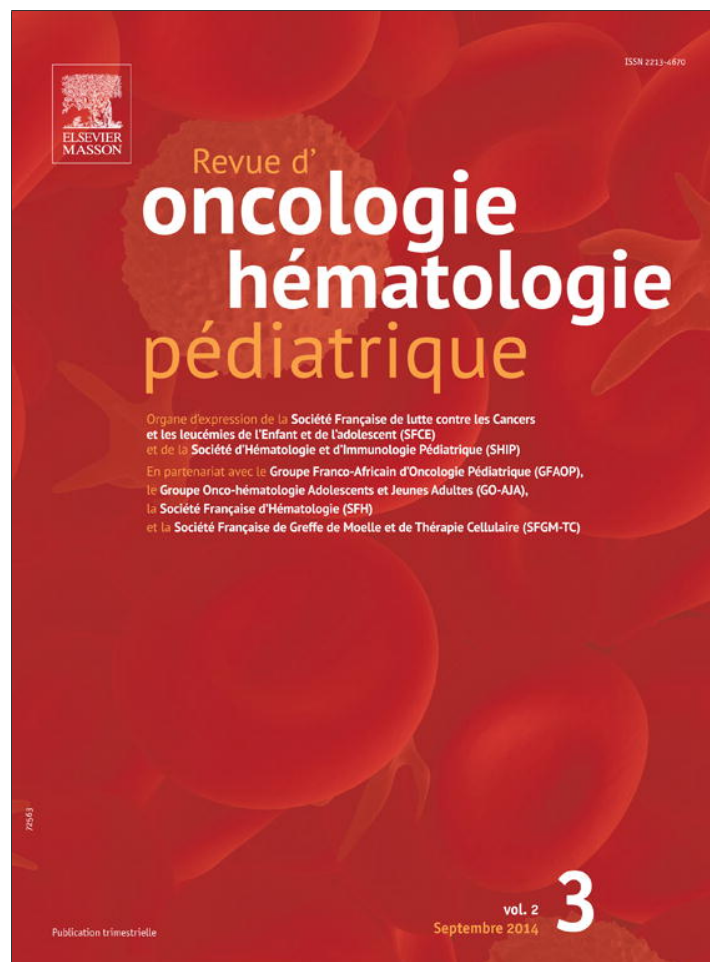


Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Syndrome de Barth : le reconnaître, le traiter. Recommandations pour la prise en charge



Barth syndrome: Guidelines for diagnosis, follow-up and medical therapy

J. Donadiou^{a,*}, C. Rigaud^a, A.-S. Lebre^b, R. Touraine^c,
C. Ottolenghi^d, A. Chabli^d, P. Charron^e, M. Rio^b,
P. De Lonlay^f, D. Bonnet^g

^a *Registre français des neutropénies chroniques sévères, service d'hémo-oncologie pédiatrique, hôpital Trousseau, centre de référence des déficits immunitaires héréditaires, AP-HP, 26, avenue du Dr-Netter, 75012 Paris, France*

^b *Service de génétique, hôpital Necker-Enfants-Malades, centre de référence des maladies mitochondriales, université Paris Descartes, AP-HP, Paris, France*

^c *Service de génétique, centre hospitalo-universitaire Saint-Étienne, 42000 Saint-Étienne, France*

^d *Laboratoire de biochimie, hôpital Necker-Enfants-Malades, université Paris Descartes, AP-HP, Paris, France*

^e *UPMC, centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires, CHU Pitié-Salpêtrière, université Paris, AP-HP, Paris, France*

^f *Filière métabolisme, hôpital Necker-Enfants-Malades, centre de référence des maladies métaboliques, université Paris Descartes, AP-HP, Paris, France*

^g *National Reference Center for Complex Congenital Heart Defects-M3C, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, AP-HP, Paris, France*

Reçu le 4 avril 2014 ; accepté le 8 juillet 2014

Disponible sur Internet le 27 août 2014

MOTS CLÉS

Cardiomyopathie ;
Neutropénie ;

Résumé Le syndrome de Barth associe une cardiomyopathie, une myopathie, une neutropénie chez des garçons (MIM 302060 Orphacode 111). Cette maladie génétique liée à l'X est associée à des mutations du gène TAZ. La maladie est extrêmement rare (incidence à la naissance entre 1 à 3 cas par an en France). Nous proposons ici des recommandations concernant la démarche

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean.donadiou@trs.aphp.fr (J. Donadiou).

