



N°1906/18



Année : 2017 – 2018

THESE

Présentée en vue de l'obtention du
**DIPLOME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**
Par

KOUDOU CACKOUH CAROLE CONSTANCE
(Interne des Hôpitaux)

**ASPECTS ÉTIOLOGIQUES DES CARDIOMYOPATHIES DILATÉES
(CMD) PRISES EN CHARGE À L'INSTITUT DE CARDIOLOGIE
D'ABIDJAN (ICA)**

Soutenue publiquement le 25 Avril 2018

Composition du jury

PRESIDENT : Madame AKE MICHELE, Professeur Titulaire
DIRECTEUR : Madame ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L., Professeur Titulaire
ASSESEURS : Monsieur N'GUETTA AKA Roland, Professeur Titulaire
Madame EDJEME AKE ANGELE, Maître de conférences agrégé

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

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André Professeur FOURASTE Isabelle Professeur BAMBA Moriféré Professeur YAPO Abbé † Professeur MALAN Kla Anglade Professeur KONE Moussa † Professeur ATINDEHOU Eugène
--------------------------------	--

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur IRIE-N'GUESSAN Amenan
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag DEMBELE Bamory
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

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

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

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

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

3. MAITRES ASSISTANTS

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

4. ASSISTANTS

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

6. ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur Pharmacie Galénique

7. IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

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

2. MAITRES DE CONFERENCES

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

3. MAITRE-ASSISTANT

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

4. NON UNIVERSITAIRES

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

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

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

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

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

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

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

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

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE,

TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

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

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

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

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

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

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

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

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

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

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

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

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

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

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

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



DEDICACES

A DIEU TOUT PUISSANT

TU ES MON SEIGNEUR, MON PERE, MON AMI...TU M'AS APPRIS A NE COMPTER QUE SUR TOI ET JE N'AI PAS ETE DECUE. MERCI POUR TOUS TES BIENFAITS ET LES MERVEILLES QUE TU AS ACCOMPLIES.

A mon père, KOUDOU Rémi

Tu as été pour moi un guide dans le goût de l'effort, du travail bien fait et de l'ambition. Ce travail est le résultat de tous les efforts et sacrifices que tu as consentis pour moi afin que je puisse non seulement mener mes études à terme, mais également dans de bonnes conditions.

Puisse ton existence, pleine de droiture, de franchise et de sagesse me servir d'exemple dans l'exercice de ma profession.

A ma mère Lobognon EPSE KOUDOU Florence

Je ne trouve pas les mots pour traduire ce que je ressens envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille. Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que tu t'es imposée afin d'assurer mon bien-être. Puisse ce jour être la récompense de tous tes efforts et l'exaucement de tes prières tant formulées.

**A mes frères et sœurs Alain, Eliane, Sonia, Lamine, Mariam, Brice-Arnaud,
Emmanuelle, Manuel, Dominique**

*Merci pour votre soutien indéfectible durant toutes ces années. Vous demeurez
pour moi des modèles.*

Recevez ce travail comme la marque de mon amour pour vous.

Puisse DIEU nous permettre de rester toujours unis.

A mon ami et confident COULIBALY Ténéna

*Merci d'avoir été là pour moi. Tu as été une oreille attentive et tu m'as toujours
apportée ton soutien et ton affection.*

*Que le Seigneur nous accompagne sur ce chemin que nous avons décidé
d'emprunter.*

A ma cousine et meilleure amie, GOUBO Mélissa

*Nous avons partagé tellement de moments... Nos joies et nos peines se sont très
souvent confondues. Tu as, comme toujours, été d'un soutien sans faille durant*

l'élaboration de ce travail. Tu sais tout le bonheur que je te souhaite.

Que le Seigneur te bénisse !

A tous les membres de ma famille

Merci pour votre soutien, vos conseils et vos prières.

Je vous dédie ce travail avec toute mon affection.

A mes amies-sœurs Sosthène, Vanessa, Stéphanie, Vitale, Gisèle

*Merci pour cette précieuse amitié. Ni le temps ni la distance n'ont eu raison
d'elle. Je souhaite à chacune une carrière professionnelle réussie et une vie de
famille accomplie*

A ma « jumelle » de la fac OBBIN Laurianne

Mon parcours universitaire n'aurait sans doute pas été le même sans toi. Nous avons su nous soutenir et nous motiver mutuellement durant ces années.

Merci pour ton sens de l'amitié et du dévouement.

Que le Seigneur te bénisse !

A mon binôme de thèse KOUAKOU Armande

Dieu a permis que nous soyons réunies sur ce projet dont l'aboutissement ne s'est pas fait sans difficultés. J'ai pu découvrir la merveilleuse personne que tu es, dynamique et spontanée.

Je te souhaite le meilleur !

A mes amis de la fac Nasselin, Vincent de Paul, Dorgeles, Max, Stéphane, Franck-Arthur, Aubin, Maryse, Audrey, Sonia, Germaine, Férima, Nelly

Merci pour la fraternité et la solidarité que vous m'avez toujours témoigné.

Que la grâce de l'ETERNEL nous accompagne toujours.

A feu le Professeur ALLOU David

Tonton, tu as attendu avec impatience le jour où « ta pharmacienne » pourrait enfin te 'soigner', officiellement.

Dieu en a décidé autrement. Je prie que les portes de Son Royaume te soient grandes ouvertes.

A feu Dr DADA Laetitia

J'ai eu un réel plaisir d'avoir partagé quelques moments avec toi. Je retiens cet esprit de partage, d'humilité et cette joie de vivre.

Merci pour cette leçon de vie, merci pour ton soutien et tes conseils.

A toutes les personnes qui ont partagé une partie de ma vie, en particulier à ma marraine Mme Zadi Thérèse, tantie Goubou, tantie

Hortense,

Merci pour votre affection et votre soutien. Recevez ce travail en signe de ma reconnaissance.



REMERCIEMENTS

A mon Maître, ma Directrice de thèse, le Professeur HAUHOUOT, chef du service du laboratoire de biologie de L'INSTITUT de CARDIOLOGIE d'ABIDJAN.

Merci chère maître pour votre disponibilité, vos conseils et surtout votre patience pour la réussite de ce travail.

Je tiens à vous exprimer ici ma gratitude et mon profond respect.

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

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

Nous vous adressons nos plus vifs remerciements.

Au Dr KONE Fatoumata

Merci pour votre encadrement et votre disponibilité. N'eût été votre apport ce travail, qui est aussi le vôtre, n'aurait pas vu le jour. Merci pour tout.

Que DIEU vous le rende au centuple.

Au Docteur Toni Thomas d'Aquin

Merci de nous avoir ouvert les portes de votre unité, merci pour votre aide à l'élaboration de ce travail

A tout le personnel de l'Institut de Cardiologie d'Abidjan (ICA), en particulier :

Aux médecins-CES

Aux Docteurs N'Cho-Mottoh, Koffi Florent, Kouakou Herman, Konan Jean Louis, Don Célestin, Kouamé Chantal, Koné-Dakouri Bénédicte

Aux majors Mr Koubé Toto, Mr Kouakou, Mme Bla, Mme Samandé Mariam

Aux infirmier(e)s du service des Urgences

Au personnel du laboratoire

Merci pour le soutien, le temps et l'aide que vous nous avez consacrés pour la réalisation de ce travail.

Au personnel de l'unité de biologie moléculaire du CIRBA en particulier Mr Dechi et Mr Jean-Louis

Vous avez été d'une aide précieuse. Merci pour les efforts consentis

Au personnel du laboratoire de nutrition de l'INSP Dr YAO, Mr N'BRA, Mme BLE

Merci pour la collaboration, le soutien et l'encadrement dont j'ai pu bénéficier durant la réalisation de ces travaux de thèse.

Au personnel de la pharmacie de l'INSP Dr Touré, Mme Kouassi, Mme Kéita Fatou, Rosemonde, Kady

Sincères remerciements pour votre soutien et vos encouragements.

Au personnel de la pharmacie et du laboratoire du CHU de Cocody, des laboratoires de l'Institut d'Hygiène Publique, de l'Institut National de Santé Publique et de l'Institut Pasteur de Côte-d'Ivoire

Merci pour votre accompagnement et votre contribution à ma formation au sein de ces structures.

A la 32^{ème} promotion de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan

Nous avons partagé de grandes et belles choses malgré les difficultés. Au terme de ce parcours je souhaite à chacun une réussite professionnelle et une vie de famille épanouie.

A NOS MAÎTRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Madame le Professeur titulaire AKE MICHELE

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

Chère maître,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en présidant ce jury de thèse malgré vos nombreuses responsabilités.

Vous nous avez toujours impressionné par vos connaissances et par votre rigueur dans le travail. Vous êtes d'une simplicité et d'une humilité qui étonnent mais qu'on ne peut qu'admirer.

Nous avons eu la chance et le plaisir de profiter de vos enseignements et de travailler dans votre service en tant qu'Interne.

Nous en sommes à la fois honorés et reconnaissants.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici notre vive gratitude et notre profond respect.

Que Dieu vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame le professeur titulaire HAUHOUOT ATTOUNGBRE MARIE-LAURE

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

Cher maître,

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

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

Auprès de vous, nous avons toujours trouvé réconfort moral, et les conseils pour supportés les coups durs que nous réserve la vie.

Ce travail est aussi le fruit de vos efforts. Trouvez ici l'expression de nos vifs remerciements et profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur titulaire N'GUETTA AKA ROLAND

- *Professeur Titulaire de Cardiologie*
- *Diplômé de cardiologie interventionnelle (Paris V)*
- *Diplômé d'échocardiographie (Paris XII)*
- *Diplômé de Méthodes en Recherche Clinique (Bordeaux II)*
- *Attestation de Formation Spécialisée Approfondie en Pathologie Cardiovasculaire (Paris V)*
- *Attestation de Formation Spécialisée Approfondie en Médecine Vasculaire (Paris V)*
- *Membre de la Société Ivoirienne de Cardiologie*
- *Membre de la Société Panafricaine de Cardiologie*
- *Membre de l'American Heart Association*
- *Membre associé de la Société Française de Cardiologie*
- *Membre titulaire de la Société Française d'Hypertension artérielle*
- *Membre de la Société Européenne de Cardiologie*
- *Membre de la Société de Pathologie Exotique*
- *Membre Titulaire de la Société Française de pathologie exotique*
- *Membre du groupe Athérome et Cardiologie interventionnelle de la Société Française de Cardiologie*

Cher maître,

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites d'accepter de siéger dans ce jury. Votre exceptionnelle disponibilité et vos qualités scientifiques nous ont impressionnées.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur agrégée EDJEME-AKE Angèle

- *Professeur agrégé de Biochimie clinique et Biologie moléculaire à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny- Cocody, Abidjan.*
- *Doctorat d'Université de Reims champagne Ardenne (France)*
- *DEA de conception, réalisation et évaluation de médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle*
- *CES de Biochimie Clinique*
- *Responsable chargée de la formation à l'unité Biochimie Clinique et Hématologie à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire*
- *Pharmacienne Biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire et au CHU de Cocody*
- *Membre de l'Observatoire de la Résistance aux Anti-infectieux en Côte d'Ivoire (ORMICI)*
- *Membre de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française*

Chère maître,

Nous admirons la simplicité, le calme et l'enthousiasme avec lesquels vous nous avez toujours reçus et conseillés.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance pour le grand honneur que vous nous faites de compter parmi nos juges.

SOMMAIRE

	Pages
LISTE DES ABREVIATIONS	xxvii
LISTE DES TABLEAUX	xxix
LISTE DES FIGURES	xxx
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	5
CHAPITRE I : LA CARDIOMYOPATHIE DILATEE.....	6
I- RAPPELS SUR LA STRUCTURE ET L'ANATOMIE DU CŒUR	6
II- LA CARDIOMYOPATHIE DILATEE.....	14
CHAPITRE II : LA VITAMINE B1	39
I-DEFINITIONS DES VITAMINES	39
III-HISTORIQUE DE LA VITAMINE B1	41
IV-STRUCTURE CHIMIQUE	42
V-PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES	43
VI-SOURCES	44
VII-METABOLISME	45
VIII-ROLES PHYSIOLOGIQUES.....	49
IX-CAUSES ET SYMPTOMES CLINIQUES DE LA DEFICIENCE EN THIAMINE	50
X-PREVALENCE DE LA CARENCE EN THIAMINE	56
XI- MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE.....	56
XII-METHODES D'ANALYSE	56
DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE	59
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES	60
I-CADRE DE L'ETUDE	60
II-MATERIEL.....	60
III- METHODES.....	65
IV- DEROULEMENT DE L'ETUDE	78
CHAPITRE II : RESULTATS	80
DISCUSSION	104
CONCLUSION	112
RECOMMANDATIONS.....	115
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	117
ANNEXES	131

LISTE DES ABREVIATIONS

AA :	Acide aminé
ADN :	Acide désoxyribonucléotide
AJR :	Apport Journalier Recommandé
ATP :	Adénosine triphosphate
BET :	Bromure d'éthidium
CeDRes :	Centre de Diagnostic et de Recherche sur le Sida et les autres maladies infectieuses
CHU :	Centre Hospitalier et Universitaire
CIRBA :	Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan
CMD :	Cardiomyopathie dilatée
CMDF :	Cardiomyopathie dilatée familiale
CMDP :	Cardiomyopathie du péri-partum
CMH :	Cardiomyopathie hypertrophique
CO ₂ :	Dioxyde de carbone
CoA :	Coenzyme A
CTP :	Cytidine triphosphate
DAI :	Défibrillateur automatique implantable
dNTP :	Désoxyribonucléoside triphosphate
ECG :	Electrocardiogramme
EDTA :	Ethylène diamine tétra-acétate
FE :	Fraction d'éjection
FR :	Fraction de raccourcissement
GTP :	Guanosine triphosphate
HTA :	Hypertension artérielle
ICA :	Institut de Cardiologie d'Abidjan

ICT :	Indice cardiothoracique
IEC :	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
INSP :	Institut National de Santé Publique
OD :	Oreillette droite
OG :	Oreillette gauche
PCR :	Polymerase Chain Reaction
TMP :	Thiamine monophosphate
TPP :	Thiamine pyrophosphate
TTP :	Thiamine triphosphate
VD :	Ventricule droit
VG :	Ventricule gauche

LISTE DES TABLEAUX

	Pages
Tableau I : Nomenclature des vitamines	40
Tableau II : Apport Journalier Recommandé (AJR) en thiamine.....	47
Figure 12 : Distribution proportionnelle de la thiamine totale dans les organes principaux	48
Tableau III : Valeur de référence de la thiamine et de ses esters	58
Tableaux IV : Caractéristiques des amorces utilisées	65
Tableau V : Composition du mix réactionnel.....	71
Tableau VI : Programme de PCR.....	72
Tableau VII : Distribution des spécimens pour la migration électrophorétique.....	74
Tableau VIII : Répartition des patients en fonction antécédents personnels.....	82
Tableau IX : Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux de cardiopathies	82
Tableau X : Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux de CMD.	83
Tableau XI : Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux de mort subite.	83
Tableau XII : Répartition des patients en fonction de la consommation antérieure d'alcool.....	84
Tableau XIII : Répartition des patients en fonction du motif de consultation.	84
Tableau XIV : Répartition des patients en fonction des services d'hospitalisation.	85
Tableau XV : Répartition des patients en fonction du traitement médicamenteux.	86
Tableau XVI : Répartition des patients en fonction de la réalisation et de la présence de cardiomégalie	88
Tableau XVII : Répartition des patients en fonction de la réalisation et du résultat de la coronarographie.....	89
Tableau XVIII : Répartition des patients en fonction du bilan biologique de base.....	90
Tableau XIX : Linéarité	91
Tableaux XX : Précision	92
Tableaux XXI : Limite de détection et limite de quantification.....	93
Tableau XXII : Répartition des patients en fonction de la concentration sanguine en thiamine.....	93
Tableau XXIII : Répartition des patients selon le nombre de mutations retrouvées	94
Tableau XIV : Différentes mutations retrouvées au niveau de la séquence de l'exon 13 et fréquence d'apparition	96
Tableau XXV : Différentes mutations retrouvées au niveau de la séquence de l'exon 31 et fréquence d'apparition	99
Tableau XXVI : Différentes mutations retrouvées au niveau de la séquence de l'exon 24 et fréquence d'apparition	102

LISTE DES FIGURES

	Pages
Figure 1 : Représentation schématique du cœur.....	7
Figure 2 : Les artères coronaires	9
Figure 3 : Génération de la force de contraction cardiaque.....	11
Figure 4 : Cycle de la contraction cardiaque.....	12
Figure 5 : Cardiomyopathie dilatée	15
Figure 6 : Structure d'un cardiomyocyte.....	20
Figure 7 : Chaînes lourdes de la myosine.....	22
Figure 8 : Proposition de mécanismes soutenant la cardiomyopathie dilatée	26
Figure 9 : Echocardiographie d'une CMD	32
Figure 10 : Image d'une cardiopathie dilatée ischémique.....	32
Figure 11 : Structure de la thiamine	43
Figure 12 : Distribution proportionnelle de la thiamine totale dans les organes principaux	48
Figure 13 : Facteurs de risque de la déficience en thiamine.....	53
Figure 14 : Migration électrophorétique des amplicons d'ADN.....	74
Figure 15 : Trans-illuminateur (Spectroline®).....	75
Figure 16 : Révélation des amplicons par le BET sous lumière UV.....	76
Figure 17 : Répartition des patients en fonction des classes d'âges.....	80
Figure 18 : Répartition des patients en fonction du sexe.....	81
Figure 19 : Répartition des patients en fonction de l'utilisation de médicament traditionnel.....	87
Figure 20: Répartition des patients en fonction de la présence de mutation au niveau de la séquence de l'exon 13.....	95
Figure 21 : Répartition des patients en fonction du nombre de mutations par patient au niveau de la séquence de l'exon 13	97
Figure 22 : Répartition des patients selon le type de mutation retrouvé au niveau de la séquence de l'exon 13.....	97
Figure 23 : Répartition des patients en fonction de la présence de mutation au niveau de la séquence de l'exon 31.....	98
Figure 24 : Répartition des patients en fonction du nombre de mutation par patient au niveau de la séquence de l'exon 31	100
Figure 25 : Répartition des patients selon le type de mutation retrouvé au niveau de la séquence de l'exon 31.....	100
Figure 26 : Répartition des patients en fonction de la présence de mutation au niveau de l'exon 24. 101	101

Figure 27 : Répartition des patients en fonction du nombre de mutations par patient au niveau de la séquence de l'exon 24 103

Figure 28 : Répartition des patients en fonction du type de mutations par patient au niveau de la séquence de l'exon 24 103



INTRODUCTION

Les cardiomyopathies ou myocardiopathies correspondent à un groupe hétérogène de maladies touchant le myocarde et responsables d'un dysfonctionnement de ce muscle. Elles représentent l'une des causes principales d'insuffisance cardiaque (IC) qui demeure un problème de santé publique majeur dans le monde. On distingue quatre groupes de cardiomyopathies dont la plus courante est la cardiomyopathie dilatée (CMD) [76]. Aux Etats-Unis l'incidence de cette pathologie est de 4 à 8 cas pour 100000 habitants, avec une prévalence de 36 pour 100000 habitants. En occident la prévalence est de 1 à 1,5%. Des données récentes suggèrent une prévalence plus élevée car de nombreux patients restent asymptomatiques. En Afrique la prévalence dans la population générale est mal connue mais la CMD représente 5 à 20% des affections cardio-vasculaires en zone tropicale [55, 82, 90].

Les taux de mortalité et de morbidité restent élevés. En effet la CMD est responsable de complications thrombo-emboliques et de troubles du rythme cardiaque associés à un risque de mort subite non négligeable pouvant survenir à tout âge. Dans les pays développés elle constitue une cause majeure de transplantation cardiaque ; en Afrique elle est responsable d'hospitalisations fréquentes avec 17 à 48% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque [55]. Elle est la forme terminale de myocardiopathies d'origines diverses. Il existe des formes primitives (idiopathique ou familiale) et des formes secondaires. Celles-ci sont dues à une atteinte cardiaque préexistante (CMD hypertensive, CMD ischémique), à l'administration de substances cardiotoxiques (alcool, médicaments cardiotoxiques), à des dysfonctions endocriniennes (toxicothyrose), à des infections (viroses) ou à des carences nutritionnelles notamment la carence en thiamine (vitamine B1) [15, 39, 82, 90]. Cette dernière est fréquente chez les africains noirs porteurs de CMD et serait due à la consommation excessive d'alcool et/ou à la malnutrition [27, 55, 81]. De même certains facteurs génétiques ont été identifiés et seraient à l'origine de 35 à 40%

des cas de CMD familiales (CMDF). Ainsi, plus de trente gènes ont été identifiés et les plus fréquents sont :

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

La lamine, la bêta-myosine, la troponine sont des protéines du cardiomyocyte qui est l'unité structurelle du myocarde. Les modifications au niveau de leur synthèse peuvent être à la base d'une défaillance de la fonction du myocarde contribuant ainsi à la pathogenèse de la CMD [48, 58, 71].

Il s'agit donc de pathologie multifactorielle. L'avènement de l'échocardiographie a certes amélioré le diagnostic des cardiomyopathies mais elle demeure limitée pour l'établissement du diagnostic étiologique [45]. Celui-ci reste parfois difficile surtout en Afrique subsaharienne où l'insuffisance du plateau technique associé au modeste revenu des populations limite la réalisation de certains examens complémentaires [22, 81]. Ainsi l'étiologie reste le plus souvent inconnue et la CMD idiopathique représente plus de 30% des cas de CMD diagnostiqués [5, 66, 82] d'où une difficulté de prise en charge ; le traitement reposant classiquement sur celui de l'insuffisance cardiaque.

Plusieurs études se sont intéressées à ce sujet et révèlent qu'en Europe l'étiologie ischémique est la plus rencontrée contrairement à l'Afrique où les causes identifiées sont entre autres l'hypertension artérielle, les infections et les mécanismes auto-immunes, l'alcool, la carence nutritionnelle, les facteurs génétiques [63, 81, 94].

En Côte d'Ivoire certains travaux ont porté sur l'épidémiologie et certains aspects étiologiques des CMD en milieu hospitalier [16, 65]. Aucune étude jusqu'à présent n'a abordé les aspects génétiques ou nutritionnels, d'où l'objectif général de notre étude qui est de déterminer les aspects épidémiologiques et étiologiques des CMD en Côte-d'Ivoire.

Il s'agira de façon spécifique de :

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et paracliniques de la population d'étude.
- Evaluer le déficit nutritionnel en thiamine
- Rechercher des mutations du gène MYH7

Pour atteindre ces objectifs, notre travail s'articulera autour du plan suivant :

Une première partie, bibliographique, abordera les généralités sur la cardiomyopathie dilatée et la vitamine B1 ;

Une seconde partie, expérimentale, rendra compte de notre méthodologie, des résultats qui en découlent et des commentaires qu'ils suscitent.

Enfin, nous terminerons par une conclusion suivie de quelques recommandations

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

CHAPITRE I : LA CARDIOMYOPATHIE DILATEE

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

I-1 Rappels anatomiques

Le cœur est un muscle creux à contraction rythmique dont la fonction est d'assurer la progression du sang à l'intérieur des vaisseaux. Il est situé dans le thorax entre les deux poumons et repose sur le diaphragme dans le médiastin antérieur, derrière le sternum et en avant de la colonne vertébrale. Il comprend quatre cavités, deux oreillettes et deux ventricules, disposées de manière à constituer deux « cœurs » droit et gauche. Ces cavités sont séparées par les valvules auriculo-ventriculaires. Il n'existe normalement pas de communication entre les deux oreillettes et entre les deux ventricules, les parties gauche et droite étant séparées par une épaisse barrière qui est le septum atrio-ventriculaire [1, 19, 80]. (figure 1)

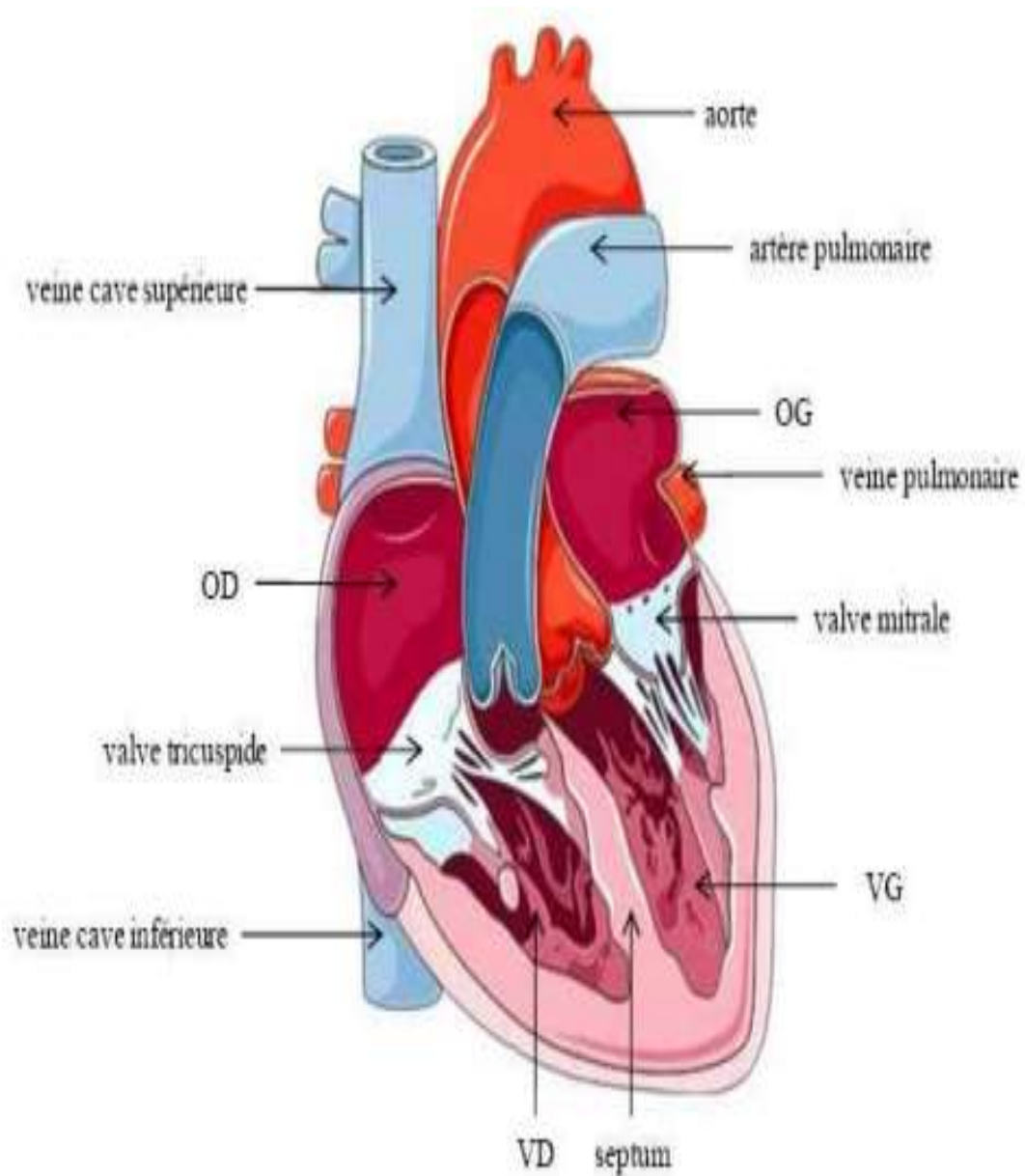


Figure 1 : Représentation schématique du cœur [80]

OG : oreillette gauche, VG : ventricule gauche, OD : oreillette droite, VD : ventricule droit

L'oreillette gauche reçoit le sang oxygéné venant des poumons par les artères pulmonaires et l'envoie vers le ventricule gauche. Celui-ci expulse le sang oxygéné, via l'artère aorte, vers tous les tissus et organes. Le sang, alors appauvri en oxygène par les tissus et organes, est drainé par les veines caves et rejoint l'oreillette droite pour être expulsé vers le ventricule droit qui l'envoie dans la circulation pulmonaire où il sera rechargé en oxygène, et ainsi de suite. L'oreillette droite communique avec le ventricule droit par la valvule tricuspide et l'oreillette gauche communique avec le ventricule gauche par la valvule mitrale.

