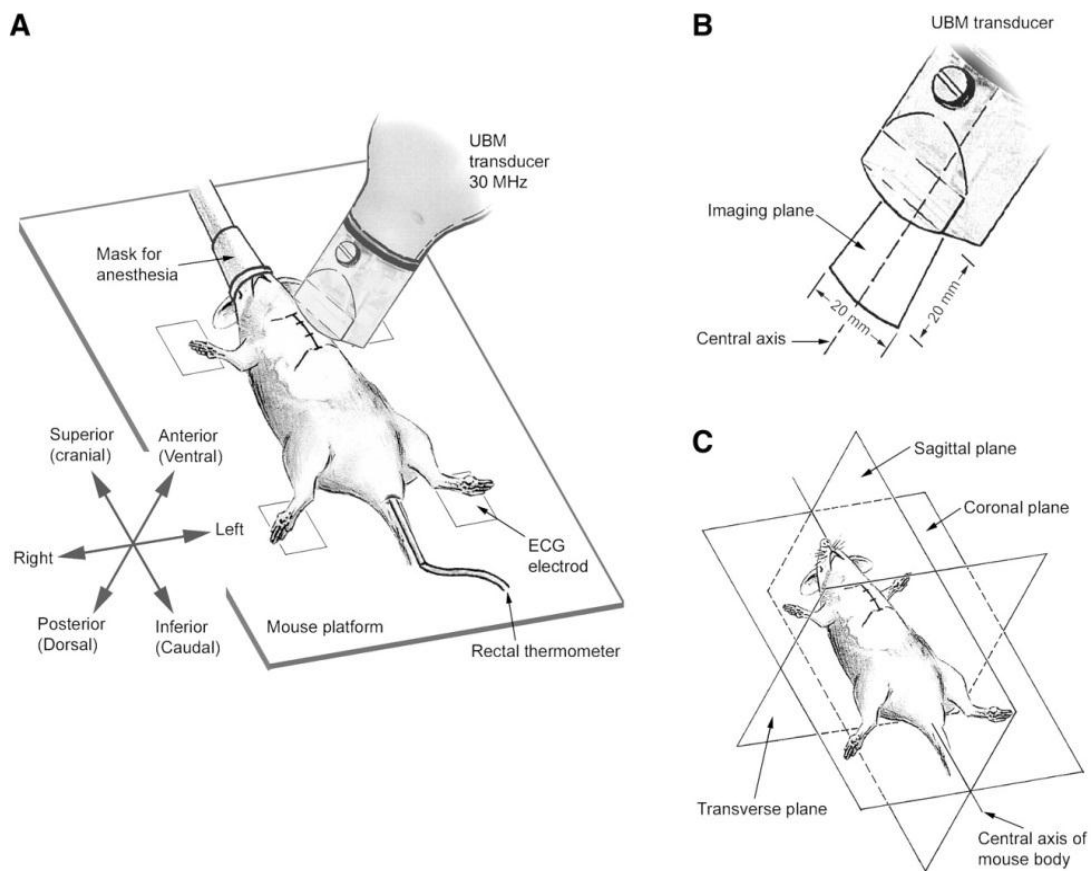


Figure 17

Représentation schématique de l'installation de la souris pour la réalisation de l'échocardiographie Doppler.
D'après la référence 42.

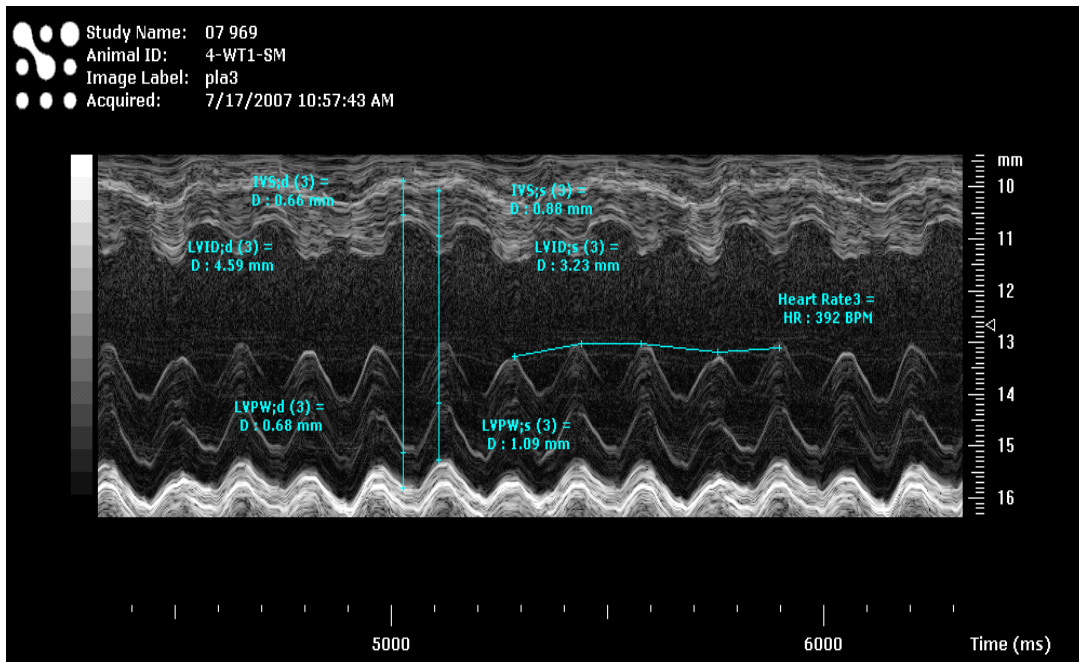


Figure 18

Echocardiographie du VG en mode temps mouvement chez la souris : mesure de l'épaisseur du septum inter ventriculaire, du diamètre ventriculaire et de l'épaisseur de la paroi postérieure en systole et en diastole.

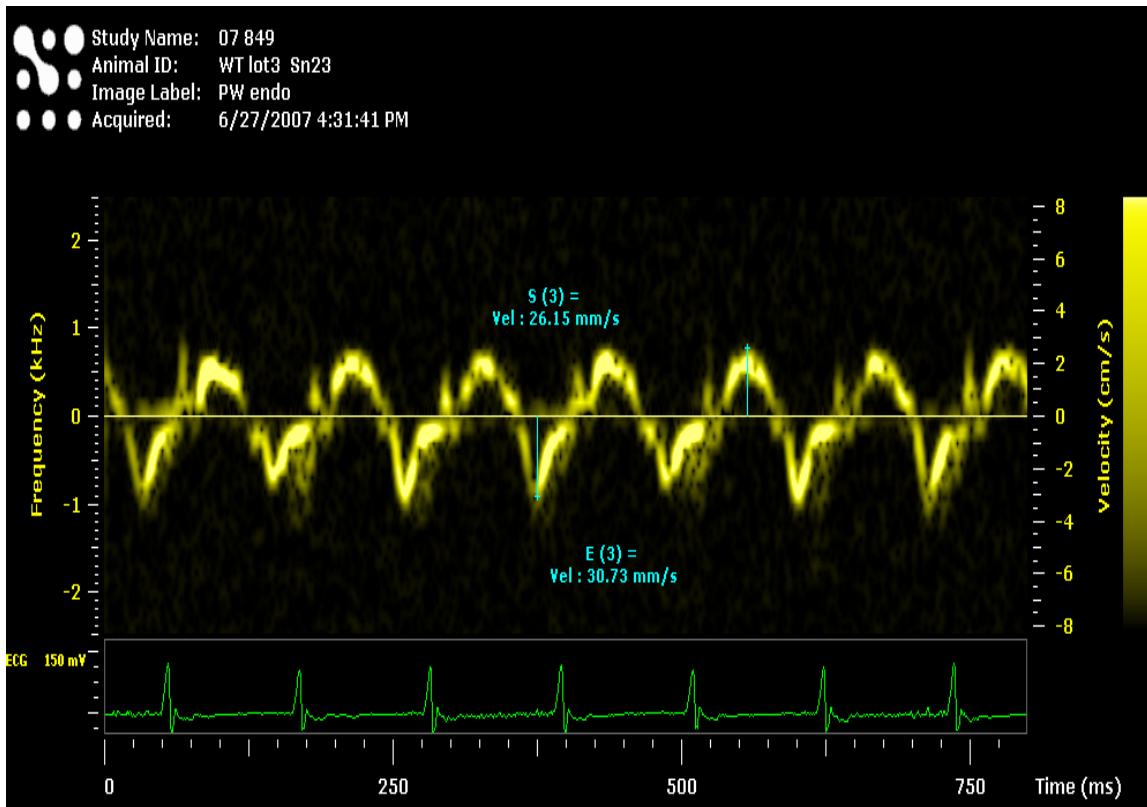


Figure 19

Courbe de Doppler tissulaire myocardique chez la souris au niveau la paroi postérieure du VG.

