

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° (Renseigné par la
Scolarité)
2019-156

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

par

Anne-Laure BOUTTIER

Née le 20/09/1991 à Mont Saint Aignan

Présentée et soutenue publiquement le 02/10/2019

Génétique des cardiomyopathies dilatées : première analyse observationnelle des
pratiques du centre de compétences du CHU de Nantes

Président : Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU

Directeur de thèse : Dr Nicolas PIRIOU



REMERCIEMENTS :

Au Professeur Jean-Noël TROCHU,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et de l'intérêt que vous portez à mon travail. Merci pour vos enseignements à l'EST. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Au Dr Nicolas PIRIOU

Merci Nicolas d'avoir dirigé ce travail. Je souhaitais te remercier pour ton aide, tes précieux conseils et pour ta disponibilité tout au long de ce projet.

Au Professeur Thierry Le Tourneau.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury. Je vous suis également reconnaissante pour votre accompagnement dans la rédaction du mémoire de DES et pour l'enseignement de qualité en échographie cardiaque que vous m'avez prodigué. Je suis heureuse de poursuivre mes 2 ans de formation en tant que chef de clinique à vos côtés et auprès du Dr Caroline Cueff.

Au Professeur PROBST

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail, et pour tout l'enseignement au cours de ces 4 ans.

Au Dr Le Gloan pour son apprentissage et soutien lors des consultations de congénitaux adultes.

Aux Drs MICHEL et ROY pour l'apprentissage de l'ETO et leur bonne humeur.

Au Dr PATIER pour sa gentillesse et son expertise dans l'insuffisance cardiaque avancée.

A tous les autres PH et assistants côtoyés que je ne pourrai citer, qui m'ont épaulée et appris tant de choses au cours de ces 4 années.

A toute ma promo : Marine, Soraya, Clément, Fabien, Jacques et Damien. Ces 4 ans d'internat de cardiologie avec vous resteront pour moi des joyeux souvenirs.

A tous mes autres co-internes avec une mention spéciale au futur grand Dr Le Ruz qui allie gentillesse, compétences et style vestimentaire !

A mes parents : je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci pour votre soutien sans faille y compris dans les moments difficiles. Merci Maman pour ta relecture précieuse.

A ma famille, mon frère Clément, mes grands-parents.

A ma belle-famille qui me considère comme leur fille.

Et bien sûr à toi Pacôme, ta présence à mes côtés est une chance. Merci pour ton accompagnement au quotidien et pour ton aide à la rédaction de cette thèse.



Table des matières

A. Abréviations :	5
B. Introduction :	6
B.1 Définitions	6
B.1.1 Les cardiomyopathies	6
B.1.2 Les cardiomyopathies dilatées	7
B.1.3 Cardiomyopathie non dilatée hypokinétique (CNDH)	7
B.1.4 Classification MOGES	7
B.2 CMD : généralités et épidémiologie	8
B.3 CMD et génétique	8
B.3.1 CMD familiales et génétiques	8
B.3.2 Hétérogénéité génétique	8
B.3.3 Chevauchement des phénotypes	9
B.3.4 Pronostic	10
B.3.5 Conseil génétique	11
B.4 Objectifs	12
C. Matériels et méthodes	13
C.1 Design	13
C.2 Population étudiée	13
C.3 Modalités de recensement des patients	13
C.4 Recueil des données	13
C.4.1 Caractéristiques des patients au moment du diagnostic	13
C.4.2 Motif de réalisation du test génétique	14
C.4.3 Suivi des patients	14
C.5 Panel génétique	14
C.6 Classification des patients	14
C.7 Cas des apparentés	15
C.8 Ethique	15
C.9 Analyses Statistiques	15
D. Résultats	16
D.1 Sélection des patients	16
D.2 Propositus	16
D.2.1 Description de la population	16
D.2.2 Description des résultats génétiques	16
D.2.3 Facteurs prédictifs de positivité du test génétique	18
D.2.4 Comparaison groupe génétique positive vs génétique négative : caractéristiques au moment du diagnostic	19
D.2.5 Corrélation génotype-phénotype :	21
D.2.5.1 variant génétique sur le gène DSP	21
D.2.5.2 variant génétique sur le gène LMNA	22
D.2.5.3 Génétique et phénotype de non-compaction	22
D.2.6 Evolution pronostic	23
D.2.6.1 Evaluation pronostic selon la positivité du test génétique	23
D.2.6.2 Evaluation de l'impact de facteurs étiologiques surajoutés sur la survie	24
D.2.6.3 Influence de la présence de rehaussement tardif	25
D.2.6.4 Evaluation pronostic en fonction d'atteinte sur le gène LMNA	26
D.3 Apparentés	27
D.3.1 Description de la population	27
D.3.2 Description des résultats des tests génétiques	28
D.3.3 Phénotype	28



E. Discussion.....	29
E.1 Discussion des résultats.....	29
E.1.1 Analyse des résultats génétiques au centre de compétences du CHU de Nantes	29
E.1.2 Facteurs prédictifs de positivité du test génétique	30
E.1.3 Comparaison des caractéristiques phénotypiques au moment du diagnostic selon la positivité du test génétique	30
E.1.4 Corrélation génotype-phénotype	30
E.1.5 Analyse évolution pronostique	30
E.1.6 Analyse des apparentés	31
E.2 Limites.....	31
E.3 Perspectives.....	32
E.4 Conclusion	32
F. Références.....	33
Résumé.....	38



A. ABREVIATIONS

ETT : Echographie Trans Thoracique
CMD : Cardiomyopathie dilatée
CNDH : Cardiomyopathie Non Dilatée Hypokinétique
DAVD : Dysplasie Arythmogène du Ventricule Droit
CMH : Cardiomyopathie Hypertrophique
NC : Non-Compaction
VG : Ventricule Gauche
VD : Ventricule Droit
DS : Déviation Standard
DTDVG : Diamètre Télédiastolique Ventriculaire Gauche
VTVDG : Volume Télédiastolique Ventriculaire Gauche
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
FEVD : Fraction d'Ejection Ventriculaire Droite
IM : Insuffisance Mitrale
OG : Oreillette Gauche
HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire
TdR : Trouble du Rythme
TdR V Trouble du Rythme Ventriculaire
FA : Fibrillation atriale
ESV : Extrasystole Ventriculaire
TV : Tachycardie Ventriculaire
TVNS : Tachycardie Ventriculaire Non Soutenue
FV : Fibrillation Ventriculaire
ACR : Arrêt Cardio Circulatoire
MS : Mort Subite
TdC : Trouble de Conduction
BAV : Bloc Atrio Ventriculaire
BBG : Bloc de Branche Gauche
PM : Pacemaker
DAI : Défibrillateur Automatique Implantable
CRT : Cardiac Resynchronization Therapy
BB- : Béta-Bloquant
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
FdR CV : Facteur de Risque Cardio-Vasculaire
IMC : Indice de Masse Corporelle
HTA : Hypertension Artérielle
VSI : Variant de Signification Indéterminée
LMNA : Lamine
RT : Rehaussement Tardif
ESC : European Society of Cardiology
NYHA : New York Heart Association
FC : Fréquence cardiaque
PAS : Pression Artérielle Systolique
OMI : Œdèmes des membres inférieurs

B. INTRODUCTION :

B.1 Définitions :

B.1.1 Les cardiomyopathies

Le terme de cardiomyopathie est défini par des anomalies myocardiques parmi lesquelles le cœur est structurellement et fonctionnellement anormal en l'absence de toute autre maladie suffisante, à elle seule, pour expliquer le phénotype observé (HTA, valvulopathie, coronaropathie) [1].

Depuis 60 ans, de nombreuses classifications ont vu le jour. La classification des cardiomyopathies reste difficile en raison des connaissances imparfaites des mécanismes aboutissant à la maladie et de l'hétérogénéité de la présentation clinique. Actuellement, la classification utilisée est celle proposée par l'ESC 2008 [1] qui identifie 5 sous-groupes de cardiomyopathies selon leur phénotype morphologique et fonctionnel. Ces sous-groupes sont composés des cardiomyopathies dilatées (CMD), cardiomyopathies hypertrophiques (CMH), restrictives, dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD) et non classifiées (incluant les non-compactions du ventricule gauche). Chaque phénotype est ensuite sous classifié selon son caractère familial (> 1 membre atteint) ou génétique [1].

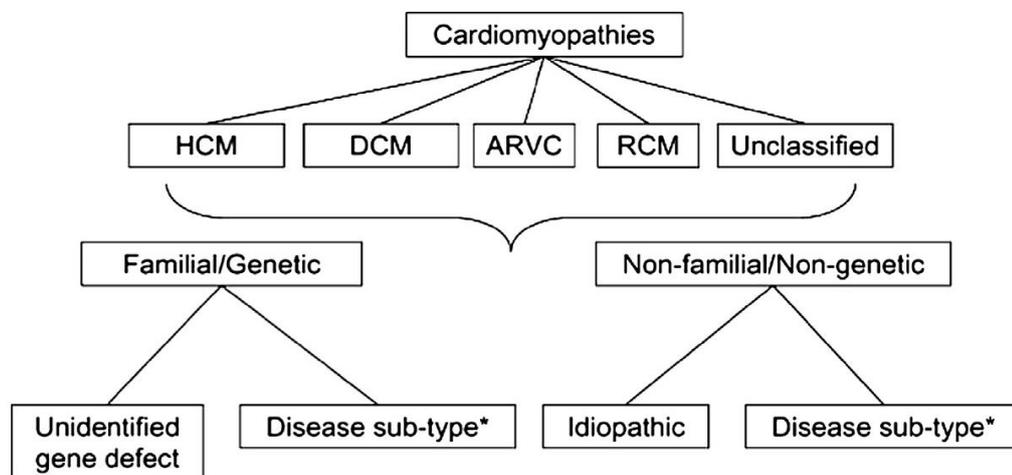


Figure 1 : Classification des cardiomyopathies selon l'ESC 2008

B.1.2 Les cardiomyopathies dilatées (CMD)

La cardiomyopathie dilatée (CMD) est définie par une dilatation du ventricule gauche associée à une dysfonction systolique du ventricule gauche en l'absence d'anomalie des conditions de charge (HTA valvulopathie) et de coronaropathie. Une dilatation et/ou dysfonction du ventricule droit peut être présente mais n'est pas nécessaire au diagnostic [1]. Selon la définition de Pinto [2] une dilatation est retenue en cas de volumes ou diamètres > 2DS corrigé sur la surface corporelle et l'âge ou IMC et genre.