L'irrigation sanguine des tissus cardiaques, et plus particulièrement du myocarde est assurée par les artères coronaires présentes à la surface du cœur et impliquées dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires. Les deux artères coronaires naissent à la racine de l'aorte juste au-dessus des valves sigmoïdes aortiques. Les artères coronaires se ramifient à partir de deux grands troncs principaux dans tout le myocarde. Le sang veineux repart dans les veines coronaires appelées sinus coronaires qui aboutissent à l'oreillette droite [38].
(Figure 2)

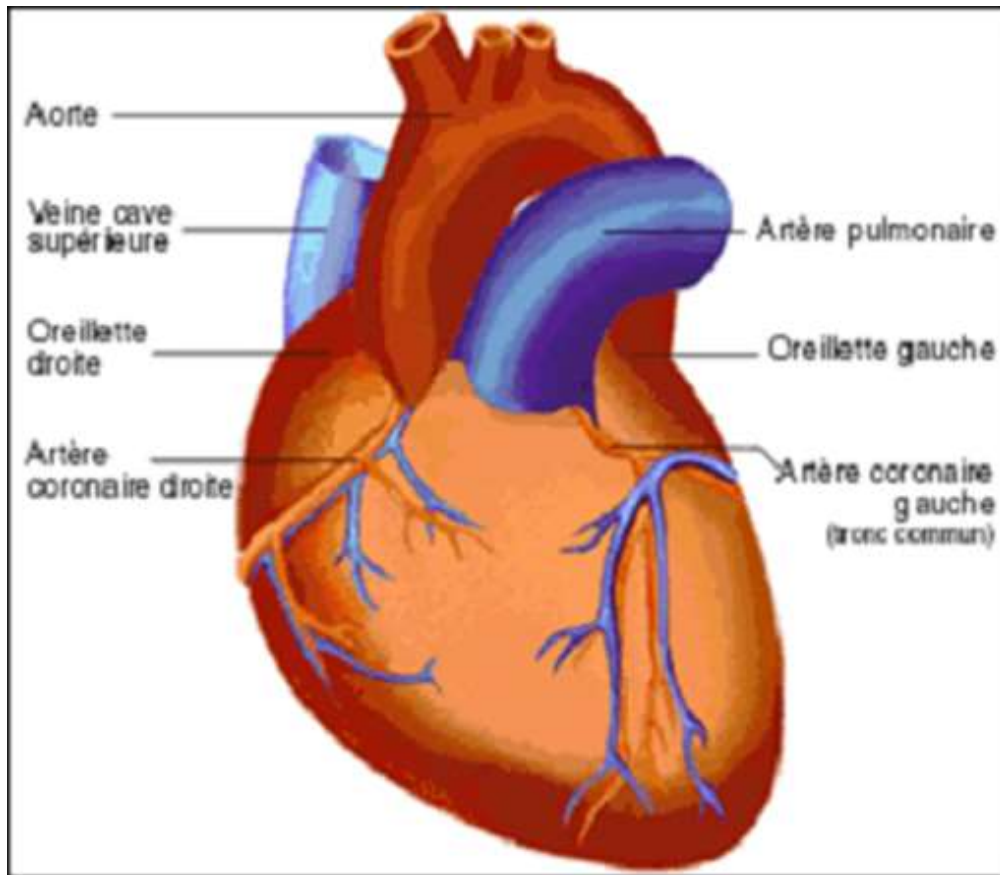


Figure 2 : Les artères coronaires [22]

I-2 Rappels histologiques

Le cœur est composé de trois tissus : le péricarde, le myocarde et l'endocarde.

- Le péricarde est un tissu conjonctif extrêmement solide qui entoure le cœur et permet de le fixer dans sa position. Il est constitué de deux feuillets : le péricarde fibreux et le péricarde séreux.
- Le myocarde est un tissu musculaire composé par les cellules musculaires cardiaques (cardiomyocytes) et les cellules non myocytaires (fibroblastes). Les cardiomyocytes contractiles sont le siège de la contraction cardiaque. Ils sont constitués de myofibrilles dont l'unité structurale est le sarcomère. Celui-ci est composé de filaments épais de myosine et de filaments fins d'actine. La contraction cardiaque résulte d'un glissement des myofilaments les uns sur les autres ce qui entraîne un raccourcissement du sarcomère. Elle nécessite de grandes quantités d'ATP et la régulation fait intervenir le calcium, le complexe troponine (Troponine I, troponine C et troponine T) et l' α -tropomyosine. **(Figure 3 et 4)**
- L'endocarde est un tissu endothélial qui tapisse l'intérieur de toutes cavités cardiaques [11, 22, 19].

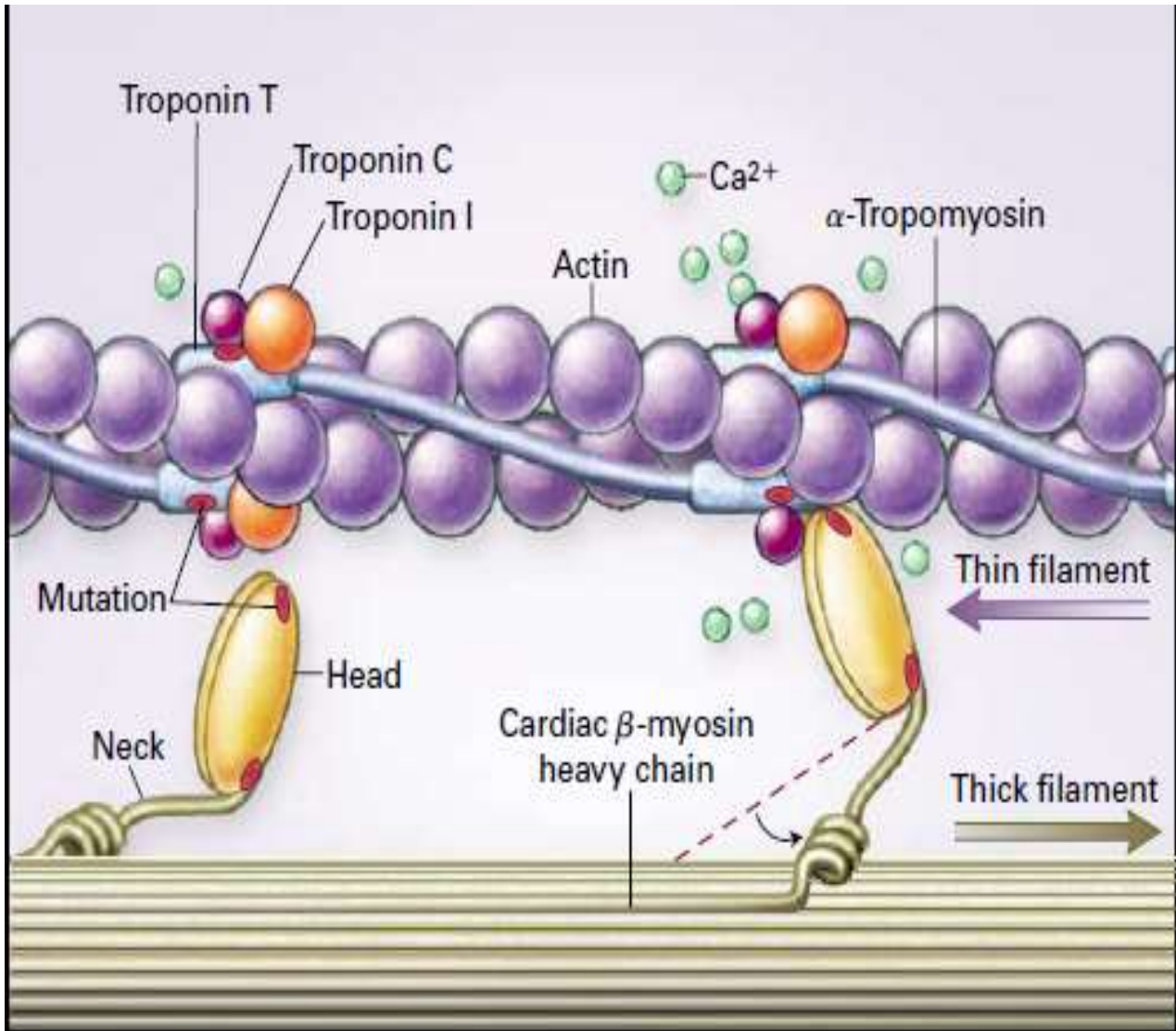


Figure 3 : Génération de la force de contraction cardiaque [56]

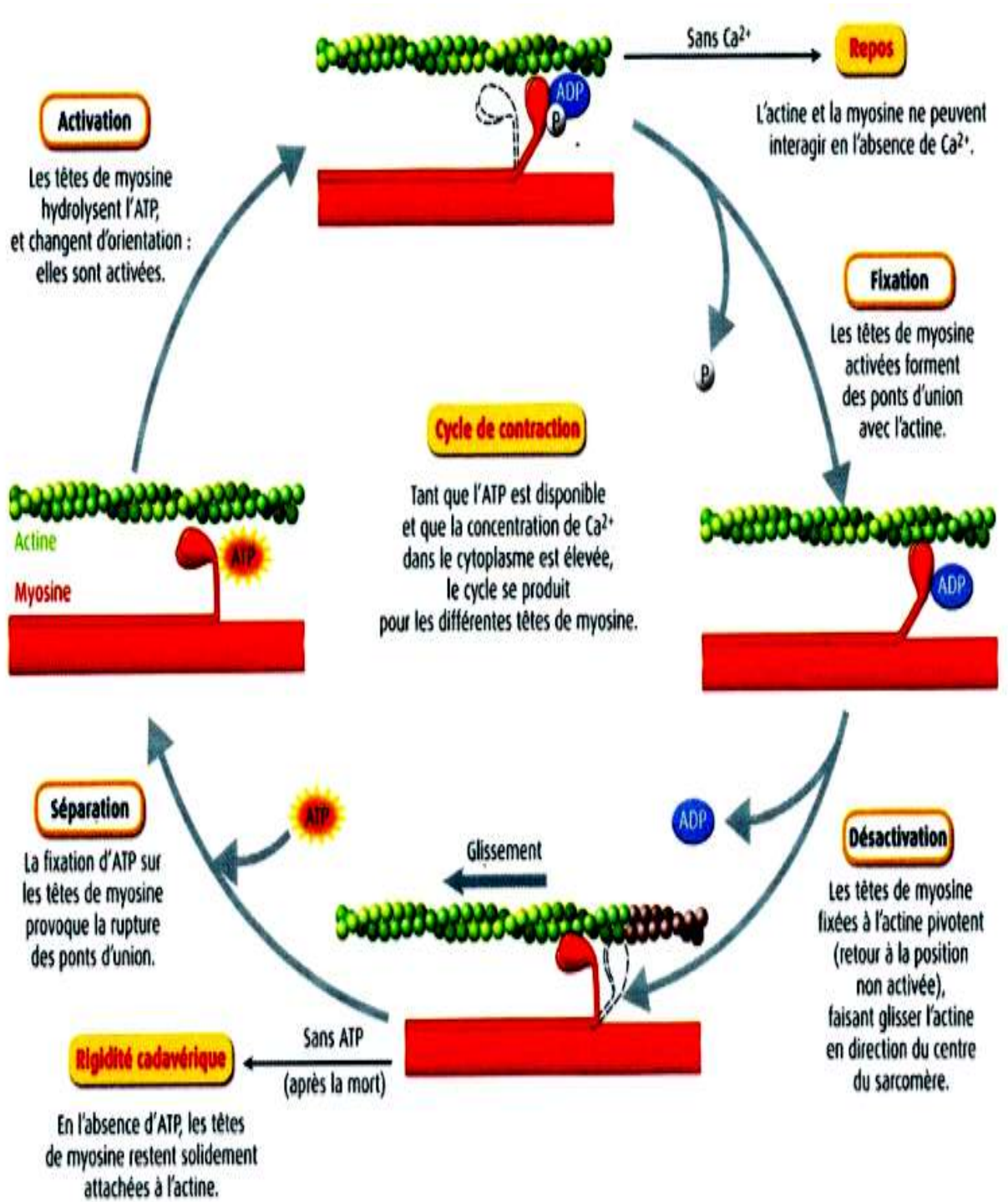


Figure 4 : Cycle de la contraction cardiaque [56]

I-2 Rappels Physiologiques

I-2-1 La révolution cardiaque

Le muscle cardiaque se contracte environ 70 à 80 fois par minutes. La révolution cardiaque est la phase qui sépare une contraction de la suivante. Elle comprend deux grandes phases :

- La systole ou phase de contraction. Elle est composée de la systole auriculaire, durant laquelle les oreillettes se contractent pour envoyer le sang vers les ventricules, et la systole ventriculaire au cours de laquelle ce sont les ventricules qui se contractent pour éjecter le sang vers le système circulatoire.
- La diastole ou phase de relâchement qui permet le remplissage passif des cavités cardiaques.

cette révolution cardiaque soit efficace, il faut que :

- Le myocarde ait une force d'éjection normale.
- Il n'y ait pas d'obstacle au passage du sang [7, 22, 38]

I-2-2 Le système de conduction de l'influx nerveux électrique

Ce système est responsable de la conduction de l'influx nerveux électrique qui permet la contraction myocardique selon un rythme régulier. Il est composé d'un tissu musculaire spécialisé appelé tissu nodal ou pace-maker qui forme un réseau qui débute au niveau de l'oreillette droite.

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

Lorsque le cœur bat régulièrement il est dit en rythme sinusal. [7, 22, 38]

II- LA CARDIOMYOPATHIE DILATEE

II-1 Définition

La cardiomyopathie dilatée(CMD) est une forme de cardiomyopathie dans laquelle les cavités cardiaques (principalement les ventricules) sont dilatées à différents degrés, diminuant de façon significative la capacité du muscle cardiaque à assurer sa fonction de "pompe", ce qui conduit à une insuffisance cardiaque couplée à un risque de mort subite quel que soit le stade de la maladie **(figure 5)**.

Elle est caractérisée par :

- Une altération de la fonction systolique,
- Une dilatation du ventricule gauche ou des deux ventricules,
- Une augmentation de la masse myocardique [76, 90]

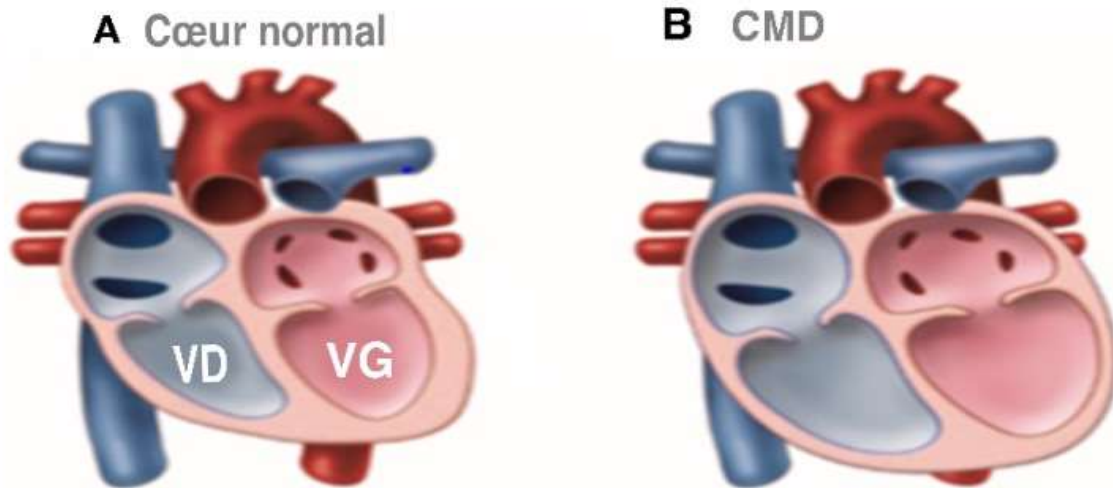


Figure 5 : Cardiomyopathie dilatée [58]

VD : Ventricule Droit

VG : Ventricule Gauche

II-2 Epidémiologie

La CMD constitue un réel problème de santé publique avec une fréquence élevée et une gravité nécessitant de multiples hospitalisations et des traitements lourds du point de vue économique [59, 82].

Elle est responsable d'insuffisance cardiaque et d'accidents thrombo-emboliques. Elle représente la cause la plus fréquente d'insuffisance cardiaque chez les jeunes adultes [45,82]

L'incidence est de 5 à 8 pour 100000 habitants par an et les données récentes montrent qu'il existe une augmentation de cette incidence. Le pronostic est sévère avec une mortalité de 20 à 30% à 5 ans. Aux Etats-Unis on recense 10000 décès par an du fait de la CMD [88, 86].

On l'observe à tout âge, mais avec une prédilection entre 20 et 50 ans et deux à trois fois plus souvent chez l'homme que chez la femme [82].

La CMD est de plus en plus fréquente avec une approche diagnostique actuellement améliorée par l'échocardiogramme et elle constitue en Afrique un fléau cardiologique par sa morbidité et sa mortalité [8, 22, 55, 82]. Au Mali bien qu'il n'existe pas de statistiques nationales, divers échocardiogrammes réalisés ont montré que 26,3% des tableaux d'insuffisances cardiaques étaient représentés par les CMD au service de Cardiologie B de l'Hôpital National du Point G [86]. A Lomé elle constitue 60% des diagnostics lésionnels d'insuffisances cardiaques avec une mortalité de 34% après l'apparition des symptômes [83]. En Côte d'Ivoire, une étude rétrospective portant sur ses aspects épidémiologiques et évolutifs à l'Institut de Cardiologie a montré une incidence hospitalière de 6,96 cas pour 100 patients hospitalisés en 2008 avec un taux de morbidité et un taux de mortalité de 37.2% et 52.3% respectivement [16].

II-3 Physiopathologie

Elle est dominée par la perte de la contractilité myocardique à l'origine des symptômes d'insuffisance cardiaque.

Deux perturbations essentielles sont observées :

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

Ceci s'accompagne d'une modification de ses parois, habituellement un amincissement, d'une modification de la forme du ventricule qui devient plus sphérique et moins allongé. Ce processus aboutit à un déclin progressif de la fraction d'éjection (FE). [22,90]

II-4 Anatomo-pathologie

L'anomalie caractéristique est la dilatation des cavités cardiaques, surtout les cavités gauches. [90]

Le poids du cœur est augmenté, témoignant d'une hypertrophie, mais l'épaisseur des parois est normale ou même diminuée tant la dilatation est prononcée. Il est très fréquent de retrouver un thrombus à la pointe du ventricule gauche ou dans l'oreillette gauche. Les valves sont normales à l'exception d'une discrète fibrose du tissu valvulaire et d'une dilatation des anneaux mitral et tricuspide. Les artères coronaires sont indemnes de lésions athéroscléroses. [90]

En microscopie optique, on constate une dégénérescence des myocytes et une fibrose interstitielle de degré variable. S'il est fréquent d'observer des infiltrats inflammatoires, leur nombre reste modeste. [90]

II-5 Etiologies d'une cardiomyopathie dilatée

L'étiologie des CMD est multiple et plusieurs mécanismes sont retenus pour en expliquer la genèse ; les facteurs étiologiques qui ont été examinés chez les africains comprennent l'HTA, les infections (virale) ; des mécanismes auto-immuns, une consommation excessive d'alcool, un déficit nutritionnel (thiamine), l'exposition à des toxiques ainsi que des causes métaboliques. Il existe également une origine génétique ou alors il peut s'agir de CMD idiopathique [77, 87]

II-5-1 Les facteurs génétiques

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

Les formes familiales représentent 20 à 30% des cas et la transmission est essentiellement autosomique dominante ce qui signifie que le gène anormal peut se transmettre à la descendance avec un risque de 50% pour chaque enfant, et un risque équivalent pour les garçons et les filles. Mais des transmissions autosomiques récessives et liées au chromosome X, voire mitochondriales, existent également [21, 42, 43, 50].

Plus de trente gènes sont incriminés dans la survenue de la maladie et diverses anomalies ou mutations intéressants les protéines du cardiomyocyte ont été retrouvées. Ces gènes peuvent être regroupés selon la fonction et/ou la localisation intracellulaire de la protéine concernée. Ainsi avons-nous :

- Les gènes codants pour des protéines de l'enveloppe nucléaire : il s'agit essentiellement du gène LMNA qui code pour les lamines de type A (lamine A/C). Ce sont des filaments intermédiaires qui forment avec les

lamines de types B la lamina nucléaire qui tapisse la face interne de la membrane nucléaire et participe à la stabilité nucléaire. Les mutations de ce gène sont responsables de 5-8% des cas de CMD associée ou non à des troubles de la conduction.

- Les gènes codants pour les protéines du cytosquelette : dystrophine, sarcoglycans (α , β , γ et δ)
- Les gènes codants pour les protéines du sarcomère, unité de base de la contraction du muscle cardiaque. Il est composé de filament fins et épais qui interagissent lors cette contraction. Les filaments épais sont composés en majorité de myosine et les filaments fins sont composés principalement d'actinine cardiaque, d' α -tropomyosine et de troponines.