Syndrome de Barth ;
TAZ ;
Recommandations ;
Cohorte

diagnostique et la prise en charge multidisciplinaire. Nous faisons également la proposition de l'utilisation d'une prophylaxie des infections par immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse pendant la petite enfance. En effet, la mortalité du syndrome de Barth survient principalement avant l'âge de trois ans et elle est souvent liée à des infections virales « banales » précipitant une insuffisance cardiaque aiguë.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Cardiomyopathy;
Neutropenia;
Barth syndrome;
TAZ gene;
Guidelines;
Cohort

Summary Barth syndrome associates cardiomyopathy, myopathy and neutropenia in boys. This genetic disease is inherited as an X-linked trait and is associated to mutations in the TAZ gene. The disease is extremely rare (incidence at birth in France: 1–3 cases). Here, we propose guidelines for diagnosis and medical management associating cardiological, metabolic and hematological expertise. We also propose the use of prophylaxis of infections by intravenous immunoglobulin during infancy as mortality in Barth syndrome mainly occurs in infants and is usually the consequence of acute heart failure at the time of apparently common viral infection. © 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le syndrome de Barth (BTHS en anglais pour Barth Syndrome) est transmis de façon récessive liée à l'X. Il est associé à des mutations dans le gène TAZ (tafazzine) qui code pour une protéine responsable de la stabilité des cardiolipines, en particulier mitochondriales. Il a été décrit pour la première fois en 1983 par Barth, au sein d'une famille hollandaise de cardiomyopathies révélées dans la petite enfance ne touchant que les garçons sur trois générations [1].

Le syndrome de Barth a une incidence estimée à 1/700 000 naissances. Cette incidence est très probablement sous-estimée car il est probable qu'un certain nombre de mort subite, suivant une défaillance cardiaque aiguë du nourrisson, ne conduisent pas à cette suspicion diagnostique. Nous avons tenté de décrire ici les principales caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives de ce syndrome à partir des données des trois principales cohortes décrites dans la littérature [2–5]. Le degré de preuves – en prenant comme critères l'échelle de la Haute Autorité de santé – reste très modeste et ne dépasse pas C (C: faible niveau de preuve: études cas-témoins. Études comparatives comportant des biais importants. Études rétrospectives. Séries de cas). Le caractère exceptionnel de ce syndrome fait que les informations tirées de ces cohortes sont la seule source d'information aujourd'hui disponible. Malgré les effectifs réduits de chacune d'entre elles, un certain nombre d'informations pertinentes pour la prise en charge de ces enfants peut être déduit. À titre d'exemple, la mortalité du syndrome de Barth dans la cohorte française était surtout liée à des épisodes d'insuffisance cardiaque aiguë en contexte infectieux. Cette mortalité a fortement décliné depuis l'avènement des nouveaux traitements de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique, et les événements cardiaques deviennent l'exception après l'âge de cinq ans [3] (Fig. 1).

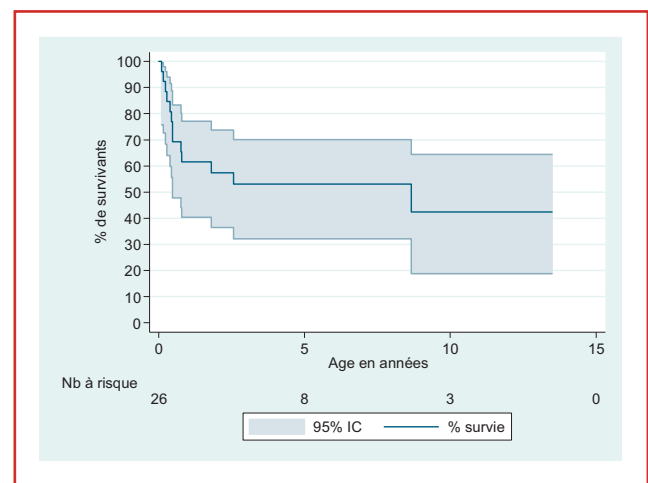


Figure 1. Survie des patients atteints de syndrome de Barth en France avec son intervalle de confiance (analyse mars 2014).

Reconnaître cette maladie et en faire le diagnostic

Présentation clinique

L'association chez un garçon d'une cardiomyopathie et d'une neutropénie, avec des signes souvent frustes de myopathie et un retard de croissance doit faire évoquer le syndrome de Barth [2]. Les antécédents familiaux de cardiomyopathie ou de mort subite constituent un élément d'orientation supplémentaire fréquent quand ils sont limités aux individus de sexe masculin [5]. Le symptôme révélateur est le plus souvent une cardiomyopathie du nourrisson voire du nouveau-né. L'association avec une neutropénie n'est notée que dans la moitié des cas lors du premier symptôme cardiaque. La présentation sous la forme d'une décompensation métabolique avec acidocétose, hyperlactatémie, hyperammoniémie et hypoglycémie est exceptionnelle [6].