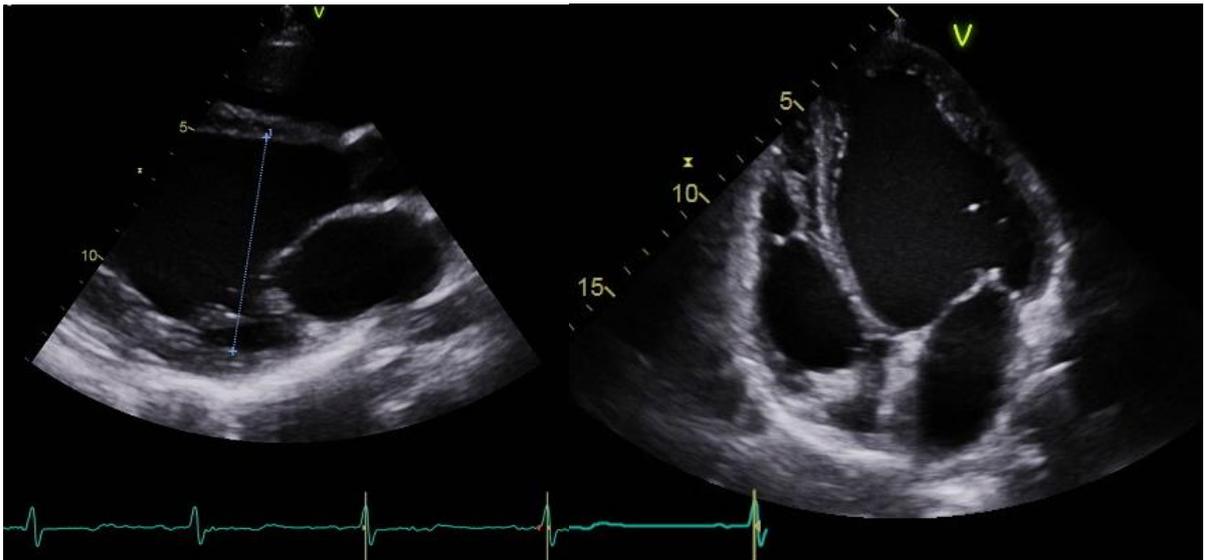


Figure 2 : CMD en ETT : à gauche coupe parasternale grand axe : VG globuleux dilaté avec DTDVG=69 mm, à droite coupe 4 cavités

B.1.3 Cardiomyopathie Non Dilatée Hypokinétique (CNDH)

Les maladies génétiques peuvent avoir une expression cardiaque incomplète ce qui peut aboutir à des phénotypes intermédiaires qui ne rentrent pas dans les définitions classiques. Par ailleurs, il est désormais connu qu'avant de développer une CMD, les patients peuvent avoir une longue phase préclinique caractérisée par des symptômes et anomalies cardiaques mineures. C'est pourquoi Pinto propose d'upgrader les critères diagnostiques et de créer une nouvelle catégorie de cardiomyopathie : les cardiomyopathies non dilatées hypokinétiques (CNDH). Les critères diagnostics de CNDH retenus par Pinto sont les suivants : dysfonction ventriculaire gauche (ou biventriculaire) définie par une FEVG < 45% sans dilatation ventriculaire qui n'est pas expliquée par des conditions de charge anormales ou par une coronaropathie [2].

B.1.4 Classification MOGES

Avec l'accroissement des connaissances génétiques, au cours de ces 10 dernières années, la classification des cardiomyopathies basée sur le phénotype n'est plus suffisante. Arbustini a proposé une nouvelle classification basée sur la nomenclature MOGES qui combine 5 paramètres. Chaque lettre de **MOGES** correspond à un attribut spécifique. Le **M** correspond au phénotype morphologique de la cardiomyopathie (exemple : Md pour cardiomyopathie dilatée, Mh pour cardiomyopathie hypertrophique). Le **O** documente les organes atteints (exemple : Oh : atteinte cardiaque (heart) isolée, Oh+m : atteinte cardiaque et musculaire). Le **G** informe sur le caractère génétique ou non de la maladie ainsi que du mode de transmission (exemple : G AD autosomique dominant). Le **E** correspond à l'étiologie identifiée de la cardiomyopathie (exemple : Eg pour étiologie génétique Ea pour amylose). Enfin le **S** permet de souligner le stade de dyspnée NYHA selon les recommandations européennes [3].



B.2 CMD : Généralités et épidémiologie

La prévalence des CMD est estimée à 36.5/ 100 000 personnes avec un ratio hommes/femmes de $\frac{3}{4}$ [4]. Il s'agit d'une pathologie fréquente, grave, représentant un problème de santé publique important puisqu'elle peut se compliquer d'insuffisance cardiaque (30 à 40% des causes d'insuffisance cardiaque [5][6]) voire de transplantation cardiaque. Il s'agit en effet de la première cause de transplantation cardiaque [6]. On note également un risque de survenue d'embols artériels, d'arythmies et de mort subite [15].

Il est habituel de classer les CMD en causes génétiques et causes non génétiques. Les causes non génétiques regroupent les étiologies toxiques, infectieuses (myocardite), cardiopathie du péripartum, carence vitaminique, et endocrinologiques [2][4].

L'accroissement des connaissances génétiques de ces dernières années et le développement des nouveaux outils de séquençage ont permis d'avancer sur la compréhension des CMD avec participation génétique.

B.3 CMD et génétique

B.3.1 CMD familiales et génétiques

Le premier point à souligner est que les CMD d'origine familiale ou génétique sont fréquentes. On estime que 30 à 50% des CMD sont d'origine familiale ou génétiques [1][2][5][7][8][9].

La notion de CMD familiale varie selon les auteurs. La recommandation [2] la plus récente identifie une CMD familiale quand, en l'absence d'analyse génétique réalisée ou contributive,

- au moins 2 individus (1^{er} ou 2^{ème} degré) répondent aux critères de CMD ou CNDH
- ou en cas de CMD ou CNDH chez un cas index associée à un antécédent familial de mort subite chez un apparenté au premier degré avec diagnostic autopsique de CMD

Une CMD est dite génétique si l'analyse génétique permet d'identifier une variation génétique (mutation ou Variant de Signification Indéterminée (VSI)) qui est considérée comme étant responsable de la pathogénicité. Avec l'accroissement des connaissances génétiques et grâce aux nouveaux outils de séquençage on identifie dorénavant un déterminant génétique dans 40% des CMD familiales [10].

B.3.2 Hétérogénéité génétique

Les travaux récents ont permis de démontrer que la génétique des CMD était complexe et hétérogène. La survenue de CMD implique différents gènes. Il s'agit le plus souvent de maladies monogéniques avec transmission autosomique dominante dont l'expression et la pénétrance sont variables et sont souvent âge dépendant. Moins fréquemment, on retrouve les transmissions liées à l'X, autosomique récessive, et mitochondriale [11][12][13][14]. Enfin, on retrouve les mutations de novo [15]. L'interprétation des variants génétiques est difficile mais un consensus a permis d'établir une classification des variants selon leur caractère pathogène, probablement pathogène, variant de signification incertaine, probablement bénin et bénin [16].

Le nombre important de gènes mis en cause dans la pathogénicité des CMD illustre bien l'hétérogénéité des CMD génétiques. On recense en effet actuellement environ une quarantaine de mutations ou variants pathogènes. Ces anomalies génétiques codent des protéines assurant des fonctions diverses de la cellule myocardique. Ces protéines participent à la structure du myocyte tels que le sarcomère, le cytosquelette, la mitochondrie, le desmosome, la membrane nucléaire et l'ARN messager [15].

Les gènes pathogènes les plus fréquemment mis en évidence dans les CMD sont les gènes titine (TTN), Lamine (LMNA), myosine (MYH7), troponine (TNNT2), protéine porteuse de la myosine (MYBPC3) [2]... Tous ces gènes codent pour une protéine structurelle du myocyte.



Parmi les gènes codant pour des protéines du sarcomère, on retrouve les mutations sur le gène de la titine (TTN) qui sont reportées comme étant les mutations les plus fréquemment retrouvées. Herman rapporte qu'un quart des CMD pourrait être attribuées à ces mutations [17]. Le gène de la titine code pour la protéine géante de la titine dont l'expression cardiaque est importante. Son rôle est de promouvoir la force passive et elle participe à la régulation du sarcomère [18]. La pénétrance est incomplète et variable et aboutit à des phénotypes souvent intermédiaires [19]. L'immensité du gène rend néanmoins l'interprétation des résultats difficile et un doute persiste quant à la pathogénicité des variations génétiques.

Les autres gènes impliqués dans la structure du sarcomère sont représentés par MYH7 (myosine), TNNT2 (troponine) et MYBPC3 (protéine porteuse de la myosine).

Le gène de la lamine (LMNA) est un gène qui code pour les protéines de la membrane nucléaire. Il s'agit de la mutation la plus fréquemment impliquée dans les CMD, si l'on excepte les mutations de la titine, avec une prévalence estimée entre 5 à 8 % des CMD génétiques [20][21][22]. La lamine A/C est impliquée dans la régulation de l'expression génique, la mécanotransduction, la réplication de l'ADN et le transport au cytoplasme. On sait depuis longtemps que les mutations de la lamine sont aussi souvent associées à des troubles du rythme auriculaires et ventriculaires ou des troubles de conduction [23][24].

D'autres gènes impliqués dans les CMD génétiques sont des gènes codant pour les protéines formant le cytosquelette, tels que le gène DES (Desmin) ou FLNC (Filamin C) qui sont responsables d'environ 1% des CMD.

D'autres mutations causales de CMD codent pour les protéines du desmosome. Parmi ces gènes, on retrouve le gène DSP (Desmoplakine) (2% des CMD), PKP2 (Plakophiline 2), DSC2 (Desmocollin 2) ou DSG2 (Desmoglein 2) [15].

Parmi les gènes codant pour les protéines formant le réticulum sarcoplasmique et le cytoplasme, on identifie le gène PLN et RYR2 [15].

Le gène SCN5A code pour les protéines du canal sodique et, est impliqué dans 2 à 3% des CMD [15]. Les mutations sur ce gène sont aussi retrouvées dans le syndrome de Brugada et le QT long.

Le mode de transmission des gènes cités ci-dessus est autosomique dominant.

De façon plus minoritaire, on identifie quelques gènes avec une transmission autre qu'autosomique dominante. Pour les transmissions liées à l'X, on retrouve une association avec les maladies neuromusculaires telles que la maladie de Becker et les dystrophies musculaires de Duchenne. La mutation causale de ces deux maladies (gène DMD) est responsable d'un dysfonctionnement du complexe dystrophine [2][15]. Les gènes avec transmission autosomique récessive et avec transmission mitochondriale sont encore plus rares.

B.3.3 Chevauchement des phénotypes

En sus de l'hétérogénéité génétique, l'autre point majeur à souligner dans l'analyse des CMD d'origine génétique est l'existence d'un chevauchement phénotypique selon les mutations.

On s'aperçoit en effet que des mutations différentes peuvent aboutir au même phénotype.

Comme déjà explicité précédemment, on s'aperçoit que les CMD ne résultent pas d'une ou deux mutations principales comme c'est le cas pour les CMH où l'on retrouve 2 gènes principalement en cause (MYH7 et MYBPC3) [25]. Pour le cas des CMD, il existe une hétérogénéité génétique importante avec plus de 40 gènes recensés qui aboutissent au même phénotype morphologique de CMD.



L'autre point est de constater qu'une même mutation peut conduire à des phénotypes différents. Certains gènes identifiés dans les CMD sont aussi retrouvés dans d'autres phénotypes morphologiques.

C'est notamment le cas des DAVD. Les gènes principalement impliqués sont des gènes codant pour des protéines d'adhésion telles que la desmoplakine (DSP) et Plakophiline-2 (PKP2) [26].

Haas *et al.* [6] ont montré que pour le gène de la DSP 50% des phénotypes observés correspondaient au phénotype de CMD et pour l'autre moitié à celui de DAVD.

Ces mêmes constatations ont été faites dans le cas des non-compactions du ventricule gauche. Sedaghat-Hamedani *et al.* ont analysé le génotype de 106 patients porteurs d'une non-compaction du ventricule gauche. Il a été mis en évidence un variant pathogène dans 38% des cas. La distribution de ces variants montrait TTN 19%, LMNA 5%, MYBPC3 4%, DSP 4 %, MYH7 3% et CASQ2 2% [27]. Tous ces gènes sont connus pour aboutir également au phénotype de CMD.

B.3.4 Pronostic

Le pronostic de la maladie, notamment sur le plan rythmique, diffère selon les mutations causales. Il est décrit dans la littérature que les gènes de la lamine (LMNA), desmin (DES) et SCN5A sont fréquemment associés à des troubles de conduction tels que les blocs atrio-ventriculaires. On retrouve aussi plus fréquemment des troubles du rythme supraventriculaires ou ventriculaires avec les mutations codant pour LMNA, filamine (FLNC) phospholamban (PLN). Les troubles du rythme malins peuvent précéder la dysfonction systolique ventriculaire gauche. La nature de l'information génétique est donc très importante à prendre en compte pour évaluer le pronostic qui ne s'établit pas uniquement sur la FEVG. Cela peut être utile pour déterminer l'indication de l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable en prévention de la mort subite [28].

