

Paris, le 9 mars 2021

Une nouvelle compréhension des bases génétiques de l'insuffisance cardiaque (IC)

Une équipe AP-HP, INSERM, IHU ICAN, Sorbonne Université, vient de publier dans l'European Heart Journal les résultats de la plus grande étude d'association pangénomique réalisée à ce jour sur la Cardiomyopathie Dilatée (CMD). Cette étude permet de mieux comprendre les bases génétiques de l'insuffisance cardiaque systolique. Les résultats de ces travaux de recherche ouvrent de nouvelles perspectives, à la fois fondamentales par l'identification de nouvelles voies biologiques impliquées dans l'insuffisance cardiaque, et cliniques grâce à l'élaboration d'un score de risque polygénique, réalisé pour la première fois dans la Cardiomyopathie Dilatée (CMD).

L'insuffisance cardiaque (IC) concerne plus de 1 million de personnes en France. Il s'agit d'une défaillance de la pompe cardiaque menant à une diminution des apports en oxygène et en nutriments pour répondre aux besoins métaboliques du corps. L'insuffisance cardiaque est responsable de plus de 70 000 morts chaque année. Elle touche plus particulièrement les personnes de plus de 70 ans mais elle peut également être une maladie de l'enfant et engendrer des morts subites chez des personnes jeunes.

Une des formes principales de l'insuffisance cardiaque est l'insuffisance cardiaque systolique c'est-à-dire avec altération de la contraction du muscle cardiaque. Le consortium international, coordonné par des scientifiques de l'UMRS 1166 - Unité de recherche sur les maladies cardiovasculaires et métaboliques - de l'Inserm et de Sorbonne Université, avec des plateformes de l'IHU ICAN – Institut du Cardiometabolisme et de la Nutrition, vient de publier un article majeur sur la compréhension de l'insuffisance cardiaque systolique dans l'European Heart Journal (PMID: 33677556).

Ces travaux de recherche menés par Sophie Garnier, maître de conférences dans l'équipe Génomique et Physiopathologie des Maladies du Myocarde dirigée par le Pr Philippe Charron, permettent aujourd'hui de mieux comprendre les bases génétiques de la cardiomyopathie dilatée (DCM), une cause majeure de l'insuffisance cardiaque systolique et la première indication de la transplantation cardiaque toutes causes d'insuffisance cardiaque confondue.

Les auteurs ont mené la plus grande étude d'association pangénomique (analyse de nombreuses variations génétiques), réalisée à ce jour sur la cardiomyopathie dilatée (CMD), avec 2719 patients et 4 440 témoins dans la phase initiale. L'équipe a identifié deux nouvelles régions du génome associées à la maladie sur les chromosomes 3 et 22 respectivement, tout en confirmant deux autres régions précédemment identifiées sur les chromosomes 10 et 1 (gènes BAG3 et HSPB7). Ensuite, l'équipe a réalisé diverses études approfondies sur les deux nouvelles régions incluant des études fonctionnelles d'interactions de chromatine (constituant des chromosomes) sur des cellules cardiaques humaines produites à partir de cellules souches reprogrammées (réalisés sur la plateforme iPS de l'IHU ICAN). Ces analyses ont permis d'identifier deux gènes fortement impliqués, SLC6A6 et

SMARCB1, sur les chromosomes 3 et 22 respectivement. En outre, le gène SLC6A6 code pour un transporteur de taurine dont l'implication dans le dysfonctionnement myocardique et la CMD est étayée par de nombreuses observations chez l'homme et l'animal.

Enfin, un score de risque polygénique a été construit pour la première fois dans la CMD à partir du nombre de variants génétiques à risque en prenant en compte les quatre régions du génome (gènes *HSPB7*, *BAG3*, *SLC6A6* et *SMARCB1*). Le score permet de relier le nombre cumulé de variants génétiques au sur-risque, ou sous-risque, de développer la maladie. **Ce score peut avoir des implications pratiques en améliorant la prédiction de l'insuffisance cardiaque systolique et donc la meilleure identification des personnes à haut risque qui peuvent bénéficier d'une prise en charge précoce.**

Cette étude représente une grande avancée dans la compréhension de l'architecture génétique de la cardiomyopathie dilatée et met en lumière de nouvelles voies biologiques impliquées dans le mécanisme de l'insuffisance cardiaque, avec des applications thérapeutiques potentielles, ainsi que la possibilité d'une meilleure stratification du risque.

Identifiant de la publication sur PubMed : 33677556

A propos de l'IHU-ICAN:

L'IHU-ICAN, l'Institut de Cardiométabolisme et Nutrition, est une fondation de coopération scientifique. Les membres fondateurs de l'IHU-ICAN sont l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Sorbonne Université (SU) et l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP).

L'ICAN est l'un des 7 IHU en France. Chaque IHU représente l'excellence de la recherche française dans un domaine très précis. L'ICAN est l'IHU qui a pour vocation d'accélérer les progrès de la recherche translationnelle sur les maladies du cardio-métabolisme. La lutte contre ces maladies représente un enjeu de santé publique majeur.

Les maladies cardiovasculaires liées au diabète, à l'athérosclérose, à l'obésité ou aux maladies du foie comme la NASH, sont en pleine croissance en France comme dans l'ensemble des pays développés ; on parle aujourd'hui de maladies cardio-métaboliques. Le microbiote, le tissu adipeux, le système immunitaire constituent les nouvelles interfaces entre le métabolisme et les organes. Les maladies cardio-métaboliques obligent à passer d'une médecine centrée sur un organe à une approche globale et systémique ; à réinventer les parcours de soins et à développer les outils pour mettre en oeuvre une médecine de précision des maladies cardio-métaboliques. L'IHU ICAN a été créé pour relever ces challenges.

L'IHU-ICAN bénéficie de l'expertise de 11 équipes de recherche et de plus de 100 cliniciens.

Contact IHU-ICAN :

Francine Trocmé

f.trocme@ican-institut.org

06 81 64 97 88