RESULTATS

Caractérisation cardiaque des souris mdx en Echocardiographie Doppler

Abdallah FAYSSOIL, *MD* (1), Gilles RENAULT, *PhD* (2), Nicolas GUERCHET, *PhD* (3),
Carmen MARCHIOL- FOURNIGAULT, *PhD* (2), Françoise FOUGEROUSSE, *MD PhD* (3),
Isabelle RICHARD, *PhD* (3)

- Raymond Poincaré Hospital, University of Versailles SQY, Garches, FRANCE
- Institut Cochin, Université Paris Descartes, CNRS UMR 8104, Inserm U 567, Paris, FRANCE
- GENETHON, CNRS UMR8587, LAMBE, 1, rue de l'Internationale, 91000 Evry, France

Introduction

La myopathie de Duchenne est une dystrophie musculaire d'origine génétique.

L'atteinte cardiaque est une complication classique. La souris *mdx* est un modèle animal pour la dystrophie de Duchenne.

Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude était d'analyser la fonction ventriculaire gauche de la souris *mdx* à l'aide d'échocardiographie Doppler.

Matériels et méthodes

Nous avons réalisé des échocardiographies à l'aide de l'appareil Vevo 770 (VisualSonics) doté d'une sonde de 30 MHz. Les échocardiographies ont été réalisées chez les souris *mdx* et chez des souris témoins à 10 mois et à 12 mois.

Résultats

A 10 mois, la fraction de raccourcissement du VG était similaire dans les 2 groupes (FR à $29 \pm 5\%$ chez les souris *mdx* vs $25 \pm 4\%$ chez les souris témoins). Les variations d'épaisseur de la paroi postérieure du VG étaient significativement différentes entre les 2 groupes ($40\% \pm 12$ chez les souris *mdx* vs $28\% \pm 10$ chez les souris témoins; $p=0.048$).

A 12 mois, nous avons retrouvé une augmentation significative de la masse du VG chez les souris *mdx* ($152 \text{ mg} \pm 16$ vs $135 \text{ mg} \pm 3$; $p=0.04$), une diminution de la variation d'épaisseur chez les souris *mdx* comparativement aux souris témoins ($21\% \pm 0.07$ vs $33\% \pm 0.04$; $p=0.010$). La fraction d'éjection du VG était similaire dans les 2 groupes ($50 \pm 6\%$ vs $54 \pm 2\%$).

Conclusion

Un défaut de contraction de la paroi postérieure du VG est présent à 12 mois chez les souris *mdx* sans que cela affecte de façon significative la fonction VG globale.

Article 1

Cardiac Characterization of *mdx* Mice Using High-Resolution Doppler Echocardiography

Abdallah Fayssoil, MD, Gilles Renault, PhD, Nicolas Guerchet, PhD, Carmen Marchiol-Fournigault, PhD, Françoise Fougerousse, MD, PhD, Isabelle Richard, PhD

Caractérisation cardiaque des souris *sgca null* en Echocardiographie Doppler

Abdallah FAYSSOIL, *MD* (1), Gilles RENAULT, *PhD* (2), Nicolas GUERCHET, *PhD* (3),
Carmen MARCHIOL- FOURNIGAULT, *PhD* (2), Françoise FOUGEROUSSE, *MD PhD* (3),
Isabelle RICHARD, *PhD* (3)

- Raymond Poincaré Hospital, University of Versailles SQY, Garches, FRANCE
- Institut Cochin, Université Paris Descartes, CNRS UMR 8104, Inserm U 567, Paris, FRANCE
- GENETHON, CNRS UMR8587, LAMBE, 1, rue de l'Internationale, 91000 Evry, France

Introduction

L'*alpha* - sarcoglycanopathie est une dystrophie musculaire des ceintures de transmission autosomique récessive.

La souris *sgca null* est un modèle murin pour l'étude de l'*alpha* - sarcoglycanopathie.

Objectif de l'étude

Nous nous sommes intéressés à la caractérisation cardiaque de la souris *sgca null* de façon non invasive.

Matériels et méthodes

Nous avons réalisé des échocardiographies chez les souris *sgca null* et chez des souris témoins à l'aide de l'appareil Vevo 770 (VisualSonics) doté d'une sonde de 30 MHz.

Les examens ont été réalisés à différentes âges: 13 mois, 15 mois et 17 mois.

Résultats

A 13 mois, l'épaisseur de la paroi postérieure est significativement augmentée chez les souris *sgca null* comparativement aux souris témoins (0.89±0.14 mm vs 0.73±0.2 mm p 0.02).

De même, on a retrouvé une augmentation de la masse du VG chez les souris *sgca null* (205 mg vs 143 mg p 0.001) et une augmentation du diamètre télé diastolique du VG chez les souris *sgca null* (DTDVG 4.84 mm chez les souris *sgca null* vs 4.29 mm chez les souris témoins p 0.019).

A 15 mois, le DTDVG diffère de façon significative entre les 2 groupes (4.86mm chez les souris *sgca null* vs 4mm chez les souris témoins p 0.05), de même que la masse du VG (165mg chez les souris *sgca null* vs 127 mg chez les souris témoins p 0.03).

A 17 mois, nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant le DTDVG et la masse VG entre les 2 groupes.

Conclusion

Les souris *sgca null* présentent une augmentation de la masse du VG et une discrète augmentation du diamètre ventriculaire, sans atteinte significative la fonction contractile du VG.

Article 2

Cardiac characterization of *saca-null* mice using high resolution echocardiography

~~Abdallah Fayssol~~,¹ Gilles Renault,²

Nicolas Guerchet,³

~~Carmen Marchiol-Fournigault~~,²

Françoise Fougerousse,³

Isabelle Richard³

¹Raymond Poincaré Hospital, University of Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Garches; ²Institut Cochin, Université Paris Descartes, Paris; ³Genethon, Evry, France

Etude de l'asynchronisme cardiaque dans la myopathie de Duchenne

Abdallah FAYSSOIL, MD, Olivier NARDI, MD, David ORLIKOWSKI, MD PhD,

Djillali ANNANE, MD PhD

Réanimation médicale, hôpital Raymond Poincaré (AP-HP), Université de Versailles

SQY, 104 boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches, France

Introduction

La myopathie de Duchenne est une dystrophie musculaire en rapport avec l'absence de dystrophine. L'insuffisance cardiaque est une complication classique dans l'évolution de la maladie.

Objectif de l'étude

L'insuffisance cardiaque peut être associée à un asynchronisme chez certains patients. Nous avons analysé l'asynchronisme des malades atteints de myopathie de Duchenne.

Matériels et méthodes

Nous avons analysé les ECG et les échocardiographies des patients adultes atteints de myopathie de Duchenne. Le Doppler tissulaire myocardique (DTI) a été utilisé pour l'analyse de l'asynchronisme cardiaque.

Résultats

48 patients (âge entre 20 ans et 37 ans) ont été inclus dans l'étude.

Une durée de QRS>120 ms était présente chez 10 patients/48 et 1 patient avait une durée QRS >150 ms.

La FEVG était altérée, allant de 10% à 62% (médián 43%). L'asynchronisme inter ventriculaire a été retrouvé chez 11.9% des patients avec une FEVG <35% vs 2.6% chez les patients avec FEVG>35%.

L'asynchronisme intra ventriculaire était présent chez 6% des patients avec FEVG<35%.

Conclusion

Nous avons retrouvé une prévalence élevée de dysfonction du VG chez les patients atteints de myopathie de Duchenne. L'asynchronisme ventriculaire est surtout présente chez les patients avec une FEVG<35%.

Article 3

J Clin Monit Comput (2013) 27:587–589
DOI 10.1007/s10877-013-9472-3

ORIGINAL RESEARCH

Cardiac asynchrony in Duchenne muscular dystrophy

Abdallah Fayssoil · Olivier Nardi · David Orlikowski ·
Djillali Annane

Analyse de la fonction ventriculaire gauche dans l'*alpha*-sarcoglycanopathie et la *gamma*-sarcoglycanopathie

Abdallah FAYSSOIL, *MD*, Olivier NARDI, *MD*, Djillali ANNANE, *MD PhD*,

David ORLIKOWSKI, *MD PhD*

Réanimation médicale, hôpital Raymond Poincaré (AP-HP), Université de Versailles
SQY, 104 boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches, France

Centre d'investigation clinique et Innovation thérapeutique et Unité de recherche EA
4497, Garches, France

Introduction

Les sarcoglycanopathies sont des maladies musculaires d'origine génétique, en rapport avec des mutations des sarcoglycanes.

La fonction cardiaque peut être altérée dans ces pathologies.

Objectif de l'étude

Nous nous proposons d'analyser la fonction cardiaque dans l'*alpha*-sarcoglycanopathie et dans la *gamma*-sarcoglycanopathie.

Matériels et méthodes

Nous avons réalisé un travail rétrospectif en analysant les échocardiographies des patients atteints de sarcoglycanopathies et suivis au pôle Ventilation à domicile (Garches).

Résultats

19 patients ont été inclus dans l'étude: 8 patients avec une *alpha*-sarcoglycanopathie et 11 patients avec une *gamma*-sarcoglycanopathie. L'âge moyen était de 37.8 ans \pm 8.7 dans le groupe *alpha*-sarcoglycanopathie vs 36 ans \pm 7.3 dans le groupe *gamma*-sarcoglycanopathie. 1 patient/8 présentait une dysfonction du VG (FEVG < 50%) dans le groupe *alpha*-sarcoglycanopathie alors que 5 patients /11 présentaient une dysfonction VG (FEVG < 50%) dans le groupe *gamma*-sarcoglycanopathie.