Les mutations au niveau de ces gènes sont retrouvées aussi bien dans les CMD que dans les cardiomyopathies hypertrophiques (CMH). Elles ont été identifiées dans 35-40% des cas de CMD et 10% des cas de CMDF en particulier. Les gènes les plus incriminés sont le gène codant pour la chaîne lourde bêta de la myosine (MYH7), le gène codant pour la troponine T cardiaque (TNNT2) et le gène codant pour la titine (TTN) [3,12, 42, 71] (figure 6)

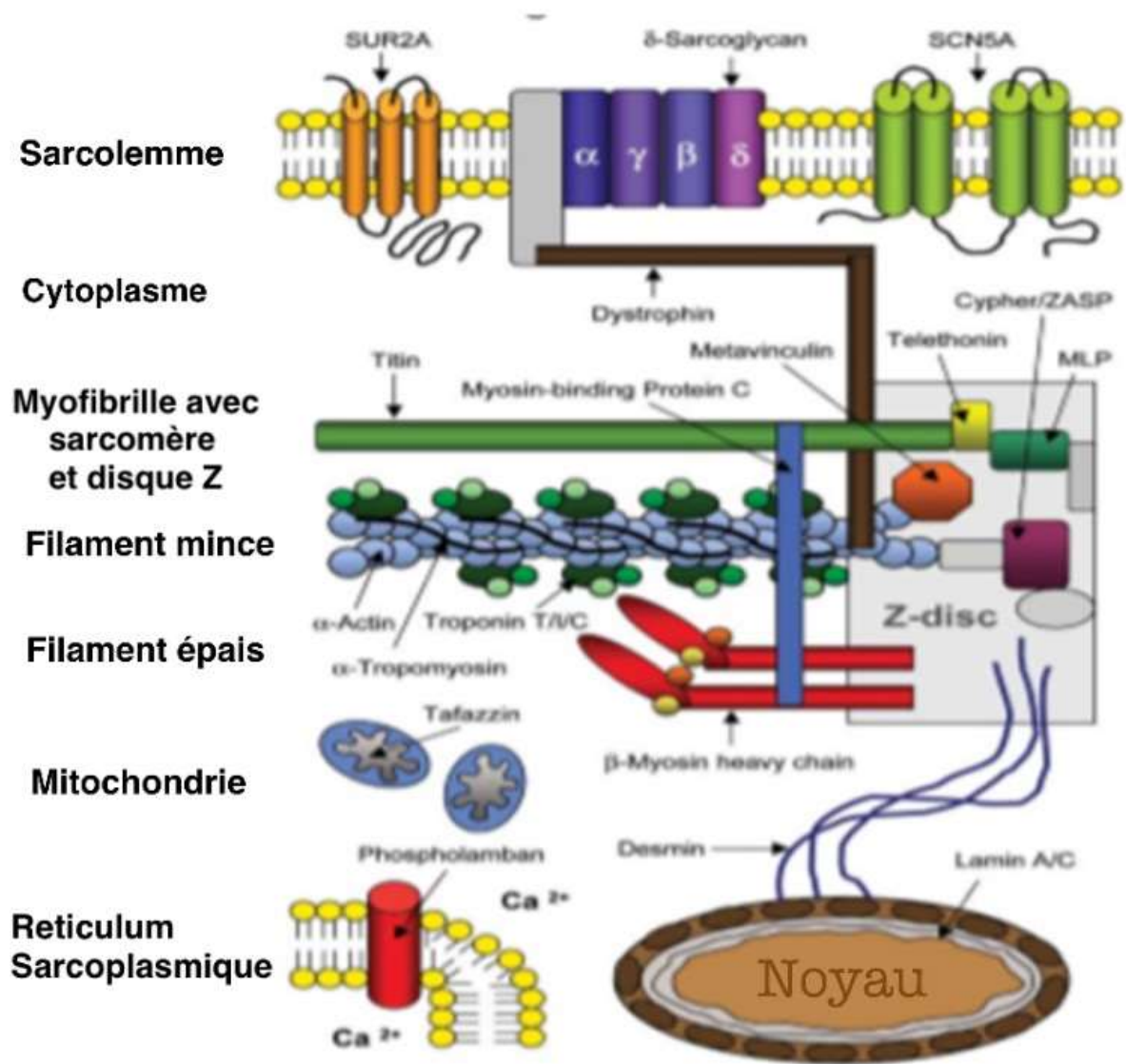


Figure 6 : Structure d'un cardiomyocyte [70]

En ce qui concerne le gène MYH7, il est situé sur le chromosome 14 et comprend 23 kb d'ADN avec 41 exons dont 38 codent pour une protéine de 1935 acides aminés (AA). Il est exprimé dans les fibres musculaires cardiaques et les fibres musculaires de type I qui sont des fibres à contraction lente. Il code pour la chaîne lourde bêta de la myosine. La myosine est une protéine constituée de deux sous-unités, une chaîne lourde et une chaîne légère organisée par paires (**figure 7**). Lors de la contraction cardiaque elle convertit l'énergie chimique en force mécanique à travers l'hydrolyse de l'ATP et participe ainsi à la génération de la force de contraction.

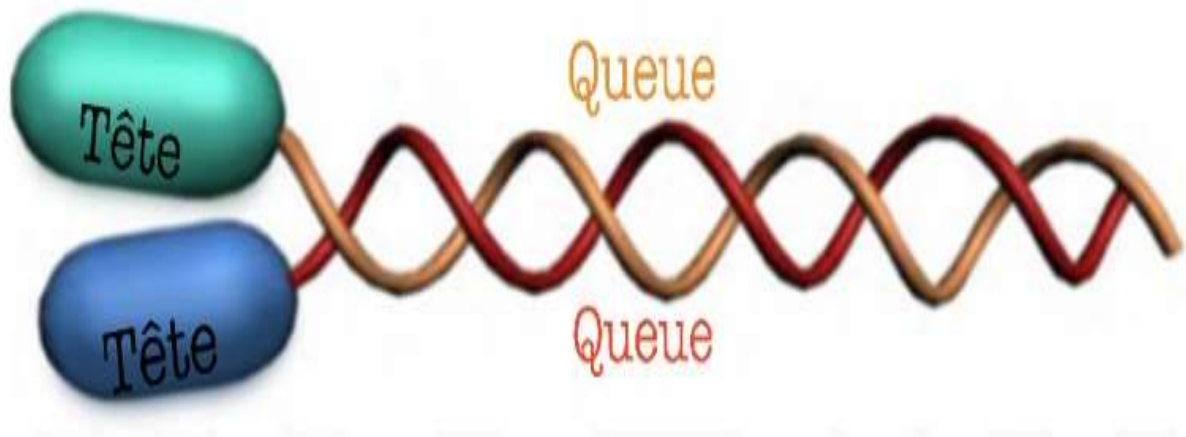


Figure 7 : Chaînes lourdes de la myosine [12]

A ce jour 70 mutations différentes associées à une CMD ont été identifiées. Deux mutations, S532P et F764L, ont été étudiées de façon approfondie dans un modèle murin et l'analyse de ces modèles expérimentaux indique que ces mutations semblent réduire la capacité de déplacement de l'actine par la myosine mutée et réduire également l'activité ATPasique dépendante de l'actine. Ces mutations peuvent donc induire une diminution de la fonction contractile du sarcomère qui serait à l'origine de la pathologie [12, 58].

En France, une étude portant sur la recherche de mutations de quatre gènes dont les mutations sont responsables de CMDF (MYH7, TNNT2, PLN et VCL) a permis le séquençage de tous les exons codants pour ces différents gènes. Huit mutations et de nombreux polymorphismes ont été retrouvés dont sept nouvelles mutations au niveau du gène MYH7 (I201T, T412N, A550V, T1019N, R1193S, E1426K et R1634C) et une mutation déjà décrite (R141W) au niveau du gène TNNT2. Aucune mutation n'avait été retrouvée au niveau des deux autres gènes. Ce qui traduirait le rôle prépondérant du gène MYH7 dans l'apparition de la CMD [93].

Les différentes investigations menées pour la découverte de nouvelles mutations impliquent la recherche de mutations dites non pathogènes car il est possible d'avoir des polymorphismes et mutations au niveau des gènes codant pour la synthèse des protéines de la fibre myocardique au sein d'une même famille sans pour autant être associées aux CMD.

En raison de l'hétérogénéité génétique importante dans la cardiomyopathie dilatée familiale, la reconnaissance des mutations pathogènes est plus difficile [60].

La majorité des études réalisées sur la génétique des cardiomyopathies dilatées idiopathiques et familiales date des quinze dernières années. La découverte de ces anomalies a constitué une étape importante mais le mécanisme précis de la

maladie est encore obscur. Les tests génétiques utilisés pour le diagnostic précoce de la CMD peuvent faciliter la mise en œuvre de mesures préventives chez les patients et au sein de leurs familles. En effet un diagnostic pré-symptomatique de même qu'une intervention thérapeutique précoce dans le but de prévenir les complications, de réduire la mortalité, la morbidité et améliorer le pronostic est possible [12, 18, 37, 97].

II-5-2 L'Alcool

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

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

Ainsi, les effets toxiques de l'alcoolisme sur le muscle cardiaque se feraient sentir après une longue période de consommation. On peut aussi indexer l'état de dénutrition (avitaminose B) induit par l'éthylisme chronique. En Côte-d'Ivoire une étude portant sur le statut en vitamine B1 d'alcooliques suivis à la Croix Bleu avait mis en évidence une carence en thiamine chez 74,1% des patients suivis. [22]

La consommation excessive d'alcool qui est l'une des causes les plus fréquentes d'hypertension réversible, représente environ un tiers de tous les cas de cardiomyopathie dilatée non ischémique et est une cause fréquente de fibrillation auriculaire [68,81].

II-5-3 L'étiologie toxique

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

II-5-4 Les infections

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

L'hypothèse d'une myocardite virale passée inaperçue et évoluant vers une CMD est fréquente [50, 53].

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

La difficulté réside dans l'absence de lésions histologiques lors de la biopsie, dans ce cas c'est la recherche de marqueurs moléculaires de l'infection par la réaction de PCR (Polymerase Chain Reaction) qui permet le plus souvent le diagnostic [60].

L'infection virale la plus documentée est celle de l'infection à virus Coxackie. En effet des études récentes de biologie moléculaire semblent confirmer la responsabilité du virus ; dans 10 à 20% des cas, on retrouve la présence d'anticorps au virus Coxackie de type B [50, 53, 82].

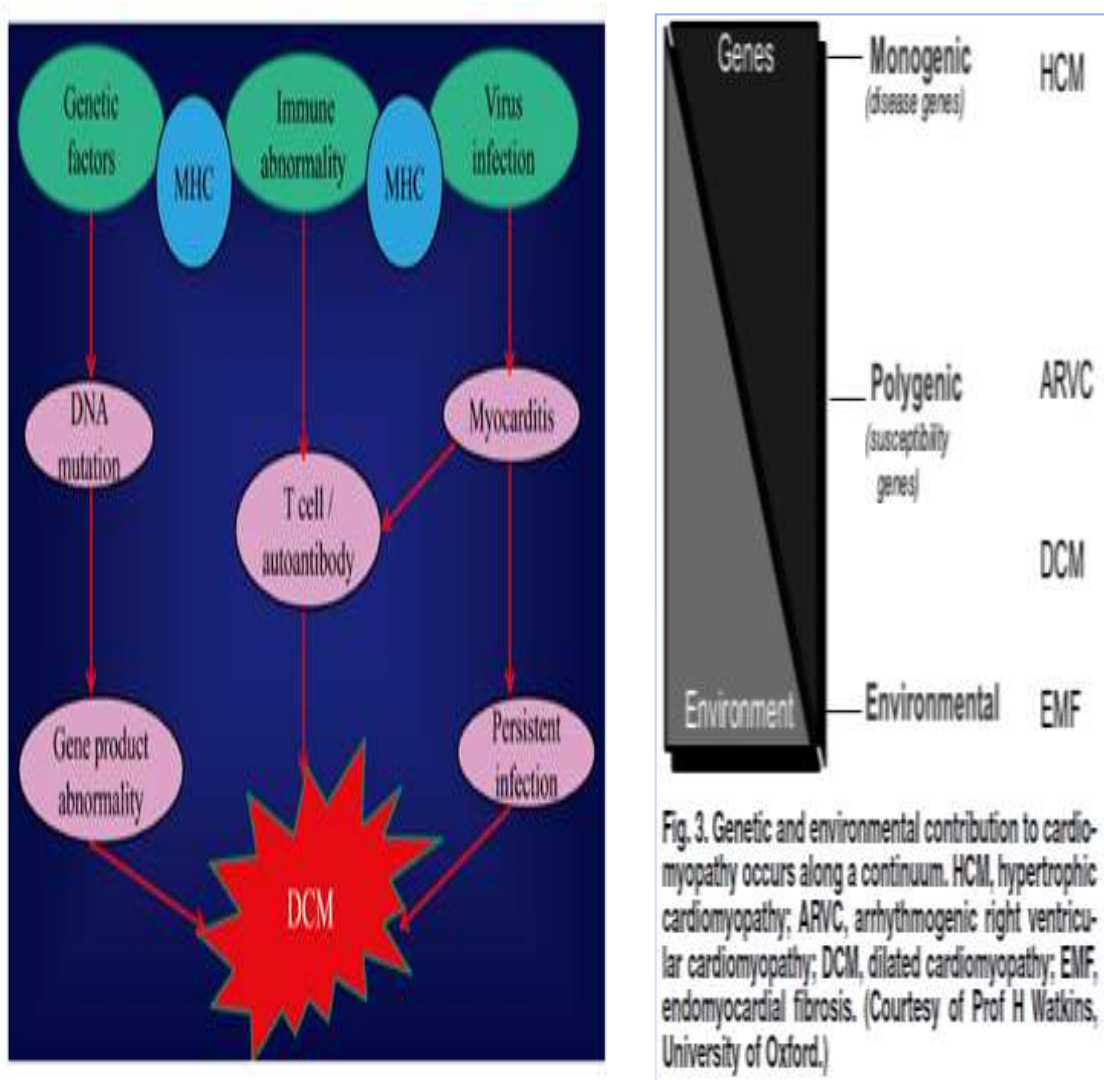


Figure 8 : Proposition de mécanismes soutendant la cardiomyopathie dilatée [51]

MHC=Major Histocompatibility Complex

II-5-5 L'hypertension artérielle

Les investigations menées à l'Institut de Cardiologie d'Abidjan ont montré que sur un effectif de 290 patients 52% des étiologies des CMD étaient d'origine hypertensive [16].

Une étude sur les aspects étiologiques des CMD au Mali menée a montré sur un effectif de 243 patients ,88 d'entre eux soit 36.3% avaient comme antécédents médicaux l'hypertension artérielle [15].

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

II-5-6 La cardiomyopathie du péri-partum

La cardiomyopathie du péri-partum (CMPP) se définit par l'apparition d'une insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique. Elle survient à la fin de la grossesse ou dans les premiers mois suivant l'accouchement, plus précisément entre le huitième mois de la grossesse et les cinq premiers mois suivant l'accouchement.

L'origine exacte est inconnue et toute autre cause d'insuffisance cardiaque doit avoir été écartée. La physiopathologie mettrait à la fois en jeu des facteurs liés à la grossesse (prolactine) et des facteurs génétiques [67].

Son incidence est très variable, mais l'affection serait plus fréquente chez les femmes de race noire et particulièrement en Afrique noire [55, 75].

Aux Etats-Unis elle est apparue comme la principale cause de décès liée à la grossesse entre 2002 et 2006 ; en Côte-d'Ivoire, elle représentait 1.7% des tableaux de CMD en 2011 à l'Institut de Cardiologie d'Abidjan [35, 46].

II-5-7 L'étiologie ischémique

Il s'agit de l'étiologie la plus fréquente dans les pays développés. En Afrique elle est moins évoquée ; les cardiomyopathies dilatées étaient représentées, chez un patient sur quatre, par une cardiomyopathie ischémique selon une étude menée à l'ICA en 2013 [65, 82].

La cardiopathie dilatée ischémique est due à la présence de plaques d'athérome au niveau des artères coronaires. Dans ce cas une revascularisation des éventuelles sténoses coronariennes peut améliorer la fonction contractile du ventricule gauche. Ainsi le pronostic de la CMD ischémique serait meilleur que celui de la CMD idiopathique d'où l'intérêt de réaliser une coronarographie systématique lors du bilan étiologique d'une CMD [30].

II-6 Clinique d'une cardiomyopathie dilatée

La CMD peut être asymptomatique. En effet une dilatation du ventricule gauche peut être présente depuis plusieurs mois voire plusieurs années avant qu'un sujet ne devienne symptomatique. Elle n'aura donc pas de retentissement sur la qualité de vie du patient et la découverte se fait de manière fortuite lors de la réalisation de certains examens (Électrocardiogramme, Radiographie pulmonaire).

Cependant, elle peut également s'exprimer par un certain nombre de symptômes ; le symptôme majeur est la dyspnée d'effort (essoufflement lors de la réalisation d'effort plus ou moins importants) à laquelle peuvent s'associer une asthénie, des palpitations, de vagues douleurs thoraciques, des malaises et syncopes, des manifestations thrombo- emboliques et parfois un risque de mort subite.

Des signes d'insuffisance cardiaque droite et gauche peuvent se développer progressivement. [15, 77]

II-7 Recherche d'une cardiomyopathie dilatée

II-7-1 L'interrogatoire

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

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

[22]

II-7-2 Examens complémentaires

- *La radiographie pulmonaire de face :*

Elle permet de mettre en évidence, dans les formes déjà évoluées, une augmentation de la silhouette cardiaque. La dilatation cardiaque apparaît globale (principalement le V.G.). On observe une cardiomégalie importante matérialisée par un index cardio- thoracique (ICT) supérieur à 0.60 dans 30% des cas. Elle peut également découvrir des anomalies liées au bas débit cardiaque (œdème pulmonaire, épanchement pleural) [22].

- *L'électrocardiogramme (ECG) :*

L'ECG peut révéler certaines anomalies telles que :

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

- des troubles du rythme ventriculaire
- une diminution de l'amplitude des ondes R avec parfois aspect QS en précordial [22].

- *L'échocardiographie :*

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

Elle permet de quantifier la dilatation des différentes chambres cardiaques d'une part, et d'autre part d'apprécier l'importance des fuites valvulaires fonctionnelles et d'estimer les pressions cardiaques droites. De plus, elle permet de dépister les épanchements péricardiques et les éventuels thrombi intra-cavitaires. On observe généralement :

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

- *L'angiocardographie :*

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

Le débit cardiaque et l'onde systolique sont diminués [22].

- *Le cathétérisme cardiaque*

On retrouve une élévation des pressions notamment une élévation de la pression télédiastolique du VG au-dessus de 10 mm de mercure [22].

- *La coronarographie*

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

La coronarographie est en majorité normale, de sorte que les cas de CMD de causes inexplicées devraient bénéficier d'une enquête familiale suivie d'études génétiques qui pourraient déceler la présence éventuelle de mutations [15, 22].

- *Le holter-ECG*

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

En effet de nombreuses études ont révélé une forte prévalence des troubles du rythme cardiaques qui seraient responsables de 38 % de décès dans la cardiomyopathie dilatée. Ainsi la mortalité de la cardiomyopathie dilatée est-elle liée non seulement à l'insuffisance cardiaque mais également à la présence de troubles du rythme à l'origine de mort subite [34].

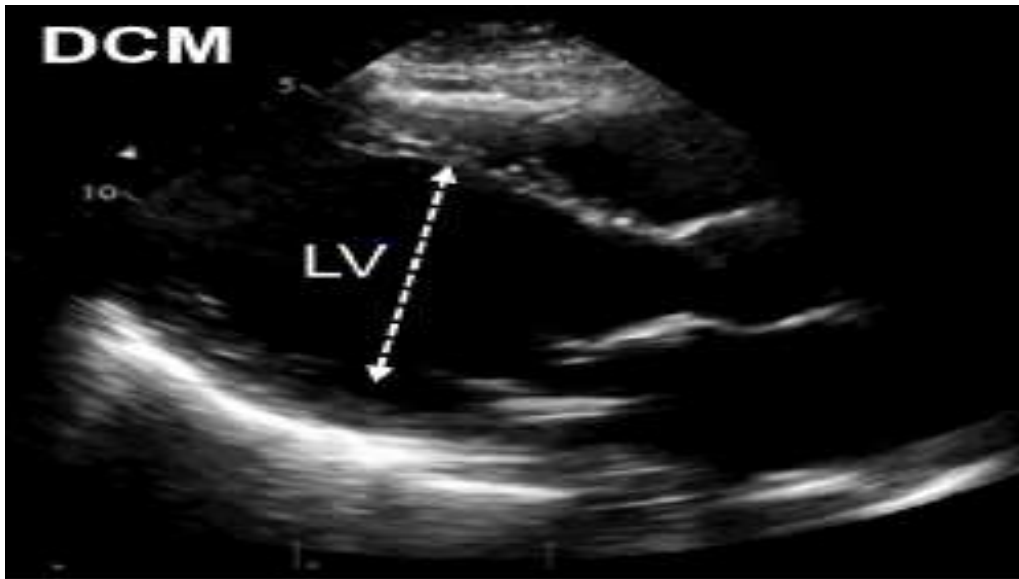


Figure 9 : Echocardiographie d'une CMD
LV : Left ventricule (ventricule gauche)

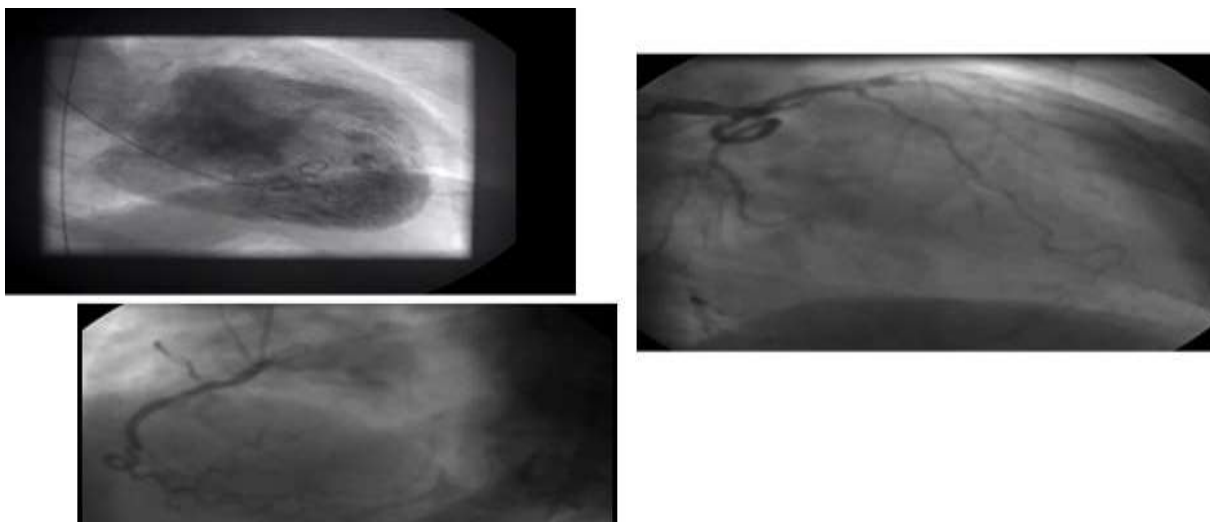


Figure 10 : Image d'une cardiopathie dilatée ischémique
Source : Service d'hémodynamique de l'ICA

- *Les examens de biologie*

Il est nécessaire d'effectuer un bilan du retentissement de la déchéance myocardique avec une nécessité d'éliminer une insuffisance rénale fonctionnelle et une perturbation du bilan hépatique mais également de rechercher certaines étiologies telles qu'une hyperthyroïdie, une surcharge en fer (hémossydérose), la présence d'infection etc.

Les examens biologiques fréquemment demandés comprennent entre autres :

- L'ionogramme sanguin, créatinémie
- La glycémie, l'hyperglycémie provoquée par voie orale, l'hémoglobine glyquée (HbA1C).
- Les examens biologiques hépatiques (gamma GT, phosphatases alcalines).
- L'électrophorèse des protéines.
- La CPK, CK-MB
- Le fer sérique, la saturation en fer et la ferritinémie.
- La calcémie, la phosphorémie, la magnésémie.
- La thiaminémie.
- La protéinurie des 24 heures (\pm immunoélectrophorèse).
- Le dosage des hormones T3 libre, T4 libre et TSH-ultra-sensible.
- Les examens immunologiques : complément sérique, anticorps anti- DNA...
- La sérologie VIH [15, 22].

- *La biopsie myocardique* : Elle est exceptionnellement réalisée [22].

II-8 Évolution et pronostic

L'évolution est variable et se fait classiquement vers l'insuffisance cardiaque que le sujet compense en réduisant son activité physique. Elle est très souvent émaillée de poussées aiguës d'insuffisance cardiaque (œdème aigu du poumon). Ces poussées, pratiquement constantes dans l'évolution peuvent être liées à des facteurs déclenchants ou facteurs de décompensation : existence de troubles du

rythme (passage en tachyrythmies complète par fibrillation auriculaire (TACFA)), surcharge sodée (non-respect du régime sans sel, excès accidentels des repas de fins d'année, la non observance du traitement), pathologie intercurrente (grippe, broncho-pneumopathie), anémie etc. Elles réagissent généralement aux traitements habituels (en règle générale en milieu hospitalier). La répétition des poussées sans facteur déclenchant est un élément de mauvais pronostic, faisant redouter l'insuffisance cardiaque "terminale" (dyspnée permanente au repos empêchant de dormir en décubitus (orthopnée), position allongée et obligeant à vivre pratiquement sans bouger, en position demi-assise) La survie moyenne est d'environ 7 ans après une découverte fortuite, 4 ans après les premiers symptômes et de 2 ans après le début d'insuffisance cardiaque. Il existe certains cas de réversibilité en fonction de l'étiologie de la cardiomyopathie dilatée (alcool, cocaïne, médicaments, hyperthyroïdie, les cardiomyopathies du péri-partum), à condition que l'atteinte myocardique ne soit ni trop importante, ni trop étendue. [90]

II-9 Complications

Les principales complications sont les manifestations thrombo-emboliques (embolie systémique ou pulmonaire), les troubles du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire) qui sont associés à un risque de mort subite [29, 34, 90].

II-10 Traitement

Le traitement a pour objectifs de :

- prévenir et traiter les complications,
- prévenir l'aggravation de l'insuffisance cardiaque,
- améliorer les symptômes et la qualité de vie,
- améliorer le pronostic vital,
- traiter les causes spécifiques [22, 46, 77].

II-10-1 Les mesures hygiéno-diététiques et générales

Elles comprennent :

- un régime hyposodé (<6g de sel par jour).
- la pratique d'activité physique en dehors des épisodes de décompensation.
- l'arrêt de toute intoxication éthylique et tabagique.
- le traitement d'un surpoids ou d'une dénutrition
- l'éducation thérapeutique du patient [22]

II-10-2 Le traitement médicamenteux

Différentes classes thérapeutiques peuvent être utilisées.

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

Ce sont les médicaments de choix, ils sont recommandés en première intention chez tous les patients, symptomatiques ou asymptomatiques, présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche. Ils améliorent la survie, les symptômes, la capacité fonctionnelle et réduisent le nombre d'hospitalisations.

Ils doivent être initiés à petites doses et augmenter par paliers jusqu'à la dose maximale tolérée ou jusqu'à la dose recommandée [15, 22].

On peut citer entre autres le Ramipril, le Périndopril .

- *Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2*

Cette classe thérapeutique vient le plus souvent en substitution des inhibiteurs de l'enzyme de conversion en cas de mauvaise tolérance ou lorsque l'on observe des effets indésirables telle qu'une toux sèche ne cédant pas aux antitussifs [15].

- *Les diurétiques*

Ils sont indispensables en présence des signes de congestion cardiaque, en luttant contre la rétention sodée, en association avec les autres traitements. Les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétamide) représentent la classe thérapeutique habituellement prescrite mais l'administration de diurétiques anti-aldostérone (spironolactone) est également possible surtout dans l'IC avancée avec une fonction rénale normale [15, 22].