Par ailleurs, des études récentes suggèrent que le devenir des patients atteints de CMD avec identification d'un variant génétique est influencé par des facteurs épigénétiques ou environnementaux associés [17][28]. La pathogénicité d'une mutation génétique est en effet modulée par des facteurs interférents tels que l'âge, le statut hormonal [29][30], l'inflammation (maladie systémiques, inflammation cardiaque...)[31] HTA, altérations mitochondriales [32][33] et divers autres triggers environnementaux tels que l'exposition aux toxiques [34][35].

Hazebroek confirme cette hypothèse dans son travail en montrant que la survie sans évènement (décès, transplantation cardiaque et trouble du rythme ventriculaire grave) était significativement plus altérée chez les patients avec une CMD génétique associée à un facteur environnemental (facteurs immuns, charge virale, triggers toxiques...) comparativement aux autres CMD [36]. En revanche, les résultats concernant le devenir des patients en fonction de leur statut génétique divergent dans la littérature. Hazebroek n'a pas montré de différence sur le devenir des patients avec une CMD d'origine génétique ou familiale comparativement aux CMD non génétiques ou non familiales [32] alors que Van Spaendonck-Zwarts montre dans son travail que le devenir des patients porteurs d'une CMD avec mutation causale identifiée est moins bon (critère combiné : décès, transplantation cardiaque, trouble du rythme ventriculaire malin) : HR = 2,0 IC95% (1,4-3,0) [37].

Une autre étude a montré que la méthylation de l'ADN pourrait jouer un rôle important dans l'expression des gènes cardiaques et des CMD [38].

Ainsi, les mécanismes aboutissant au phénotype de cardiomyopathie dilatée sont des mécanismes physiopathologiques divers associant facteurs environnementaux et hétérogénéité génétique rendant complexe la compréhension de la physiopathologie.

B.3.5 Conseil génétique :

Les recommandations américaines [5] et européennes [2] préconisent un dépistage clinique pour les apparentés du 1^{er} degré en leur proposant un ECG et une échocardiographie afin d'évaluer la taille et la fonction du ventricule gauche.

Concernant le dépistage génétique, l'ESC propose que les patients porteurs d'une CMD avec une histoire familiale de cardiomyopathie ou qui présentent un phénotype particulier évocateur ("indices cliniques") d'une cause génétique (ex : troubles conductifs, élévation de la créatinine kinase) doivent se voir proposer un conseil génétique et la possibilité de réaliser un test génétique [2]. Ils recommandent également que les recherches génétiques doivent être restreintes aux gènes connus comme étant pourvoyeurs de CMD et de considérer un panel plus large seulement en cas de structure familiale étendue qui permet une analyse par ségrégation. En effet, plus le panel est large, plus l'interprétation est difficile en raison du nombre de variants de signification indéterminée. Actuellement, un panel typique de recherche de CMD comprend entre 40 et 50 gènes à tester [39][37].

Si une mutation génétique est mise en évidence chez un propositus, il est nécessaire de proposer le dépistage génétique de la mutation identifiée, et non du panel complet, aux apparentés. En cas de d'analyse génétique non contributive chez le propositus, il est recommandé d'examiner ses apparentés du 1^{er} degré tous les 3 à 5 ans [40].

Néanmoins, l'hétérogénéité étiologique des cardiomyopathies dilatées rend la démarche pour le dépistage génétique complexe. Ce d'autant que, la subjectivité des "indices spécifiques", l'influence de la bonne maîtrise de l'imagerie et la variabilité selon les centres entrent en compte dans la décision de proposer le dépistage génétique.

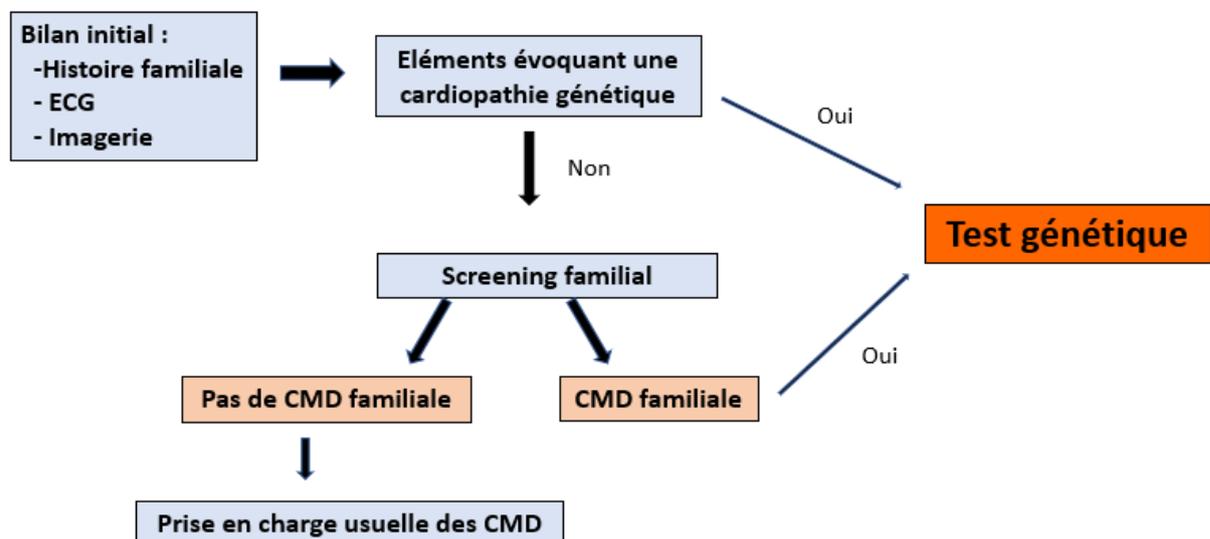


Figure 3 : Démarche diagnostique à la recherche d'une cause génétique d'une CMD

Au total, bien que des travaux récents aient permis une meilleure compréhension des CMD génétiques, les mécanismes aboutissant au phénotype de cardiomyopathie dilatée sont des mécanismes physiopathologiques divers associant facteurs environnementaux et hétérogénéité génétique. Le phénotype et le pronostic dépendent de la modulation de ces facteurs génétiques et environnementaux dont l'intrication étroite rend complexe l'évaluation des patients.



B.4 Objectifs :

L'objectif principal de l'étude est d'analyser les pratiques du centre de compétences des cardiomyopathies de Nantes en évaluant chez les propositus :

- Le nombre de patients ayant bénéficié d'un dépistage génétique
- Nombre, proportion et distribution de mutations retrouvées
- Comparaison de ces données à la littérature

Les autres objectifs de l'étude sont, chez les propositus :

- Rechercher les facteurs prédictifs de positivité du test génétique.
- Comparer les phénotypes et l'évolution des patients du groupe CMD avec identification d'un variant génétique par rapport au groupe sans identification d'un variant génétique.
- D'analyser la corrélation génotype-phénotype avec description des caractéristiques phénotypiques (ECG, échocardiographie, épreuve d'effort, IRM)

La dernière partie du travail portera sur l'analyse des apparentés en identifiant la prévalence d'un test génétique positif et en recueillant leurs caractéristiques phénotypiques principales.



C. MATERIELS ET METHODES

C.1 Design :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, monocentrique (CHU Nantes) et comparative (groupe génétique positive/groupe génétique négative).

C.2 Population étudiée :

Tous les patients propositus (cas index) atteints d'une CMD ou d'une CNDH ayant bénéficié d'un prélèvement génétique et référencés au sein du centre de compétences des cardiomyopathies de Nantes ont été inclus. Les patients devaient être âgés d'au minimum 13 ans au moment du diagnostic de la maladie. La date d'inclusion correspondait à la date où le diagnostic de CMD ou de CNDH était posé.

Le diagnostic de CMD était retenu si le patient répondait aux critères suivants : dilatation du ventricule gauche (DTDVG ≥ 31 mm/m²) ou dilatation biventriculaire avec altération de la FEVG (FEVG $\leq 55\%$). Le diagnostic de CNDH était posé en cas de dysfonction ventriculaire gauche (FEVG $\leq 45\%$) ou biventriculaire sans dilatation associée du ventriculaire gauche.

Tous les patients ne répondant aux critères d'inclusion ont été exclus : propositus ne répondant pas aux critères diagnostiques de CMD ou CNDH, patients n'ayant pas bénéficié d'un prélèvement génétique ou dont les résultats ne sont pas encore disponibles. Ont également été exclus, les patients > 50 ans n'ayant pas bénéficié de coronarographie, ou les patients avec antécédent de coronaropathie ou de valvulopathie significative. Les patients avec myopathie de type Becker (dystrophine) n'ont pas été retenus.

C.3 Modalités de recensement des patients :

Les patients ont été sélectionnés à partir de la base de données issue du logiciel Intégralis. Tous les patients avec un phénotype de CMD ou CNDH, référencés au CHU de Nantes et qui ont bénéficié d'un prélèvement génétique y sont recensés. Après récupération de cette base de données, nous avons vérifié que les critères d'inclusion des patients étaient satisfaits pour inclure nos patients. La sélection des patients a été arrêtée en octobre 2018.

C.4 Recueil des données :

C.4.1 Caractéristiques des patients au moment du diagnostic

Le recueil des caractéristiques des patients a consisté à répertorier les données cliniques (constantes, symptômes, antécédents...), les données issues de l'imagerie (ETT et IRM), et celles des autres examens complémentaires tels que ECG, biologie, épreuve d'effort et Holter. Nous avons également notifié l'association avec des facteurs environnementaux surajoutés tels que la prise d'alcool ≥ 3 verres/j) ou un antécédent de myocardite. Les données ont été recueillies au moment où le diagnostic de CNDH ou CMD a été retenu. Les données ont été saisies à partir des comptes rendus d'hospitalisation, des comptes rendus de consultation des cardiologues traitants, et du logiciel informatique Millénium du CHU de Nantes. Les données ont été rentrées au plus proche de la date de diagnostic. Lorsque les premières données étaient jugées comme trop éloignées de la date de diagnostic, celles-ci n'ont pas été retenues et ont été notées comme données manquantes afin de ne pas fausser les caractéristiques du phénotype initial. Ce recueil a été réalisé de façon rétrospective.



C.4.2 Motif de réalisation du test génétique

Nous avons également répertorié les motifs ayant conduit à la réalisation du test génétique chez les propositus. 7 items ont été individualisés :

- familial selon critères ESC : si en plus du cas index au moins un apparenté du 1^{er} ou du 2^{ème} degré est atteint de CMD ou CNDH selon les critères diagnostics listés ci-dessus ou si un apparenté du 1^{er} degré a un antécédent de mort subite \leq 50 ans.
- familial selon expert : lorsque les critères familiaux selon ESC n'étaient pas remplis mais que la réunion d'expert jugeait qu'il existait malgré tout un caractère familial.
- phénotype évocateur de LMNA : lorsque plusieurs éléments orientaient vers le diagnostic de laminopathie (ex : troubles de conduction ou troubles du rythme à un âge jeune)
- phénotype évocateur de non-compaction du ventricule gauche : lorsque l'IRM ou l'ETT retrouvaient des arguments pour une non-compaction du VG
- suspicion de dysplasie arythmogène ventriculaire gauche ou droite
- autre phénotype spécifique
- pas d'indication retrouvée : lorsqu'aucun de ces critères n'étaient remplis ou que le motif de dépistage génétique n'apparaissait pas clairement dans le dossier.