Atteinte cardiaque

La cardiomyopathie est présente neuf fois sur dix. Elle est parfois observée dès la vie fœtale mais apparaît le plus souvent chez le nourrisson [7]. En l'absence d'antécédent familial et de neutropénie associée, le diagnostic n'est pas simple à évoquer car les autres causes d'atteinte myocardique telles que les myocardites aiguës virales ou les cardiomyopathies liées à des mutations dans les gènes de structure du myocyte cardiaque ont une incidence bien plus élevée. Certaines caractéristiques morphologiques du myocarde sans être spécifiques sont cependant évocatrices. L'association d'une cardiomyopathie dilatée hypokinétique et d'une hypertrophie myocardique est particulièrement évocatrice du syndrome de Barth [3,8]. La présence de trabéculations proéminentes de l'apex du ventricule gauche donnant l'aspect échographique dit «non-compaction du ventricule gauche» est également fréquente. Bien que non spécifique du syndrome de Barth, la conjonction chez un même enfant de ces différentes caractéristiques morphologiques est un élément d'orientation important [8–10]. Au moment du diagnostic, l'altération de la fonction systolique du ventricule gauche est souvent sévère. Il n'est pas rare dans les séries publiées qu'elle ait conduit à indiquer une transplantation cardiaque et représente la principale cause de décès [11]. Une des caractéristiques la plus surprenante de la cardiomyopathie du syndrome de Barth est l'amélioration, spontanée ou sous traitement, de l'insuffisance cardiaque pouvant conduire à une restitution ad integrum de la fonction systolique même si les caractéristiques morphologiques du myocarde peuvent persister. En effet, une proportion élevée des garçons atteints voit sa fonction ventriculaire gauche se normaliser et certains sont sévrés définitivement de tout traitement à visée cardiaque. À côté des atteintes de la fonction de contraction du cœur, souvent réversibles une fois passée la période initiale qui peut être critique, les troubles du rythme ventriculaires sont la complication cardiaque tardive la plus redoutée. Leur incidence est estimée à 40% des cas. Ce risque de mort subite, aujourd'hui imprévisible et non quantifiable individuellement, reste un domaine d'investigation majeur ayant pour objectif de définir les facteurs de risque de ce type d'accident [12].

Neutropénie et infections

La profondeur de la neutropénie est variable depuis un nombre normal de polynucléaires neutrophiles jusqu'à l'absence totale de neutrophiles circulants. Une de ses caractéristiques est son intermittence, voire son caractère cyclique observé chez certains patients. En cas de suspicion diagnostique sur d'autres éléments de l'histoire clinique ou familiale, il est donc fortement recommandé de répéter les hémogrammes à sa recherche. Elle peut être responsable d'infections cutanées bactériennes et d'aphtoses buccales récidivantes banales, mais aussi d'infections sévères notamment néonatales [3,13]. Le myélogramme retrouve le plus fréquemment un arrêt de maturation au stade promyélocytaire. Comme dans les autres neutropénies congénitales, une monocytose et une hyperéosinophilie sont fréquemment associées. Les autres lignées sanguines sont normales. La fréquence des infections virales saisonnières (par exemple à VRS) ne sont pas plus fréquentes chez ces patients mais elles

ont une expression souvent plus bruyante. Leur survenue chez des nourrissons à une période où la cardiomyopathie est la plus sévère est le principal facteur d'aggravation de celle-ci ainsi que la circonstance la plus habituelle de décès [3].

Autres atteintes : muscles – croissance – profil cognitif – morphologie

L'atteinte musculaire n'est pas au premier plan. Elle reste cependant un élément majeur du syndrome et a des conséquences importantes sur la vie quotidienne des enfants. L'atteinte est préférentiellement celle des ceintures scapulaires et pelviennes. Elle se manifeste initialement par une hypotonie axiale, puis secondairement par l'apparition d'un signe de Gowers à l'acquisition de la marche. Le retard moteur est habituel avec un apprentissage de la marche décalé de quelques mois [14]. Les patients conservent à long terme une intolérance à l'effort, qui n'est pas imputable à la seule cardiomyopathie. Celle-ci est probablement due à une diminution de l'extraction et de l'utilisation de l'oxygène par les muscles striés [15]. L'autonomie des patients est cependant conservée et les performances motrices tendent à s'améliorer avec l'âge. La biopsie musculaire, lorsqu'elle est faite, retrouve une surcharge lipidique myocytaire.