- Les Bêta-bloquants

Ils sont contre-indiqués en cas de décompensation cardiaque aiguë. Cependant ils restent bénéfiques chez le patient en insuffisance cardiaque stable. Ils s'opposent aux effets délétères de la stimulation sympathique. Ils améliorent la symptomatologie dans 30 à 50 % des cas, réduisent le nombre d'hospitalisations, améliorent les capacités fonctionnelles et diminuent la mortalité à long terme.

Les molécules indiquées dans l'insuffisance cardiaque sont le bisoprolol, le carvedilol, le métoprolol et le nébivolol avec introduction à doses très progressives [15, 22].

- Les digitaliques (la digoxine)

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

L'adaptation des doses sera fonction de l'évolution clinique mais aussi des dosages sériques si possible [22].

- Les anticoagulants

Parmi les facteurs prédisposant à une thromboembolie, on notera un faible débit cardiaque avec stase relative dans les cavités cardiaques dilatées, une mauvaise

contractilité, des anomalies régionales de la cinétique pariétale et une fibrillation auriculaire, le cas échéant.

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

- *Les Inhibiteurs de la néprilysine*

Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique dont le seul représentant actuellement est le Sacubitril. Il est utilisé en association avec le Valsartan dans la spécialité Entresto®. Cette association est indiquée dans les insuffisance cardiaques à fraction d'éjection réduite et constitue un nouvel espoir pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque. En effet selon l'étude PARADIGM elle entraîne une réduction de 20% du nombre de d'hospitalisation mais également du nombre de décès cardio-vasculaires [57, 92]

II-10-3 Traitement non médicamenteux

➤ Le défibrillateur automatique implantable(DAI)

L'intégration du défibrillateur automatique implantable dans la panoplie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque systolique constitue une thérapeutique palliative efficace contre les arythmies ventriculaires qui sont à l'origine de la mort subite rythmique dont l'incidence est élevée dans cette pathologie.

➤ La stimulation multisite

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

➤ La cardiomyoplastie

C'est une technique mise au point par Alain Carpentier qui consiste à enrôler un lambeau du muscle grand dorsal autour des ventricules et à le stimuler de façon synchrone, pour augmenter leur force contractile et prévenir leur dilatation. L'implantation d'un ventricule artificiel activé par une batterie ayant une autonomie de 7 à 8 h permet d'attendre pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois, qu'un greffon cardiaque compatible soit disponible.

➤ La chirurgie de la valve mitrale

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

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

➤ La transplantation cardiaque

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

CHAPITRE II : LA VITAMINE B1

I- DEFINITIONS DES VITAMINES

Les vitamines sont des substances organiques sans valeurs énergétiques propres qui sont nécessaires à l'organisme et que l'homme ne peut synthétiser en quantité suffisante. Elles doivent donc être fournies par l'alimentation. Ainsi leur absence dans la ration alimentaire a-t-elle pour conséquence, à moyen et à long terme, le développement de maladies carencielles.

Treize (13) substances répondent à cette définition. Il s'agit d'un groupe de molécules chimiquement très hétérogènes et de faible poids moléculaire [33].

II- CLASSIFICATION ET NOMENCLATURE DES VITAMINES

Les vitamines sont classées en fonction de leur solubilité. On distingue deux grands groupes :

- Les vitamines liposolubles sont absorbées avec les graisses et, comme celles-ci, sont stockables dans l'organisme. Il s'agit des vitamines A, D, E, K
- Les vitamines hydrosolubles qui, à l'inverse des vitamines liposolubles, ne peuvent être stockées par l'organisme et dont les excédents d'apport sont éliminés par voie urinaire. Il s'agit de la vitamine C et des vitamines du groupe B (B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12) [33]

Les vitamines peuvent être nommées soit par une lettre soit par leur nom chimique. Il existe une correspondance entre ces deux nomenclatures [25] (**Tableau I**).

Tableau I : Nomenclature des vitamines [25]

CLASSE	NOM CHIMIQUE	CODE LETTRE
Vitamine liposolubles	Rétinol	Vitamine A
	Calciférol	Vitamine D
	Tocophérol	Vitamine E
	Phytoménadione	Vitamine K1
Vitamines hydrosolubles	Thiamine	Vitamine B1
	Riboflavine	Vitamine B2
	Niacine	Vitamine B3
	Acide pantothénique	Vitamine B5
	Pyridoxal	Vitamine B6
	Biotine	Vitamine B8
	Acide folique	Vitamine B9
	Cobalamine	Vitamine B12
	Acide ascorbique	Vitamine C

III- HISTORIQUE DE LA VITAMINE B1

La vitamine B1, encore appelée thiamine ou aneurine ou vitamine anti-névretique est une des vitamines les plus anciennement connues ; elle fut d'ailleurs la première vitamine à être découverte.

La découverte de la vitamine B1 est liée aux recherches faites sur l'origine du béri-béri, un syndrome autrefois très répandu dans les populations dont l'alimentation était presque exclusivement constituée de riz décortiqué. Ces recherches ont permis de mettre en évidence l'existence d'un nutriment essentiel situé dans l'enveloppe extérieure ou son des céréales.

En effet c'est en 1887 que EIJKMAN fit le constat que l'absorption du riz poli entraîne une polynévrite aviaire et le béri-béri chez l'homme. En 1901, GRIJINS avança l'hypothèse selon laquelle ces symptômes étaient dus à l'absence dans le régime alimentaire d'une substance indispensable au métabolisme du système nerveux. Le polonais Casimir FUNK isola, en 1910, de la cuticule du riz une substance cristalline hydrosoluble possédant une fonction amine et qui avait la propriété de prévenir et de guérir rapidement le béri-béri expérimental à la dose de quelques milligrammes. Il l'isola ensuite à partir de la levure de bière et lui donna le nom de « vitamine » afin de souligner que cette amine était indispensable à la vie. Ce principe reçut le nom de vitamine B, puis en 1926 à la suite de travaux de SCIDELL aux Etats-Unis et MANDOUIN en France le groupe B fut séparé en une fraction thermolabile renfermant l'activité antinévritique et fut alors nommé vitamine B1. En 1927, JANSEN et DONATH isolèrent du son de riz du chlorhydrate de vitamine B1 et lui donnèrent le nom d'Aneurine.

La détermination de la structure et la synthèse du composé ne fut réalisée qu'en 1936 par JANSEN et WILLIAM ; et du fait de la présence du groupement

thiazole combiné à la fonction amine celui-ci reçu le nom de « thiamine » en lieu et place d'Aneurine [2, 13].

IV- STRUCTURE CHIMIQUE

La thiamine correspond du point de vue chimique au 3-[(4-amino-2-méthyl-5-pyrimidinyl)méthyl]-5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthyl-1,3-thiazol-3-ium.

La formule brute est le $C_{12}H_{17}N_4OS$ avec une masse moléculaire de 265,35 g/mol. [91]

L'ensemble de la molécule est constitué d'un cycle pyrimidique et d'un cycle thiazolique relié par un groupement méthylène qui constitue la partie fragile de la molécule expliquant sa thermolabilité.

Le cycle pyrimidique est bisubstitué par un radical méthyl ($-CH_3$) et par une fonction amine primaire ($-NH_2$). Le cycle thiazolique est également bisubstitué par un groupement bêta-hydroxy-éthyl ($-CH_2CH_2OH$) et un groupement méthyl.

Sur le plan biologique elle existe sous forme de thiamine libre mais également sous forme de dérivés phosphorylés. Cette phosphorylation a lieu sur la chaîne latérale portée par le carbone 5. Ainsi avons-nous :

- La thiamine monophosphate (TMP)
- La thiamine diphosphate (TDP) ou pyrophosphate (TPP), forme biologiquement active
- La thiamine triphosphate (TTP) [32].

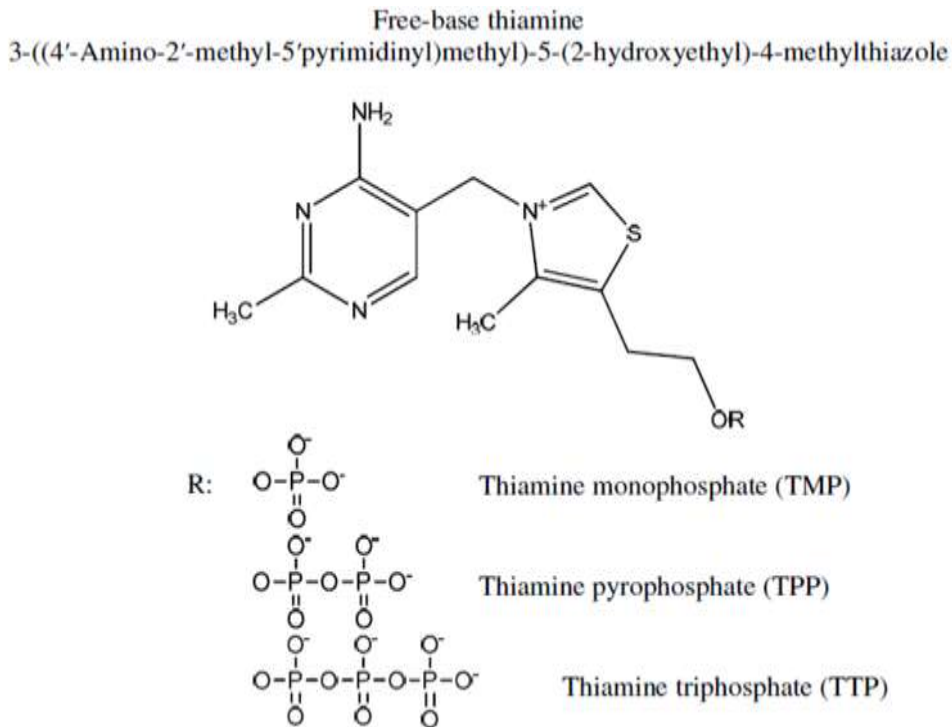


Figure 11 : Structure de la thiamine [89]

V- PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

La thiamine est l'une des vitamines les plus instables. Sous sa forme habituelle de chlorhydrate, la thiamine se présente sous forme de cristaux formés d'aiguilles blanchâtres ou jaunâtres.

Elle est très soluble dans l'eau, un peu moins soluble dans l'alcool et insoluble dans les solvants des graisses (éther, chloroforme, acétone, benzène)

La thiamine est thermolabile et est dénaturée à 100°C. Elle est stable en solution acide mais instable en solution neutre ou alcaline, sensible aux réactions d'oxydoréduction et aux rayons UV.

Elle est également dégradée par les sulfites contenus dans certains conservateurs et par le chlore présent dans l'eau de rinçage ou de cuisson des aliments.

Ce qui pose un problème d'appauvrissement de l'alimentation en B1 de certaines préparations ou conservation (stérilisation notamment) [2, 10].

VI- SOURCES

Il existe deux grandes sources de vitamine B1 : la production de thiamine par des bactéries intestinales et l'apport alimentaire.

La production de thiamine par la flore bactérienne aboutit à de faibles quantités de thiamine et n'a pas d'impact clinique significatif.

Au niveau des aliments, la thiamine est présente dans tous les végétaux (sous forme libre) et dans tous les tissus animaux (sous forme phosphorylée). Ainsi existe-t-elle en petite quantité dans de nombreux groupes d'aliments. Les aliments les plus riches étant les céréales complètes, les légumes secs, les fruits secs, les fruits oléagineux, le pain complet, les abats, le porc, les petits pois. Les autres viandes, les œufs, les poissons et les laitages en contiennent en quantités moindres. Les fruits frais et les légumes verts sont plus pauvres en vitamine B1 [14, 84].

Malheureusement le procédé de préparation des aliments (pH alcalin, température élevée, exposition aux sulfites) contribue à une perte significative de la thiamine contenue dans les aliments [91].

En effet la thiamine est stable à pH acide et se décompose lorsqu'elle est chauffée, particulièrement dans des conditions non acides. Elle est très sensible aux sulfites et bisulfites, spécialement à pH élevé, ce qui entraîne une grande perte lorsqu'ils sont utilisés comme conservateurs dans les conserves végétales et animales [95].

VII- METABOLISME

VII-1 Absorption

L'absorption de la thiamine se fait au niveau intestinal, plus précisément au niveau du jéjunum et de l'iléum aussi bien par un transport actif que par un transport passif. Aux concentrations physiologiques, l'absorption intestinale se produit principalement par l'intermédiaire d'un mécanisme de transport véhiculé par protéines transporteuses à savoir le Th-TR1 et le Th-TR2. Ce processus est saturable et à des concentrations plus élevées, l'absorption est prédominante par une diffusion passive plus lente [23].

Cependant des facteurs anti-thiamine présents dans les aliments peuvent influencer la biodisponibilité de la thiamine. Ceux-ci entraînent une dégradation ou une modification de la molécule de sorte qu'elle ne peut être absorbée ou perd ses fonctions. C'est le cas des sulfites, responsables de la destruction de la thiamine au niveau du pont méthylène, mais également de thiaminases thermolabiles présentes dans certains poissons consommés crus, de l'acide tanique, des flavonoïdes et de polyphénols, présents dans les feuilles de café ou de thé [14, 91]

Pour réduire l'influence des facteurs anti-thiamine et augmenter la biodisponibilité de la thiamine, il est recommandé de retarder la consommation de thé ou d'autres produits contenant du tannin après le repas, de consommer des aliments riches en acide ascorbique et de chauffer les produits contenant de la thiaminase avant consommation [26]

En outre la consommation chronique d'alcool entraîne une altération de l'absorption intestinale probablement due à une inhibition des transporteurs de la thiamine [85,91].

VII-2 Transport-Distribution-Stockage

Après absorption, la thiamine est transportée jusqu'au foie par la veine porte, captée par la cellule hépatique et phosphorylée en TPP par la thiamine diphosphokinase. Elle est alors utilisée dans plusieurs voies métaboliques. Elle est ensuite déphosphorylée et repasse dans la circulation sanguine sous forme de thiamine et diffuse dans tous les tissus. 90% de la vitamine B1 circulante se trouve dans les cellules, principalement sous forme de TPP [10].

La vitamine B1 étant une vitamine hydro-soluble, la capacité de stockage dans l'organisme est très faible ; elle varie entre 25 et 30mg. Les organes les plus riches sont le cœur, le rein, le foie et le cerveau. Environ 50% de la concentration totale de l'organisme en thiamine est retrouvée au niveau du système cardio-vasculaire. **(Figure 9)**

La demi-vie de la thiamine est de 9 à 18 jours, le stock disponible est épuisé dans les 2 semaines suivant un régime pauvre en thiamine et les symptômes cliniques apparaissent presque trois mois après. Un apport quotidien est donc nécessaire et l'apport alimentaire recommandé chez les adultes est de 1-1,5 mg/jour [23].

Tableau II : Apport Journalier Recommandé (AJR) en thiamine [26]

	AJR (mg)
Nourrissons et enfants	
Naissance-6mois	0.3
6mois-1 an	0.4
1-3 ans	0.7
4-6 ans	0.9
7-10 ans	1.0
Adolescents et adultes	
Hommes	1.2-1.5
Femmes	1.0-1.1
Femmes enceintes	1.5
Femmes allaitantes	1.6

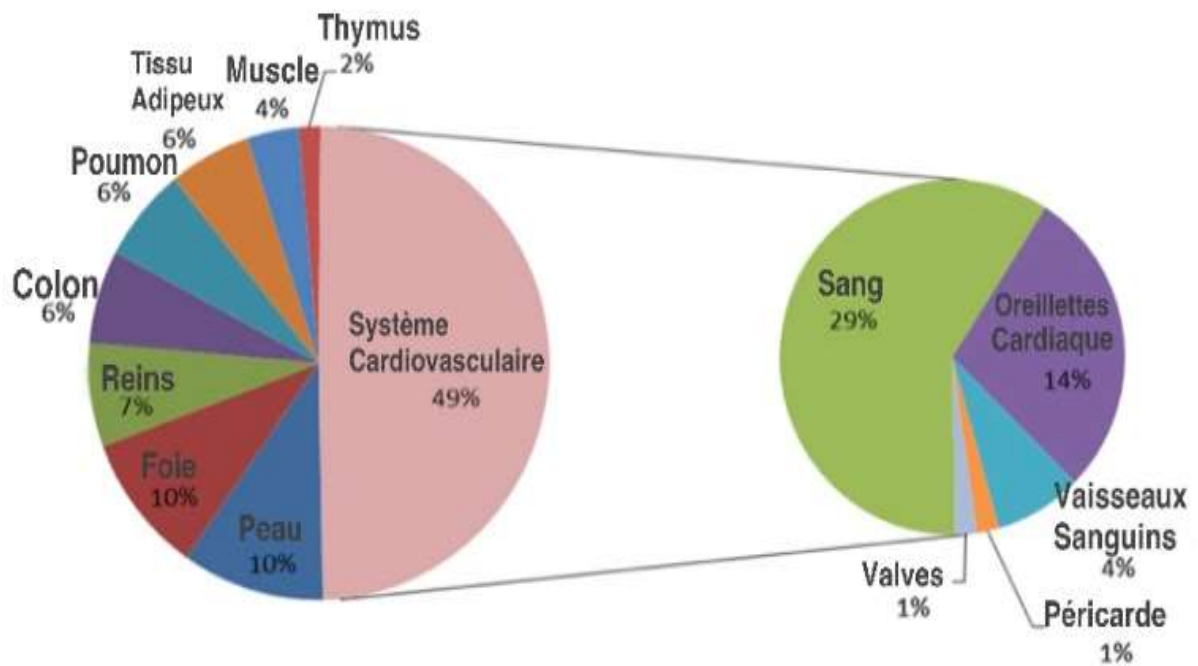


Figure 12 : Distribution proportionnelle de la thiamine totale dans les organes principaux [44]

VII-3 Elimination

La thiamine est principalement éliminée par les urines sous forme de thiamine libre ou de métabolites. Cette excrétion dépend du niveau d'absorption de la thiamine et est directement proportionnelle au débit d'urine. Ainsi tous les facteurs qui augmentent le débit urinaire augmenteraient l'excrétion de la thiamine et pourraient prédisposer les individus à une carence en thiamine [91, 23].

VIII- ROLES PHYSIOLOGIQUES

VIII-1 Rôle de co-facteur enzymatique

La thiamine, par l'intermédiaire de sa forme biologiquement active qu'est la TPP, sert de cofacteur à plusieurs enzymes impliquées dans le métabolisme énergétique particulièrement celui des glucides et permettant ainsi la production d'adénosine triphosphate (ATP). Ce sont :

- La pyruvate déshydrogénase mitochondriale,
- L' α -cétoglutarate déshydrogénase et
- La transcétolase cytosolique

La *pyruvate déshydrogénase* est une enzyme qui catalyse la décarboxylation oxydative du pyruvate, provenant de la dégradation des glucides par la voie d'Embden-Meyerhof, pour former l'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA) qui entre dans le cycle Krebs (acide citrique ou acide tricarboxylique) et aboutit à la formation de l'ATP

L' *α -cétoglutarate déshydrogénase*, catalyse la décarboxylation oxydative de l' α -cétoglutarate en succinyl-CoA au niveau du cycle de Krebs

La *transcétolase* participe à la voie des pentoses phosphates. Celle-ci permet la synthèse des nucléotides, des acides nucléiques et du nicotinamide adénine

dinucléotide phosphate (NADPH) qui est utilisé pour diverses autres réactions de biosynthèse cellulaire [23, 26].

VIII-2 Autres rôles

La thiamine, sous la forme de thiamine libre et de thiamine monophosphate, est transportée activement dans le système nerveux central et les nerfs, où elle est impliquée dans le maintien des gradients de sodium et de potassium requis pour conduire les impulsions nerveuses.

Sous sa forme TTP, la thiamine joue un rôle de neurotransmetteur du système nerveux parasympathique, expliquant le tableau de neuropathie périphérique du bériberi.

La vitamine B1 est ainsi indispensable au bon fonctionnement du système nerveux central et périphérique et à celui du muscle cardiaque.

Par ailleurs certaines études suggèrent un effet anti-oxydant de la vitamine B1 [23].

IX- CAUSES ET SYMPTOMES CLINIQUES DE LA DEFICIENCE EN THIAMINE

IX-1 Causes de la déficience en thiamine

La principale cause de carence en thiamine dans les pays en voie de développement est la malnutrition et/ou une malabsorption, tandis que dans les pays développés elle est généralement associée à l'alcoolisme chronique. Toutefois d'une manière générale un déficit en thiamine peut être observé dans les situations suivantes :

- Apport insuffisant ou inadéquat, survenant le plus souvent dans les pays sous-développés ou en voie de développement

- Augmentation des besoins notamment lors de la grossesse, d'une augmentation du métabolisme basal (fièvre, infection...)
- Augmentation des pertes due à une augmentation de l'excrétion urinaire observée lors de l'utilisation des diurétiques précisément le furosémide, à des épisodes de vomissement ou de diarrhée prolongée [68, 95].

Chez les patients insuffisants cardiaques de nombreux facteurs de risque contribuent à la survenue d'une carence en thiamine. Ce sont [31, 36, 54, 98] :

- *La malnutrition* : il s'agit d'un facteur de risque indépendant de mortalité dans l'IC. La prévalence est supérieure à 68% chez les patients hospitalisés contre 24% chez les patients non hospitalisés. Toutefois des études plus récentes ont montrées une fréquence plus faible mais qui augmente avec la sévérité de la maladie.
- *L'âge avancé* : la déficience en thiamine est retrouvée aussi bien chez les personnes âgées souffrant ou non d'insuffisance cardiaque. La fréquence est de 10-15% contre 13-91% en présence d'insuffisance cardiaque.
- *Les hospitalisations fréquentes* : l'augmentation du risque serait due à la sévérité de la maladie à l'origine des hospitalisations, à la présence de comorbidité, à l'intensification de l'utilisation de médicaments entraînant une perte urinaire en thiamine, à une perte de l'appétit.
- *L'utilisation de diurétiques* : les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse tel que le furosémide, sont largement prescrits dans l'insuffisance cardiaque. Ils entraînent une augmentation du débit urinaire et donc une excrétion importante de thiamine. Cependant leur contribution dans le développement de la déficience en thiamine demeure controversée. Certains auteurs ont rapporté une association entre la prise de diurétiques et la survenue de

carence. Celle-ci serait dose-dépendante de sorte que les patients recevant de fortes doses de furosémide présenteraient un risque plus élevé de carence, en particulier les patients recevant une dose supérieure à 80mg/jour pendant plus de six mois. D'autres auteurs par contre n'ont trouvé aucun lien entre la déficience en thiamine et la prise de furosémide.

Toutefois la prise quotidienne d'un diurétique de l'anse de Henlé devrait être considérée comme un facteur de risque de carence en thiamine, et ce, indépendamment de la dose reçue.

- *La sévérité de l'affection* : Plusieurs études ont démontré l'association entre les symptômes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, la dysfonction du ventricule gauche et la déficience en thiamine.

De plus, les patients atteints d'IC grave peuvent nécessiter l'utilisation de doses élevées de diurétiques de l'anse qui pourrait contribuer à des pertes urinaires excessives de thiamine.

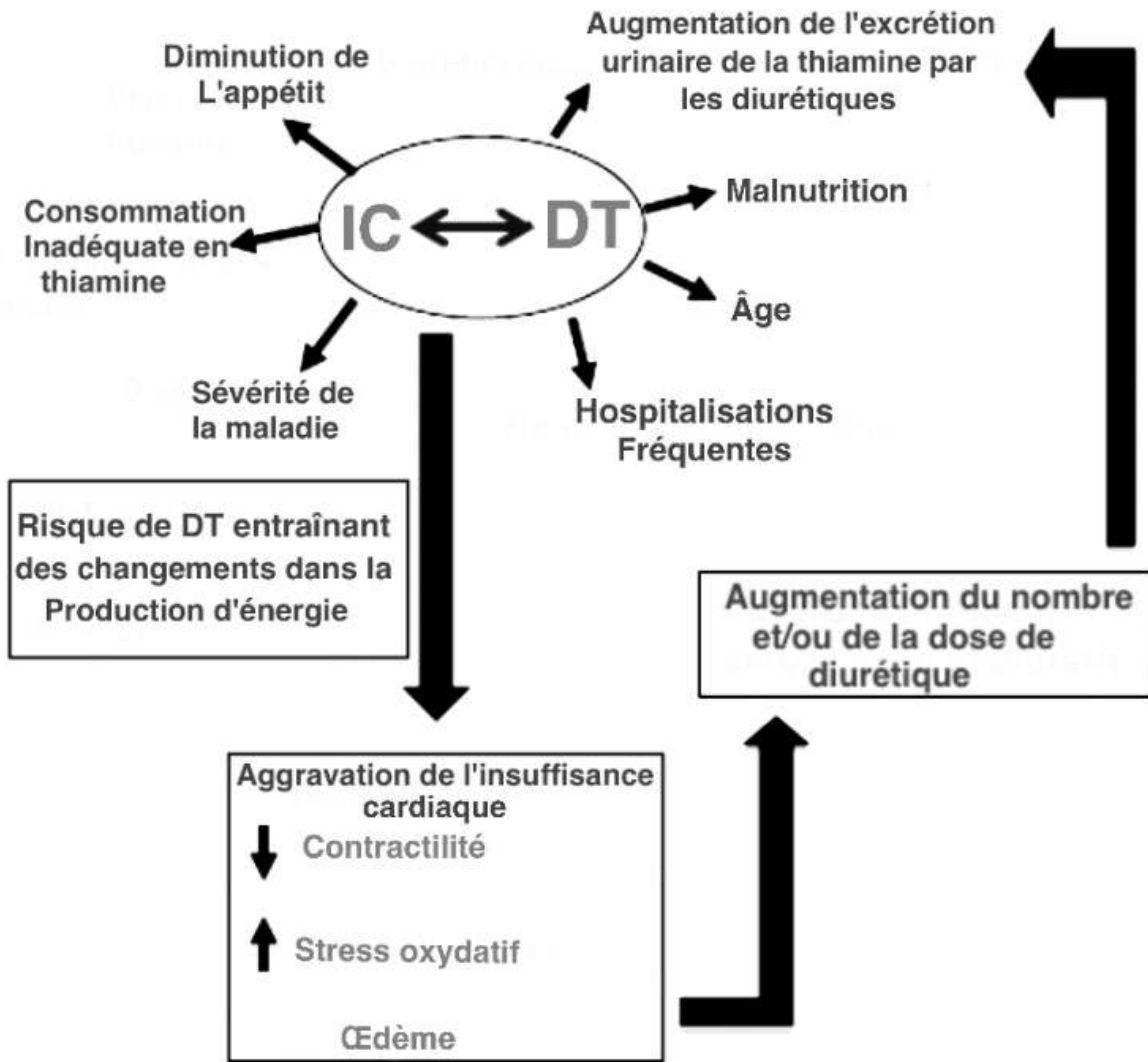


Figure 13 : Facteurs de risque de la déficience en thiamine [54]

DT: Déficience en Thiamine

IC: Insuffisance Cardiaque

IX-2 Symptômes cliniques de la déficience en thiamine

La carence en thiamine est à l'origine du béri-béri qui est un syndrome ayant une composante neurologique (béri-béri sec) et une composante cardiovasculaire (béri-béri humide).