La fonction VG était significativement altérée dans le groupe *gamma*-sarcoglycanopathie comparativement au groupe *alpha*-sarcoglycanopathie (FEVG 45.6% \pm 18 vs 59.6% \pm 5.9 p 0.018).

Conclusion

Nous avons retrouvé une altération significative de la fonction ventriculaire gauche dans le groupe *gamma*-sarcoglycanopathie comparativement au groupe *alpha*-sarcoglycanopathie.

Article 4

Acta Neurol Belg
DOI 10.1007/s13760-013-0276-5

ORIGINAL ARTICLE

Left ventricular function in *alpha*-sarcoglycanopathy and *gamma*-sarcoglycanopathy

Abdallah Faysoil · Olivier Nardi · Djillali Annane ·
David Orlikowski

Received: 12 June 2013 / Accepted: 30 December 2013
© Belgian Neurological Society 2014

Fonction ventriculaire droite dans la maladie de Pompe

Abdallah FAYSSOIL, *MD*, Olivier NARDI, *MD*, Djillali ANNANE, *MD, PhD*,

David ORLIKOWSKI, *MD, PhD*

Réanimation médicale, hôpital Raymond Poincaré (AP-HP), Université de Versailles
SQY, 104 boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches, France

Centre d'investigation clinique et Innovation thérapeutique et Unité de recherche EA
4497, Garches, France

Introduction

La maladie de Pompe est une glycoséose de type II de transmission autosomique récessive.

La fonction ventriculaire gauche est le plus souvent conservée dans cette pathologie chez l'adulte.

Objectif de l'étude

Nous nous proposons d'évaluer la fonction ventriculaire droite en échocardiographie Doppler.

Matériels et méthodes

Nous avons réalisé notre étude chez les patients atteints de maladie de Pompe et suivis à Garches au pôle Ventilation à domicile. Nous avons analysé la fonction ventriculaire droite à l'aide du TAPSE et du DTI.

Résultats

Nous avons inclus 10 malades atteints de maladie de Pompe (forme adulte).

7 sujets contrôle ont été aussi inclus dans ce travail. L'âge moyen était de 56.7 ans \pm 10.2 chez les sujets atteints de maladie de Pompe vs 55 ans \pm 21 dans le groupe contrôle (p 0.65). La FEVG était similaire dans les 2 groupes (FEVG 63.7% \pm 9 dans le groupe maladie de Pompe vs 63.7% \pm 6.6 dans le groupe contrôle p 0.99). Pour la fonction ventriculaire droite, le TAPSE moyen était de 25.6 mm \pm 6.2 chez les patients vs 21.5 mm \pm 2.7 dans le groupe témoin (p 0.23). Au Doppler tissulaire myocardique, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les 2 groupes : pic de l'onde Sm au niveau du VD 17.11cm/s \pm 3.4 chez les patients vs 16.14 cm/s \pm 3.8 dans le groupe contrôle (p 0.61) ; pic de l'onde Ea au niveau du VD 15.6 cm/s \pm 5.6 chez les patients vs 18.2 cm/s \pm 4.9 dans le groupe contrôle (p 0.34).

Conclusion

La fonction VD est préservée dans la forme adulte de la maladie de Pompe.

Article 5

J Clin Monit Comput
DOI 10.1007/s10877-014-9551-0

ORIGINAL RESEARCH

Right ventricular function in late-onset Pompe disease

Abdallah Fayssol · Olivier Nardi · Djillali Annane ·
David Orlikowski

Received: 1 June 2013 / Accepted: 4 January 2014
© Springer Science+Business Media New York 2014

Valeur pronostique du taux d'hétéroplasmie chez les patients ayant la mutation de l'ADN mitochondrial m 3243A>G

Abdallah FAYSSOIL (1), Pascal LAFORET (1), Claude JARDEL (1), Tanya STOJKOVIC (1), Anthony BEHIN(1), Bruno EYMARD (1), Denis DUBOC(1,2) , Karim WHABI (1,2)

- Institut de Myologie Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, APHP, Paris
- Hôpital Cochin, APHP, Paris

Introduction

Les mitochondriopathies sont des affections multi systémiques d'origine génétique. Le pronostic est lié souvent à l'atteinte cardiaque et/ou neurologique. Le degré d'hétéroplasmie est une notion capitale dans la présentation phénotypique. La relation entre le pronostic de la maladie et le taux d'hétéroplasmie n'est pas connue dans la littérature.

Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude est d'analyser le pronostic des sujets atteints par la mutation DNA m 3243A>G en prenant en compte le taux de mutation dans les urines et dans le sang.

Matériels et méthodes

Nous avons analysé de façon rétrospective les taux de mutation des patients suivis à l'Institut de Myologie de la Pitié Salpêtrière et la survenue d'évènements cliniques majeurs. Nous avons constitué 2 groupes de patients selon la survenue ou pas d'évènements cliniques majeurs.

Résultats

43 patients ont été inclus dans l'étude. Des événements cliniques majeurs (ECM) ont été rapportés chez 14 patients. L'âge moyen des patients était de 45.9 ans \pm 11.9 chez le groupe avec ECM vs 45.5 \pm 14 dans le groupe sans événements. Dans le groupe avec ECM, 64% des patients avaient une atteinte des fonctions cognitives vs 21% (p 0.008). L'hypertrophie ventriculaire gauche était significativement présente dans le groupe avec ECM (11 patients/14 vs 9 patients/29 p 0.003). 14% des patients dans le groupe ECM avaient des troubles de conduction vs 7% dans le groupe sans ECM (p 0.59). Les crises d'épilepsie ont été retrouvées exclusivement dans le groupe de patients avec ECM (57%).

Dans le sang, le taux de mutation était significativement plus élevé dans le groupe avec ECM (26.9% \pm 18 vs 16% \pm 10 p 0.03). Dans les urines, le taux de mutation était significativement plus élevé dans le groupe avec ECM vs le groupe sans événements (60.1% \pm 13 vs 40.6 \pm 20 p 0.01).

Conclusion

Le taux de mutation de l'ADN mt 3243 A>G dans les urines ou dans le sang est corrélé au pronostic des patients.

Prognostic value of heteroplamy in patients with mitochondrial DNA m 3243A>G mutation

Abdallah FAYSSOIL (1), Pascal LAFORET (1), Wulfran BOUGOUIN (2), Claude JARDEL (1), Tanya STOJKOVIC(1), Anthony BEHIN(1), , Bruno EYMARD (1), Denis DUBOC(1,2) Karim WHABI (1,2)

- Institut de Myologie Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, APHP, Paris
- Hôpital Cochin, APHP, Paris

MANUSCRIPT

INTRODUCTION

Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) is a maternally inherited disorder characterized by progressive encephalopathy punctuated by episodes of focal brain injury. The A-to-G transition at nucleotide 3243 (m.3243A>G) in *MT-TL1*, a mitochondrial leucine transfer RNA gene, is the most common mutation underlying MELAS (1). Variation in the mutation load from patient to patient and heteroplasmy account at least partly for its phenotypic variability (2). MELAS is associated with a reduced life expectancy mainly because of brain involvement, with possible occurrence of life-threatening complications such as stroke-like episodes or status epilepticus (3). Moreover, cardiac involvement is frequently reported and include mainly hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction (4,5). The relationship between heteroplasmy and prognostic value in patients with MELAS is not well known. We sought to assess the prognostic value of heteroplamy in patients with mitochondrial DNA m 3243A>G mutation.

METHODS

Study population and setting

We retrospectively included all consecutive patients with the m.3243A>G mutation that we had seen between January 1992 and December 2010 in the Neuromuscular Disease Clinic of Pitié Salpêtrière Hospital, a tertiary center specialized in the management of myopathies and mitochondrial diseases. Data regarding neurological, cardiac investigations and their mutation load in blood and urine at initial admission were collected. Also, we collected during the follow up the occurrence of life-threatening adverse events (LAE) and compared the 2 groups regarding the occurrence of life-threatening adverse events.

Study design

We reviewed medical records of all patients and registered information relative to 1) their neurologic and cardiac investigations conducted in our unit, 2) the assessment of their mutation load in blood and urine, and 3) the occurrence of life-threatening cardiac adverse events and deaths during our study period. For patients whose vital status at the end of the observation period in December 2010 or for whom circumstances and cause of death were unknown, we ascertained this information by consulting the National Death Registry and by contacting their primary physician.

Standard protocol approvals, registrations, and patient consents

The protocol, which is in compliance with the ethical principles formulated in the declaration of Helsinki, was reviewed and approved by our hospital Ethics Review Committee.

Neurologic and cardiac management

All patients with the m.3243A>G mutation underwent a series of investigations including 1) at initial admission in our Neuromuscular Disease Clinic: neurologic and cardiologic clinical examination, determination of mutation load in multiple tissues, electrocardiography and echocardiography; and 2) during follow-up: ambulatory examinations by a neurologist and a cardiologist, scheduled on a yearly basis for symptomatic patients and every 2 years for asymptomatic patients.

Cardiac involvement and life-threatening cardiac adverse events

Echocardiographic measurements were made and interpreted according to the guidelines issued by the American Society of Echocardiography (6). LV hypertrophy was defined as LV mass >95 g/m² body surface area for women and >115 g/m² for

men. LV dysfunction was defined as ejection fraction measured according to a modified Simpson's rule <55%. We considered the occurrence of resuscitated cardiac arrest or heart failure symptoms requiring hospitalization in a cardiology unit as life-threatening cardiac adverse events.