La croissance fœtale est normale dans la plupart des cas et les mensurations à la naissance sont en moyenne normales mais un retard de croissance intra-utérin est observé dans un tiers des cas. La croissance est très fréquemment ralentie au cours des deux premières années de vie avec un retard staturo-pondéral moyen à l'âge de deux ans autour de -2 à -3 déviations standards. La taille adulte est pourtant le plus souvent normale [2,4]. Les troubles neuro-développementaux n'ont été qu'incomplètement caractérisés. L'acquisition du langage est considérée comme normale mais des difficultés inconstantes et variables dans le temps dans le domaine des aptitudes visuo-spatiales ou des performances mathématiques ont été retrouvées dans certaines études [16]. La dysmorphie faciale, associant notamment un grand front, un faciès rond avec menton proéminent et joues pleines, a été rapportée dans certaines familles. Il n'y a cependant pas d'élément dysmorphologique caractéristique du syndrome qui puisse constituer un élément du diagnostic clinique de façon fiable [17].

Examens complémentaires diagnostiques

Examens d'orientation

Il est indispensable de hiérarchiser les explorations complémentaires en fonction du signe d'appel du syndrome puis, une fois le diagnostic fait, de proposer un rythme des examens de surveillance [18].

Devant une cardiomyopathie de cause non connue chez un petit garçon, en l'absence des éléments d'orientation décrits plus haut, il convient d'éliminer une cardiomyopathie métabolique d'autre origine [19]. Si la cardiomyopathie est dilatée hypokinétique sans autre élément anatomique du ventricule gauche évocateur (hypertrophie et non-compaction), une myocardite aiguë virale doit être recherchée par le dosage des enzymes cardiaques et la recherche de signes d'inflammation myocardique en IRM. Le bilan métabolique usuel comporte une chromatographie

des acides aminés, un profil des acylcarnitines dans le plasma, des acides organiques dans les urines et une étude des rapports d'oxydo-réduction à jeun et en post-prandial dans le sang. Le rapport lactate/pyruvate est normal sauf en période de décompensation aiguë. Une acidurie organique est classiquement observée sur la chromatographie des acides organiques urinaires, avec une augmentation des acides 3-méthylglutaconique, 3-méthylglutarique, et 2-éthylhydracrylique. La présence d'une acidurie 3-méthylglutaconique, considérée comme un marqueur classique du syndrome de Barth, n'est cependant pas pathognomonique du syndrome [20]. Elle peut être totalement absente et si elle est présente, elle reste modérée. Les taux plasmatiques de carnitine et de cholestérol total peuvent être bas de façon inconstante. La chromatographie des acides aminés est intéressante car elle montre un profil particulier des acides aminés avec une hypoaargininémie, une hypolysinémie et une hyperasparaginémie. L'interprétation de cette chromatographie peut dépendre de la durée de jeûne, d'autres conditions nutritionnelles et des traitements reçus. Les marqueurs les plus spécifiques du syndrome de Barth sont la cardiolipine (CL) et la monolysocardiolipine (MLCL) [21–24]. Elles sont respectivement diminuées et augmentées sur les cultures de fibroblastes ou de tissus de patients atteints [21,23]. La spécificité et la sensibilité pour le diagnostic du syndrome de Barth sont proches de 100% pour un rapport MLCL/CL de 0,3. Aujourd'hui, le test est uniquement disponible sur biopsie de fibroblastes en France et uniquement sur un site (CHU Necker), mais ce test pourrait être réalisable sur des échantillons sanguins [23]. Chez les patients ayant un profil biochimique très évocateur sur ces dosages, la confirmation du diagnostic viendra de l'identification de la mutation dans le gène *TAZ*. Le diagnostic moléculaire direct peut aussi être proposé en cas de forte suspicion diagnostique, d'impossibilité de réaliser les tests biochimiques d'orientation ou de diagnostic post-mortem.

Les causes de neutropénie sont très nombreuses et celles-ci sont le plus souvent transitoires [25]. L'association à une cardiomyopathie dilatée est bien sûr l'élément évocateur. Cette association a également été décrite dans le syndrome de Shwachman [26]. Il n'y a pas de particularité dans la démarche diagnostique devant cette neutropénie.

Preuve diagnostique

La seule preuve diagnostique admise en 2014 est la présence d'une mutation du gène *TAZ* [2]. Dans la très grande majorité des cas, il s'agit d'une mutation ponctuelle mais il peut y avoir de larges délétions exoniques qui rendent parfois l'étude génétique complexe [3].