Béribéri est un mot d'origine cinghalaise (langue du Sri Lanka) où béri signifie « faiblesse ». La répétition du mot traduit une extrême faiblesse.

La symptomatologie débute généralement de manière insidieuse par l'association inconstante de signes peu spécifiques :

- signes généraux : asthénie, anorexie, amaigrissement
- signes digestifs : nausées, vomissements, constipation ou diarrhée plus rarement, météorisme abdominal, spasmes abdominaux
- signes psychiques : irritabilité, dépression, difficultés à se concentrer et à mémoriser

Le **béri-béri sec** : il se manifeste par des symptômes neurologiques périphériques et/ou centraux. La forme neurologique périphérique se manifeste par une polynévrite sensitivomotrice des quatre membres. Elle associe des myalgies, des troubles de la sensibilité, et une parésie prédominant aux membres inférieurs, avec hypotonie induisant des troubles de la marche, une amyotrophie et une abolition des réflexes ostéo-tendinaux.

La forme neurologique centrale réalise l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, caractérisée par un syndrome confusionnel, une ataxie, un nystagmus et une paralysie oculomotrice. Cette encéphalopathie peut se compliquer d'un syndrome de Korsakoff associant désorientation temporo-spatiale et amnésie antérograde avec affabulations. Cette atteinte centrale est surtout décrite dans les pays industrialisés chez les éthyliques chroniques, mais peut survenir en dehors de tout alcoolisme lors de troubles carenciels graves.

Le **béri-béri humide** : C'est l'atteinte cardio-vasculaire, caractérisée par une insuffisance cardiaque à haut débit, prédominant sur les cavités droites. Elle s'exprime par une fatigabilité, une dyspnée d'effort, des œdèmes périphériques, des pouls amples, une tachycardie, avec parfois des précordialgies voire des malaises. L'auscultation peut retrouver un souffle systolique ou un bruit de galop. L'ECG révèle des anomalies non spécifiques et la radiographie thoracique objective une cardiomégalie prédominant à droite.

La forme cardiaque fulminante réalise le shoshin bérubéri, appelé « carence en thiamine avec acidose lactique » dans la nomenclature internationale.

La défaillance cardiaque est alors associée à un collapsus périphérique et une acidose lactique. On note une hépatomégalie douloureuse, une hypotension initialement diastolique, une oligurie et parfois une acrocyanose. Son évolution naturelle est rapidement fatale.

Par ailleurs une déficience subclinique peut également être observée chez les patients âgés, les patients malnutris ou recevant du furosémide au long cours [96]

Cette forme peut parfois se présenter sous forme de cardiomyopathie dilatée comme rapportée par certains auteurs. Ainsi la carence en thiamine peut aussi bien mimer les signes cliniques d'insuffisance cardiaque ou aggraver un état d'insuffisance cardiaque sous-jacent [87]. De nombreuses études ont de ce fait étudié l'effet d'une supplémentation en thiamine et ont rapporté une augmentation de la fonction systolique caractérisée par une augmentation de la fraction d'éjection du ventricule gauche ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie [23, 23, 54, 78].

Bien qu'il n'existe pas encore de recommandations concernant l'utilisation des vitamines et minéraux dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque [54], une supplémentation est toutefois suggérée en présence de facteur de risque de

déficience étant donné la non toxicité de la thiamine. La dose recommandée est de 100mg trois fois par jour qui pourra être augmentée à 200mg trois fois par jour en cas de carence avérée [23, 75].

X- PREVALENCE DE LA CARENCE EN THIAMINE

La symptomatologie principale d'une CMD est représentée par un tableau d'insuffisance cardiaque. Chez ces patients souffrants d'insuffisance cardiaque la déficience en thiamine est bien souvent rencontrée. De nombreuses études ont rapportées une prévalence variant entre 3% et 96% voire 98%.

Cette grande variation reflète les différences de populations étudiées ainsi que les méthodes utilisées pour la détermination du statut en vitamine b1. En effet la prévalence de la carence en thiamine chez les patients insuffisants cardiaques varie en fonction de leur état nutritionnel, de l'usage de certains médicaments tels que les diurétiques, de la présence de comorbidité, etc. [23]

XI- MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

L'implication de la déficience en thiamine dans la survenue de l'insuffisance cardiaque serait essentiellement due à son rôle de coenzyme dans le métabolisme énergétique [54]. En effet la déplétion en thiamine entraîne une altération des différentes voies métaboliques dans lesquelles elle intervient comme co-enzyme avec notamment un blocage du cycle de l'acide citrique empêchant ainsi la conversion du pyruvate en acétyl-CoA et finalement la formation d'ATP. Ceci aboutit à une diminution des réserves énergétiques et augmente le risque de dysfonction myocardique [4, 23].

XII- METHODES D'ANALYSE

La détermination de la concentration sanguine en thiamine peut se faire en utilisant des méthodes directes ou indirectes.

Les méthodes indirectes consistent à déterminer *in vitro* l'activité des enzymes pour lesquelles la TPP intervient comme co-acteur. L'un des tests les plus utilisés est la mesure de l'activité transcétolasique érythrocytaire (ETKA=Erythrocyte Tansketolase Activity). Il consiste à déterminer le taux de production des hexoses produits à partir de la voie des pentoses dont la transcétolase est l'enzyme clé. Cependant bien qu'il s'agisse d'un test sensible, il ne permet pas de connaître la concentration sanguine en thiamine.

De plus il est influencé par la concentration sanguine en magnésium, qui intervient également pour l'activité de l'enzyme, ainsi que par toutes les situations qui perturbent la synthèse de la transcétolase. Il est soumis à une grande variabilité inter-individuelle, une difficulté de standardisation et une instabilité de l'enzyme lors de la conservation des échantillons

Les méthodes directes permettent de déterminer directement la concentration en thiamine. Différentes techniques sont utilisées ; la plus répandue est la chromatographie liquide haute performance (HPLC). C'est une méthode beaucoup plus sensible, précise et spécifique que les tests fonctionnels et qui présente l'avantage d'être adaptée au dosage de la vitamine B1 totale ou de ses esters dans les aliments et les liquides biologiques [13, 54].

Les valeurs de référence de la thiamine et de ses esters est représenté dans le tableau ci-contre : **(tableau III)**

Tableau III : Valeur de référence de la thiamine et de ses esters [9]

	Erythrocytes	Sang total
Thiamine totale	130-250 nmol/L	70-200 nmol/L
Thiamine libre	0-10 nmol/L	3,3-12,4 nmol/L
TMP	0-5nmol/L	1,6-6,5nmol/L
TDP	120-230nmol/L	70-179 nmol/L
TTP	0-20 nmol/L	-

1 μ g/L=2,96 nmol/L

1 nmol/L=0,337 μ g/L

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES

I- CADRE L'ETUDE

Notre étude a eu pour cadre :

- ✓ L'Institut de Cardiologie d'Abidjan (ICA) sis au Centre hospitalier Universitaire (CHU) de Treichville, pour le recrutement des patients et les explorations fonctionnelles.
- ✓ L'unité de Biologie Moléculaire du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le Sida et les autres maladies infectieuses (CeDReS) pour l'extraction et l'amplification de l'ADN.
- ✓ L'unité de Biologie Moléculaire du Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan (CIRBA) pour l'électrophorèse et la purification de l'ADN ainsi que pour la préparation des mélanges d'amorces et amplicons en vue du séquençage.
- ✓ La plateforme Eurocochin à Paris (France) pour le séquençage de l'ADN.
- ✓ Le laboratoire de nutrition de l'Institut National de la Santé Publique (INSP) pour le dosage de la thiamine.

II- MATERIEL

II-1 Population d'étude

Notre population était constituée par les malades présentant une CMD connue ou nouvellement diagnostiquée. Les données ont été recueillies à l'aide de fiches d'enquête après un consentement éclairé du patient dans les services de consultation, des urgences, et de médecine de l'ICA.

- Critères d'inclusion

- Avoir une CMD selon les méthodes de diagnostic en place c'est-à-dire une dilatation du VG supérieur à 31 mm² chez l'homme et 32 mm² chez la femme, ainsi qu'une FEVG inférieure à 50%.
- Avoir signé le consentement éclairé pour participer à l'étude.

- Critères de non inclusion

- Etre atteint d'une cardiomyopathie non dilatée
- Avoir refusé de signer le consentement éclairé

II-2 Matériel et réactifs

II-2-1 Appareillage et consommables

II-2-1-1 Appareillage

➤ Dosage de la thiamine

- Vortex agitateur IKA® MS 3 digital
- pH-mètre INOLAB® 7310p
- Bain-marie thermostaté LCSi®
- Centrifugeuse réfrigérée EPPENDORF® 5810R
- Chaîne de Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) de marque SCHIMADZU® qui comprend :
 - Une pompe LC 20 AT
 - Un injecteur automatique SIL-20AC
 - Un détecteur Ultra-Violet (UV) SPD-20A
- Balance SARTORIUS® 0,001 de précision

➤ PCR

- Vortex agitateur (Humamix®)
- Centrifugeuse réfrigérée (Eppendorf®)

- Spectrophotomètre pour le dosage d'ADN (Eppendorf® Biophotometer plus)
- Thermocycleur (Applied Biosystem® 2720)
- Chaîne d'électrophorèse d'acides nucléiques
- Trans-illuminateur (Spectroline®) (**figure 13**)
- Balance (Sartorius® TE212) 0,01 de précision

II-2-1-2 Consommables

➤ Dosage de la thiamine

La verrerie classique de laboratoire ainsi que les accessoires suivants ont été utilisés

- Tubes à essai (en verre)
- Micropipettes réglable
- Fioles jaugées (10 ml, 250ml, 500 ml, 1000 ml)
- Bêchers
- Pipettes graduées (5mL, 10mL)
- Papier aluminium
- Pissette
- Spatule en acier inoxydable

➤ PCR

- Micropipettes calibrées (EPPENDORF®)
- Fiole de 250ml
- Fiole de 2000 ml
- Spatule en acier inoxydable

II-2-2 Produits et réactifs

➤ Dosage de la thiamine

Le produit de référence est la Thiamine hydrochlorhyde (Sigma Aldrich®, titre :>99%)

Les réactifs sont de qualité analytique :

- Acide trichloroacétique (Merck®, France)
- Acétate de sodium (Merck®, France)
- Takadiastase (Sigma Aldrich®, France)
- Acide chlorhydrique à 37% (Merck®, France)
- Potassium monophosphate (Merck®, France)
- Heptane sulfonate de sodium (Merck®, France)
- Acétonitrile pour chromatographie liquide (Merck®, France)
- Eau bidistillée

Différentes solutions de travail et de référence ont été préparées selon le mode suivant :

- **Solution d'acide trichloroacétique à 0,4M (66,01g/l)**
Dissoudre une masse de 33,005 g d'acide trichloroacétique dans une fiole jaugée de 50 mL contenant de l'eau distillée et compléter au trait de jauge.
- **Solution d'acétate de sodium (82,85g/l)**
Dissoudre 41,425 g d'acétate de sodium dans une fiole jaugée de 500 mL contenant de l'eau distillée et compléter au trait de jauge.
- **Solution de Takadiastase (200g/l)**
Dissoudre 2g de Takadiastase dans une fiole jaugée de 10ml contenant de l'eau distillée. Compléter à 10ml au trait de jauge. La solution de Takadiastase est préparée de manière extemporanée.

- **Solution d'acide chlorhydrique à 37% (8,30 mol/l)**

Diluer 8,30ml d'acide chlorhydrique à 37% dans une fiole jaugée contenant de l'eau distillée. Compléter jusqu'au trait de jauge à 1000 ml.

- **Solution de tampon phosphate à (51,55g/l)**

Dissoudre 1,55 g de potassium monophosphate basique dans une fiole jaugée de 1000ml contenant de l'eau distillée, compléter au trait de jauge. Ajuster le pH à 3 avec la solution d'acide chlorhydrique préparée.

- **Solution-mère de thiamine (10 mg/ml)**

Peser exactement 100 mg de thiamine et les introduire dans une fiole jaugée de 10ml. Ajouter 10ml de solution d'acide chlorhydrique 37%.

La solution est conservée au réfrigérateur à +4°C.

- **Solution standard de thiamine**

Diluer au 1/50^{ème} la solution-mère de thiamine dans de l'acide chlorhydrique 37%.

Plusieurs solutions diluées de référence (de 0,02 à 50 mg/mL) ont été préparées à partir de la solution-mère.

➤ PCR

- Kit d'extraction Réf. K182002
- Kit de purification Réf. K310002
- Kit de PCR INVITROGEN® Réf. 4398818
- Poudre d'agarose
- Bromure d'éthidium
- Acide borique
- Bromophénol
- dNTP
- Amorces, regroupées dans le tableau suivant :

Tableaux IV : Caractéristiques des amorces utilisées

EXONS	AMORCES	SEQUENCE	TAILLE
Exon 13	Sens : C3	TTACAGGCATGAACCA CA	266 pb
	Antisens : C4	GTGAACTTGAAA ACTCTCA	
Exon 24	Sens : C7	GACCATACTGACCTTGACC	353 pb
	Antisens : C8	AGACATGGCATATCTAGG	
Exon 31	Sens : C11	ATCCTCCCCACCCTCTGC	299 pb
	Antisens: C12	GAGGATGGCTCTGGCCTCT	

III- METHODES**III-1 Type d'étude**

Notre étude est une enquête prospective et descriptive.

III-2 Dosage de la thiamine

La technique utilisée est la chromatographie liquide haute performance (HPLC). Elle a consisté d'abord en une extraction acide puis enzymatique de la thiamine, puis l'analyse proprement dite suivi d'une détection dans l'ultra-violet ($\lambda=254\text{nm}$).

III-2-1 Prélèvement et conservation des échantillons

Les échantillons ont été recueillis sur un tube de prélèvement à bouchon violet contenant de l'éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) comme anticoagulant. Ils ont été conservés à -20°C jusqu'à l'analyse. Compte tenu de la photosensibilité de la thiamine les différentes manipulations ont eu lieu à l'abri de la lumière.

III-2-2 Traitement des échantillons

- Décongélation des échantillons

Avant l'extraction proprement dite les échantillons initialement congelés à -20°C sont laissés à température ambiante pour être décongelés progressivement. Ceci permet l'hémolyse des globules rouges et une libération de leur contenu.

- Extraction

La méthode d'extraction utilisée est celle d'**ABOUANOU** [2] qui a consisté au choix d'une procédure garantissant la stabilité de la vitamine B1 extraite avec un bon de rendement :

- Introduire lentement et soigneusement 0,5ml d'un échantillon de sang total dans un tube à essai propre contenant 0,75 ml d'acide trichloroacétique à 0,4M.
- Le mélange est laissé au repos pendant 60 minutes en agitant vigoureusement de temps en temps à l'aide d'un vortex.
- Ajouter 0,2ml de tampon acétate de sodium (8,28g/100ml). Mélanger puis ajouter 0,05ml de solution de Takadiastase (0,2g/ml).
- Incuber pendant deux heures à 47°C dans un bain-marie thermostaté.
- Centrifuger pendant 15minutes à 2000 tours/mn et à +4°C.
- Prélever le surnageant pour l'analyse.

III-2-3 Analyse chromatographique

Elle a été guidée par les travaux effectués sur le dosage de la thiamine par **ABOUANOU** [2] qui s'appuie sur la méthode de **J.F KAUMMAN** [49].

Les conditions d'analyse sont :

- Phase stationnaire C18 : phase apolaire octadécyl sylanisée (ODS)

- Phase mobile : acétonitrile ; tampon phosphate pH=3 (12,5/87,5, v/v) + sel de sodium d'acide heptane sulfonique (0,0025M)
- Débit : 1 ml/min
- Volume d'injection : 20 μ L
- Détecteur dans l'ultra-violet : $\lambda=254$ nm

Différents essais de validation ont été réalisés pour évaluer la fiabilité de la méthode choisie. Ce sont la linéarité, la répétabilité de l'analyse chromatographique à deux niveaux de concentration de la solution de référence, l'exactitude par la méthode des ajouts dosés, la limite de détection et de quantification de la procédure d'analyse.

III-3 PCR

Principe : La PCR est une méthode d'analyse qui permet d'obtenir par réplication in vitro de multiples copies d'un fragment d'ADN à partir d'un extrait. Elle consiste à réaliser une succession de réaction de réplication d'une matrice double brin d'ADN. Chaque réaction met en œuvre deux amorces ou primers, la séquence à amplifier, des dNTP (bases nucléotidiques) et une enzyme (Taq Polymérase).

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

III-3-1 Prélèvement et conservation des échantillons

Les prélèvements de sang ont été effectués au pli du coude sur un tube de prélèvement à bouchon violet contenant de l'EDTA.

Le sang a été centrifugé à 4000 tours/minute pendant 5 minutes et un aliquotage des échantillons en plasma et culot globulaire a été effectué.

Ces aliquots ont été conservés à -20°C puis -80°C. Nous avons utilisé le culot globulaire pour l'analyse.

III-3-2 Extraction de l'ADN

Elle consiste à isoler les molécules d'ADN en les libérant des autres constituants cellulaires par une méthode enzymatique utilisant la protéinase K et une RNase.

Les échantillons ont d'abord été décongelés à température ambiante puis nous avons procédé à une lyse des cellules à l'aide du kit d'extraction INVITROGEN® PUR LINK GENOMIC DNA MINI KIT Réf. K1820-02. Le protocole de lyse est fourni par le fabricant et correspond aux étapes suivantes [4]:

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

III-3-3 Purification de l'ADN

Cette étape permet de séparer les molécules d'ADN des protéines, des débris cellulaires et de toutes autres impuretés présentes dans le lysat.

Le procédé de purification utilise la méthode de centrifugation en colonne à résine échangeuse d'ions pendant une durée totale de 15minutes. Le protocole est fourni par le fabriquant. [4]

- Enlever de l'emballage la colonne contenue dans un tube collecteur
- Ajouter le lysat préparé avec le tampon de lyse et la protéinase K
- Centrifuger à 10.000 tours /minute pendant une minute à température ambiante
- Jeter le tube de collecteur et placer la colonne dans un autre tube collecteur propre fourni avec le kit.
- Ajouter dans la colonne 500µL du tampon de lavage 1 préparé avec l'éthanol
- Centrifuger la colonne à 10.000 tours /minute pendant une minute à température ambiante
- Ajouter dans la colonne 500µL du tampon de lavage 2 préparé avec l'éthanol
- Centrifuger la colonne à vitesse maximale pendant 3 minutes à température ambiante. Jeter le tube collecteur.
- Placer la colonne dans un microtube à centrifuger stérile de 1.5mL.
- Ajouter dans la colonne 100µL du tampon d'élution.
- Incuber à température ambiante pendant une minute. Centrifuger la colonne à température ambiante pendant une minute.

Les extraits ainsi obtenus ont été utilisés pour les étapes suivantes ou conservés à +4°C lorsque l'analyse était différée.

III-3-4 Quantification de l'ADN

Elle a été réalisée à l'aide d'un spectrophotomètre pour le dosage de l'ADN (Biophotometer plus) qui permet de lire les densités optiques (DO) des extraits à

230 nm, 260 nm et 280nm. Elle permet d'obtenir les concentrations ($\mu\text{g}/\text{ml}$) et les puretés (p) en ADN qui correspondent aux rapports $\text{DO}_{260}/\text{DO}_{230}$ (p1) et $\text{DO}_{260}/\text{DO}_{280}$ (p2).

L'objectif de cette étape était de vérifier le succès de l'extraction et la présence éventuelle d'impuretés qui présentent l'inconvénient d'inhiber la réaction de PCR.

III-3-5 Amplification des fragments d'ADN par PCR

✓ Préparation du mix réactionnel pour la technique de PCR

Le mélange réactionnel pour la réaction de polymérisation comprend :

- L'extrait d'ADN (ADN matriciel)
- La Taq polymérase
- Les amorces
- Les quatre désoxyribonucléosides triphosphates (dNTP)
- Le chlorure de magnésium (MgCl_2)
- L'eau pour biologie moléculaire (Eau biomol)

Tous les réactifs, sauf l'ADN matrice (échantillon) ont été mélangés dans un seul tube en quantité suffisante pour le nombre d'échantillons à traiter (mastermix ou mix réactionnel). Le mastermix a ensuite été réparti dans les différents tubes et l'ADN matrice a été ajouté.

Tableau V : Composition du mix réactionnel

Composition du mix réactionnel	SM	SF	Volume pour 1 échantillon (µL)
TAMPON 10X	10X	10X	5
MgCl₂	25 mM	2,5 mM	3
Datp	100 mM	100 mM	4
Dctp	100 mM	100 mM	4
dGTP	100 mM	100 mM	4
Dttp	100 mM	100 mM	4
Amorce F	200 µM	10 µM	4
Amorce R	200 µM	10 µM	4
Taq	5 UI/µL	1 UI/µL	0,3
Eau bio mol	-	-	12,7
ADN	-	-	5
Volume Total	-	-	50

SM : concentration de la solution-mère

SF : concentration de la solution-fille

✓ *Amplification proprement dite*

L'amplification a été réalisée à l'aide d'un thermocycleur (Applied Biosystem® 2720) selon la méthode de PCR classique (PCR en point final).

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

- 1- Dénaturation de l'ADN pour obtenir des matrices simple brin
- 2- Hybridation des amorces
- 3- Elongation du brin complémentaire

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

Les différents temps et température pour chaque cycle sont donnés dans le tableau suivant :

Tableau VI : Programme de PCR

REACTIONS	TEMPERATURES (°C)	TEMPS
1- Dénaturation	94	3 mn
2- Dénaturation	95	30 s
3- Hybridation	60	30 s
4- Elongation	72	2mn
5- Elongation finale	72	7mn
6- Infini	4	∞

III-3-6 Electrophorèse et révélation des amplicons d'ADN sur gel d'agarose 1%

Les amplicons ont été mis en évidence par électrophorèse sur gel d'agarose 1% et révélés à l'aide d'un agent intercalant qui est le bromure d'éthidium (BET), utilisé comme marqueur d'acide nucléique et qui absorbe dans l'ultra-violet. Ainsi lorsqu'il est exposé à des rayonnements ultra-violets il devient fluorescent avec une couleur rouge-orangée (**figure 11 et 13**).

Les molécules d'ADN étant chargées négativement, elles migrent lors de l'électrophorèse de la borne négative à la borne positive selon leur poids moléculaires.

La visualisation a été effectuée à l'aide d'un trans-illuminateur à rayons ultra-violet (**figure 12**).