Mitochondrial DNA analysis

Total DNA was extracted from blood leukocytes and epithelial cells exfoliated from the surface of renal pelvis, ureter, bladder, and urethra in urine (7) with a rapid extraction kit (Qiagen®, Germantown, MD). Mitochondrial tRNA-Leu gene (*MT-TL1*) screening was performed by DGGE (denaturing gradient gel electrophoresis), as previously described (8), and sequencing in a 46 capillaries Abi Prism 3730 sequencer (Applied Biosystems®, Foster City, CA) with SeqScape2.5 software for sequence analysis. Mutant m.3243A>G load was quantified by image analysis of the homoduplex and heteroduplex bands visible on ethidium bromide-stained DGGE gels using Scion Image® and Peak Explorer® software to calculate peak areas.

Statistical analysis

The data are expressed as means \pm standard deviation for Gaussian variables, median (interquartile range) for non-Gaussian ones, and numbers and percentages for categorical variables; they were compared using Student *t* test, Mann-Whitney test χ^2 , or Fisher exact test, as appropriate. Possible factors associated with occurrence of cardiac life-threatening adverse events or cardiac death were first investigated with univariate analysis after excluding the single patient who underwent cardiac transplantation before initial evaluation; multivariable logistic regression was then performed and included all variables emerging from univariate analysis as significant ($p < 0.05$). The STATA statistical software version 10.1 (StataCorp LP, College Station, TX) was used for all analyses, $p < 0.05$ for significance.

RESULTS

43 patients were included in our study. 14 patients disclosed life-threatening adverse events (LAE) in the follow up. Mean age was 45.9 \pm 11.9 years in patients with LAE vs 45.5 \pm 14 years in patients without LAE. Cognitive impairment was significantly

present in patients with LAE (64% vs 21% p 0.008). Epilepsy was exclusively present in patients with LAE (8 patients/ 14). Also, diabetes was significantly present in patients with LAE (86% vs 45% p 0.01).

Left ventricular hypertrophy (LVH) was more present in patients with LAE (11 patients/14 vs 9 patients/29 p 0.003). Also, Left ventricle (LV) dilation was significantly present in patients with LAE (4 patients/ 14).

Conduction defects were present in 14% of patients with LAE vs 7% (p 0.59). Electrocardiogram disclosed a WPW pattern in 7 patients.

In blood, the mutation load was significantly higher in patients with LAE vs patients without LAE (26.9%±18 vs 16%±10 p 0.03). In urine, the mutation load was significantly higher in patients with LAE vs patients without LAE (60.1%±13 vs 40.6±20 p 0.01).

The table 1 summarizes baseline characteristics data of patients.

The table 2 and table 3 summarize the univariate analysis and multivariate analysis results regarding mutation load in blood and in urine.

In multivariate analysis, cognitive impairment was significantly associated with an OR 8.9 (IC 95% 1.2 - 68.5 p 0.04). LVH was associated with an OR 6.4 (IC 95% 0.96-42.9 p 0.06) (table 3 bis).

A urine mutation load >40 % was associated with LAE. The figures 1 and 2 summarize data about blood mutation load and urine mutation load regarding the 2 groups (patients with LAE and patients without LAE).

With our results, we establish a scoring regarding LAE, hospitalization for heart failure (HF), neurological complications (stroke like episodes and encephalopathy) and mortality in patients with MELAS (table 4).

Baseline Characteristics	MAE + (n=14)	MAE - (n=29)	P
Low weight, n (%)	8 (62)	12 (41)	0.23
Diabetes, n (%)	12 (86)	13 (45)	0.01
Deafness, n (%)	14 (100)	18 (62)	0.008 (F)
Headache, n (%)	2 (14)	6 (21)	0.99 (F)
Epilepsy, n (%)	8 (57)	0 (0)	< 0.001 (F)
Depression, n (%)	5 (36)	5 (17)	0.25 (F)
Cognitive, n (%)	9 (64)	6 (21)	0.008 (F)
Renal failure, n (%)	3 (21)	3 (10)	0.37 (F)
Hypothyroidism, n (%)	2 (14)	5 (17)	0.99 (F)
Digestive, n (%)	3 (21)	2 (7)	0.31 (F)
Ptosis, n (%)	1 (7)	7 (24)	0.24 (F)
PEO, n (%)	4 (29)	3 (10)	0.19 (F)
Exercise intolerance, n (%)	4 (29)	8 (28)	0.99 (F)
Muscle weakness, n (%)	5 (36)	6 (21)	0.46 (F)
Deglutition, n (%)	2 (14)	3 (10)	0.99 (F)
Neuropathy, n (%)	5 (36)	8 (28)	0.73 (F)
Ataxia, n (%)	4 (29)	2 (7)	0.08 (F)
WPW, n (%)	4 (29)	3 (10)	0.19 (F)
Conduction defect, n (%)	2 (14)	2 (7)	0.59 (F)
LVH, n (%)	11 (79)	9 (31)	0.003
LV dilatation, n (%)	4 (29)	0 (0)	0.008 (F)
HTA, n (%)	9 (64)	16 (55)	0.57

Table 1

Baseline Characteristics of patients

Ps: Test : Fisher (F) except for LW, Diabete, LVH et HTA (T test)

	MAE + (n=14)	MAE - (n=29)	<i>P</i>
Blood Mutation load, pourcent (SD)	26.9 (18.4)	16.0 (12.1)	0.03
Urine mutation load, pourcent (SD)	60.1 (13.8)	40.6 (26.2)	0.01

Table 2 (univariate analysis)

Mutation load in blood /urine and life-threatening cardiac adverse events.

	<i>OR de survenue de MAE</i>	<i>95% IC</i>	<i>P</i>
Taux sanguin (par % supplémentaire)	1.05	1.0 - 1.1	0.04
Taux urinaire	1.03	1.0 - 1.1	0.02

Table 3

Multivariate analysis (logistic regression).

Mutation load in blood /urine and life-threatening cardiac adverse events.

	OR de survenue de MAE	95% IC	P
Diabetes	1.2	0.11 - 10.6	0.9
Cognitive	8.9	1.2 - 68.5	0.04
Ataxia	2.2	0.16 - 29.4	0.56
LVH	6.4	0.96 - 42.9	0.06
Taux sanguin (par % supplémentaire)	1.01	0.95 - 1.1	0.71
Taux urinaire (par % supplémentaire)	1.05	1.0 - 1.1	0.04

Table 3 bis

Multivariate analysis (logistic regression)

NB: We excluded Epilepsy, LV dilatation and deafness because of collinearity with LAE in this analysis.

We used 0.15 as a threshold for multivariate analysis.