C.4.3 Suivi des patients :

Concernant le suivi des patients, nous nous sommes attachés à évaluer leur devenir en reportant les critères suivants : décès, transplantation cardiaque ou assistance cardiocirculatoire, hospitalisation pour décompensation cardiaque, ou présentation d'un trouble du rythme ventriculaire grave. Un trouble du rythme ventriculaire grave est défini par une TV soutenue, TV nécessitant une prise en charge par le DAI, ou FV. L'ensemble de ces paramètres compose notre critère composite qui évalue la survie sans événements des patients. Nous avons également évalué le remodelage myocardique qui est défini par la différence entre la FEVG de fin de suivi et la FEVG initiale en échocardiographie. Le suivi s'arrêtait lors de la dernière consultation ou hospitalisation connue du patient ou à son décès. L'ensemble de ces données a été recueilli à partir des derniers comptes rendus de consultation ou d'hospitalisation disponibles.

C.5 Panel génétique :

Afin de pouvoir procéder aux analyses génétiques, tous les patients ont bénéficié d'une prise de sang.

Le panel génétique utilisé comprend 31 gènes testés et mis en évidence dans les cardiopathies. (Sophia Genetics®, cf ANNEXE 1). En cas de résultat positif, un deuxième prélèvement a été réalisé afin de confirmer le résultat.

Ce panel a pu être utilisé à partir de 2016. Certains patients ont bénéficié d'un dépistage génétique plus ancien avant l'existence de ce panel et ont donc été testés sur un autre panel (Haloplex cf ANNEXE 1 ou autre panel plus restreint). La répartition des panels est montrée dans l'ANNEXE 2.

Afin d'être éligible à la recherche génétique, les dossiers des patients sont présentés en réunion d'experts qui valident la décision de recherche génétique (cas familiaux documentés, caractéristiques phénotypiques particulières (ex non-compaction du ventricule gauche). Les patients qui ont été dépistés avant 2016, n'ont pas été présentés à cette réunion.

C.6 Classification des patients :

A réception des résultats génétiques, les propositus étaient classés en deux groupes. Le premier groupe nommé "génétique positive" est composé des patients dont le résultat du test génétique est considéré comme positif (mutation causale identifiée ou VSI \geq niveau 4), le second groupe "génétique négative" recense les patients dont la recherche génétique est revenue négative.



C.7 Cas des apparentés

Une partie du travail a également consisté à s'intéresser aux apparentés.

Nous avons inclus dans cette étude tous les apparentés des cas index qui ont bénéficié d'un dépistage génétique avec pour centre de référence celui de Nantes. Les mêmes données phénotypiques que celles recueillies pour les cas index ont été recherchées (clinique, ECG, ETT, épreuve d'effort, IRM). Ces données ont été collectées de manière rétrospective via les comptes-rendus de consultation ou d'hospitalisation. Les données ont été rentrées soit au moment du diagnostic de CMD ou CNDH si celui-ci était connu avant la recherche génétique ou au moment du dépistage génétique si le phénotype n'était pas connu au préalable.

En fonction du résultat génétique, les patients ont été divisés en 4 sous-groupes :

- Mutation ou VSI familial identifié avec phénotype de CMD ou CNDH
- Mutation ou VSI familial identifié avec phénotype débutant de la maladie (critères de CMD ou CNDH non strictement remplis mais début d'anomalies phénotypiques : dilatation ventriculaire gauche, FE anormale, troubles du rythme ...
- Mutation ou VSI familial identifié avec phénotype sain
- Prélèvement génétique ne retrouvant pas le variant génétique familial

C.8 Ethique :

Tous les patients bénéficiant du prélèvement génétique ont signé un consentement. Une déclaration à la CNIL a été effectuée afin de récupérer les données des patients.

C.9 Analyses Statistiques :

Les valeurs quantitatives sont présentées sous forme de moyenne et déviations standards, et les valeurs qualitatives sous forme de nombre et pourcentages. La comparaison des variables entre les groupes patients a été effectuée à l'aide d'un test de Student pour les données quantitatives, et par un test du Khi 2 ou test de Fisher pour les valeurs qualitatives. La comparaison de survie est réalisée au moyen d'un test de Kaplan Meier avec test de Log rank. Une valeur de $p < 0.05$ est considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel BiostatTGV.

D RESULTATS

D.1 Sélection des patients :

Un total de 188 patients forme notre population. Parmi ces patients 68 sont des propositus et 120 sont des apparentés.

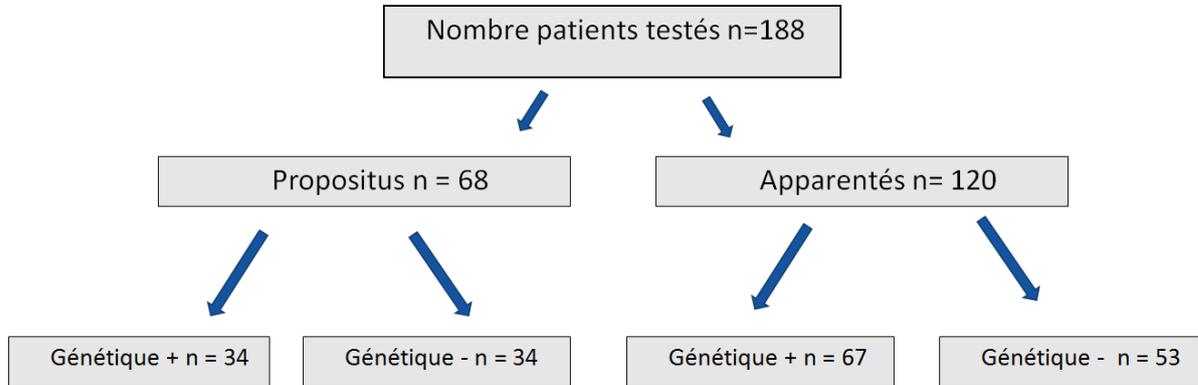


Figure 4 : Population de patients ayant bénéficié d'un test génétique

D.2 Propositus

D.2.1 Description de la population

Jusqu'en octobre 2018, 68 propositus ont bénéficié d'un dépistage génétique dans le cadre du diagnostic d'une CMD ou CNDH. Les prélèvements génétiques ont été réalisés entre juillet 2001 et septembre 2018. La date de diagnostic de CMD ou CNDH s'est étendue de 1968 à août 2018. Les caractéristiques générales des patients sont illustrées dans le tableau 1. Parmi les 68 propositus, 58,8% étaient des hommes, l'âge moyen au moment du diagnostic est de $45,1 \pm 14,1$ ans et le stade NYHA moyen de dyspnée de $1,98 \pm 1,43$. 61,8% des patients sont ou ont été tabagiques et plus de 80% des patients sont traités par Béta bloquants et IEC.

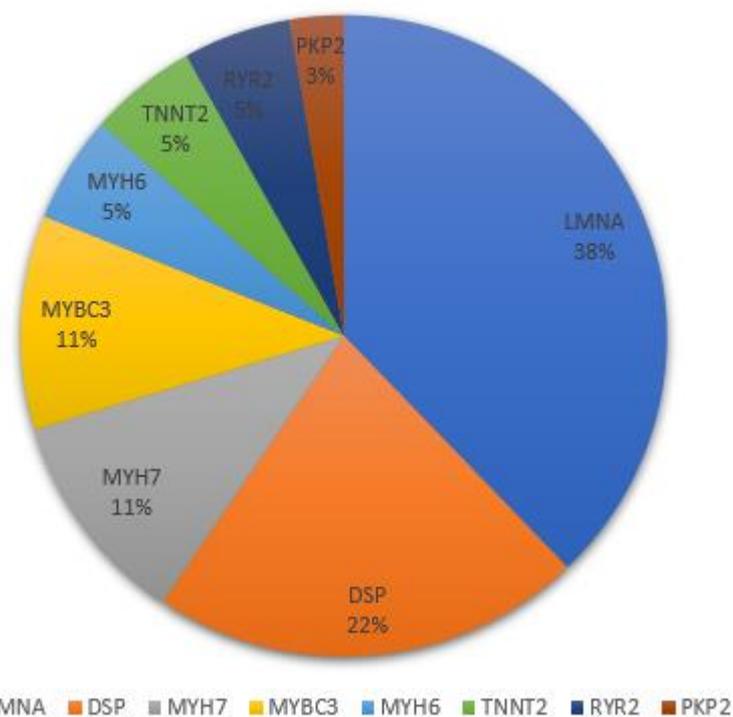
D.2.2 Description des résultats génétiques

Parmi les 68 tests génétiques réalisés, 34 soit 50% des prélèvements sont revenus positifs et ont permis de mettre en évidence une mutation ou VSI jugés pathogènes. Parmi ces 34 résultats positifs : on identifie 25 mutations génétiques et 12 VSI (niveau ≥ 4). Ces mutations ou VSI ont été mis en évidence sur 8 gènes différents.

32 patients présentent une mutation ou un VSI isolé, 1 patient présente à la fois une mutation et un VSI sur 2 gènes différents et 2 autres patients présentent 2 VSI sur 2 gènes différents. Le mode de transmission de ces mutations est autosomique dominant. Le gène le plus fréquemment retrouvé est celui de la lamine. Il est mis en évidence chez 13 patients soit une prévalence de 38,2%. La figure 5 illustre la distribution des variants génétiques retrouvés au sein de notre population.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des propositus en fonction de la positivité du test génétique

Propositus	Tous n = 68	Génétique + n = 34	Génétique - n = 34	P
<i>Clinique</i>				
Âge	45,1 ± 14,1	42,0 ± 14,1	48,2 ± 13,6	0,07
Sexe (H)	40 (58,8%)	18 (52,9%)	22 (64,7%)	0,46
FC (bpm)	87 ± 25,6	81,8 ± 26,1	93 ± 24,4	0,10
PAS (mmHg)	118 ± 21,2	113 ± 22,5	123 ± 18,9	0,07
IMC (kg/m ²)	24,2 ± 4,9	23,3 ± 4,2	25,3 ± 5,4	0,09
NYHA 1	5 (7,4%)	1 (2,9%)	4 (11,8%)	0,36
NYHA 2	19 (27,9%)	8 (23,5%)	11 (32,4%)	0,59
NYHA 3	12 (17,6%)	6 (17,6%)	6 (17,6%)	1
NYHA 4	12 (17,6%)	6 (17,6%)	6 (17,6%)	1
<i>FdR CV</i>				
HTA	12 (17,6%)	7 (20,6%)	5 (14,7%)	0,75
Tabac	42 (61,8%)	17 (50%)	25 (73,5%)	0,08
Diabète	3 (4,4%)	3 (8,8%)	0 (0%)	0,24
Dyslipidémie	14 (20,6%)	6 (17,6%)	8 (23,5%)	0,76
<i>Traitement</i>				
BB-	60 (88,2%)	30 (88,2%)	30 (88,2%)	1
IEC	56 (82,4%)	28 (82,4%)	28 (82,4%)	1
Diurétiques	50 (73,5%)	20 (58,8%)	29 (85,3%)	0,03
Sacubitril/Valsartan	21 (30,1%)	11 (32,4%)	10 (29,4%)	1
Anticoagulant	38 (55,9%)	20 (58,8%)	18 (52,9%)	0,81


Figure 5 : Distribution en pourcentage des variants génétiques retrouvés chez les propositus

D.2.3 Facteurs prédictifs de positivité du test génétique

Le motif conduisant à proposer la réalisation d'un test génétique le plus fréquemment retrouvé est l'existence d'une histoire familiale évocatrice. Dans notre cohorte, 69,1% des tests étaient proposés en raison de l'histoire familiale. Des caractéristiques évocatrices de laminopathie ou de non compaction du ventricule gauche sont les motifs de réalisation du test génétique que l'on identifie ensuite : respectivement 11,8% et 5,9%. En comparant les motifs de réalisation des tests génétiques entre le groupe génétique positive et génétique négative (Tableau 2) on ne retrouve pas de différence significative entre les 2 groupes. Notre travail n'a donc pas permis de montrer des facteurs prédictifs de positivité du test génétique.