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

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

- Introduire dans une fiole de 2000 ml contenant un barreau aimanté :
 - 107,8 g de TBE
 - 55 g d'acide borique
 - 5,8 g d'EDTA
 - 500 mL d'eau distillée

- Déposer la fiole sur une platine munie d'un aimant

- Agiter jusqu'à dissolution complète des produits

- Compléter le volume à 2000 mL

- Agiter pour homogénéiser la solution

- Conserver dans un flacon fermé à la température du laboratoire

- Diluer la solution au 1/10^{ème} avant chaque utilisation

✓ *Préparation de gel d'agarose à 1%*

- Introduire dans une fiole jaugée de 250 ml 1g d'agarose puis 100 ml de tampon. Agiter le mélange

- Mettre la fiole au four à micro-onde pendant 20 minutes

- Retirer et refroidir au robinet jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de vapeurs

- Ajouter 5 µg de BET (bromure d'éthidium) et mélanger

- Couler 50 ml de la solution par support après avoir mis les peignes en place

- Laisser refroidir environ 40 minutes puis retirer les peignes

✓ Migration électrophorétique**Tableau VII : Distribution des spécimens pour la migration électrophorétique**

Spécimen à migrer	Mélanger à poser dans chaque	Volume (μL)
Amplicons	Amplicons	7
	Colorant de charge	2
Témoin négatif	Témoin négatif	7
	Colorant de charge	2
Marqueur de taille	Marqueur de taille	7
	Colorant de charge	2

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

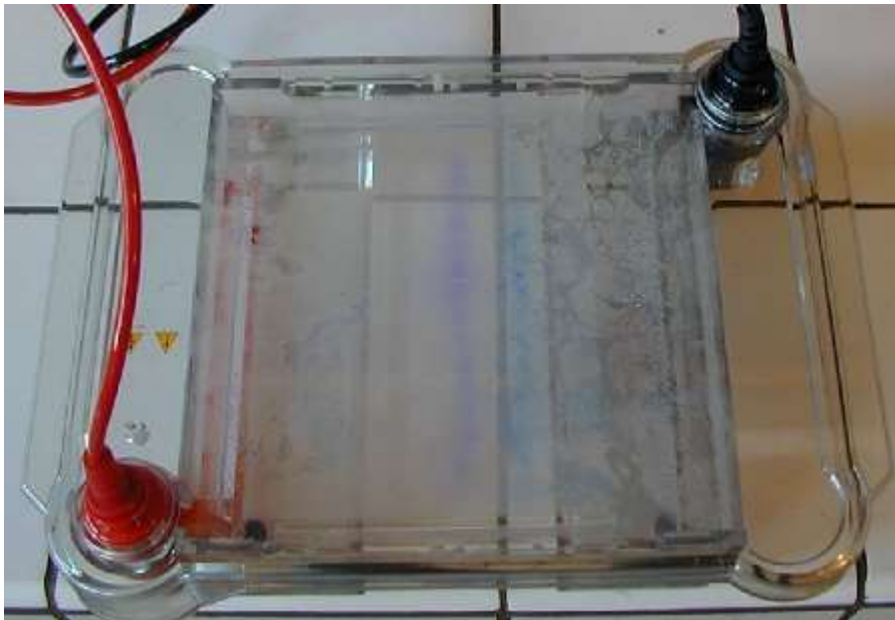
**Figure 14 : Migration électrophorétique des amplicons d'ADN**



Figure 15 : Trans-illuminateur (Spectroline®)

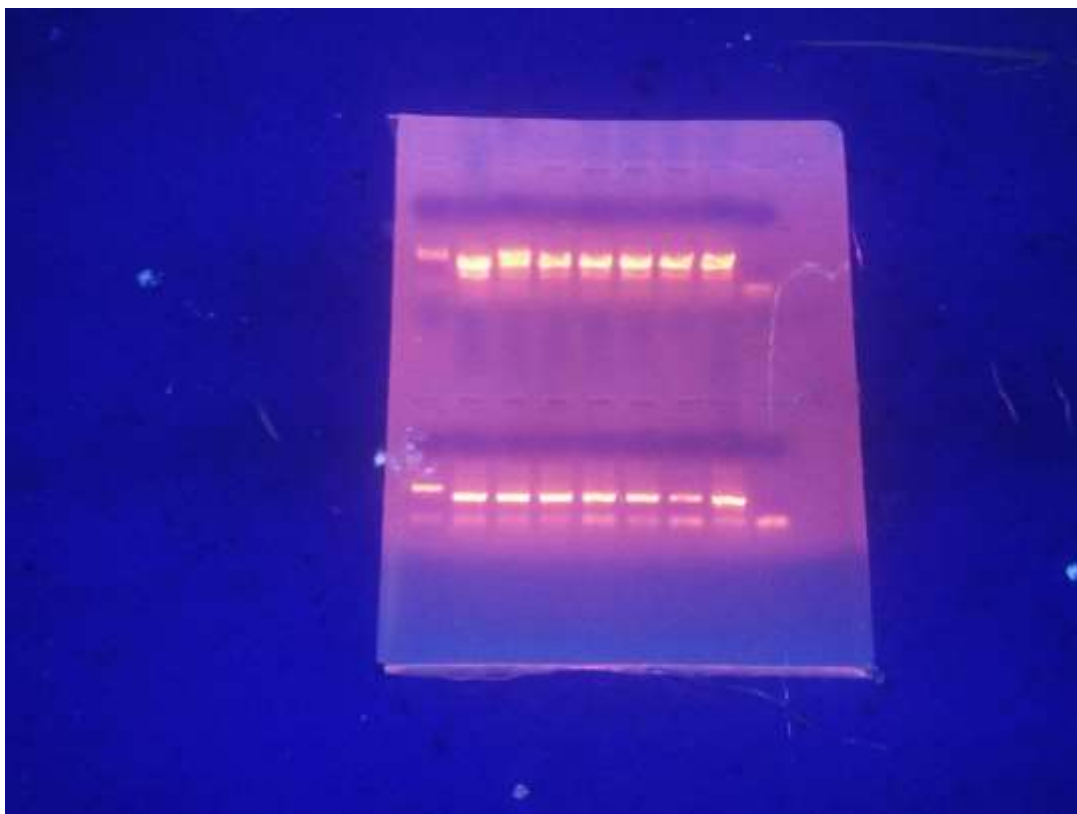






Figure 16 : Révélation des amplicons par le BET sous lumière UV

III-2-2-6 Purification des amplicons avant séquençage

-  1) Ajouter le tampon de liaison dans chaque tube contenant le produit de PCR.
-  2) Introduire le tube dans un tube collecteur.
-  3) Centrifuger à 13000 tours/min pendant 10 minutes puis ajouter le tampon de lavage
-  4) Introduire le tube dans un tube d'éluion, centrifuger et recueillir l'éluât

III-3-8 Séquençage de l'ADN

Le séquençage de l'ADN consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides pour un fragment d'ADN donné.

Dans le cadre de notre étude il a été réalisé dans un laboratoire étranger (plateforme de séquençage Cochin, France) selon une technique de séquençage de nouvelle génération (SNG), du fait d'une panne du séquenceur initialement prévu

Il nous a permis d'identifier les mutations au niveau de la séquence de trois exons (13,24 et 31) du gène MYH7.

III-4 Analyse statistique

- ✓ L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 16.0 (Statistical Package for the Social Science). Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne plus ou moins écart-type.

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage.

- ✓ Les données de séquençage ont été analysées par le logiciel SeqScape_3 (applied biosystem)
- ✓ La saisie a été réalisée à l'aide de Word 2010 et Excel 2010

IV- DEROULEMENT DE L'ETUDE

Nous avons relevé à l'aide de fiches d'enquêtes :

- ✓ Les paramètres sociodémographiques et cliniques à savoir :
 - le sexe
 - l'âge
 - hospitalisation
 - le service d'hospitalisation

- ✓ Le traitement médicamenteux (classes thérapeutiques utilisées, traitements traditionnels, autres traitements).
- ✓ Les facteurs de risque et antécédents familiaux avec :
 - La consommation d'alcool
 - L'existence ou non de cardiopathies dans la famille
 - La survenue de mort subite dans la famille
 - La survenue de CMD dans la famille

- ✓ Les examens d'imagerie médicale avec
 - Le télécoeur
 - L'électrocardiogramme
 - l'échodoppler cardiaque
 - La coronarographie

- ✓ Les paramètres du bilan biologique demandé lors de la prise en charge des malades aux urgences et en médecine avec :
 - La Numération Formule Sanguine (NFS)
 - L'ionogramme sanguin
 - La créatinémie

Nous avons dosé la thiamine (vitamine B1) par HPLC chez tous les patients et recherché des mutations génétiques par la biologie moléculaire chez ceux ayant réalisé la coronarographie et pour lesquels celle-ci s'est avérée être normale.

CHAPITRE II : RESULTATS

Nous avons recruté 190 patients sur la période d'étude.

I- PARAMETRES SOCIO-DEMOGRAPHIQUE

I-1 Répartition des patients selon l'âge

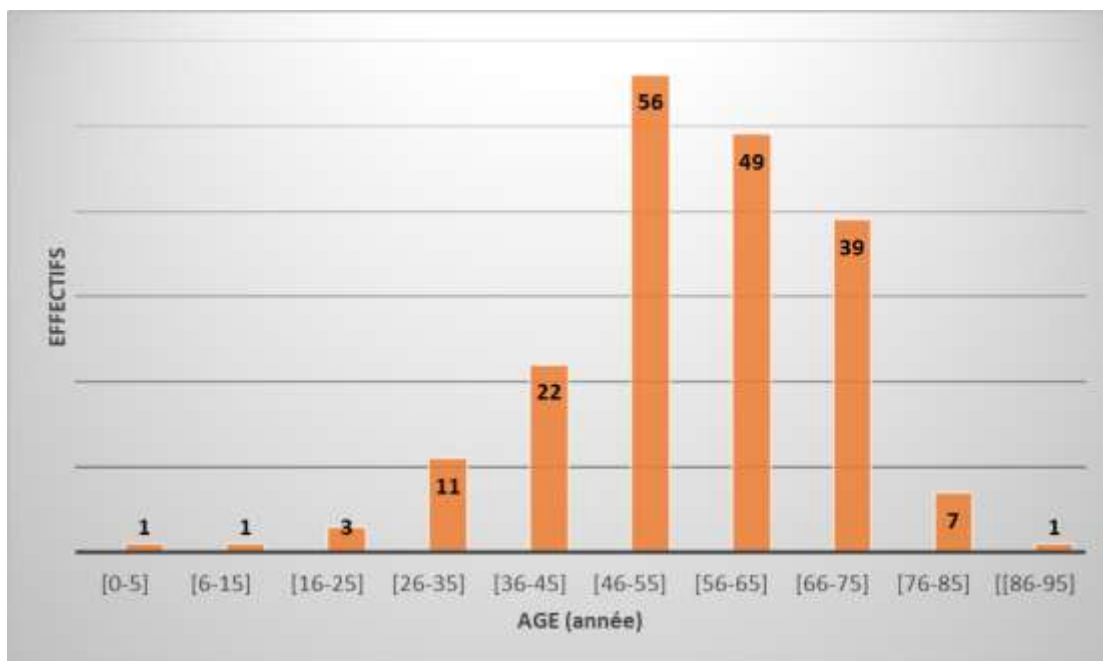


Figure 17 : Répartition des patients en fonction des classes d'âges

La moyenne d'âge pour l'ensemble des patients est de $55,18 \pm 13,83$ ans avec des extrêmes de 0,41 et 87 ans. La classe d'âge majoritaire est la classe de [46-55] ans avec 56 patients soit 29,5 %.

I-2 Répartition des patients selon le sexe

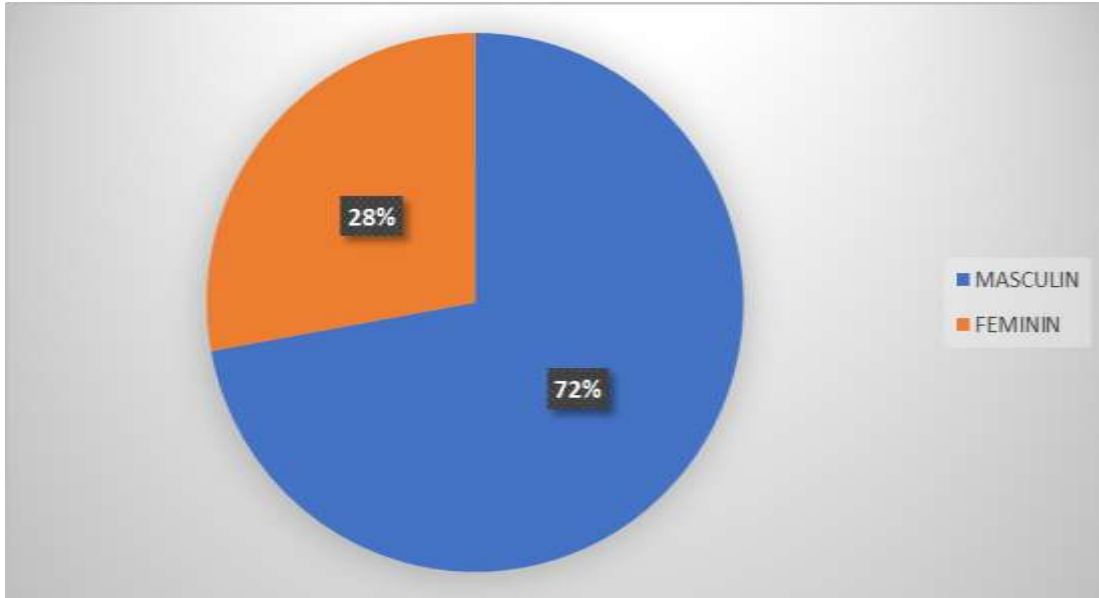


Figure 18 : Répartition des patients en fonction du sexe

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

PARAMÈTRES CLINIQUES

II-1 Répartition des patients en fonction des antécédents personnels

Tableau VIII : Répartition des patients en fonction antécédents personnels

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

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

II-2 Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux

Tableau IX : Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux de cardiopathies.

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

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

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

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

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

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

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

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

II-3 Répartition des patients en fonction de la consommation antérieure d'alcool

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

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

La majorité de nos patients consommait de l'alcool avant le diagnostic de leur maladie.

II-4 Répartition des patients en fonction du motif de consultation

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

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

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

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

II-5 Répartition des patients en fonction des services d'hospitalisation

Tableau XIV : Répartition des patients en fonction des services d'hospitalisation.

SERVICES D'HOPITALISATION	EFFECTIF	FREQUENCE (%)
SOINS INTENSIFS	4	2,1
MEDECINE	76	40
CHIRURGIE THORACIQUE	4	2,1
CARDIOPEDIATRIE	1	0,5
NON HOSPITALISES	105	55,3
TOTAL	190	100

Parmi un effectif de 190 malades 55,3 % n'ont pas été hospitalisés. Les malades hospitalisés ont été répartis dans les différents services et c'est le service de médecine qui a accueilli la majorité des malades avec un pourcentage de 40%.

II-6 Répartition des patients en fonction du traitement médicamenteux

Tableau XV : Répartition des patients en fonction du traitement médicamenteux.

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

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

II-7 Répartition des patients en fonction de l'utilisation de médicaments traditionnels

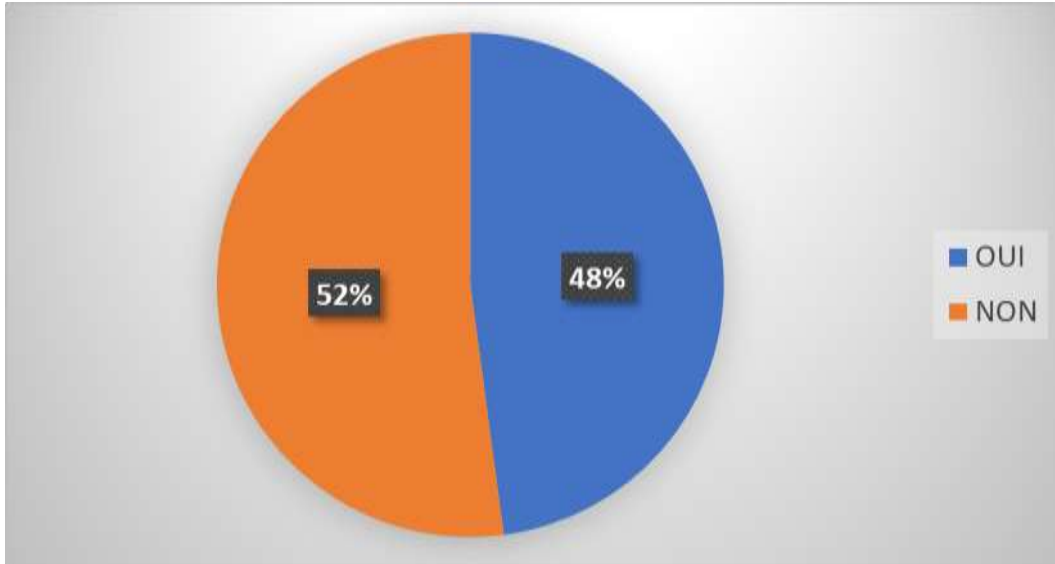


Figure 19 : Répartition des patients en fonction de l'utilisation de médicament traditionnel.

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

II- PARAMETRES PARACLINIQUES

III-1 Paramètres d'imagerie médicale

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

Tableau XVI : Répartition des patients en fonction de la réalisation et de la présence de cardiomégalie

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

Le télécoeur a été réalisé chez 71 patients (37,4%) et une cardiomégalie était retrouvée dans 97,2% des cas. L'ICT moyen était de $0,65 \pm 0,09$ avec des extrêmes de 0,38 et 0,96.

III-1-2 Répartition des patients en fonction de la réalisation et du résultat de la coronarographie

Tableau XVII : Répartition des patients en fonction de la réalisation et du résultat de la coronarographie.

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

Parmi nos patients, 40 ont pu bénéficier de la coronarographie et 93,02% de ces patients avaient un résultat normal.

III-2 Paramètres biologiques de base

III-2-1 Récapitulatif du bilan biologique de base et sens de variation

Tableau XVIII : Répartition des patients en fonction du bilan biologique de base

	Fréquence (n=190)
Natrémie	
Hyponatrémie (<137 mEq/L)	27,4% (52)
Normal (137 à 145 mEq/L)	44,2% (84)
Hypernatrémie (> 145 mEq/L)	1,1% (2)
Non déterminé	27,4 (52)
Kaliémie	
Hypokaliémie (< 3,5 mEq/L)	7,4(14)
Normal (3,5 à 5,0 mEq/L)	56,3(107)
Hyperkaliémie (> 5,0 mEq/L)	8,9 (17)
Non déterminé	27,4 (52)
Créatinémie	
Hypocréatinémie (<6mg/L)	2,6% (5%)
Normale (6-14mg/L)	47,9% (5%)
Hypercréatinémie (>14mg/L)	19,5% (37)
Non déterminé	30% (57)
Taux d'hémoglobine	
Anémie (hb<12 g/dL)	51,6% (98)
Normale	22,1% (42)
Non déterminé	26,3% (50)

On constate la présence d'hyponatrémie (27,4%) et d'hyperkaliémie (8,9%) témoignant d'un déséquilibre de ces deux ions. L'hypercréatinémie était retrouvée dans 19,5% des cas et une anémie était présente chez 42 patients soit 22,1%.

III- EVALUATION DU DEFICIT NUTRITIONNEL PAR LE DOSAGE DE LA THIAMINE

IV-1 Essais de validité

Les essais de validation de la procédure de dosage ont rapporté les résultats suivants :

Tableau XIX : Linéarité

Concentration ($\mu\text{g/L}$)	Surface moyenne (US)
25	2011
50	4647
100	6493
1000	46613
5000	226885
10000	456610

L'équation de la droite est $Y = 45,4X + 1386,1$ avec un coefficient de détermination $r^2 = 1$

Y= surface des pics X= concentration en $\mu\text{g/L}$

Le domaine de linéarité s'étend de 25 $\mu\text{g/L}$ à 10000 $\mu\text{g/L}$

Tableaux XX : Précision

	Concentration ($\mu\text{g/L}$)	
	50	100
Surface 1	2192	4126
Surface 2	2103	4066
Surface 3	2150	4103
Surface 4	2201	4136
Surface 5	2181	4036
Surface 6	2155	4107
Surface moyenne	2163,67	4095,67
Ecart-type	35,89	37,87
Coefficient de variation (%)	1,66	0,92

Les coefficients de variation (CV) obtenus pour les concentrations de 50 $\mu\text{g/L}$ et 100 $\mu\text{g/L}$ sont inférieurs à 2%, valeur admise en analyse quantitative des solutions de références

Tableaux XXI : Limite de détection et limite de quantification

Concentration ($\mu\text{g/L}$)	Surfaces (UA)
5	2880
2,5	1818
1,25	-
0,625	-

- : Absence de pic

La limite de détection était de 1,25 $\mu\text{g/L}$ et la limite de quantification était de 2,5 $\mu\text{g/L}$.

IV-2 Dosage de la thiamine**Tableau XXII : Répartition des patients en fonction de la concentration sanguine en thiamine**

Concentration ($\mu\text{g/L}$)	Effectif	Pourcentage (%)
Normale	56	31,64
Hypothiaminémie	10	5,65
Hyperthiaminémie	111	62,71
Total	177	100

Valeurs normales de la thiamine totale dans le sang [7] : 70-200nmol/L soit 23,6 $\mu\text{g/L}$ -67,4 $\mu\text{g/L}$

Les résultats étaient indisponibles pour 13 de nos patients, d'où un effectif final de 177. Parmi les patients ayant eu leurs résultats disponible, 10 ont présenté une déficience en thiamine soit une prévalence de 5,65%.

La moyenne de la concentration en thiamine était de 100,74(\pm 53,31) μ g/L avec des extrêmes de 9,20 μ g/L et 198,80 μ g/L

IV- RECHERCHE DE MUTATIONS GENETIQUES

V-1 Répartition des patients selon le nombre total de mutations retrouvées

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

Tableau XXIII : Répartition des patients selon le nombre de mutations retrouvées

Exons	Nombre de mutations	Nombre de patients (n=40)
Exon 13	4	7 (17,5%)
Exon 24	20	37 (92,5%)
Exon 31	4	5 (12,5%)

La séquence de l'exon 24 a présenté le plus de mutations (20) comparativement aux séquences des exons 13 et 31 qui ont présenté le même nombre de mutations (4). Les mutations au niveau de cette séquence ont été retrouvées chez la majorité des patients (92,5%)

V-2 Mutations au niveau de l'exon 13

V-2-1 Répartition des patients en fonction de la présence de mutation au niveau de la séquence de l'exon 13

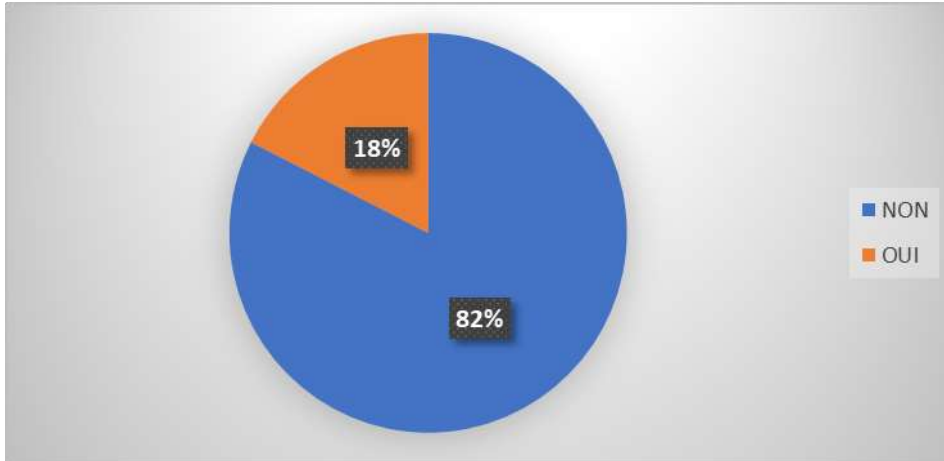


Figure 20: Répartition des patients en fonction de la présence de mutation au niveau de la séquence de l'exon 13

Les mutations au niveau de la séquence de l'exon 13 ont été retrouvées chez 7 patients, soit 18% de notre population.

V-2-2 Différentes mutations retrouvées au niveau de la séquence de l'exon 13

Tableau XIV : Différentes mutations retrouvées au niveau de la séquence de l'exon 13 et fréquence d'apparition

Mutations		Effet de la mutation	Fréquence (N= 11)
Bases	Acides aminés		
1223C > Y	-	Muette	2(18,18%)
1231A>R	-	Muette	2(18,18%)
1232G>T	-	Muette	3(27,27%)
1286G>A	V411M	Faux sens	4(36,36%)

Bases

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

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

Acides aminés

V : Valine M : Méthionine

Les différentes mutations retrouvées comprennent trois mutations muettes et une seule mutation faux sens qui est la mutation V411M. Elle a été la plus fréquemment rencontrée (36,36%).

V-2-3 Répartition des patients en fonction du nombre et du type de mutation par patient

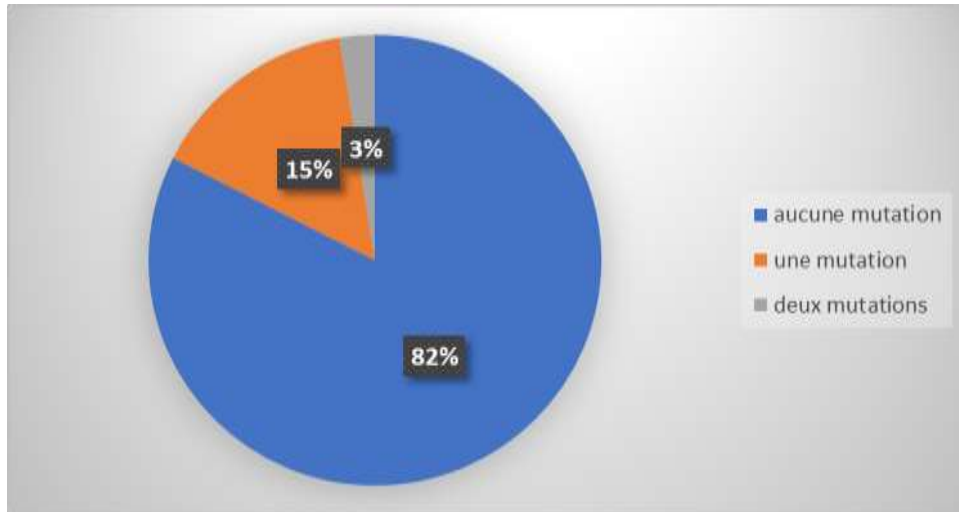
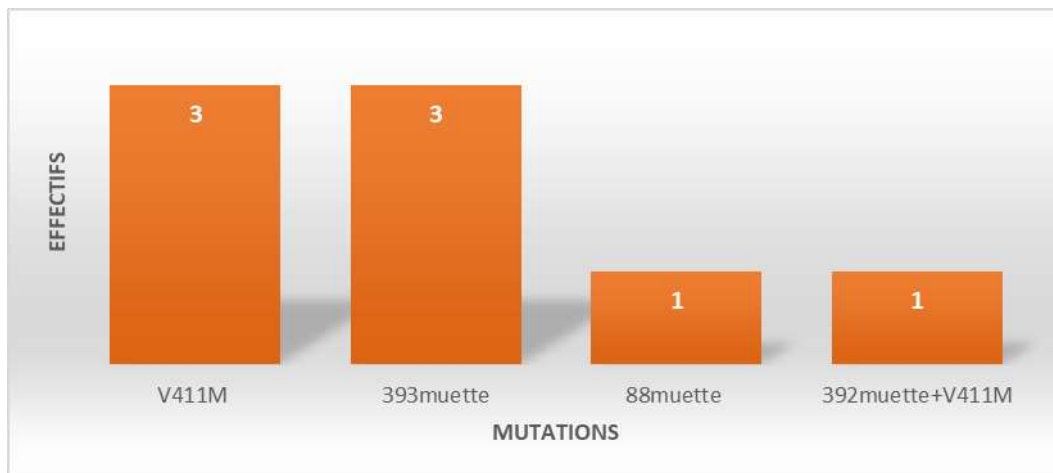


Figure 21 : Répartition des patients en fonction du nombre de mutations par patient au niveau de la séquence de l'exon 13

Deux mutations au maximum pouvaient être retrouvées chez un même patient. Dans la majorité des cas les patients ont présenté une seule mutation.