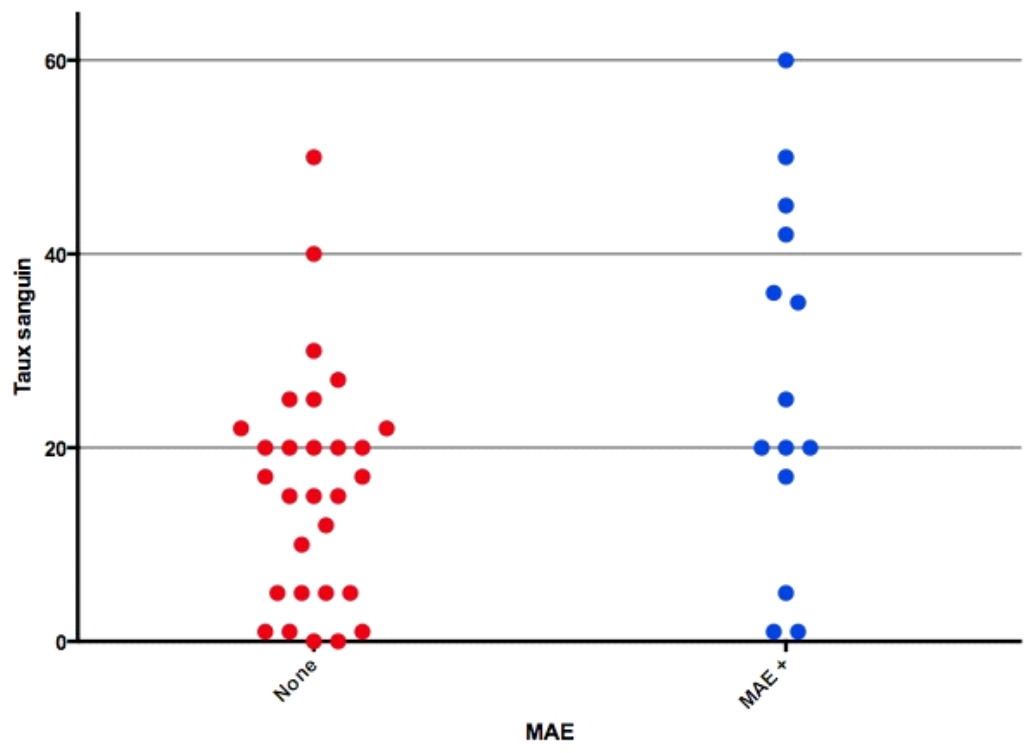


Figure 1

Blood load mutation and LAE

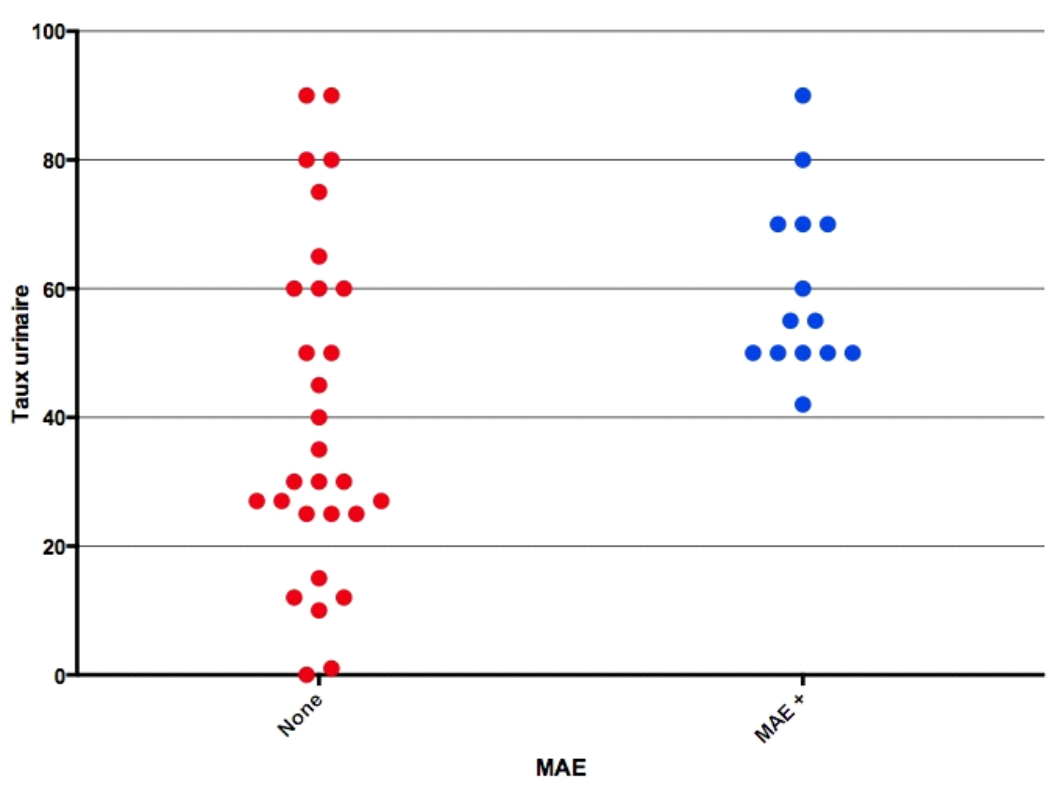


Figure 2

Urine mutation load and LAE

	Score = 0	Score = 1	Score = 2	
	Urine mutation \leq 40	Urine mutation $>$ 40		
	Blood mutation indifferent	Blood mutation $<$ 35	Blood mutation \geq 35	
LAE +	0 (0 %)	8 (42 %)	6 (86 %)	14
Hospitalization for HF	0(0%)	2(11%)	2(29%)	4
Neuro complications	0(0%)	4(21%)	3(43%)	7
Mortality	0(0%)	2(11%)	4(57%)	6
	17	19	7	43

Table 4

Scoring regarding LAE, hospitalization for heart failure (HF), neurological complications (stroke like episodes and encephalopathy) and mortality in patients with MELAS.

DISCUSSION

Prognostic assessment is of paramount in neuromuscular disease management. It has been reported prognostic value of heart involvement in MELAS. We report the first study about prognostic stratification in MELAS according mutation load in blood and in urine.

Load mutation is correlated with clinical phenotype in MELAS. In the study by Majamaa-Voltti *et al.* (9) that included 39 patients, LVH was found in 56% of patients (19 patients). Mutation heteroplasmy was determined in skeletal muscle in 33 patients. The degree of mutant heteroplasmy in muscle was 73% in patients with LVH vs 64% in patients without LVH (p 0.34). However, in patients with LVH, the authors reported a linear correlation between the degree of heteroplasmy and LV mass. De Laat P. *et al.* (10) analyzed clinical features and heteroplasmy in blood, urine and saliva in patients carrying the m3243A>G mutation. The authors (10) reported a strongest correlation ($r=0.593$, $p 0.002$) with the mitochondrial scoring system (NMDAS) in severely affected patients. Whittaker *et al.* (11) found also a relationship between urine heteroplasmy load and clinical phenotype in patients mutation m 3243A>G.

In our study, a urine mutation load >40% was associated with LAE. Majamaa-Voltti *et al.* (12), in a follow-up study (3 years) that included 33 patients with 3243A>G mutation, reported an annual mortality rate of 8% and a trend toward higher mutation heteroplasmy (muscle) in the mortality patients.

Kaufmann P *et al.* (13) analyzed the natural history of MELAS associated with DNA m3243A>G genotype (31 fully symptomatic patients). Mutation load in urine was 55.4 ± 28 % in patients with MELAS vs 44.3 ± 37 % in carrier relatives. Mortality rate was 17 fold higher in fully symptomatic patients.

CONCLUSION

Patients with m 3243A>G mutations have a high incidence of life-threatening adverse events. Mutation load in urine and blood are significant prognostic values. A urine mutation load >40% is associated with LAE.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Abdallah Fayssoil: Drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content, acquisition of data. Pascal Laforêt: Drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content, study concept or design, analysis or interpretation of data, acquisition of data, study supervision or coordination. Claude Jardel: Study concept or design, acquisition of data. Tanya Stojkovic: Drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content. Antony Béhin: Drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content. Bruno Eymard: Study concept or design. Anne Lombès: Drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content, acquisition of data. Henri-Marc Bécane: Drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content, acquisition of data. Nawal Berber: Analysis or interpretation of data, acquisition of data. Wulfran Bougouin: Analysis or interpretation of data, statistical analysis. Denis Duboc: Study concept or design, study supervision or coordination, obtaining funding. Karim Wahbi: Drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content, study concept or design, analysis or interpretation of data, acquisition of data.

STUDY FUNDING

This study was funded by grants from the AFM (Association Française contre les Myopathies).

DISCLOSURE

The authors report no disclosures relevant to the manuscript.

References

- 1) Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* 1994;9:4–13.
- 2) Chinnery PF, Howell N, Lightowers RN, Turnbull DM. Molecular pathology of MELAS and MERRF: the relationship between mutation load and clinical phenotypes. *Brain* 1997;120:1713–1721.
- 3) Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, et al. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. *Neurology* 2011;77:1965–1971.

- 4) Majamaa-Voltti K, Peuhkurinen K, Kortelainen ML, Hassinen IE, Majamaa K. Cardiac abnormalities in patients with mitochondrial DNA mutation 3243A>G. *BMC Cardiovasc Disord* 2002;2:12.
- 5) Vydut TC, de Coo RF, Soliman OI, et al. Cardiac involvement in adults with m.3243A>G MELAS gene mutation. *Am J Cardiol* 2007;99:264–269.
- 6) Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1091–1110.
- 7) Schumann GB, Johnston JL, Weiss MA. Renal epithelial fragments in urine sediment. *Acta Cytol* 1981;25:147–152.
- 8) Sternberg D, Chatzoglou E, Laforêt P, et al. Mitochondrial DNA transfer RNA gene sequence variations in patients with mitochondrial disorders. *Brain* 2001;124:984–994.
- 9) Majamaa-Voltti K, Peuhkurinen K, Kortelainen ML, Hassinen IE, Majamaa K. Cardiac abnormalities in patients with mitochondrial DNA mutation 3243A>G. *BMC Cardiovasc Disord*. 2002 Aug 1;2:12.
- 10) de Laat P, Koene S, van den Heuvel LP, Rodenburg RJ, Janssen MC, Smeitink JA. Clinical features and heteroplasmy in blood, urine and saliva in 34 Dutch families carrying the m.3243A > G mutation. *J Inher Metab Dis*. 2012 Nov;35(6):1059-69
- 11) Whittaker RG, Blackwood JK, Alston CL, Blakely EL, Elson JL, McFarland R, Chinnery PF, Turnbull DM, Taylor RW. Urine heteroplasmy is the best predictor of clinical outcome in the m.3243A>G mtDNA mutation. *Neurology*. 2009 Feb 10;72(6):568-9
- 12) Majamaa-Voltti KA, Winqvist S, Remes AM, Tolonen U, Pyhtinen J, Uimonen S, Kärppä M, Sorri M, Peuhkurinen K, Majamaa K. A 3-year clinical follow-up of adult patients with 3243A>G in mitochondrial DNA. *Neurology*. 2006 May 23;66(10):1470-5.

13) Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, Kulikova R, Oskoui M, Sproule DM, Battista V, Koenigsberger DY, Pascual JM, Shanske S, Sano M, Mao X, Hirano M, Shungu DC, Dimauro S, De Vivo DC. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. *Neurology*. 2011 Nov 29;77(22):1965-71

CONCLUSION

Un défaut de contraction de la paroi postérieure du VG est retrouvé à 12 mois chez les souris *mdx* sans que cela affecte de façon significative la fonction VG globale. A 13 mois, chez la souris *sgca null*, nous avons retrouvé une augmentation de la masse du VG et une discrète augmentation du diamètre ventriculaire gauche, sans altération significative de la fonction contractile du VG.