Prise en charge thérapeutique

Le syndrome de Barth doit être considéré comme une maladie chronique bien que les manifestations les plus bruyantes soient surtout constatées chez de jeunes garçons de façon aiguë. La prise en charge doit donc être organisée sur le long cours. Nous recommandons qu'elle soit faite dans des services universitaires spécialisés et qu'elle soit organisée de façon multidisciplinaire. Quatre sur-spécialités doivent être réunies pour une prise en charge spécifique et coordonnée :

la cardiologie, l'hématologie, la prise en charge métabolique et la génétique clinique et moléculaire. La demande des familles est également forte pour prendre en charge les difficultés nutritionnelles et les troubles neuromusculaires chez les plus jeunes. Impliquer les acteurs locaux est comme dans toute pathologie chronique un objectif crucial. L'organisation au sein du réseau français d'une journée semestrielle de consultations multidisciplinaires dédiée au syndrome de Barth a été faite sous l'impulsion des familles concernées. Elle constituera un lieu d'échange pour les familles désireuses d'informations pour ce syndrome encore largement méconnu et d'une grande variabilité d'expression suivant en cela le modèle de nos collègues anglais de Bristol [2]. Les associations de patients jouent un rôle moteur dans la mobilisation autour de cette maladie, aussi bien aux États-Unis (<http://www.barthysyndrome.org/home>) qu'en France (<http://www.barthfrance.com/1.html>). Les recommandations proposées ici ont été construites à partir de l'observation de petites cohortes nationales de patients, ce qui leur donne un grade C [2,3,5,8]. Le **Tableau 1** résume l'agenda des examens recommandés et des traitements suggérés.

Prise en charge cardiologique

Il n'y a aujourd'hui aucun traitement spécifique de l'atteinte cardiaque du syndrome de Barth. On propose usuellement un traitement combiné de l'insuffisance cardiaque chronique associant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des bêta-bloquants et des diurétiques lorsqu'il y a des signes congestifs permanents. Les modalités d'administration de ces traitements sont superposables à celles utilisées dans les cardiomyopathies dilatées d'autres causes. Les épisodes d'insuffisance cardiaque aiguë révélant le syndrome ou survenant au cours de l'évolution de la cardiomyopathie peuvent être traités par des inotropes par voie intraveineuse, faire recourir à l'assistance circulatoire voire à la transplantation. Les résultats de la transplantation cardiaque dans le syndrome de Barth sont identiques aux autres indications même si le nombre de patients concernés reste limité [2,3,11]. Il est important de retenir que l'évolution de l'insuffisance cardiaque chronique par cardiomyopathie dilatée chez ces enfants se fait parfois vers la récupération d'une fonction normale. Obtenir une stabilité de l'état clinique doit être un objectif thérapeutique et il est licite de patienter dans les situations de décompensation avant de proposer une greffe. La prophylaxie des troubles du rythme graves et de la mort subite rythmique est plus complexe à mettre en œuvre. En cas de troubles du rythme ventriculaire, la pose d'un défibrillateur automatique implantable est envisageable en fonction de l'âge de l'enfant et de la fonction cardiaque soit comme seul traitement soit en attente de transplantation cardiaque. Le suivi de cohortes de patients devrait tenter de répondre à l'importance du risque rythmique tardif et à préciser si des facteurs de risque peuvent le rendre plus prévisible qu'aujourd'hui.

Préventions des infections et suivi de la neutropénie

La prise en charge des infections et de la neutropénie n'obéit pas à des règles particulières et les recommandations

Tableau 1 Résumé des recommandations de suivi et de prise en charge thérapeutique du syndrome de Barth en 2014.

Âge et période	Diagnostic	Avant 3 ans	Entre 3 et 15 ans	Au-delà de 15 ans
Chromatographie des acides aminés Profil Acylcarnitines Acides organiques Urines	+			
Étude des cardioplipines sur biopsie de fibroblastes ou leucocytes	+			
Étude génétique du gène TAZ	+			
Échographie cardiaque	+	Tous les 3 mois	2 fois par an	1 par an
BNP/NT proBNP	+	Selon clinique		
Holter Cardiaque		1/an	1/an	1/6 mois
Hémogramme	+	3/an	2/an	1/an
Myélogramme (avec cytogénétique)	Si indication de traitement par GCSF. Surveillance médullaire tous les 3 ans si GCSF au long cours			
Dosage vitamine A D	+	2/an	1/an	1/an
Thérapeutique				
Thérapeutique insuffisance cardiaque		Selon avis cardiologique		
GCSF		Selon avis hématologique		
Immunoglobulines IV (ou SC)		Si IV :400 mg/kg/3 semaines Recommandation à évaluer		