Tableau 2 : facteurs prédictifs de positivité du test génétique

Motif du test	Tous n=68	Génétique + n = 34	Génétique – n = 34	P
Familial (ESC ou expert)	47 (69,1%)	25 (73,5%)	24 (70,6%)	0,79
Familial ESC	38 (55,9%)	17 (50%)	21 (61,8%)	0,46
Familial expert	10 (14,7%)	8 (23,5%)	3 (8,8%)	0,18
Evocateur LMNA	8 (11,8%)	6 (17,6%)	2 (5,9%)	0,26
Non-compaction	4 (5,9%)	1 (2,9%)	3 (8,8%)	0,61
Suspicion cardiopathie arythmogène	2 (2,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1
Autre phénotype spécifique	2 (2,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1
Pas d'indication	6 (8,8%)	3 (8,8%)	3 (8,8%)	1



D.2.4 Comparaison groupe génétique positive vs génétique négative : caractéristiques au moment du diagnostic

Les tableaux 1, 2 et 3 illustrent respectivement la comparaison des caractéristiques générales, cliniques et d'imagerie (échocardiographie et IRM) entre les patients du groupe génétique positive et les patients avec un résultat génétique négatif. L'âge entre les 2 groupes au moment du diagnostic est comparable ($p=0.07$) tout comme la répartition du genre. On ne retrouve pas de différence significative concernant les facteurs de risque cardiovasculaire et les antécédents familiaux de cardiomyopathies ou de mort subite.

Le mode de découverte de la maladie (Tableau 2) le plus fréquemment retrouvé est la décompensation cardiaque (35% des cas). Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes (32% dans le groupe génétique positive contre 38% dans le groupe génétique négative ($p=0,8$)). Les arythmies ventriculaires (ESV, TV ou FV) représentent la deuxième cause la plus fréquente d'entrée dans la maladie (14,7% des cas dans notre cohorte). On note que ce mode de découverte de la maladie est significativement plus fréquent dans le groupe génétique positive que dans le groupe génétique négative ($p=0,02$). Plus rarement, le diagnostic de myocardite peut révéler la pathologie.

A l'examen clinique d'entrée, il n'est pas retrouvé de différence significative entre les signes de décompensation cardiaque et le stade de NYHA qui sont comparables. En revanche, on remarque que les patients avec un test génétique positif présentent plus fréquemment des troubles conductifs. Dans notre cohorte 5 patients sont déjà porteurs d'un pacemaker au moment du diagnostic alors qu'aucun patient n'en est porteur dans l'autre groupe ($p=0.05$). Ces patients ont également une histoire rythmique sur le plan ventriculaire plus marquée : antécédent d'ESV connues chez 29% des patients contre 2,9% des patients du groupe génétique négative ($p=0,008$). En revanche, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les antécédents de FA.

L'analyse de l'ECG montre un rythme sinusal dans 76% des cas sans différence significative entre les 2 populations. Les patients avec un test génétique positif présentent plus fréquemment un BAV 1 sur l'ECG ($p=0,002$). L'analyse des autres paramètres : présence de bloc de branche gauche, FA ou flutter, trouble de la repolarisation et microvoltage sont comparables.

Concernant les données de l'imagerie (Tableau 3), il est intéressant de constater que les patients avec un test génétique négatif ont une FEVG significativement plus altérée : $29,7 \pm 10,4$ vs $35,8 \pm 11$ % ($p=0,03$) et une dilatation du ventricule gauche plus importante : $65,6 \pm 9,1$ vs $58,6 \pm 8,6$ ($p=0.003$). En IRM, on ne retrouve pas de différence entre les 2 groupes pour l'analyse de ces différents paramètres. La présence de rehaussement tardif est retrouvée dans 27,9% des cas : 23,5% pour le groupe génétique positive et 32,4% dans le groupe génétique négative ($p=0,59$). Ces résultats montrent donc qu'il existe de façon significative une prépondérance d'arythmies ventriculaires et de troubles conductifs dans le groupe génétique positive. En revanche, on note que les paramètres initiaux échocardiographiques sont plus sévères dans le groupe génétique négative avec notamment une FEVG plus altérée et une dilatation du ventricule gauche plus importante.

**Tableau 3 :** Caractéristiques phénotypiques cliniques des propositus en fonction de la positivité du test génétique

Caractéristiques	Tous n = 68	Génétique + n = 34	Génétique – n = 34	P
ATCD familiaux				
Cardiomyopathie	45 (66,2%)	23 (67,6%)	22 (64,7%)	1
CMD	43 (63,2%)	22 (64,7%)	21 (61,8%)	1
MS ≤ 50 ans	10 (14,7)	8 (23,5%)	2 (5,9%)	0,087
Présentation phénotypique				
CMD	53 (77,9%)	24 (70,6%)	29 (85,3%)	0,24
CNDH	15 (22,1%)	10 (29,4%)	5 (14,7%)	0,24
CMD ou CNDH+ DAVD	2 (2,9%)	2 (5,9%)	0 (0%)	0,49
CMD ou CNDH + NC	8 (11,8%)	5 (14,7%)	3 (8,8%)	0,71
Mode de découverte				
Décompensation cardiaque	24 (35,3%)	11(32,4%)	13 (38,2%)	0,8
Choc cardiogénique	5 (7,4%)	2 (5,9%)	3 (8,8%)	1
TdR V (ESV TV FV)	10 (14,7%)	9 (26,5%)	1 (2,9%)	0,02
ACR	4 (5,9%)	3 (8,8%)	1 (2,9%)	0,61
ESV	4 (5,9%)	4 (11,8%)	0 (0%)	0,11
TV	2 (2,9%)	2 (5,9%)	0 (0%)	0,49
Myocardite	1 (1,5%)	1 (2,9%)	0 (0%)	1
Clinique				
NYHA 3-4	24 (35,3)	12 (35,3)	12 (35,3)	1
OMI	9 (13,2%)	2 (5,9%)	7 (20,6%)	0,15
FA (découverte ou ATCD)	8 (11,8%)	4 (11,8%)	1 (2,9%)	0,36
HyperExcV	16(23,5%)	14 (41,2%)	2(5,9%)	0,002
ESV	11 (16,2%)	10 (29,4%)	1 (2,9%)	0,008
TdC (≥BAV 2 m1)	5 (7,4%)	5 (14,7%)	0 (0%)	0,05
Porteur PM	5 (7,4%)	5 (14,7%)	0 (0%)	0,05
ECG				
Rythme sinusal	52 (76,5%)	25 (73,5%)	27 (79,4%)	0,77
BBG ou rythme EE	16 (23,5%)	8 (23,5%)	8 (23,5%)	1
BAV 1	13 (19,1%)	12 (35,3%)	1 (2,9%)	0,002
BAV II ou III	2 (2,9%)	2 (5,9%)	0(0%)	0,49
FA/flutter	6 (8,8%)	2 (5,9%)	4 (11,7%)	0,67
Troubles repolarisation	27 (39,7%)	12 (35,3%)	15 (44,1%)	0,25
Microvoltage	8 (11,8%)	3 (8,8%)	5 (14,7%)	0,71

Les antécédents familiaux de cardiomyopathie comprennent : antécédent familial de CMD, CNDH, DAVD, CMH, NC,

HyperExcV : hyperexcitabilité ventriculaire correspondant à la découverte ou antécédent connu d'une extrasystolie ventriculaire, TV ou FV.

Tableau 4 : Caractéristiques échographiques et IRM des propositus en fonction de la positivité du test génétique

	Tous n = 68	Génétique + n = 34	Génétique - n = 34	P
Echographie				
DTDVG (mm)	62,1 ± 9,4	58,6 ± 8,6	65,6 ± 9,1	0,003
DTDVG (mm/m ²)	34,2 ± 4,9	33,0 ± 5,2	35,3 ± 4,4	0,06
FEVG (%)	32,6 ± 11,0	35,8 ± 11,0	29,7 ± 10,4	0,03
Dilatation OG	41 (60,3%)	20 (58,8%)	21 (61,8%)	1
IM > ¼	23 (33,8%)	10 (29,4%)	13 (38,2%)	0,61
Dysfonction VD	11 (16,2%)	5 (14,7%)	6 (17,6%)	1
HTAP (mmHg)	14 (20,6%)	7 (20,6%)	7 (20,6%)	1
IRM				
FEVG (%)	30,9 ± 13,3	33,1 ± 12,7	28,8 ± 13,9	0,34
FEVD (%)	40,7 ± 15,6	38,1 ± 13,7	43,5 ± 17,5	0,39
Vol VGVTD (ml/m ²)	139,1 ± 67,7	126,3 ± 56,5	150,6 ± 76,0	0,30
Vol VDVTD (ml/m ²)	91,7 ± 34,3	89,8 ± 31,4	93,8 ± 38,6	0,77
Rehaussement Tardif	19 (27,9%)	8 (23,5%)	11 (32,4%)	0,59
Inflammation	2 (2,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1

D.2.5 Corrélation génotype-phénotype :

D.2.5.1 variant génétique sur le gène DSP

Être porteur d'une mutation sur le gène DSP est significativement associé à un sur risque rythmique ventriculaire. En effet, l'extrasystolie est un mode de découverte de la maladie beaucoup plus fréquent chez les patients avec une mutation sur le gène DSP comparativement aux patients avec un autre génotype ($p=0,009$). Parmi les patients ayant bénéficié d'une épreuve d'effort ($n = 23$ patients), ceux avec mutation sur le gène de DSP ont présenté plus de troubles du rythme ventriculaires (TVNS ou ESV) sans atteindre toutefois la significativité ($p=0,06$). On note également plus d'antécédents familiaux de mort subite ≤ 50 ans chez les patients avec mutation DSP ($p=0,06$).

Les patients avec mutation DSP ont significativement plus de troubles de repolarisation sur l'ECG à type d'onde T négative en V4-V6 que les patients avec d'autres mutations ($p=0,03$).

Enfin, parmi les 18 patients ayant bénéficié d'une IRM myocardique, 80% des patients avec mutation sur le gène DSP présentent un rehaussement tardif en IRM contre 30,1% dans le groupe autres mutations ($p=0,04$). Ainsi, les patients avec mutation sur le gène DSP présentent significativement plus de rehaussement tardif en IRM comparativement aux patients avec une mutation portant un autre gène.

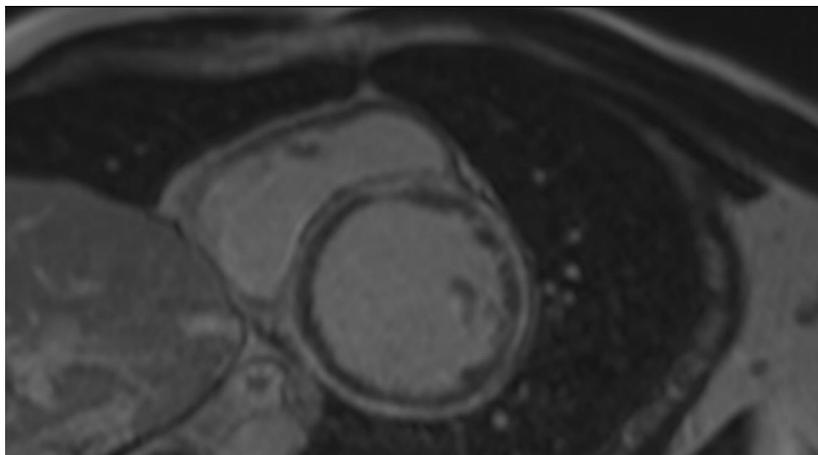


Figure 6 : Rehaussement tardif en coupe IRM petit axe du ventricule gauche montrant l'aspect typique "ring-like pattern", circonférentiel et sous-épicaire chez un patient porteur d'une mutation DSP avec un phénotype de CMD

D.2.5.2 variant génétique sur le gène LMNA

Concernant les patients avec identification d'un variant causal sur le gène de la lamine, on remarque qu'il existe plus de troubles de conduction comparativement aux patients avec une autre mutation. Au moment du diagnostic, 5 patients sont déjà porteurs d'un pacemaker alors qu'il n'y en a aucun dans l'autre groupe ($p=0,007$). Sur l'ECG d'entrée, on note plus de BAV1 ($p=0,001$) et plus de BBG ou rythme électro-entraîné ($p=0,002$). Il existe aussi plus d'antécédents de FA ; 3 patients contre aucun dans l'autre groupe ($p=0,06$). Enfin, le mode de découverte de la maladie par décompensation cardiaque est plus fréquent chez les patients atteints de laminopathie (53,8% vs 20%) sans toutefois atteindre la significativité ($p=0,06$). Pour terminer, un phénotype de non compaction du ventricule gauche n'est pas du tout évocateur d'une laminopathie. Il n'y a aucun phénotype de non compaction du VG dans le groupe laminopathie alors que dans le groupe avec autres mutations on retrouve 5 patients avec ce phénotype ($p=0,06$).