Chez l'homme, l'atteinte myocardique est sévère chez les sujets atteints de myopathie de Duchenne. L'asynchronisme ventriculaire est présente chez les patients avec une FEVG<35%.

Les sujets atteints de *gamma*-sarcoglycanopathie présentent de façon significative une dysfonction du VG comparativement aux sujets atteints d'*alpha*-sarcoglycanopathie.

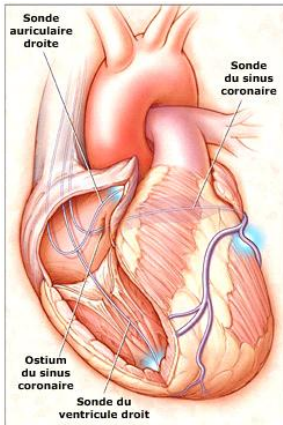
La fonction ventriculaire droite et gauche est préservée chez les sujets atteints de maladie de Pompe.

Les sujets atteints de MELAS présentent des hypertrophies du ventricule gauche. L'analyse génétique retrouve une corrélation significative entre le taux d'hétéroplasmie et la survenue d'événements cliniques.

PERSPECTIVE

ETUDE

RESYNCHRO-DUCHENNE



Investigateur principal

Dr Abdallah FAYSSOIL

CHU Raymond Poincaré

Garches

Introduction

Malgré le traitement médical bien conduit, l'insuffisance cardiaque sévère reste une cause importante de mortalité dans les dystrophies musculaires, notamment dans la myopathie de Duchenne. Certes, l'introduction de la ventilation mécanique a permis de prolonger la durée de vie des malades (1). Néanmoins, beaucoup de patients atteints de myopathie de Duchenne décèdent de déchéance myocardique terminale vers la quarantaine (2).

Les techniques d'assistance circulatoire ne sont pas proposées dans ce type de pathologie, du fait des comorbidités importantes (trachéotomie, gastrostomie). De même, ces patients ne sont pas éligibles pour une greffe cardiaque.

La resynchronisation myocardique (CRT) dans l'insuffisance cardiaque systolique est un traitement qui a fait ses preuves. Elle permet d'améliorer le remodelage myocardique, d'obtenir une diminution des signes fonctionnels et de la mortalité. Plusieurs travaux ont étudié l'apport de la resynchronisation myocardique dans la prise en charge du patient en insuffisance cardiaque systolique.

PATCH CHF (Pacing therapies in Congestive Heart Failure) (3) a été la première étude randomisée sur la CRT ; l'étude était randomisée, multicentrique, européenne, en simple aveugle avec activation de la stimulation en *cross-over*. Cette étude avait inclus des patients atteints de cardiomyopathie dilatée (idiopathique dans 71% des cas) en stade NYHA III ou IV malgré un traitement médical optimal, avec un QRS large ≥ 150 ms. Les patients avaient une FEVG moyenne de $21 \pm 7\%$. Après 4 semaines de stimulation, il avait été noté une amélioration des critères d'évaluation fonctionnels (classe NYHA, test de marche de 6 minutes, pic VO₂max). A 1 an, il

avait été noté une amélioration de la VO₂max, de la distance du test de marche et du score de qualité de vie.

PATCH CHF II (4) avait inclus des patients ayant une cardiomyopathie dilatée avec une FEVG ≤ 30%, sous traitement médical optimal et des QRS larges (>150ms) ou << fins >> (entre 120 ms et 150 ms). L'étude était randomisée, en *cross-over*, alternant 3 mois de stimulation et 3 mois de non stimulation. Ce travail avait retrouvé une amélioration des signes fonctionnels avec des résultats plus marqués dans le groupe avec des QRS larges.

L'étude MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) (5) est une autre étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, qui avait testé la CRT chez les patients en insuffisance cardiaque. Cette étude avait inclus 571 patients avec les critères suivants : stade NYHA III-IV, FEVG ≤ 35 %, diamètre télé diastolique du ventricule gauche ≥ 55 mm, QRS ≥ 130 ms, test de marche de 6 minutes ≤ 450 m, traitement médical optimal, patient stable depuis 1 mois.

La mesure des critères d'évaluation se faisait avant l'implantation, puis aux 3^e et au 6^e mois après la randomisation, entre le groupe stimulé et le groupe non stimulé. La période d'observation s'achevait à la fin du 6^e mois. L'étude avait retrouvé une amélioration statistiquement significative dès le premier mois et se prolongeant tout au long du suivi des critères de jugement primaires : test de marche de 6 minutes, score de qualité de vie, amélioration de la classe NYHA. Le bénéfice se traduisait également sur les critères secondaires : amélioration de la VO₂max, de la durée du test d'effort, de la FEVG, du diamètre télé diastolique du ventricule gauche (DTDVG) et une réduction du rayon de la PISA de l'insuffisance mitrale. La récupération de la fonction ventriculaire gauche (FEVG, DTDVG) était plus marquée chez les sujets

atteints de cardiomyopathie à coronaires saines. Le risque de survenue d'un événement clinique majeur (hospitalisation pour insuffisance cardiaque, décès) était diminué de 40%.

L'étude CARE HF (Cardiac Resynchronization Heart failure Study) (6) est un grand essai européen sur la resynchronisation myocardique. L'étude avait inclus 813 patients sur 82 centres entre janvier 2001 et mars 2003. Le critère de jugement principal était composite : mortalité ou hospitalisation de cause cardiovasculaire. Des critères d'asynchronisme échographique requis à l'inclusion pour les patients ayant des QRS <<fins >> (120 à 149 ms) étaient :

- délai de pré éjection aortique ≥ 140 ms ;
- délai mécanique inter ventriculaire > 40 ms
- délai d'activation de la paroi postéro-latérale du ventricule gauche.

Les patients inclus avaient une classe NYHA III-IV en dépit du traitement médical optimal, une FEVG ≤ 35 %, un DTDVG ≥ 30 mm (indexé au poids), et un QRS ≥ 120 ms avec pour les patients ayant un QRS compris entre 120 et 149 ms la présence requise d'au moins 2 des 3 indices écho cardiographiques d'asynchronisme.

Le suivi minimum dans l'étude était de 18 mois. Les patients étaient randomisés entre le groupe témoin sans stimulateur (n = 404) et le groupe appareillé d'un pacemaker bi ventriculaire (n = 409). Les stimulateurs étaient reliés à des sondes endocavitaires. Le suivi moyen était de 29,4 mois.

L'objectif primaire, décès de toutes causes et hospitalisations non planifiées pour raison cardiologique, était atteint pour 39 % des patients du groupe CRT contre 55 %

des patients traités médicalement (HR 0,63). En termes de mortalité globale, on avait retrouvé 20 % de décès dans le groupe RC contre 30 % dans le groupe témoin.

Les critères secondaires mettaient en évidence une moindre aggravation de l'insuffisance cardiaque, une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, une meilleure qualité de vie à 90 jours, et une amélioration de la classe NYHA.

L'évaluation écho cardiographique à 3 mois et à 18 mois suivait l'amélioration clinique avec une amélioration de FEVG, une diminution du DTDVG, une réduction de l'insuffisance mitrale et du délai inter ventriculaire mécanique.

Ainsi, la resynchronisation myocardique est une indication de classe I, niveau d'évidence A chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère avec des QRS larges.

Tout récemment, d'autres travaux ont trouvé des résultats qui vont dans le sens de l'implantation d'un PM multi site (CRT précoce) en vue de ralentir la progression de l'insuffisance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque classe NYHA I – II.

L'étude REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) (7) a testé l'effet de le CRT sur le remodelage inverse chez les patients pauci symptomatiques (classe NYHA I-II) et a démontré un intérêt sur la limitation de la progression de l'insuffisance cardiaque. L'étude REVERSE est une étude prospective, randomisée, multicentrique, en double aveugle. Tous les patients inclus bénéficiaient d'une tentative d'implantation d'un système de resynchronisation, soit par stimulateur seul (CRT-P), soit par stimulateur associé à un défibrillateur (CRT-D). Les patients implantés étaient randomisés selon un ratio 2 :1 dans le

groupe « resynchronisé » (CRT ON), ou dans le groupe « non resynchronisé » (CRT OFF) avec inhibition de la stimulation.

Le *critère de jugement principal* était un critère composite : mortalité toute cause, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, *cross-over* pour aggravation de l'insuffisance cardiaque. Selon ce critère, les patients étaient classés en 3 groupes : améliorés, stables ou aggravés. L'étude REVERSE a comparé le pourcentage de patients aggravés à 12 mois (étude principale) et 24 mois pour la cohorte européenne.

Les *critères de jugement secondaires* étaient :

- volume télé systolique du ventricule gauche
- volume télé diastolique et fraction d'éjection VG
- mortalité toute cause.
- hospitalisations pour insuffisance cardiaque.
- délai de survenue de la première hospitalisation pour IC ou du décès.