courantes concernant les neutropénies chroniques s'appliquent (http://www.ceredih.fr/documents/Reco_ProphyDIP_CEREDIH.2.Long.pdf). En pratique, la mise en place d'une antibiothérapie prophylactique, un programme vaccinal adapté, incluant la vaccination anti-grippale est fondée dans tous les cas. Le GCSF n'est administré, au long cours, qu'en cas d'infections récidivantes. On constate dans l'expérience de la série française qu'il y a relativement peu d'infections liées à la neutropénie, mais un nombre assez important d'infections virales « probables » chez ces enfants dans les deux à trois premières années de vie. Ces infections « banales » qui surviennent à l'âge de la vie où il existe une hypogammaglobulinémie physiologique peuvent avoir des conséquences dramatiques sur la fonction myocardique. Ceci amène à discuter une prophylaxie de ces infections par des perfusions d'immunoglobulines. Cette indication non validée peut être proposée en raison du caractère simple de sa mise en pratique et la grande expérience clinique des immunoglobulines IV dans les hypogammaglobulinémies. Nous proposons donc de recommander des perfusions répétées de 400 mg/kg – toutes les 3 semaines – chez les patients dès le diagnostic fait et jusqu'à l'âge de trois ans. Cette recommandation reste à évaluer prospectivement.

Prise en charge nutritionnelle et métabolique

Le statut nutritionnel doit être évalué et suivi pour chaque patient. Les conseils d'un gastro-entérologue et d'une diététicienne sont souvent utiles. Les troubles des conduites alimentaires souvent liés à l'insuffisance cardiaque chez le nourrisson ou le petit enfant justifient fréquemment des suppléments caloriques voire une nutrition entérale. À l'inverse, de nombreuses erreurs diététiques sont souvent constatées. Il n'y a aucune raison d'encourager une nutrition « permanente » des enfants ayant un syndrome de Barth,

ceux-ci tolérant parfaitement le jeûne et n'ayant a priori aucun besoin de supplémentation vitaminique ou d'acides aminés sans évaluation précise. D'autres traitements ont été employés de façon plus anecdotique sans réelle preuve d'efficacité clinique actuellement : la L-carnitine, la leucine, le Coenzyme Q, l'acide linoléique [6,27], l'acide pantothénique [28], ainsi que le pimobendan dans un cas de décompensation cardiaque aiguë. La place de l'arginine reste controversée [29] mais pourrait constituer une piste thérapeutique. Cependant sa manipulation à fortes doses est source d'effets indésirables rendant son utilisation difficile. Enfin, une carence en vitamine A est fréquemment retrouvée et justifie des apports supplémentaires.

Adolescence et adultes

La prise en charge des patients ayant un syndrome de Barth est une prise en charge tout le long de la vie. Le dispositif pédiatrique doit être poursuivi et une transition pédiatrique–médecine d'adulte doit être organisée. La myopathie doit être suivie par un neurologue/myologue et/ou un médecin de rééducation fonctionnelle.

Prises en charge para médicales

La kinésithérapie et la psychomotricité sont essentielles pour améliorer les symptômes liés à la myopathie et limiter le retard de développement moteur.

Conseil génétique et diagnostic anténatal

La sévérité de maladie et son caractère récessif liée à l'X, doivent conduire à proposer une enquête génétique, en particulier pour l'identification de la mutation transmise chez la mère et à proposer un diagnostic anténatal. Dans

le conseil génétique, il importe de préciser que l'absence de la mutation détectée chez la mère ne met pas celle-ci à l'abri de tout risque de récurrence : en effet des cas de mosaïsme maternel ont été décrits [30]. En pratique, pour une femme porteuse de la mutation qui souhaite éviter la naissance d'un garçon atteint, on propose un diagnostic de sexe fœtal sur sang maternel à 10–11 semaines d'aménorrhée (SA) suivi d'un diagnostic moléculaire prénatal sur biopsie de trophoblastes à 12 SA si le fœtus est de sexe masculin. Dans ce contexte un diagnostic préimplantaire peut aussi s'envisager. Pour une femme ayant un enfant atteint, mais indemne de la mutation, on suggérera la même démarche de diagnostic de sexe fœtal puis diagnostic prénatal si le fœtus est masculin par précaution, du fait du risque de mosaïque germinale chez elle. Pour la sœur d'une personne porteuse de la mutation, on conseille la recherche de la mutation familiale (que leur mère soit porteuse ou pas, encore à cause du risque de mosaïque germinale). Dans la perspective d'un diagnostic génétique, on rappelle aussi que les femmes conductrices sont asymptomatiques. Certaines ont un équilibre d'inactivation des chromosomes X complètement biaisé (au profit de l'X indemne de la mutation du gène *TAZ*). L'absence de ce biais d'inactivation ne paraît pas avoir de conséquence [31].