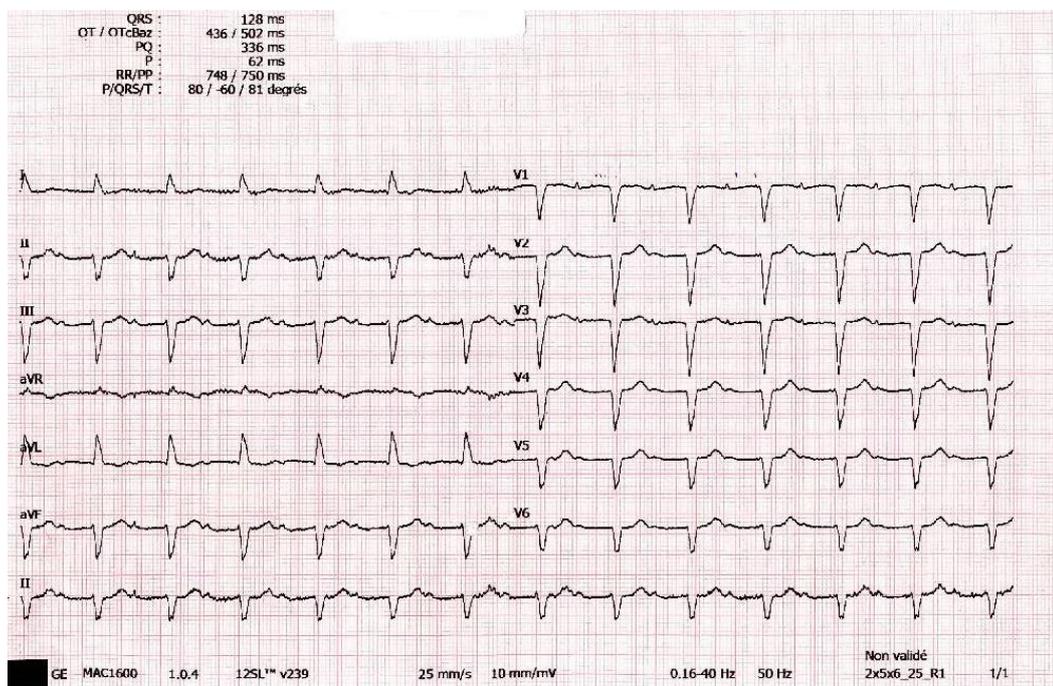


Figure 7 : ECG d'un patient porteur d'une mutation sur le gène LMNA : BAV 1 et bloc de branche indifférencié

D.2.5.3 Génétique et phénotype de non compaction

Parmi les 5 patients avec phénotype de non compaction du ventricule gauche chez lesquels on a identifié un variant génétique, on retrouve 2 variations sur le gène DSP, 2 sur le gène MYH7 et 2 sur le gène RYR2 (1 patient possède 2 variations génétiques).

D.2.6 Evolution pronostique

D.2.6.1 Evaluation pronostique selon la positivité du test génétique

Le suivi moyen des patients s'est étendu sur 10 ans \pm 10.8. Au cours du suivi, 8 décès sont survenus : 3 dans le groupe génétique positive et 5 dans l'autre groupe ($p=0,71$). 9 transplantations cardiaques ont eu lieu dans le groupe génétique positive contre 5 dans le second groupe ($p=0,37$). A la fin du suivi, la FEVG moyenne des patients est de $37,7\% \pm 13,6$. On ne retrouve pas de différence significative entre les 2 groupes : FEVG = $36,6\% \pm 14,6$ pour le groupe génétique positive et $38,8\% \pm 12,8$ dans le groupe génétique négative. L'analyse du remodelage myocardique entre les 2 groupes n'a pas permis d'identifier de différence significative : gain de FEVG de $2,7\% \pm 15,4$ dans le groupe génétique positive contre gain de $10,1\% \pm 15,2$ dans le groupe génétique négative ($p=0,07$). On ne retrouve pas non plus de différence significative à la fin du suivi concernant l'évolution du diamètre ventriculaire gauche ($p=0,9$). En revanche, on remarque plus de dysfonction ventriculaire droite et d'HTAP dans le groupe génétique positive : respectivement $p=0,03$ et $p=0,05$.

L'analyse de la survie sans évènements (Figure 8) basée sur le critère composite suivant : décès, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, transplantation cardiaque ou assistance cardio-circulatoire, troubles du rythme ventriculaire grave n'a pas montré de différence significative entre le groupe test génétique positif et test génétique négatif ($p=0,36$). On retrouvait 22 évènements dans le groupe génétique positive contre 16 dans l'autre groupe.

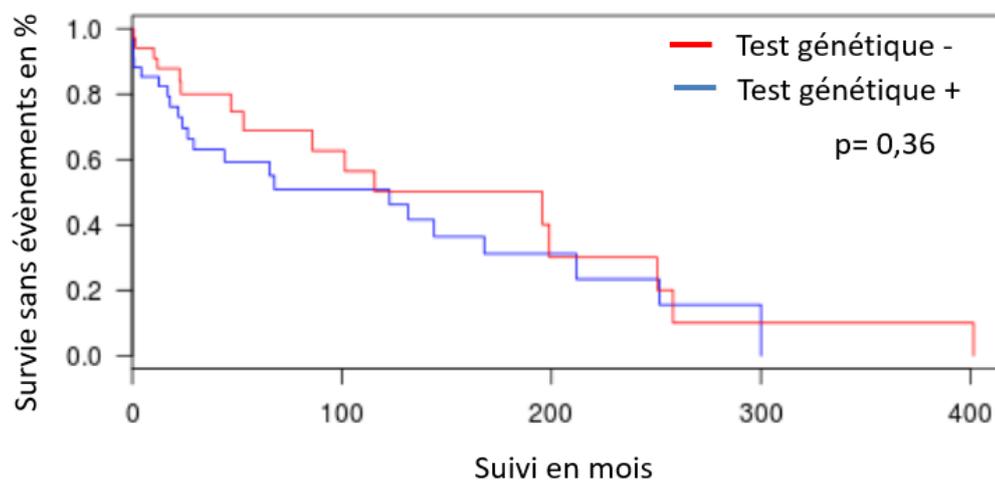


Figure 8 : Survie sans évènements chez les propositus en fonction de la positivité du test génétique (n = 68 patients).

D.2.6.2 Evaluation de l'impact de facteurs étiologiques surajoutés sur la survie

La figure 9 montre la comparaison de la survie sans évènements du groupe génétique positive avec association d'un facteur étiologique surajouté comparativement au groupe génétique positive sans autre facteur surajouté. La consommation d'alcool, un antécédent de myocardite et la présence de rehaussement tardif en IRM correspondent aux étiologiques facteurs surajoutés. L'association d'un facteur surajouté n'est pas associée à une survie sans évènement plus altérée ($p=0,62$) chez les patients avec un test génétique positif.

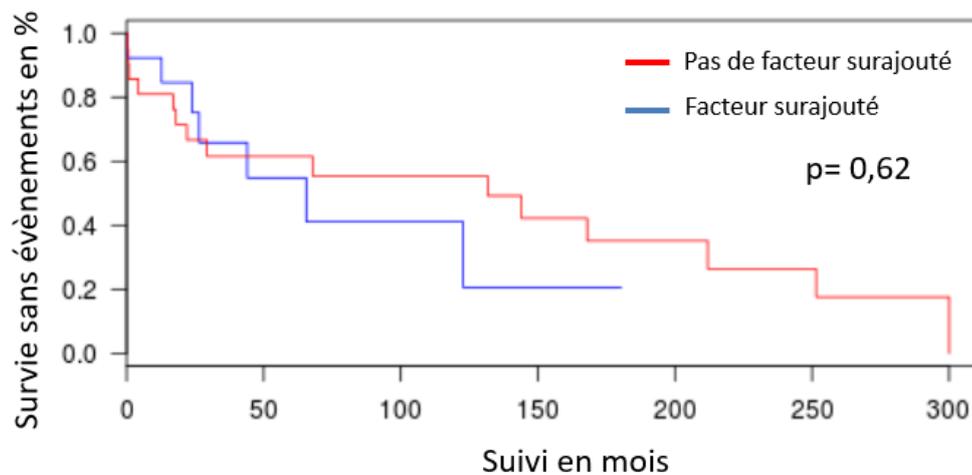


Figure 9 : Comparaison de la survie sans évènements en fonction de l'association d'un facteur étiologique surajouté (consommation d'alcool, antécédent de myocardite, présence de rehaussement tardif en IRM) chez les patients avec un test génétique positif (n=34 patients).

L'étude de l'impact de la consommation d'alcool isolée sur la survie sans évènements chez les patients avec un test génétique positif n'est pas non plus associée à une survie sans évènements plus altérée ($p=0,28$)(n = 34 patients).

D.2.6.3 Influence de la présence de rehaussement tardif

L'étude de l'influence de la présence de rehaussement tardif en IRM sur la survie sans évènements est illustrée par la figure 10. Parmi tous les propositus, 36 ont bénéficié d'une IRM cardiaque. La comparaison de la survie sans évènements chez les propositus quel que soit leur statut génétique est meilleure en l'absence de rehaussement tardif à l'IRM ($p=0,02$).

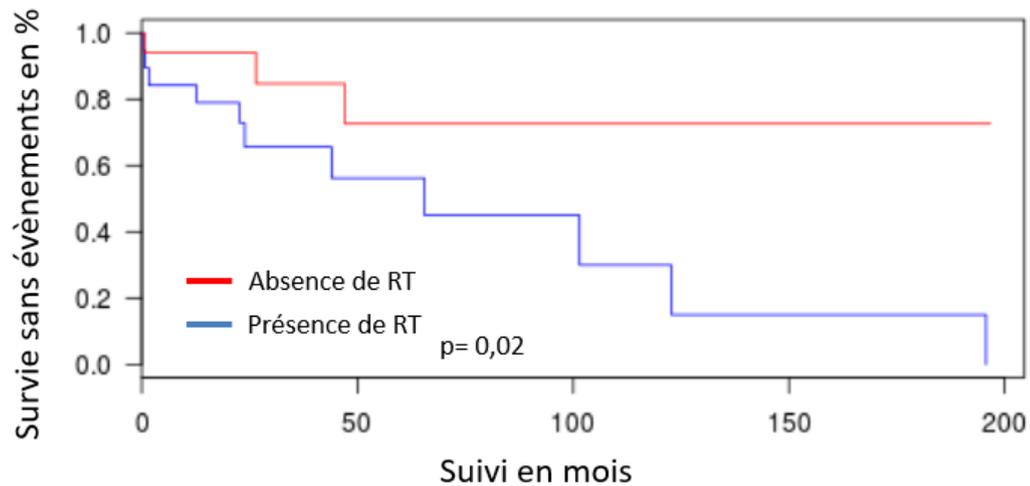


Figure 10 : Influence de la présence de rehaussement tardif en IRM sur la survie sans évènements chez les propositus ($n=36$ patients)

Lorsque l'on s'intéresse seulement aux propositus qui ont eu un test génétique positif (Figure 11), la comparaison de la survie sans évènements en fonction de la présence ou non de rehaussement tardif tend à être meilleure chez les patients sans rehaussement tardif ($p=0,06$).