Les critères d'inclusion étaient:

- patients en insuffisance cardiaque, stabilisés en classe NYHA I-C ou II.
- sous traitement médical optimal avec médicaments inchangés et doses stabilisées depuis 3 mois au moins.
- fraction d'éjection VG < 40% et dilatation ventriculaire (DTDVG > 55 mm).
- durée de QRS > 120 ms.

Les critères d'exclusion étaient :

- patients en classe NYHA III-IV ou ayant nécessité une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 3 mois précédents.

- patients avec indication conventionnelle de stimulation cardiaque.

- fibrillation atriale permanente ou persistante.

L'étude avait inclus 610 patients. 419 patients avaient été randomisés dans le bras « resynchronisés » et 191 dans le bras « non resynchronisés ». A 12 mois, la proportion de patients aggravés n'était pas différente ($p = 0,10$) entre les deux groupes. Néanmoins, une réduction significative ($p < 0,0001$) du VTS du VG était observée dans le groupe « resynchronisés », ce qui laisse suggérer un effet de remodelage ventriculaire inverse. Pour la cohorte européenne, à 24 mois, la proportion de patients aggravés était de 19% dans le groupe « resynchronisés » vs 34% dans le groupe « non resynchronisés » ($p = 0,01$). A 24 mois, la réduction du VTS du VG était de 27% par rapport à la valeur de base dans le groupe « resynchronisés » ($p < 0,0001$).

L'étude MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy) est aussi en faveur de l'implantation précoce d'un PM multi site chez les patients en insuffisance cardiaque (8). MADIT-CRT est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, la randomisation était selon un ratio 3:2 en deux bras : CRT-D et DAI et CRT-OFF (resynchronisation inactive). Un plan d'analyse trimestriel permettait d'interrompre l'étude dès que l'un des deux bras dépassait le seuil de supériorité (réduction $> 25\%$ d'incidence du critère primaire).

Le *critère principal de jugement* était un critère composite : décès toute cause et événements d'insuffisance cardiaque décompensée.

Le *critère secondaire de jugement* était : remodelage ventriculaire jugé sur le volume télé systolique VG indexé à 1 an.

Les *critères d'inclusion* étaient :

- patients avec cardiomyopathie ischémique en classe NYHA I ou II
- ou avec cardiomyopathie non ischémique en classe NYHA II
- avec rythme sinusal,
- FEVG < 30 %
- et QRS > 130 ms.

Les *critères d'exclusion* étaient:

- classe NYHA III-IV
- indication reconnue de RC
- stimulateur cardiaque (défibrillateur ou appareil de CRT) déjà implanté ;
- fibrillation atriale documentée au cours du dernier mois
- syndrome coronaire aigu ou geste de revascularisation coronaire au cours des 3 derniers mois...

Dans ce travail, l'implantation d'un défibrillateur multi site avait permis de diminuer le critère primaire de jugement de 34% (17,2% versus 25,3% ; $p < 0,001$). On notait aussi une diminution significative de l'insuffisance cardiaque (13,9% versus 22,8% ; $p < 0,001$).

Au niveau échocardiographique, dans le groupe << resynchronisé >>, il avait été retrouvé une augmentation significative de la FEVG (11% versus 3%), une diminution significative du volume télé systolique (57 ml versus 18 ml) et du volume télé diastolique (52 ml versus 15 ml).

L'étude RAFT (9) a confirmé les résultats des études REVERSE et MADIT CRT et a démontré que la resynchronisation cardiaque était à l'origine d'une réduction de la mortalité globale chez les patients en classe NYHA II. L'étude RAFT a démontré que la resynchronisation cardiaque permettait de diminuer significativement au terme d'un suivi de 40 mois la mortalité globale de 25% et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 32%.

Ainsi, selon les recommandations actuelles européennes, les indications de la CRT chez le patient en RS sont :

- Bloc de branche gauche, QRS > 150 ms : une resynchronisation cardiaque est recommandée chez les patients en insuffisance cardiaque chronique avec **FEVG ≤ 35 %**, qui restent en classe II, III, ou IV ambulatoire de la NYHA malgré un traitement médical adéquat (I, A).

- Bloc de branche gauche, QRS 120-150ms : une resynchronisation cardiaque est recommandée chez les patients en insuffisance cardiaque chronique avec **FEVG ≤ 35 %**, qui restent en classe II, III ou IV ambulatoire de la NYHA malgré un traitement médical adéquat (I, B).

- Bloc de branche non de la branche gauche, QRS > 150 ms : une resynchronisation cardiaque doit être envisagée chez les patients en insuffisance cardiaque chronique avec **FEVG ≤ 35 %**, qui restent en classe II, III ou IV ambulatoire de la NYHA malgré un traitement médical adéquat (IIa, B).

- Bloc de branche non de la branche gauche, QRS entre 120 ms et 150 ms : une resynchronisation cardiaque peut être envisagée chez les patients en insuffisance cardiaque chronique avec **FEVG ≤ 35 %**, qui restent en classe II, III ou IV ambulatoire de la NYHA malgré un traitement médical adéquat (IIb, B).

Objectif de l'étude Resynchro-Duchenne

Devant la difficulté sémiologique d'analyse de la classe NYHA chez les patients adultes atteints de myopathie de Duchenne (patients en fauteuil roulant et ventilés), devant la difficulté d'obtention d'une trithérapie (IEC ou ARA II+ bêtabloquants+ anti aldostérone) à posologie optimale (intolérance), devant l'évolution classique de la maladie vers une défaillance myocardique sévère irréversible, nous nous proposons d'implanter un PM multi site chez les patients avec une durée QRS>120ms pour ralentir la survenue de l'insuffisance cardiaque terminale.

Critères inclusion

Patients atteints de myopathie de Duchenne :

- adultes
- ventilés (VNI ou trachéotomisés)
- FEVG<40%
- QRS>120 ms
- Sous traitement médical jugé optimal

Critères exclusion

- Fibrillation auriculaire
- Arythmie ventriculaire
- Thrombus intra VG
- Sepsis
- Défaillance multi viscérale

- Refus du patient
- Non affiliation la sécurité sociale

Critère de jugement principal

Critère composite tenant compte de :

- hospitalisation pour insuffisance cardiaque
- hospitalisation autre pathologie
- mortalité
- *cross over*

Critères de jugement secondaires

- aggravation de l'insuffisance cardiaque
- FEVG
- VTS du VG

<<Design>> de l'étude

L'étude sera mono-centrique, randomisée avec possibilité de *cross-over*. Le centre gestionnaire des données sera le centre d'investigation clinique et d'innovation technologique à Garches. La durée de l'étude sera de 24 mois.

L'évaluation sera clinique, électrique et échocardiographique.

Elle se fera à 3 mois, 6 mois, 1 an, 1an et 6 mois et 2 ans:

- Evaluation clinique: hospitalisation pour cause cardiologique ou non cardiologique, majoration de la dyspnée, TA, pouls

- Evaluation électrique : RS ou pas, largeur QRS
- Evaluation échocardiographique: FEVG, volume télé systolique du VG, volume télé diastolique du VG, DTDVG

Aspects réglementaires

Obligations légales (Rôle du gestionnaire, CPP, CCTIRS, CNIL)

Rôle du gestionnaire

Dans cette recherche, le CIC-IT sera le gestionnaire et assurera les missions réglementaires.

Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes

Le protocole de recherche sera soumis par le gestionnaire à un Comité de Protection des Personnes.

Demande d'avis au CCTIRS et autorisation de la CNIL

Un avis concernant la mise en œuvre du traitement des données nécessaire à la réalisation de l'étude sera demandé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS), puis sera suivi d'une demande d'autorisation à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) relative au traitement des données à caractère personnel ayant pour finalité la recherche en soins courants.

Références de l'étude Resynchro-Duchenne

- 1) Eagle M, Bourke J, Bullock R, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy: the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord.* 2007;17:470–475
- 2) Passamano L, Taglia A, Palladino A, Viggiano E, D'Ambrosio P, Scutifero M, Rosaria Cecio M, Torre V, DE Luca F, Picillo E, Paciello O, Piluso G, Nigro G, Politano L. Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myol.* 2012 Oct;31(2):121-5.
- 3) Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, Pochet T, Salo R, Kramer A, Spinelli J; PATH-CHF (PACing THERAPIES in Congestive Heart Failure) Investigators; CPI Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Dec;38(7):1957-65.
- 4) Stellbrink C, Auricchio A, Butter C, Sack S, Vogt J, Böcker D, Block M, Kirkels H, Ramdat-Misier A; PATH-CHF II Study Group. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II study. *Am J Cardiol.* 2000 Nov 2;86(9A):138K-143K.
- 5) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002 Jun 13;346(24):1845-53.
- 6) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Apr 14;352(15):1539-49

- 7) Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C; REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms..J Am Coll Cardiol. 2008 Dec 2;52(23):1834-43
- 8) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events.N Engl J Med. 2009 Oct 1;361(14):1329-38
- 9) Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med. 2010 Dec 16;363(25):2385-95.
- 10) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012 Jul; 33(14):1787-847.