Physiopathologie – Perspectives

Le gène responsable de la maladie de Barth, *TAZ*, anciennement *G4.5* [32] est localisé en Xq28. Ce gène est formé de 11 exons, dont 3 (exons 5 à 7) qui peuvent être épissés de façon alternative et conduire à la synthèse de plusieurs protéines. Bien que la séquence nucléotidique et l'organisation transcriptionnelle du gène *TAZ* suggèrent l'expression d'au moins 12 ARN messagers différents, seuls quatre d'entre eux ont été identifiés dans les tissus humains [33]. Les protéines correspondantes comportent de 248 à 292 acides aminés (28,5 à 33,5 kDA). La protéine tafazzin est une protéine exprimée dans les muscles cardiaque et squelettique. Il est probable qu'elle puisse s'exprimer dans les cellules myéloïdes du fait de la fréquence de la neutropénie dans le syndrome de Barth sans qu'on en ait aujourd'hui la preuve. Cette protéine, localisée dans la membrane de la mitochondrie, a une fonction acyltransférase impliquée dans le métabolisme des phospholipides et plus particulièrement dans le remodelage des lipides de membranes [34,35]. En dépit d'une caractérisation très complète à la fois des bases moléculaires et des processus biochimiques impliqués dans le syndrome de Barth, les mécanismes de l'atteinte myocardique et de la neutropénie restent mal compris [36]. Il est possible qu'une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques du syndrome de Barth conduise à une prise en charge thérapeutique plus ciblée et plus efficace. Aujourd'hui, l'expression dans plusieurs organes et tissus de la maladie justifie la mise en place de consultation pluridisciplinaire pour ces enfants. Il est indispensable que des outils de communication entre les familles, les centres référents et les acteurs locaux soient mis en place au bénéfice des enfants atteints et de leurs proches. Maintenir de façon prospective un registre national afin d'identifier les facteurs de risque de complications cardiaques rythmiques en particulier, de mieux connaître le devenir à long terme et dans l'avenir de proposer des prises en charge, médicale ou

paramédicale, optimisées est un objectif à nourrir. Enfin, une meilleure compréhension des mécanismes intimes du syndrome devrait conduire à proposer des essais thérapeutiques innovants dans un futur qu'on espère proche.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Barth PG, Scholte HR, Berden JA, et al. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes. *J Neurol Sci* 1983;62:327–55.
- [2] Clarke SL, Bowron A, Gonzalez IL, et al. Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:23.
- [3] Rigaud C, Lebre AS, Touraine R, et al. Natural history of Barth syndrome: a national cohort study of 22 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:70.
- [4] Roberts AE, Nixon C, Steward CG, et al. The Barth Syndrome Registry: Distinguishing disease characteristics and growth data from a longitudinal study. *Am J Med Genet A* 2012;158A:2726–32.
- [5] Steward CG, Newbury-Ecob RA, Hastings R, et al. Barth syndrome: an X-linked cause of fetal cardiomyopathy and stillbirth. *Prenat Diagn* 2010;30:970–6.
- [6] Yen TY, Hwu WL, Chien YH, et al. Acute metabolic decompensation and sudden death in Barth syndrome: report of a family and a literature review. *Eur J Pediatr* 2008;167:941–4.
- [7] Bleyl SB, Mumford BR, Thompson V, et al. Neonatal, lethal noncompaction of the left ventricular myocardium is allelic with Barth syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;61:868–72.
- [8] Spencer CT, Bryant RM, Day J, et al. Cardiac and clinical phenotype in Barth syndrome. *Pediatrics* 2006;118:e337–46.
- [9] Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation* 2001;103:1256–63.
- [10] Xing Y, Ichida F, Matsuoka T, et al. Genetic analysis in patients with left ventricular noncompaction and evidence for genetic heterogeneity. *Mol Genet Metab* 2006;88:71–7.
- [11] Mangat J, Lunnon-Wood T, Rees P, Elliott M, Burch M. Successful cardiac transplantation in Barth syndrome – Single-centre experience of four patients. *Pediatr Transplant* 2007;11:327–31.
- [12] Spencer CT, Byrne BJ, Gewitz MH, et al. Ventricular arrhythmia in the X-linked cardiomyopathy Barth syndrome. *Pediatr Cardiol* 2005;26:632–7.
- [13] Barth PG, Wanders RJ, Vreken P, et al. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome) (MIM 302060). *J Inher Metab Dis* 1999;22:555–67.
- [14] Jarvis M, Garrett P, Svien L. Gross motor development of a toddler with Barth syndrome, an x-linked recessive disorder: a case report. *Pediatr Phys Ther* 2001;13:175–81.
- [15] Spencer CT, Byrne BJ, Bryant RM, et al. Impaired Cardiac Reserve and Severely Diminished Skeletal Muscle Oxygen Utilization Mediate Exercise Intolerance in Barth Syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H2122–9.
- [16] Mazzocco MM, Henry AE, Kelly RI. Barth syndrome is associated with a cognitive phenotype. *J Dev Behav Pediatr* 2007;28:22–30.
- [17] Hastings R, Steward C, Tsai-Goodman B, Newbury-Ecob R. Dismorphology of Barth syndrome. *Clin Dysmorphol* 2009;18:185–7.