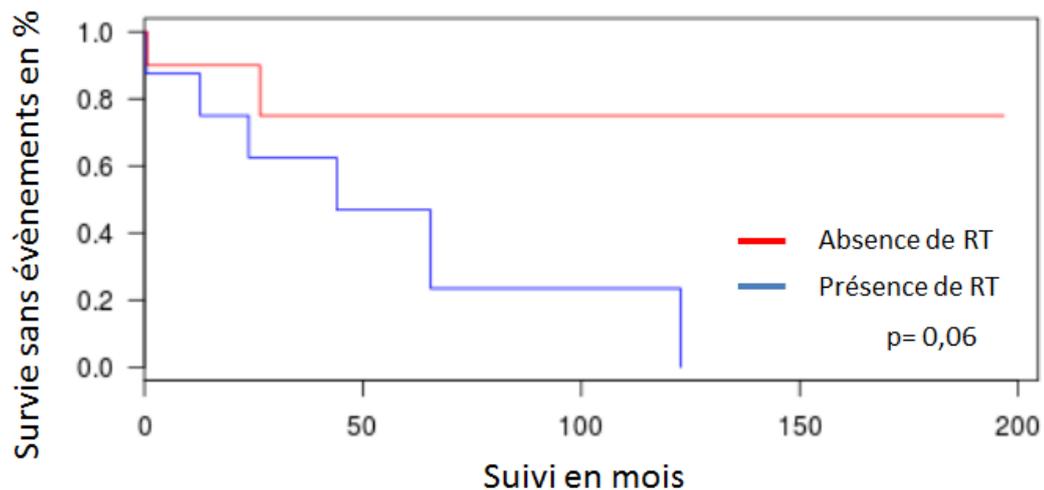


Figure 11 : Influence de la présence de rehaussement tardif en IRM sur la survie sans évènements chez les propositus avec un test génétique positif ($n=18$ patients)

D.2.6.4 Evaluation pronostique en fonction d'atteinte sur le gène LMNA

La figure 12 compare la survie sans évènements en fonction de la présence ou non d'une variation génétique (mutation ou VSI \geq niveau 4) sur le gène de la Lamine. On remarque qu'en cas de mutation (ou VSI) sur le gène de la lamine la survie sans évènements est moins bonne comparativement aux patients avec un test génétique positif mais dont l'atteinte porte sur un autre gène ($p=0,04$). On conclut donc qu'une atteinte sur le gène de la Lamine est associée de façon significative à un pronostic plus péjoratif.

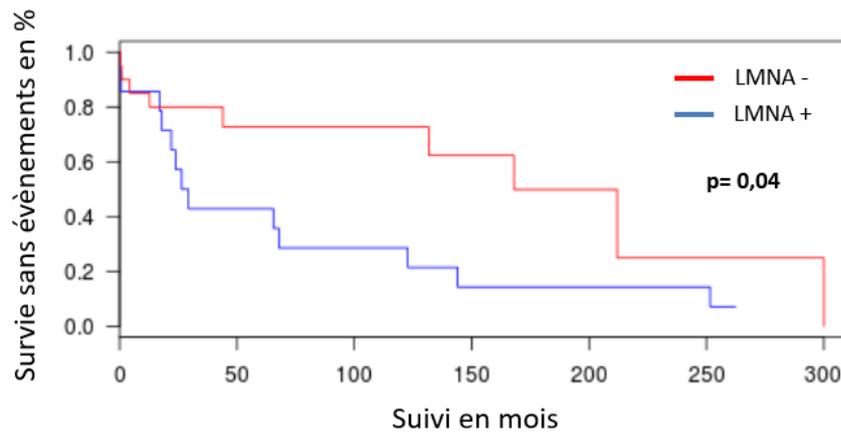


Figure 12 : Comparaison de la survie sans évènements (décès, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, transplantation cardiaque ou assistance cardio-circulatoire, troubles du rythme ventriculaire grave) en fonction de la présence de mutation ou VSI sur le gène de la Lamine chez les propositus avec test génétique positif ($n=34$ patients).

On retrouve également de façon significative plus de décompensations cardiaques chez les patients porteurs d'un variant génétique sur la lamine contrairement aux patients porteurs d'un variant génétique sur un autre gène ($p=0.05$) (Figure 13). Le remodelage myocardique est significativement moins important : perte de $5,8\% \pm 16,3$ sur la FEVG dans le groupe LMNA contre un gain de $8,5\% \pm 12,1$, ($p=0,01$) chez les patients porteurs d'une autre mutation génétique. On retrouve également plus de décès dans le groupe LMNA : 3 contre aucun décès dans l'autre groupe sans atteindre toutefois la significativité ($p=0.06$). Enfin, on ne note aucune différence quant à la nécessité de transplantation cardiaque ou d'assistance cardio-circulatoire entre les 2 groupes.

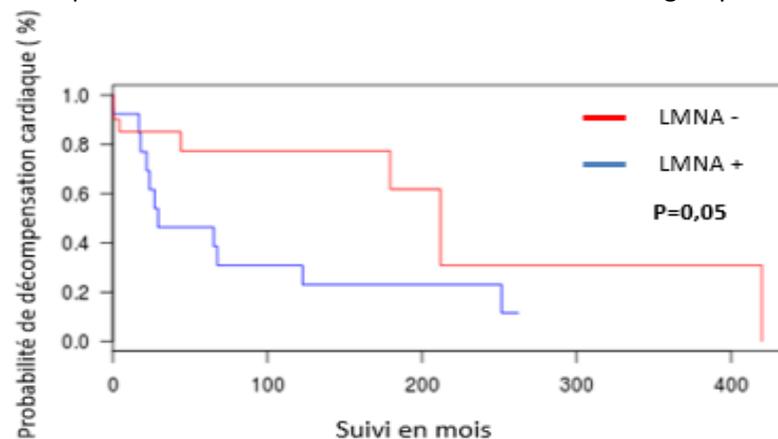


Figure 13 : Probabilité de présenter une décompensation cardiaque en fonction de la présence d'un variant génétique sur le gène de la LMNA chez les propositus avec test génétique positif ($n=34$)

Au total, la présence d'un variant génétique sur le gène de la LMNA est associé un devenir plus péjoratif.



D.3 Apparentés

D.3.1 Description de la population

La dernière partie du travail a consisté en l'évaluation des apparentés.

Au sein de notre centre, entre 2009 et 2018, 120 patients ont bénéficié d'un dépistage génétique. Ces patients se sont vus proposer un dépistage génétique suite à l'identification d'un variant génétique pathogène chez un membre de leur famille. La moyenne d'âge des apparentés est de $45.2 \pm 19,0$ ans avec une population à prédominance féminine (57,5%). Le stade moyen de NYHA est de $0.49 \pm 9,4$ et la FEVG moyenne est de $60,1 \pm 11,5\%$. Le tableau 5 compare les caractéristiques cliniques, échographiques et ECG de cette population en fonction de la positivité ou non du dépistage génétique. Les 2 populations sont comparables sur l'âge, le sexe et le stade de NYHA. En revanche, on note de façon significative que les apparentés avec un test génétique positif sont plus fréquemment porteurs d'un pacemaker et ont plus souvent des antécédents de FA respectivement $p=0,005$ et $p<0,001$. Concernant les caractéristiques échocardiographiques, on note une dilatation ventriculaire gauche plus importante ($p=0,05$) et une FEVG plus altérée ($p<0,001$) chez les apparentés mutés. Enfin, il y a plus des troubles conductifs sur l'ECG basal des patients mutés (BBG, BAV1, rythme électro-entraîné).

Tableau 5 : Caractéristiques et comparaison des apparentés selon le résultat du test génétique

Apparentés	Tous n= 120	Test génétique positif n=67	Test négatif négatif n =53	P
Clinique				
Age	45,23 \pm 19,0	45,17 \pm 19,9	45,36 \pm 18,1	0,96
Sexe (H)	51 (42,5%)	34 (50,7%)	17 (32,1%)	0,06
Stade NYHA	0,49 \pm 9,4	0,58 \pm 1,0	0,20 \pm 0,6	0,12
ACTD de FA	15 (12,5%)	15 (22,4%)	0 (0%)	0<001
PM	9 (7,5%)	9 (13,4%)	0 (0%)	0,005
Echographie				
DTSVG (mm)	50,2 \pm 7,4	51,3 \pm 8,1	48,2 \pm 5,4	0,05
FEVG (%)	60,1 \pm 11,5	56,8 \pm 12,2	66,0 \pm 6,9	<0,001
Dysfonction VD	3 (2,5%)	3 (4,5%)	0 (0%)	0,25
ECG				
BBG	7 (5,8%)	7 (10,4%)	0 (0%)	0,02
BAV 1	19 (15,8%)	18 (26,9%)	1 (1,9%)	<0,001
Rythme électro-entraîné	11 (9,2%)	11 (16,4%)	0 (0%)	0,001
FA	10 (8,3%)	10 (14,9%)	0 (%)	0,002

D.3.2 Description des résultats des tests génétiques

Parmi les 120 tests génétiques réalisés, 67 ont retrouvé le VSI (\geq niveau 4) ou mutation familiale pathogène et 53 tests sont revenus négatifs ce qui correspond à une prévalence de 55,8%. On identifie la majorité des variants génétiques au sein du gène LMNA (59,7%). La figure 14 fait état de la distribution des mutations génétiques identifiées au sein des apparentés.

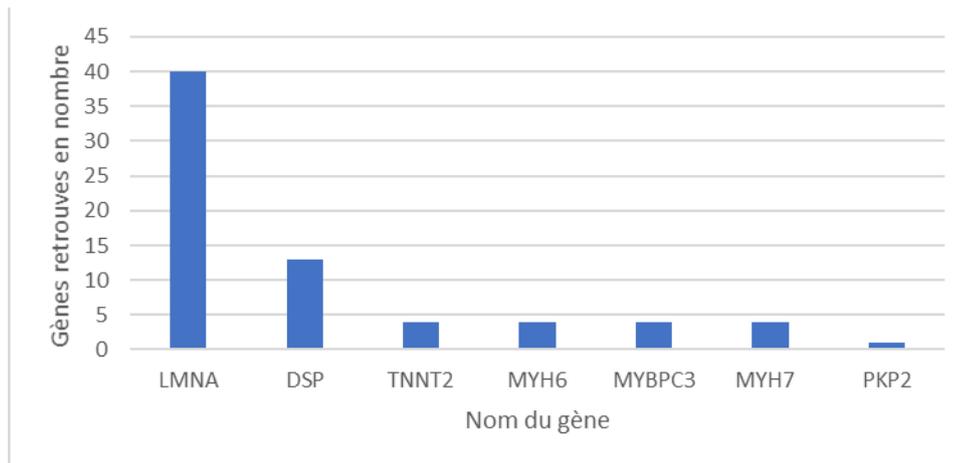


Figure 14 : Distribution des gènes identifiés chez les apparentés avec dépistage génétique positif

D.3.3 Phénotype

La dernière partie du travail a consisté en l'identification des phénotypes chez les apparentés avec test génétique positif. On remarque (figure 15) que la distribution des phénotypes entre phénotype sain, débutant ou atteint est relativement équitable au 1/3 : respectivement 30%, 37%, et 28 %. Parmi les 28% de patients avec un phénotype de cardiopathie bien identifié, on retrouve une majorité de CMD (17 patients), suivi des non-compactions (2 patients), DAVD (1 patient) et CHND (1 patient).