Acides aminés

V : Valine M : Méthionine

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

Les mutations le plus retrouvés sont les mutations V411M et 393 muette. Les mutations 392muette et V411M étaient toutes deux présentes chez un seul et même patient.

V-3 Mutations au niveau de l'exon 31

V-3-1 Répartition des patients en fonction de la présence de mutation au niveau de la séquence de l'exon 31

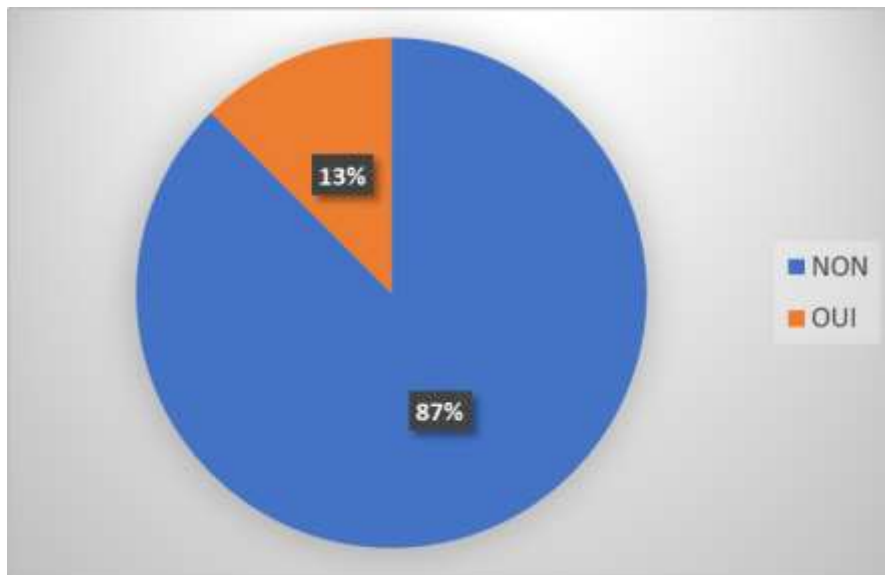


Figure 23 : Répartition des patients en fonction de la présence de mutation au niveau de la séquence de l'exon 31

Les mutations au niveau de l'exon 31 ont été retrouvées chez 5 patients soit 13% de notre population.

V-3-2 Différentes mutations retrouvées au niveau de la séquence de l'exon 31

Tableau XXV : Différentes mutations retrouvées au niveau de la séquence de l'exon 31 et fréquence d'apparition

Mutations		Effet de la mutation	Fréquence (N= 4)
Bases	Acides aminés		
4236C>G	-	Muette	1(25%)
4248A>S	Q1398[P, R]	Faux sens	1(25%)
4283Del A	-	Délétion	1(25%)
4376G>T	A1441S	Faux sens	1(25%)

Bases

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

T : Thymine ;

Acides aminés

Q : Glutamine ; P : Proline ; R : Arginine ; S : Serine

Quatre différentes mutations ont été retrouvée chez nos patients dont deux mutations faux sens, une mutation muette et une délétion. Les quatre mutations ont présenté la même fréquence d'apparition soit 25%

V-3-3 Répartition des patients en fonction du nombre et du type de mutation par patient

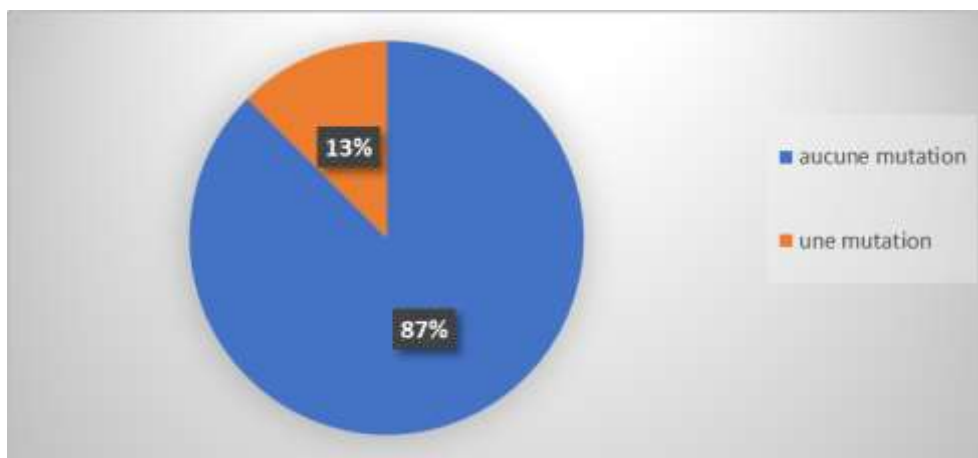


Figure 24 : Répartition des patients en fonction du nombre de mutation par patient au niveau de la séquence de l'exon 31

Une seule mutation a été retrouvée chez chacun des patients ayant présenté une mutation de l'exon 31.



Acides aminés

Q : Glutamine ; P : Proline ; S : Serine

Figure 25 : Répartition des patients selon le type de mutation retrouvé au niveau de la séquence de l'exon 31

Chacun des quatre patients ayant eu une mutation de l'exon 31 a présenté une mutation différente.

V-4 Mutations au niveau de l'exon 24

V-4-1 Répartition des patients en fonction de la présence de mutation au niveau de la séquence de l'exon 24

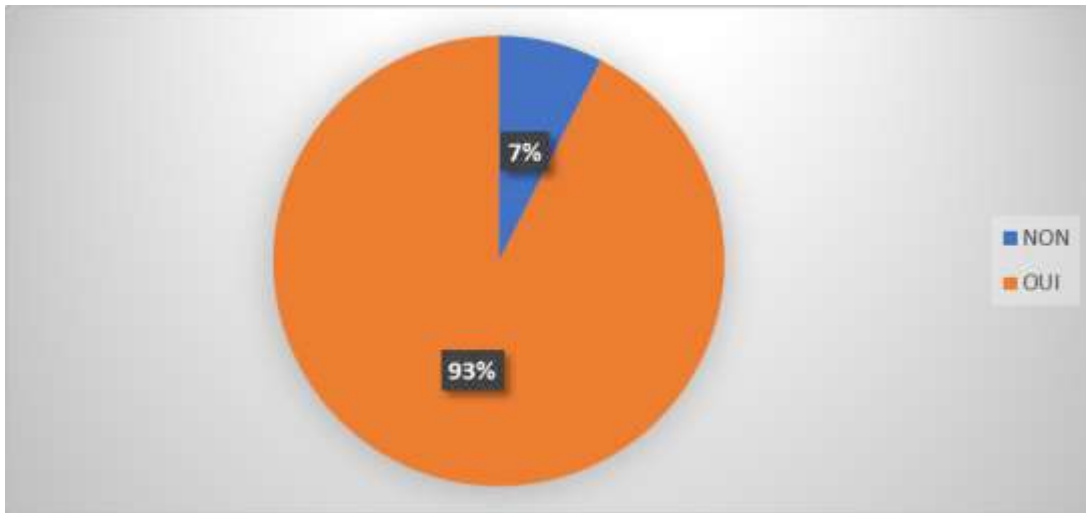


Figure 26 : Répartition des patients en fonction de la présence de mutation au niveau de l'exon 24

Les mutations au niveau de la séquence l'exon 24 ont été retrouvées chez presque tous les patients (93%).

V-4-2 Différentes mutations retrouvées au niveau de la séquence de l'exon 24

Tableau XXVI : Différentes mutations retrouvées au niveau de la séquence de l'exon 24 et fréquence d'apparition

Mutations		Effet de la mutation	Fréquence (N= 96)
Bases	Acides aminés		
3022T>C	-	Muette	38(39,58%)
3054A>T	Q1000L	Faux sens	2(2,08%)
3058G>C	E1001D	Faux sens	2(2,08%)
3059Ins G	-	Insertion	2(2,08%)
3063Del A	-	Délétion	2(2,08%)
3066A>C	Q1004P	Faux sens	2(2,08%)
3077G>T	D1008Y	Faux sens	2(2,08%)
3078A>T	D1008V	Faux sens	2(2,08%)
3082C>T	-	Muette	2(2,08%)
3087A>T	Q1011L	Faux sens	2(2,08%)
3090C>G	A1012G	Faux sens	2(2,08%)
3091C>G	-	Muette	2(2,08%)
3100Del C	-	Délétion	2(2,08%)
3110A>G	-	Muette	2(2,08%)
3113G>C	-	Muette	2(2,08%)
3120A>G	-	Muette	2(2,08%)
3131A>C	K1026Q	Faux sens	2(2,08%)
3149G>T	D1032Y	Faux sens	2(2,08%)
3152G>T	D1033Y	Faux sens	2(2,08%)
3155C>G	L1034V	Faux sens	22(22,92%)

Bases

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

Acides aminés

Q : Glutamine ; L : leucine ; E : acide glutamique ; D : acide aspartique ; P : Proline ; Y : Tyrosine ; V : Valine ; A : Alanine ; G : Glycine ; K : Lysine

Vingt différentes mutations ont été retrouvées dont six mutations muettes, onze mutations faux sens, deux délétions et une insertion. La mutation faux sens L1034V a été la plus fréquemment rencontrée (22,92%). Toutes les autres mutations ont présenté la même fréquence d'apparition (2%).

V-4-3 Répartition des patients en fonction du nombre et du type de mutation par patient

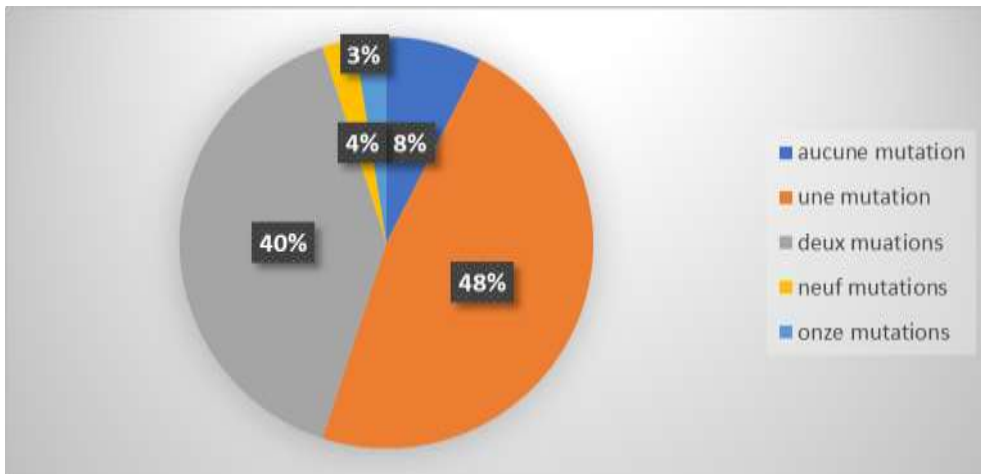
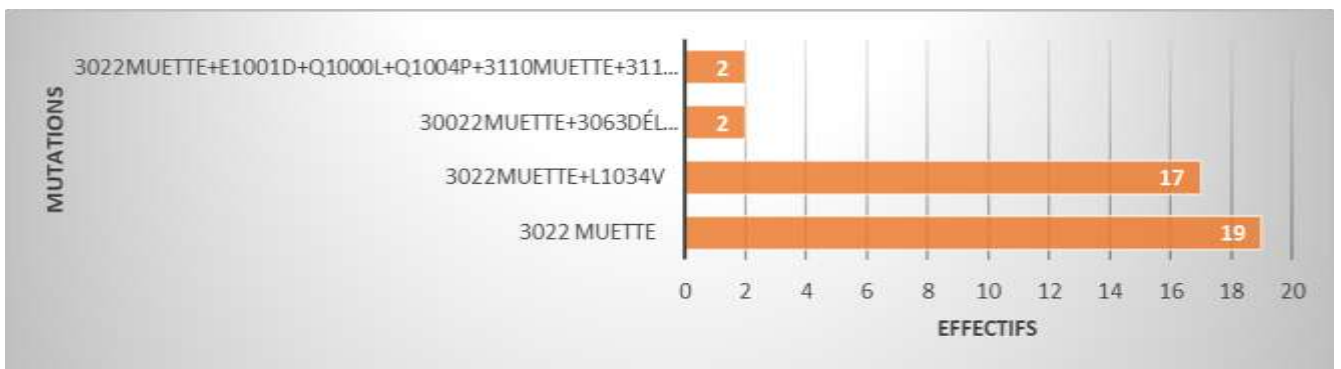


Figure 27 : Répartition des patients en fonction du nombre de mutations par patient au niveau de la séquence de l'exon 24



Acides aminés

Q : Glutamine ; L : Leucine ; E : acide glutamique ; D : acide aspartique ; P : Proline ; Y : Tyrosine ; V : Valine ; A : Alanine ; G : Glycine ; K : Lysine

Figure 28 : Répartition des patients en fonction du type de mutations par patient au niveau de la séquence de l'exon 24

DISCUSSION

D'août 2014 à novembre 2016, nous avons enregistré 190 patients diagnostiqués d'une cardiomyopathie dilatée selon les critères échographiques à savoir une dilatation du ventricule gauche une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche.

I- LIMITES ET DIFFICULTES DE L'ETUDE

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

- L'indisponibilité de séquenceur pour cause de panne sur une longue période, empêchant la recherche mutationnelle chez un maximum de patients.
- Le coût de réalisation élevé de la coronarographie : de nombreux patients n'avaient pas les moyens financiers.
- La non disponibilité au niveau local de certains réactifs nécessaire pour le dosage de la thiamine, ce qui a occasionné un retard de livraison et par conséquent un retard dans l'avancement des travaux.
- La survenue d'une panne de la chaîne HPLC a été à l'origine d'un arrêt temporaire des travaux.

II- PARAMETRES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

II-1 Le sexe

L'échantillon se répartissait en 137 hommes et 53 femmes soit un sexe-ratio de 2,6 en faveur des hommes. Ces résultats sont similaires à ceux de **COULIBALY et coll. [1-]** et **MIURA et coll. [62]** qui ont retrouvé respectivement un sexe ratio de 2,3 et 2,6. La prédominance masculine dans cette affection est un fait établi, elle touche deux à trois fois plus souvent l'homme que la femme [82].

II-2 L'âge

L'âge moyen de la série était de $55,18 \pm 13,8$ ans en accord avec les travaux de **COULIBALY et coll. [16]** et **SLIWA et coll. [81]** qui retrouvaient respectivement un âge moyen de 55,6ans et 55,5 ans.

La répartition de la population de l'étude reflète bien celle de patients adultes suivis en milieu cardiologique noir africain. En effet, quelle que soit l'étude menée et l'affection analysée l'âge moyen de la population oscille généralement entre 50 et 60 ans avec toujours une prédominance masculine, traduisant bien la répartition des pathologies cardiovasculaires en Côte d'Ivoire et en Afrique noire [17].

III- PARAMETRES CLINIQUES

III-1 Antécédents personnels

L'antécédent personnel majoritaire était représenté par l'hypertension artérielle dans 20% des cas. Nos résultats ne s'accordent pas avec ceux de **COULIBALY [15]** dont les travaux réalisés au CHU Gabriel Touré du MALI avaient mis en évidence un antécédent d'hypertension artérielle dans 76,7% des cas. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que l'ICA étant un centre spécialisé dans la prise en charge des affections cardio-vasculaires, il y'aurait une meilleure prise en charge de l'HTA.

III-2 Antécédents familiaux

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

III-3 Antécédents de consommation d'alcool

Plus de la moitié des patients (56,8%) consommaient de l'alcool avant le diagnostic de leur pathologie. Nos résultats ne s'accordent pas avec à ceux de **ATABANI et coll. [5]** qui retrouvaient un antécédent de consommation d'alcool chez 19,4% des cas de CMD. Cette différence pourrait être due au fait que les travaux de ces derniers précisait la quantité d'alcool consommée par semaine, ce qui pourrait constituer un critère d'élimination. Dans notre cas tous les sujets consommant de l'alcool ont été inclus.

III-4 Motifs de consultation

Sur le plan clinique le motif de consultation le plus fréquent était la dyspnée associée ou non à un OMI dans 27,9% et 24,7% des cas respectivement.

Nos résultats sont proches de ceux de **DEMBELE [22]** au MALI chez qui la dyspnée représentait 34% des motifs de consultation. Ceci est due au fait que la dyspnée représente le maître-symptôme de l'insuffisance cardiaque qui est la forme clinique d'expression de la CMD [77].

III-5 Traitement médicamenteux

Sur le plan thérapeutique les classes thérapeutiques les plus utilisées étaient les diurétiques, précisément les diurétiques de l'anse (82,6%) et anti-aldostérone (58,4%), ainsi que les IEC (56,8%). Ces résultats sont en accord avec les travaux de **ATABANY [5]**, **DEMBELE [22]** et **COULIBALY [15]** qui avaient également rapporté une fréquence majoritaire de ces deux classes. Il s'agit de molécules classiquement préconisées pour le traitement des CMD. Les IEC constituent le traitement de première intention et les diurétiques sont prescrits devant des signes de congestion généralement retrouvés au cours de l'affection. Les autres classes thérapeutiques sont utilisées en cas de contre-indication ou de complication.

IV- PARAMETRES PARACLINIQUES

IV-1 Imagerie médicale

III-1-1 Le télécoeur et l'indice cardiothoracique

Les données sur le télécoeur ont pu être disponible chez 37,4% de nos patients. Chez ceux-ci la cardiomégalie était retrouvée avec une fréquence de 97,2%. Ce résultat est superposable à ceux de **ATABANI et coll. [5]** au SOUDAN et **COULIBALY [15]** au MALI qui retrouvaient respectivement une cardiomégalie chez 96,8% et 99,3% des patients.

IV-1-2 La coronarographie

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

Le taux de réalisation de la coronarographie dans cette étude était de 22,6% et 93,02% des patients l'ayant réalisé ont eu un résultat normal. Nos résultats se rapprochent de ceux de **N'GUETTA et coll. [65]** qui retrouvaient une fréquence de 74%.

Dans la majeure partie des études épidémio-cliniques disponibles sur les CMD en Afrique sub-saharienne, la coronarographie n'a pu être réalisée du fait d'une insuffisance du plateau technique [15, 22]

IV-2 Paramètres biologiques de base

Nos résultats montrent une perturbation du bilan biologique de base.

Une hyponatrémie et une hyperkaliémie était retrouvées chez 27,4% et 8,9% des patients respectivement. Nos résultats sont différents de ceux de **COULIBALY [15]** qui avait retrouvé un ionogramme sanguin normal dans 98,5% des cas.

La répartition des malades selon la créatinémie a montré que 19,5% des patients présentaient une hypercréatinémie ; ces résultats sont proches de ceux de **TCHATCHOUA [86]** qui avait mis en évidence une altération de la fonction rénale avec une hypercréatinémie dans 18,1% des cas.

La répartition des patients selon le taux d'hémoglobine montre que 22,1% des patients présentaient une anémie soit un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dL ; la moyenne étant de 13,4±10,7 g/dL. Ces résultats sont semblables à ceux de **DEMBELE [22]** et **TCHATCHOUA [86]** chez qui une anémie avait été retrouvée chez 22,5% et 23,4% des patients respectivement

La dysfonction systolique cardiaque qui caractérise la CMD pourrait expliquer l'altération rénale à l'origine de ces anomalies biologiques.

V- EVALUATION DU DEFICIT NUTRITIONNEL PAR LE DOSAGE DE LA THIAMINE

A l'issu de l'analyse dix patients, soit 5,64%, présentaient un hypothyaminémie. La prévalence générale de la déficience en thiamine chez les patients souffrants d'insuffisance cardiaque chronique varie entre 3% et 91% [**36, 72, 69, 73**]. Nos résultats suggèrent donc que le déficit en thiamine n'est pas fréquent parmi nos patients.

Ces résultats sont superposables à ceux de **Levy et coll [52]** et **Namini [64]** qui retrouvaient respectivement une prévalence de 3% et de 7%.

Par contre ils diffèrent de ceux de **Hanninen et coll. [38]** et **Seligman et coll. [83]** qui avaient retrouvé une prévalence de 97%. Cette différence pourrait s'expliquer par la nature de notre population qui regroupaient à la fois des patient hospitalisés (44,7%) et des patients non hospitalisés (55,3%) tandis que celle de **Hanninen et coll. [36]** était composée exclusivement de patients

hospitalisés. En effet la prévalence de la déficience en thiamine est plus élevée chez les patients hospitalisés et serait due à la sévérité de la maladie à l'origine des hospitalisations, à la présence de comorbidité, à l'intensification de l'utilisation de thérapeutiques entraînant une perte urinaire en thiamine, à une perte de l'appétit [23, 54].

VI- RECHERCHE DE MUTATIONS GENETIQUES

A l'issue de l'analyse, tous nos patients ont présenté au moins une mutation du gène MYH7 soit une prévalence de 100%. Nos résultats sont largement supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature où la prévalence est estimée à environ 4%. En effet, en occident, **Millat et coll. [61]**, **Hershberger et coll. [41]**, **Villard et coll. [93]** ont retrouvé une prévalence respective de 3,8%, 4,2% et 7%.

Cette différence pourrait s'expliquer la nature de notre population qui est composée exclusivement de patients africains noirs tandis que ces différentes études ont été faites sur des populations caucasiennes. Très peu de données sont disponibles sur la génétique de la CMD chez les africains noirs. Ainsi la séquence de référence utilisée pour notre gène provient d'une population différente de celle étudiée et pourrait ne pas correspondre aux populations africaines. Par ailleurs du fait de sa situation géographique notre population est soumise à des conditions environnementales différentes notamment les infections virales dont la prévalence reste élevée dans les pays en voie de développement.

Nous avons retrouvé au total 28 mutations différentes sur l'ensemble de notre population. Nos résultats sont supérieurs à ceux rapportés par **Millat et coll. [61]** et **Villard et coll. [93]** qui ont retrouvé respectivement 4 et 7 mutations. Nos résultats pourraient comporter des polymorphismes génétiques qui

expliqueraient le grand nombre de mutations retrouvées. L'existence de ces polymorphismes au niveau de gènes codant pour la synthèse des protéines de la fibre myocardique peut ne pas être associée aux CMD. **Villard et coll. [93]** avaient retrouvé au total 30 mutations au niveau du gène MYH7, dont 23 polymorphismes en considérant les changements de nucléotides n'ayant pas entraîné de changement en acide aminé. Ainsi 7 mutations avaient été retenues en définitive. Par ailleurs dans l'étude de **Millat et coll. [61]** le nombre de mutations évoqué correspond en fait à des mutations analysées comme susceptibles d'avoir un lien de causalité avec la CMD. Il est obtenu après avoir définis un certain nombre de critères à savoir l'absence de la mutation au sein d'une population de contrôle, l'existence de la mutation dans la littérature ou dans des bases de données génétiques ou encore sa mise en évidence chez certains membres de la famille des patients ayant présenté ces mutations.

Dans notre étude ces étapes n'ont pas encore été réalisées.

Concernant le type de mutations retrouvées, nous avons mis en évidence 15 (53,57%) mutations faux sens, 9 (32,14%) mutations muettes, 3 (10,71%) délétions et 1 (3,57) insertion. Ces résultats sont similaires à ceux reportés par **Hershberger et coll [41]** dont les mutations mise en évidence étaient majoritairement des mutations de type faux sens suivi des mutations muettes et quelques délétions/insertion.

CONCLUSION

La cardiomyopathie dilatée est la plus fréquente de toutes les cardiomyopathies. Elle représente l'une des causes principales d'insuffisance cardiaque avec un taux de mortalité et de morbidité élevé. Il s'agit d'une affection multifactorielle dont l'étiologie reste souvent indéterminée.

Nous avons mené une étude à l'Institut de Cardiologie d'Abidjan dont l'objectif général était de déterminer les aspects épidémiologiques et étiologiques des CMD en Côte-d'Ivoire.

Au terme de cette étude il faut retenir que :

- Au plan socio-démographique et clinique, l'âge moyen de la série était de $55,18 \pm 13,8$ ans avec une prédominance masculine. La dyspnée représentait le motif de consultation le plus fréquent, une cardiomégalie était présente dans 97,2% et la coronarographie s'est révélée normale dans 93,02% des cas.

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

- L'évaluation du déficit nutritionnel a montré que celui-ci n'était pas fréquent au sein de notre population avec une prévalence de 5,65%.
- La recherche de mutation au niveau du gène MYH7 a permis d'identifier 28 différents types de mutation dont 15 mutations faux sens, 9 mutations muettes, 3 délétions et une insertion. Chacun des patients a présenté au moins une mutation. L'absence d'analyse mutationnelle sur une population de contrôle ne nous a pas permis d'identifier des mutations causales de la cardiomyopathie dilatée au sein de notre population.

Cette étude débouche sur plusieurs perspectives de recherche à savoir :

- Poursuivre les investigations à d'autres exons du gène MYH7 et également à d'autres gènes impliqués dans la survenue des CMD afin de mieux cerner la génétique de cette pathologie pour une meilleur prise en charge des patients.