- [18] Vernon HJ, Sandlers Y, McClellan R, Kelley RI. Clinical laboratory studies in Barth Syndrome. *Mol Genet Metab* 2014;112:143–7.
- [19] Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003;348:1639–46.
- [20] Schmidt MR, Birkebaek N, Gonzalez I, Sunde L. Barth syndrome without 3-methylglutaconic aciduria. *Acta Paediatr* 2004;93:419–21.
- [21] van Werkhoven MA, Thorburn DR, Gedeon AK, Pitt JJ. Monolysocardiolipin in cultured fibroblasts is a sensitive and specific marker for Barth Syndrome. *J Lipid Res* 2006;47:2346–51.
- [22] Valianpour F, Mitsakos V, Schlemmer D, et al. Monolysocardiolipins accumulate in Barth syndrome but do not lead to enhanced apoptosis. *J Lipid Res* 2005;46:1182–95.
- [23] Valianpour F, Wanders RJ, Barth PG, Overmars H, van Genip AH. Quantitative and compositional study of cardiolipin in platelets by electrospray ionization mass spectrometry: application for the identification of Barth syndrome patients. *Clin Chem* 2002;48:1390–7.
- [24] Malhotra A, Edelman-Novemsky I, Xu Y, et al. Role of calcium-independent phospholipase A2 in the pathogenesis of Barth syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:2337–41.
- [25] Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Bellanne CC. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:26.
- [26] Hauet Q, Beaupain B, Micheau M, et al. Cardiomyopathies and congenital heart diseases in Shwachman-Diamond syndrome: a national survey. *Int J Cardiol* 2013;167:1048–50.
- [27] Valianpour F, Wanders RJ, Overmars H, et al. Linoleic acid supplementation of Barth syndrome fibroblasts restores cardiolipin levels: implications for treatment. *J Lipid Res* 2003;44:560–6.
- [28] Rugolotto S, Prioli MD, Toniolo D, et al. Long-term treatment of Barth syndrome with pantothenic acid: a retrospective study. *Mol Genet Metab* 2003;80:408–11.
- [29] Coman D, Yapfite-Lee J, Boneh A. New indications and controversies in arginine therapy. *Clin Nutr* 2008;27:489–96.
- [30] Chang B, Momoi N, Shan L, et al. Gonadal mosaicism of a TAZ (G4.5) mutation in a Japanese family with Barth syndrome and left ventricular noncompaction. *Mol Genet Metab* 2010;100:198–203.
- [31] Orstavik KH, Orstavik RE, Naumova AK, et al. X chromosome inactivation in carriers of Barth syndrome. *Am J Hum Genet* 1998;63:1457–63.
- [32] Bione S, D'Adamo P, Maestrini E, et al. A novel X-linked gene, G4.5 is responsible for Barth syndrome. *Nat Genet* 1996;12:385–9.
- [33] Gonzalez IL. Barth syndrome: TAZ gene mutations, mRNAs, and evolution. *Am J Med Genet A* 2005;134:409–14.
- [34] Schlame M, Ren M. Barth syndrome, a human disorder of cardiolipin metabolism. *FEBS Lett* 2006;580:5450–5.
- [35] Sparagna GC, Lesnefsky EJ. Cardiolipin remodeling in the heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;53:290–301.
- [36] Wang G, McCain ML, Yang L, et al. Modeling the mitochondrial cardiomyopathy of Barth syndrome with induced pluripotent stem cell and heart-on-chip technologies. *Nat Med* 2014;20:616–23.