REFERENCES

- 1) Dalakas MC, Park KY, Semino-Mora C, Lee HS, Sivakumar K, Goldfarb LG. Desmin myopathy, a skeletal myopathy with cardiomyopathy caused by mutations in the desmin gene. *N Engl J Med.* 2000 Mar 16;342(11):770-80
- 2) Yilmaz A, Sechtem U. Cardiac involvement in muscular dystrophy: advances in diagnosis and therapy. *Heart.* 2012 Mar;98(5):420-9
- 3) Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, Bécane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Mar 15;45(6):855-7.
- 4) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012 Jul; 33(14):1787-847.
- 5) Hoshio A, Kotake H, Saitoh M, Ogino K, Fujimoto Y, Hasegawa J et al. Cardiac involvement in a patient with limb-girdle muscular dystrophy. *Heart Lung.* 1987;16:439-41
- 6) Lancioni A, Luisa Rotundo I, Monique Kobayashi Y, D'Orsi L, Aurino S, Nigro G et al, Combined deficiency of alpha and epsilon sarcoglycan disrupts the cardiac dystrophin complex. *Hum Mol Genet.* 2011 Dec 1;20(23):4644-54
- 7) Fanin M, Melacini P, Boito C, Pegoraro E, Angelini C. LGMD2E patients risk developing dilated cardiomyopathy. *Neuromuscul Disord.* 2003 ;13:303-9
- 8) Melacini P, Fanin M, Duggan DJ, Freda MP, Berardinelli A, Danieli GA et al. Heart involvement in muscular dystrophies due to sarcoglycan gene mutations. *Muscle Nerve.* 1999;22:473-9

- 9) Calvo F, Teijeira S, Fernandez JM, Teijeiro A, Fernandez-Hojas R, Fernandez-Lopez XA. Evaluation of heart involvement in gamma-sarcoglycanopathy(LGMD2C). A study of ten patients. *Neuromuscul Disord* 2000;10:560-6
- 10) Politano L, Nigro V, Passamano L, Petretta V, Comi LI, Papparella S et al. Evaluation of cardiac and respiratory involvement in sarcoglycanopathies. *Neuromuscul Disord*. 2001;11:178-85
- 11) Chinnery PF, Turnbull DM. Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders. *Am. J. Med. Genet.* 2001;106:94- 101.
- 12) DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:2656- 2668.
- 13) Bates MGD, Bourke JP, Giordano C, D' Amati G, Turnbull DM, Taylor RW. Cardiac involvement in mitochondrial DNA disease: clinical spectrum, diagnosis, and management. *Eur. Heart J.* 2012;33:3023- 3033.
- 14) Chinnery PF, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations in the pathogenesis of human disease. *Mol Med Today.* 2000;6:425- 432.
- 15) Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology.* 2002;59:1406- 1411.
- 16) Schmiedel J, Jackson S, Schäfer J, Reichmann H. Mitochondrial cytopathies. *J. Neurol.* 2003;250:267- 277.
- 17) Finsterer J, Harbo HF, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of mitochondrial disorders. *Eur. J. Neurol.* 2009;16:1255- 1264.
- 18) Finsterer J. Overview on visceral manifestations of mitochondrial disorders. *Neth J Med.* 2006;64:61- 71.

- 19) Limongelli G, Tome-Esteban M, Dejthevaporn C, Rahman S, Hanna MG, Elliott PM. Prevalence and natural history of heart disease in adults with primary mitochondrial respiratory chain disease. *Eur. J. Heart Fail.* 2010;12:114- 121.
- 20) Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, Belmont JW, Smith EO, Neish SR, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics.* 2004;114:925- 931.
- 21) Anan R, Nakagawa M, Miyata M, Higuchi I, Nakao S, Suehara M, et al. Cardiac involvement in mitochondrial diseases. A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. *Circulation.* 1995;91:955- 961.
- 22) Ito T, Hattori K, Tanaka M, Sugiyama S, Ozawa T. Mitochondrial cytopathy. *Jpn. Circ. J.* 1990;54:1214- 1220.
- 23) Young TJ, Shah AK, Lee MH, Hayes DL. Kearns-Sayre syndrome: a case report and review of cardiovascular complications. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:454- 457.
- 24) Gallastegui J, Hariman RJ, Handler B, Lev M, Bharati S. Cardiac involvement in the Kearns-Sayre syndrome. *Am. J. Cardiol.* 1987;60:385- 388.
- 25) Sproule DM, Kaufmann P, Engelstad K, Starc TJ, Hordof AJ, De Vivo DC. Wolff-Parkinson-White syndrome in Patients With MELAS. *Arch. Neurol.* 2007;64:1625- 1627.
- 26) Wahbi K, Larue S, Jardel C, Meune C, Stojkovic T, Ziegler F, et al. Cardiac involvement is frequent in patients with the m.8344A>G mutation of mitochondrial DNA. *Neurology.* 2010;74:674- 677.
- 27) Hug G, Soukup S, Ryan M, Chuck G. Rapid prenatal diagnosis of glycogen-storage disease type II by electron microscopy of uncultured amniotic-fluid cells. *N Engl J Med* 1984;310:1018-22.

- 28) Engel AG, Hirschorn R. Acid maltase deficiency. In: Engel AG, Franzini- Armstrong, editors. Myology. 2nd ed., New York: Mc Graw Hill; 1994. p.1533-53.
- 29) Sacconi S, Wahbi K, Theodore G, Garcia J, Salviati L, Bouhour F, Vial C, Duboc D, Laforêt P, Desnuelle C. Atrio-ventricular block requiring pacemaker in patients with late onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2014 Jul;24(7):648-50
- 30) Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1091–1110.
- 31) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Chamber Quantification Writing Group. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18:1440-63.
- 32) Lafitte S, Reant P, Zaroui A, Donal E, Mignot A, Bouget H, et al. Validation of an echocardiographic multiparametric strategy to increase responders patients after cardiac resynchronization: a multicentre study. *Eur Heart J*. 2009.
- 33) Fayssoil A, Abasse S, Nardi O. [Right ventricular assessment with echocardiography]. *Med Sci (Paris)*. 2009 May;25(5):513-8.
- 34) Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, Gavazzi A, Tavazzi L. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000 Apr 1;85(7):837-42.

- 35) Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999 Aug;12(8):618-28.
- 36) Meluzín J, Spinarová L, Bakala J, Toman J, Krejčí J, Hude P, Kára T, Soucek M. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J.* 2001 Feb;22(4):340-8.
- 37) Huang SJ, Orde S. From speckle tracking echocardiography to torsion: research tool today, clinical practice tomorrow. *Curr Opin Crit Care.* 2013 Jun;19(3):250-7.
- 38) Mc Quillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation.* 2001 Dec 4;104(23):2797-802.
- 39) Fayssoil A, Tournoux F. Analyzing left ventricular function in mice with Doppler echocardiography. *Heart Fail Rev.* 2013 Jul;18(4):511-6
- 40) Nemoto S, DeFreitas G, Mann DL, Carabello BA. Effects of changes in left ventricular contractility on indexes of contractility in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Dec;283(6):H2504-10
- 41) Schaefer A, Klein G, Brand B, Lippolt P, Drexler H, Meyer GP. Evaluation of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler tissue imaging in mice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003 Nov;16(11):1144-9.
- 42) Zhou YQ, Foster FS, Nieman BJ, Davidson L, Chen XJ, Henkelman RM. Comprehensive transthoracic cardiac imaging in mice using ultrasound biomicroscopy with anatomical confirmation by magnetic resonance imaging. *Physiol Genomics.* 2004 Jul 8;18(2):232-44.

RESUME

Les myopathies d'origine génétique sont des pathologies musculaires en rapport avec des anomalies génétiques. Les myopathies sont à l'origine d'un handicap physique majeur et affectent souvent la fonction respiratoire et parfois le cœur. L'échocardiographie Doppler est un outil simple d'imagerie permettant de caractériser la fonction myocardique.

Nous nous sommes intéressés à la caractérisation myocardique de 4 types de myopathies d'origine génétique à l'aide de l'échocardiographie Doppler : myopathie de Duchenne, sarcoglycanopathies, MELAS syndrome et maladie de Pompe.

Nous avons analysé la fonction cardiaque dans 2 modèles murins de dystrophies musculaires: la souris *mdx*, modèle murin pour la myopathie de Duchenne et la souris *sgca null*, modèle murin pour l'*alpha*-sarcoglycanopathie.

En clinique, nous avons analysé la fonction cardiaque des sujets atteints de myopathie de Duchenne, de sarcoglycanopathies, de MELAS syndrome et de maladie de Pompe en échocardiographie Doppler.

Dans les modèles animaux, nous avons retrouvé des anomalies myocardiques chez la souris *mdx* et chez la souris *sgca null*.

Chez l'homme, l'atteinte myocardique est sévère chez les sujets atteints de myopathie de Duchenne et certains patients présentent un asynchronisme ventriculaire soulevant les indications éventuelles de resynchronisation myocardique.

Les sujets atteints de *gamma* sarcoglycanopathies présentent de façon significative des anomalies de contraction du ventricule gauche comparativement aux sujets atteints d'*alpha*-sarcoglycanopathies.

La fonction ventriculaire droite et gauche est préservée chez les sujets atteints de maladie de Pompe.

Les sujets atteints de MELAS présentent des hypertrophies du ventricule gauche. L'analyse génétique retrouve une corrélation significative entre le taux d'hétéroplasmie et la survenue d'événements cliniques.