- Evaluer la pathogénicité probable des mutations par un dépistage des mutations du gène sur un population de contrôle ou par l'utilisation de bases de données

RECOMMANDATIONS

Aux décideurs : Ministère de la santé et de la lutte contre le Sida

- Accentuer la sensibilisation sur les pathologies cardio-vasculaires telles que l'hypertension artérielle, les coronaropathies.
- Assurer une meilleure répartition des médecins cardiologues sur l'ensemble du territoire national.
- Rendre accessible la réalisation de la coronarographie chez les patients souffrants de CMD.

A l'Institut de cardiologie :

- Instaurer des séances d'éducation thérapeutique à l'intention des patients.
- Intégrer le dépistage clinique (examen physique, ECG, échocardiographie) des parents asymptomatiques de premier degré dans la prise en charge des patients.
- Promouvoir la formation de spécialistes en génétique cardiovasculaire.
- Mettre à disposition du laboratoire des équipements permettant le dépistage de mutations chez les patients ou établir des partenariats avec des laboratoires externes outillés
- Faciliter à long terme, par le biais de subventions, le diagnostic génétique et nutritionnel dans la prise en charge des patients.

Aux patients :

Respecter scrupuleusement la prescription et les conseils de son médecin traitant

A la population :

Consulter un médecin au moins une fois l'année à partir de 30 ans surtout en cas d'antécédents familiaux de cardiopathies.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- **ABADIE Y, LOGIER A. et Coll.**

Traité de médecine cardiovasculaire.

Paris (Masson),1998.

2- **ABOUANOU V.**

Mise au point d'une méthode de dosage par CLHP de la vitamine B1 dans le sang total : application aux diabétiques à l'INSP d'Adjamé. 91 pages

Th.Pharm : Abidjan 2001, n°561

3- **ACKER VH, DE SUTTER J, VANDEKERCKHOVE K.**

Dilated cardiomyopathy caused by a novel TNNT2 mutation-added value of genetic testing in the correct identification of affected subjects.

Int J Cardiol. 2010 ; 144(2) :307-309

4- **APPLIED BIOSYSTEMS.**

Amplitaq 360 DNA polymerase protocol. 2010 (Consulté le 26 juillet 2015)

5- **ATABANI S.M, KHALI S.I, NOMA M, et al.**

Prevalence and Clinical Presentations of Dilated Cardiomyopathy in Sudanese Patients with Heart Failure. (Consulté le 18 Février 2018).

www.researchgate.net/publication/322238918

6- **BEAUDEUX J-L, DURAND G.**

Marqueurs actuels et perspectives.

Paris : Lavoisier, 2011 ; P 285-286

7- **BESSE B, LA COTTE J, TABEL J.Y**

Cardiologie vasculaire-Réa. 2e édition internat 2000.

8- **BLOOMFIELD G.S, BARASA F.A, DOLL J.A, VELAZQUEZ EJ.**

Heart Failure in Sub-Saharan Africa.

Curr Cardiol Rev. 2013; 9 (2): 157-173

9- **BLUM A, MILLER H.**

Le rôle des Cytokines dans la crise cardiaque.

Journal américain du cœur. 1998 ; 135 (2) : 181-186

10- **BOISSIEUX A.**

Béribéri à Mayotte chez les femmes enceintes ou allaitantes. État des lieux depuis les mesures de santé publique mises en place après l'épidémie infantile de béribéri en 2004. À propos du seul cas hospitalisé au centre hospitalier de Mayotte entre février 2007 et avril 2008. 32 pages

Mém Capacité de Méd Trop : Bordeau. Université Victor- Segalen Bordeaux-II - Centre René-Labusquière, 2008

11- **BOUDARIAS J.P, CACOUB P, BIERLING P.**

Pathologie cardiaque & vasculaire hémostasie et thrombose.

Paris: Flammarion, Médecine Sciences, 1998. P 214-218.

12- **CIESLEWICZ A, JABLECKA A.**

Role of Genetic Factors in Dilated Cardiomyopathy, Cardiomyopathies - From Basic Research to Clinical Management. (Consulté le 16 Février 2018)

www.intechopen.com

13- **COLLIE JT, GREAVES RF, JONES OA. et al.**

Vitamin B1 in critically ill patients: needs and challenges.

Clin Chem Lab Med 2017; 55(11): 1652-1668

14- **COMBS GF.**

The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health.

Boston: Elsevier Academic Press, 2008. 519

15- **COULIBALY D.**

Cardiomyopathie dilatée étude épidémiologique-clinique et évolution dans le service de cardiologie du C.H.U Gabriel Touré. 113 pages

Th Med: Bamako, 2009, n° 89

16- **COULIBALY I, ANZOUAN-KACOU JB, NGUETTA R, et al.**

Les étiologies de l'insuffisance cardiaque telles qu'elles sont observées à l'institut de cardiologie d'Abidjan.

Afrique biomédicale. 2001 ;11(3) :85-91

17- COULIBALY.I, NIGUEL, DAH CS.

Analyse rétrospective de la fréquence cardiaque de récupération au cours des épreuves d'effort réalisées au service des explorations externes de l'Institut de Cardiologie d'Abidjan.

Cardiologie Tropicale. 2017 ; 148 ; 1-10

18- DAEHMLOW S, ERDMANN J, KNUEPPEL T, et al.

Novel mutations in sarcomeric protein genes in dilated cardiomyopathy.

Biochem Biophys Res Commun. 2002; 298(1):116-20

19- DASSIER.

Anatomie du cœur et des vaisseaux. (Consulté le 20 Février 2018)

www.scribd.com

20- DELAHAYE JP.

Cardiologie pour le praticien, 2e édition

Paris : Masson, 2000. 227-35

21- DELLAFAVE L, MCNALLY E.

Génétiques de la cardiomyopathie dilatée.

Curr Opin Cardiol. 2010 :198-204

22- DEMBELE B.

Etude épidémiologique-clinique des cardiomyopathies dilatées dans le service de cardiologie du CHU Gabriel Touré. 113 pages

Th Méd : Bamako, 2010.

23- DINICOLANTONIO JJ, NIAZI AK, LAVIE CJ, et al.

Thiamine supplementation for the treatment of heart failure: A review of the literature.

Congest Heart Fail. 2013 ;19 :214-222

24- DINICOLANTONIO JJ, NIAZI AK, LAVIE CJ, et al.

Effects of thiamine on cardiac function in patients with congestive heart failure: systematic review and meta-analysis.

Ochsner J. 2013; 13(4) :494-499.

25- DRIBAULT Hermine.

Les vitamines : Intérêt d'une supplémentation à visée préventive ou curative chez l'Homme. 86p

Th.Pharm : Poitiers 2014

26- ESSOH David.

Statute en vitamine B1 de l'alcoolique: dosage de la vitamine B1 dans le sang total par chromatographie liquide.120p

Th.Pharm : Abidjan 2007

27- FALASE AO, OGAH OS.

Cardiomyopathies and myocardial disorders in Africa: present status and the way forward.

Cardiovas J Afr. 2012 ; 23 (10) : 552-562

28- FATTAL-VALEVSKI A.

Thiamine (Vitamin B1).

J. Evidence-Based Complementary Altern. Med. 2011; 16:12-20

29- FELKER GM, THOMPSON RE, HARE J M. et al.

Causes sous - jacentes et survie à long terme chez les patients atteints de cardiomyopathie initialement inexplicée.

N Engl J Med. 2000 ; 342 :1077- 1084

30- FENNIRA S, ZAIRI I, JNIFEN Z. et al. *

Différence entre la cardiomyopathie ischémique et idiopathique.

La Tunisie Medicale. 2016 ; 94 (8) :535-540

31- FOURNIER A, BLANCHET M, LESSARD S.

Évaluation de la prévalence d'une carence en thiamine chez des patients insuffisants cardiaques traités à long terme au furosémide.

Pharmactuel. 2015 ; 48 (1) : 36-44

32- GANGOLF M, CZERNIECKI J, RADERMECKER M, et al.

Thiamine status in humans and content of phosphorylated thiamine derivatives in biopsies and cultured cells.

PLoS One. 2010 ; 5 (10) : 13616

33- GUILLAND JC, LEQUEU B.

Encyclopédie des vitamines - Du nutriment au médicament : données fondamentales, métabolismes et fonctions.

Paris: Lavoisier, 2009. 847p

34- HAMADOU B. MENANGA A, MAHUETCHE E, et al.

Intérêt du Holter ECG dans l'évaluation des indicateurs de mauvais pronostic des cardiomyopathies dilatées.

Cardiologie tropicale. 2013;137

35- HAMEED AB, LAWTON ES, MCCAIN CL, et al.

Pregnancy-related cardiovascular deaths in California: beyond peripartum cardiomyopathy.

Am J Obstet Gynecol. 2015; 213(3):379.

36- HANNINEN SA, DARLING PB, SOLE MJ, BARR A, et al.

The prevalence of thiamin deficiency in hospitalized patients with congestive heart failure.

J Am Coll Cardiol. 2006; 47(2):354-361

37- HANSON EL, JAKOBS PM, KEEGAN H, et al.

Cardiac troponin T lysine 210 deletion in a family with dilated cardiomyopathy.

J Card Fail. 2002;8(1):28-32

38- HAAS B.

Biomarqueurs pronostiques et cibles thérapeutiques du remodelage ventriculaire post infarctus du myocarde. Thèse de doctorat d'université. Nancy : université Henri Poincaré, 2011: 235-237

39- HEGDE N, RICH MW, GAYOMALI C.

La cardiomyopathie de la carence en fer.

Tex Heart Inst J. 2006 ;33 :340-4

40- HEIN S, SCHARPER J.

Pathogenesis of dilated cardiomyopathy and heart failure: insights from cell morphology and biology.

Current opinion in cardiology. 1996; 11(3): 293-301.

- 41- **HERSHBERGER RE, PARKS SB, KUSHNER JD, et al.**
Coding sequence mutations identified in MYH7, TNNT2, SCN5A, CSRP3, LBD3, and TCAP from 313 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy.
Clin Translational Science. 2008; 1:21-26
- 42- **HERSHBERGER RE, MORALES A, SIEGFRIED JD, et al.**
Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: A review for genetics professional
Genet Med. 2010; 12(11) :655-67
- 43- **JACOBY D, McKENNA WJ.**
Genetics of inherited cardiomyopathy
European Heart Journal. 2012; 33:296-304
- 44- **JAIN A, MEHTA R, AL-ANI M, et al.**
Determining the Role of Thiamine Deficiency in Systolic Heart Failure: A Meta-Analysis and Systematic Review.
Journal of Cardiac Failure. 2015; 21 (12): 1000-1007
- 45- **JAPP A, GULATI A, COOK S, et al.**
The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy.
JACC. 2016 ; 67(25) : 2996-3010
- 46- **JONDEAU G.**
Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies.
Arch Mal Cœur Vaiss. 2006 ; 99(2) : p. 51-52.
- 47- **JUDGE DP.**
Use of genetics in the clinical evaluation of cardiomyopathy.
JAMA. 2009 ; 302(22):2471-6.
- 48- **KARKAINEN, PEUHKURINEN K.**
Genetics of dilated cardiomyopathy.
Ann Med. 2007; 39: 91-107.

49- **KAUMAN JF, LABUZA TP, WARTHESEN JJ.**

Thiamine and riboflavine analysis by High Performance Liquid Chromatography.

Journal of food science. 1980; 45: 1497-1504

50- **KAWAI C.**

De la myocardite à la cardiomyopathie : mécanisme de l'inflammation et mort de cellules : connaissance du Passé pour le futur.

Circulation.1999 ; 99 (8) : 1091-1100.

51- **KIMURA A.**

Contribution of Genetic Factors to the Pathogenesis of Dilated Cardiomyopathy.

The Cause of Dilated Cardiomyopathy: Genetic or Acquired? (Genetic Side)

Circ J. 2011; 75: 1756-1765

52- **LEVY WC, SOINE LA, HUTH MM, et al.**

Thiamine deficiency in congestive heart failure.

The American Journal of Medicine. 1992; 93(6) :705-706

53- **MAGNANI JW, DEC GW.**

Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment.

Circulation. 2006; 113: 876-90

54- **MAVRA A, AZIZI-NAMINI P, YAN AT, et al.**

Thiamin deficiency and heart failure: the current knowledge and gaps in literature.

Heart Fail Rev.2015; 20:1-11

55- **MAYOSI BM.**

Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in sub-Saharan Africa

Heart. J. Cardiovascular. Afr. 2007; 93:1176-1183

56- **MCKINLEY M, O'LOUGHLIN, BIDLE T.**

Anatomie et physiologie : une approche intégrée

Paris: Maloine. 2014; 1506p

- 57- **McMURRAY J, PACKER M, DESAI A, et al**
Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure.
N ENGL J MED. 2014 ;375(11) : 993-1003
- 58- **McNALLY EM, GOLBUS JR, PUCKELWARTZ MJ.**
Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy.
Clin Invest. 2013;123(1):19-26
- 59- **MENDEZ GF, COWIE MR.**
Epidemiological features of heart failures of heart failure in developing countries: A review of literature.
Int J Cardiol. 2001; 80: 231-19
- 60- **MESTRONI L, BRUN F, SPEZZACATENE A. et al.**
Genetic causes of dilated cardiomyopathy
Prog Pediatr Cardiol. 2014 ; 37(1-2): 13-18
- 61- **MILLAT G, BOUVAGNET P, CHEVALIER P, et al.**
Clinical and mutational spectrum in a cohort of 105 unrelated patients with dilated cardiomyopathy.
European Journal of medical genetics. 2011; 54 (6): 570-575.
- 62- **MIURA K, MATSOMORI A, NASERMOALDELI A, et al.**
Prognosis and prognostic factors in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Japan.
Circulation. 2008;72(3):343-348
- 63- **MOOLMAN-SMOOK JC, MAYOSI BM, BRINK P A. et al.**
Génétique moléculaire de la cardiomyopathie : L'évolution des temps, changements de paradigmes
Cardiovasc JS Afr. 2003 ; 14 :145-155
- 64- **NAMINI, AP.**
The Prevalence of Thiamin Deficiency in Ambulatory Patients with Heart Failure. 128p
Master's thesis. Toronto, Canada. University of Toronto; 2011

65- N'GUETTA R, YAO H, ANGORAN I. et al.

Aspects coronarographiques des cardiomyopathies dilatées à Abidjan.
Cardiologie tropicale. 2013

66- NTSU NB, WONKAM A, SHABOODIEEN G, et al.

Frequency and clinical genetics of familial dilated cardiomyopathy in cape town: implications for the evaluation of patients with unexplained cardiomyopathy.
S Afr Med. J. 2011; 101:394-397

67- NYSSSEN A, NELLESSEN E, PIERARD L.

Revue de littérature illustrée de la cardiomyopathie du péri-partum.
Rev Med Liège 2013; 68: 12: 625-630

68- O'KEEFFE ST.

Thiamine deficiency in elderly people.
Age Ageing. 2000 ;29(2):99-101

69- O'KEEFE JH, BHATTI SK, BAJWA A, et al.

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

70- OSTERZIEL KJ, PERROT A.

Dilated cardiomyopathy: more genes means more phenotypes.
European Heart Journal. 2005; 26:751-754

71- PARK HY.

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

72- PEPERSACK T, GARBUSINSKI J, ROBBERECHT J, et al.

Clinical relevance of thiamine status amongst hospitalized elderly patients.
Gerontology. 1999 ;45(2) :96-101

73- PFITZENMEYER P, GUILLAND JC, D'ATHIS P, et al.

Thiamine status of elderly patients with cardiac failure including the effects of supplementation.
Int J Vitam Nutr Res. 1994; 64(2):113-118

74- **PINHO C, DA SILVEIRA C.**

Nutritional aspects in heart failure.

J Nutr Health Sci. 2014; 1:305-316

75- **PIO M, AFASSINOU Y, BARAGOU S, et al.**

Particularités de la cardiomyopathie du péri-partum en Afrique : le cas du Togo sur une étude prospective de 41 cas au centre hospitalier et universitaire Sylvanus Olympio de Lomé.

Pan Afri Med J. 2014; 17: 245.

76- **RICHARDSON P, MCKENNA W, BRISTOW M, et al.**

Report of the 1995 World Health Organization/ International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies.

Circulation 1996; 93: 841-2.

77- **SAHNOUN-TRABELSI I.**

Cours de médecine. (Consulté le 25 juillet 2017)

www.medecinesfax.org

78- **SCHOENENBERGER AW, Schoenenberger-Berzins R, DER MAUR CA, et al.**

Thiamine supplementation in symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study.

Clin Res Cardiol. 2012; 101:159-164

79- **SELIGMANN H, HALKIN H, RAUCHFLEISCH S, et al.**

Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: a pilot study.

Am J Med. 1991; 91:151-155.

80- **SENDE J.**

Guide pratique de l'ECG. 2^e édition, chapitre 2 (analyse de l'ECG). Infarctus du myocarde : définition-applications

Paris : Estem, 2009: 59p

81- SLIWA K, DAMASCENO A, MAYOSI BM.

Epidémiologie et étiologie de la cardiomyopathie en Afrique.
Circulation. 2005; 112: 3577-3583

82- SLIWA K, MAYOSI BM.

Des progrès récents dans l'épidémiologie, la pathogénèse et pronostic d'insuffisance cardiaque aiguë et cardiomyopathie en Afrique.
Cœur. 2013Sept 99 (18): 1317-22.

83- SONOU HY,

Epidémiologie des facteurs de risque cardio-vasculaires en population tropicale-cas du Bénin. 234p
Thèse de Doctorat : Limoges, France. Université de Limoges ; 2015

84- SRIRAM K, MANZANARES W, JOSEPH K.

Thiamine in nutrition therapy.
Nutr Clin Pract. 2012; 27:41-50

85- SUBRAMANYA SB, SUBRAMANIAN VS, SAID HM.

Chronic alcohol consumption and intestinal thiamin absorption: effects on physiological and molecular parameters of the uptake process.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 201; 299: 23-31

86- TCHATCHOUA ND.

Cardiomyopathies dilatées dans le service de cardiologie B de l'hôpital du point G. Etude épidémiologique, clinique, et étiologique. 114p
Thèse Méd. Bamako ; 2002.

87- TEJEDOR A, SOLÉ M, PRIETO-GONZÁLEZ S, et al.

Acute dilated cardiomyopathy in a patient with beriberi and cryoglobulinaemic vasculitis: an unusual potential complication of two rare disorders.
Clinical and Experimental Rheumatology. 2014; 32(3):66-69

88- TOWBIN JA, LOWE AM, COLAN SD, et al.

Report of the 1995 world health organization/international society and federation of cardiology. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children.
JAMA, 2006; 296: 1867-76.

89- TRANG HK.

Development of HPLC methods for the determination of water-soluble vitamins in pharmaceuticals and fortified food products. 52p

Master's thesis. South Carolina, United-States. Clemson University, 2013.

90- TROUILLET C.

Cardiomyopathies primitives : mise en évidence de facteurs pronostiques à l'IRM. 63p

Th Méd. Toulouse. Université Paul Sabatier, 2010.

91- TURCK D, BRESSON J- L, BURLINGAME B. et al.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA).

EFSA Journal 2016 ;14(12) :4653

92- VARDENY O, MILLER R, SOLOMON S.

Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure.

JACC Heart Fail. 2014 ; 2 : 663-670

93- VILLARD E, DUBOSCQ-BIDOT L, CHARRON P, et al.

Mutation screening in dilated cardiomyopathy: prominent role of the beta myosin heavy chain gene.

Eur Heart J. 2005; 26:794-803

94- WATKINS D, BONGANI M.

The contribution of South Africans in the subject of dilated cardiomyopathy.

Cardiovasc J Afr. 2009; 20(1) 11-16

95- WHO

Thiamine deficiency and its prevention and control in major emergencies.

Geneva: WHO; 1999. 52p

96- WOOLEY JA.

Characteristics of thiamin and its relevance to the management of heart failure.

Nutr Clin Pract. 2008; 23:487

97- YOSHIKAWA T.

Contribution of acquired factors to the pathogenesis of dilated cardiomyopathy:
the cause of dilated cardiomyopathy: genetic or acquired? (Acquired-side)
Circ J. 2011; 75: 1766 R1773

98- ZENUK C, HEALEY J, DONNELLY J, et al.

Thiamine deficiency in congestive heart failure patients receiving long term
furosemide therapy.
Can J Clin Pharmacol. 2003 ;10:184 -188



ANNEXES

ANNEXE 1

CODE IUPAC BASES NUCLEOTIDIQUES ET ACIDES AMINES

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

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

ANNEXE 2

FICHE DE CONSENTEMENT

Fiche de consentement de participation

Je soussigne(e)

Adresse ou Numéro de téléphone

Accepte par la présente de participer à la recherche intitulée :

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

Conduite par le professeur/ docteur

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

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

PARTICIPATION VOLONTAIRE

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

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

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

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

Fait à Abidjan le

Signature du patient :

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

Nom du médecin investigateur :

Signature du médecin investigateur : Date

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

ANNEXE 3

FICHES D'ENQUETE

INTERET DU DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE ET PRONOSTIC DES
CARDIOMYOPATHIES DILATEES (CMD) : CAS DE L'INSTITUT DE
CARDIOLOGIE D'ABIDJAN

FICHE D'ENQUETE VERSION 2.0

Date de l'entrevue (jj/mm/aaaa) :	
-----------------------------------	--

A-COORDONNEES DU MEDECIN DECLARANT

Nom et Prénom :
Unité d'exercice :
Téléphone :

B-INFORMATIONS SUR LE PATIENT

Cods d'ID pour l'étude _____

B-I- ASPECTS SOCIO-DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES

Domicile habituel :	Contact :
Motif de consultation :	Date de diagnostic :/...../.....
Hospitalisation (oui/non) :	si oui, service :
Date d'admission :/...../.....	
Date de sortie :/...../.....	

B-II- FACTEURS DE RISQUES ET ANTECEDENTS FAMILIAUX

- ◊ Consommation d'alcool par le patient (oui, non) :
- Si oui, indiquer la quantité quotidienne ou hebdomadaire :
- Avez-vous arrêté la prise d'alcool (oui, non) :
- Si oui, depuis combien de temps :
- ◊ Revenu moyen pour le repas quotidien :
- ◊ Existence de cardiopathies dans la famille (oui, non) :
- Si oui, laquelle :
- ◊ Survenue de mort subite dans la famille (oui, non) :
- Si oui, indiquer le nombre :
- ◊ Survenue de CMD dans la famille (oui, non) :
- Si oui, indiquer le nombre :

Paramètres anthropométriques

Poids :

Taille :

Age :

Sexe :

BIOLOGIE

-Hématologie

- Taux d'hémoglobine
- Leucocytes.....
- Plaquettes.....
- VGM.....
- TCMH.....
- CCMH.....
- Pourcentage d'éosinophiles.....

-Ionogramme sanguin

- Sodium.....
- Potassium.....

-Créatinine :

-clairance de la créatinine.....

-Glycémie.....

-HbA1C.....

-TSH.....

-Fer sérique.....

-Calcémie.....

-Thiaminémie.....

-CPK totales.....

-TP.....

-CRP.....

- Phosphates.....

-CRP.....

Traitements

Actuels :(classes pharmacothérapeutiques, traitements toxiques, traitements traditionnels)

Autres :

Identité		Numéro de dossier					
Nom et Prénom :		Date de naissance :	Age	Sexe :			
Date du diagnostic de l'insuffisance cardiaque						
Syndrome diagnostique						
Télécoeur						
ICT :							
Electrocardiogramme						
PR :	Durée du QRS :						
Echo-doppler cardiaque							
Ao :	OG :	Sivd :	VGd:	PPd :	SIVs:	PPs	VGs
Indices de désynchronisation:							
E/A :	E/E' :	TAPSE:	VCI:	PAPS :			
Coronarographie (biopsie ??)							
Holter ECG							
Nombre d'ESV	Nombre d'ESA	Classification de Lown :		Conclusion:			

RESUME

Justification : La cardiomyopathie dilatée correspond à une affection du myocarde associée à une dysfonction systolique. Elle est la plus fréquente de toutes les cardiomyopathies et constitue l'une des causes principales d'insuffisance cardiaque avec un taux de mortalité et de morbidité élevés. Il s'agit d'une affection multifactorielle dont l'étiologie reste souvent indéterminée.

Objectifs : L'objectif général de notre étude était de déterminer les aspects épidémiologiques et étiologiques des CMD en Côte-d'Ivoire.

D'une manière spécifique il s'agissait de décrire les aspects socio-démographiques, cliniques et paracliniques de notre population d'étude, d'évaluer le déficit nutritionnel en thiamine et de rechercher des mutations au niveau du gène MYH7.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude prospective d'août 2014 à novembre 2016 incluant 190 patients atteints de CMD et pris en charge à l'Institut de Cardiologie d'Abidjan.

Résultats : L'âge moyen de la série était de $55,18 \pm 13,83$ ans avec une prédominance masculine. La dyspnée était le motif de consultation le plus fréquent. Les diurétiques ont représenté la classe thérapeutique la plus utilisée suivie des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. La radiographie de face a objectivé une cardiomégalie avec une fréquence de 97,2% et la coronarographie s'est révélée normale dans 86% des cas. Une perturbation du bilan biologique de base était présente à type d'hyponatrémie (27,4%), d'hyperkaliémie (8,9%), d'hypercréatinémie (19,5%) et d'anémie (22,1%)

La prévalence de la déficience en thiamine était de 5,65%.

La recherche de mutation au niveau du gène MYH7 a mis en évidence 28 différentes mutations. Au moins une mutation était retrouvée chez chacun des patients. L'absence d'analyse mutationnelle sur une population de contrôle ne nous a pas permis d'identifier des mutations causales de la cardiomyopathie dilatée au sein de notre population.

Mots clés : **Cardiomyopathie dilatée, Insuffisance cardiaque, mutations, MYH7, vitamine B1, thiamine.**