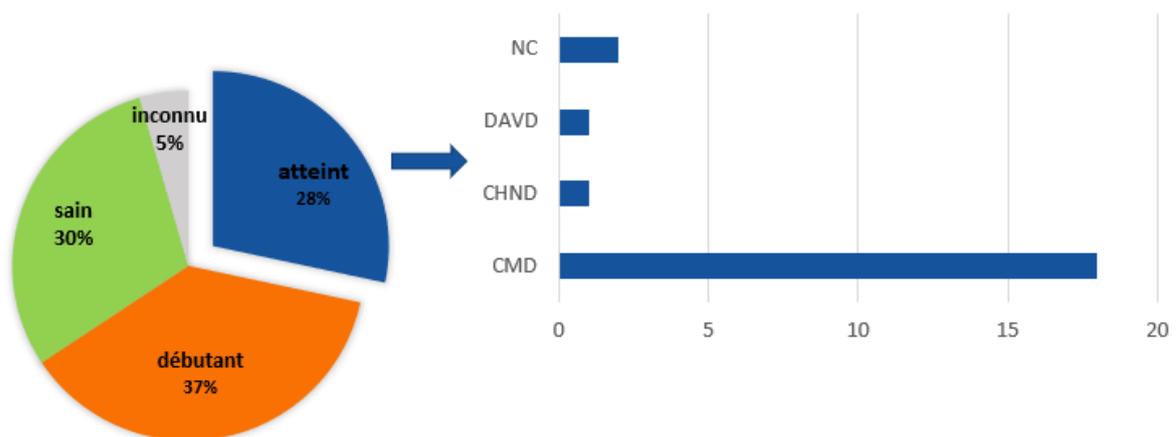


Figure 15 : A gauche : répartition des phénotypes chez les apparentés avec identification du variant génétique familiale. A droite : répartition du type de cardiopathie (en nombre) chez les apparentés avec un phénotype atteint.



E DISCUSSION

E.1 Discussion des résultats

E.1.1 Analyse des résultats génétiques au centre de compétences du CHU de Nantes

Dans notre étude, nous avons identifié des variants génétiques jugés causaux chez 50 % des patients testés. Alors que la prévalence des CMD familiales est estimée entre 30 et 50% dans la littérature [1][2][8], l'identification d'un variant génétique causal est retrouvée dans 20 à 35% des cas [2][37][14]. Nous retrouvons donc une prévalence de variant génétique plus importante dans notre travail ce qui sous-tend que notre processus de sélection est soit très performant soit au contraire trop restreint. On peut aussi expliquer ce résultat par le fait que certains patients (6 au total) ont été dépistés uniquement sur le gène de la LMNA avant que le panel de première intention, élaboré en 2016 ne soit présent au CHU de Nantes. Or, ces patients avaient un phénotype particulier (troubles conductifs notamment) très évocateur de mutation LMNA. La sélection de ces patients particuliers a pu avoir pour effet d'augmenter la prévalence des mutations.

Les variants génétiques au sein de la population de propositus ont été identifiés sur 8 gènes différents, ce qui illustre bien l'hétérogénéité génétique connue dans les CMD [6].

Concernant la distribution de ces variants génétiques, nous avons retrouvé une majorité de variants génétiques sur le gène de la LMNA 38% suivi de DSP 22% > MYH7, MYBPC3 11% > MYH6, TNNT2, RYR2 5% > PKP2 3%. Comme Millat [41], c'est le gène de la lamine A/C qui est le plus fréquemment impliqué. Dans notre cohorte de patients, nous retrouvons une prévalence de mutation LMNA plus importante que dans les données de la littérature. McNally [15] et Millat [41] retrouvent une prévalence de mutation sur LMNA d'environ 9% dans leur cohorte de patients testés. Cette différence peut à nouveau être expliquée par le fait que notre panel de première intention pour la recherche de cardiomyopathie a été mis en place à partir de 2016. Or, certains patients ont pu bénéficier d'un dépistage génétique avant 2016 en ciblant quelques gènes connus de l'époque et particulièrement celui de la lamine ce qui augmente donc forcément la prévalence de mutation LMNA.

Certaines études rapportent qu'une importante partie des CMD serait en lien avec des variants génétiques sur l'immense gène de la titine. Herman *et al.* [17] ont émis l'hypothèse que les variations génétiques codant pour la titine pourraient être à l'origine de 25% des CMD familiales. Or, la titine n'a pas pu être testée dans notre étude car elle ne faisait pas partie de notre panel de première intention, ce qui peut causer un biais puisqu'une mutation du gène de la titine n'a pas été recherchée. Néanmoins, il existe encore des doutes quant à la pathogénicité des variants tronqués de la titine. L'interprétation de ces variants est très difficile en raison de la taille importante du gène. Jansweijer [19] a d'ailleurs montré que les patients porteurs d'une CMD avec mutation sur le gène de la titine (isoformes N2B et N2BA) avaient un phénotype moins sévère et un pronostic meilleur comparativement aux autres patients atteints d'une CMD. D'autres travaux et notamment celui de Ware *et al* [42] ont montré que l'association de facteurs environnementaux comme l'alcool étaient associés à une pathogénicité plus importante. Ware a effet montré qu'être porteur d'un variant sur la titine conduit à une plus forte disposition de CMD alcoolique [42]. La pathogénicité du gène de la titine et l'interprétation des résultats restent encore incomplètement élucidées.



E.1.2 Facteurs prédictifs de positivité du test génétique

La réalisation de la majeure partie des tests génétiques (69% des cas) est justifiée par une histoire familiale évocatrice (antécédent de cardiomyopathie ou de mort subite ≤ 50 ans)

A travers notre travail, nous espérons mettre en évidence des indices qui pourraient orienter dès le début de la prise en charge diagnostique vers un résultat de recherche génétique positif. Malheureusement, nous n'avons retrouvé aucun facteur de différenciation significatif entre test génétique positif et négatif. Ces résultats peuvent potentiellement être expliqués par le fait que notre panel ne comprenait pas la titine et qu'il est donc possible que certaines CMD familiales à génétique négative soient finalement des CMD génétiques.

E.1.3 Comparaison des caractéristiques phénotypiques au moment du diagnostic selon la positivité du test génétique

L'analyse de la comparaison des caractéristiques des patients selon la positivité du test génétique a permis de montrer que les patients avec un résultat génétique positif présentaient plus fréquemment une hyperexcitabilité ventriculaire tant sur le mode d'entrée dans la maladie que dans les antécédents personnels. On note également plus de troubles conductifs (BAV1) et antécédents de PM dans le groupe génétique positive que dans le groupe génétique négative. Cela peut être expliqué par la prépondérance des laminopathies dans notre cohorte.

Par ailleurs, il est intéressant de remarquer que les caractéristiques échographiques initiales sont plus sévères dans le groupe génétique négative que dans le groupe génétique positive avec une dilatation ventriculaire gauche plus importante et une altération de la FEVG plus sévère. En revanche il n'y a aucune différence significative quant au stade initial de dyspnée ni au nombre de décompensation cardiaque révélant la maladie.

E.1.4 Corrélation génotype-phénotype

Notre travail a montré que les patients avec une variation génétique sur le gène DSP présentaient plus fréquemment une hyperexcitabilité ventriculaire comparativement aux autres patients. De précédentes études avaient déjà fait ce constat [43]. En IRM, nous identifions plus de rehaussement tardif chez les patients porteurs d'une anomalie sur le gène DSP par rapport aux patients porteurs d'une autre mutation. Ce résultat est cohérent avec le travail d'Augusto qui a récemment montré que les patients atteints d'une CMD ou DAVD avec atteinte sur le gène DSP ou FLNC présentaient plus fréquemment du rehaussement tardif en IRM comparativement aux patients avec un autre génotype [22]. L'IRM semble donc avoir une place prometteuse dans l'évaluation de la corrélation génotype-phénotype. En ce qui concerne les laminopathies, nous retrouvons une prépondérance de troubles conductifs comme cela a déjà été décrit de nombreuses fois dans la littérature.

E.1.5 Analyse évolution pronostique

L'ensemble des données tend à montrer une évolution plus péjorative dans le groupe génétique positive. On note en effet qu'il y a plus de dysfonction ventriculaire droite et d'HTAP à la fin du suivi. L'analyse de la survie sans événements a retrouvé plus d'événements dans le groupe génétique positive (22 contre 16) sans que le résultat ne soit significatif ($p=0,36$). Concernant l'analyse du remodelage myocardique évalué par la différence entre le FEVG de fin de suivi et la FEVG initiale on note une tendance à un remodelage myocardique moins important dans le groupe génétique positive mais sans que les résultats n'atteignent toutefois la significativité ($p=0,07$). Cela peut être expliqué par un manque de puissance.

Contrairement à Hazebroek [36] qui a montré que l'association d'un facteur environnemental chez les patients avec identification d'un variant génétique causal est associée à une survie plus péjorative, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative. Nous notons à nouveau une tendance sur les courbes d'un pronostic plus péjoratif en cas d'ajout d'un autre facteur au facteur



génétique mais sans réussir toutefois à atteindre la significativité. Cela peut être expliqué par un potentiel manque de puissance dans notre étude.

L'étude de l'impact du rehaussement tardif sur le pronostic dans différentes cardiomyopathies est en pleine expansion. Il a déjà été montré que la fibrose myocardique focale (évaluée par le rehaussement tardif en IRM) était un facteur de mauvais pronostic dans le rétrécissement aortique [44], dans les cardiomyopathies hypertrophiques [45] et dans l'insuffisance mitrale chronique en post opératoire [46]. Les résultats de notre étude sont intéressants puisqu'on met en évidence que la présence de rehaussement tardif en IRM, quel que soit le statut génétique des propositus, est associée à une évolution plus péjorative quant à la survenue de décès, insuffisance cardiaque, transplantation cardiaque et troubles du rythme ventriculaires graves. Lorsque l'on s'intéresse spécifiquement au groupe de patients ayant bénéficié d'un test génétique positif, la présence de rehaussement tardif tend à une évolution pronostique moins bonne comparativement aux patients sans rehaussement tardif sans toutefois atteindre la significativité ($p=0,06$) en raison d'un manque de puissance ($n=18$ patients). Ces résultats sont donc concordants avec les données actuelles de la littérature qui émettent l'hypothèse que la présence de fibrose focale dans les différentes cardiomyopathies joue un rôle défavorable quant à l'évolution pronostique.

Concernant l'analyse du pronostic des patients atteints d'une laminopathie par rapport aux patients atteints d'une autre mutation génétique, nous montrons que leur survie sans évènements est plus altérée. Ces données sont concordantes avec les données de la littérature puisqu'il est connu que les patients avec une laminopathie ont un pronostic plus péjoratif avec notamment un sur risque d'arythmies ventriculaires et de mort subite [28][47].

E.1.6 Analyse des apparentés

Le dépistage des apparentés a permis de retrouver la mutation familiale dans 55,8% des cas. Ce résultat est cohérent étant donné que la transmission des variants génétiques s'effectue sur un mode autosomique dominant avec une prévalence attendue de 50%.

Parmi les apparentés avec un résultat génétique positif, 28% d'entre eux présentent un phénotype pathologique de cardiomyopathie.

E.2 Limites :

La principale limite de ce travail est le caractère rétrospectif de l'étude. Etant donné que les données étaient recueillies au moment où le diagnostic de CNDH ou CMD a été retenu (et non à la date de réalisation du prélèvement génétique), cela a parfois impliqué de rechercher des données anciennes et parfois manquantes. Il n'a par exemple pas toujours été possible de récupérer les ECG de base, il n'y avait pas de possibilité de réaliser d'IRM myocardique avant les années 2000. Par ailleurs, au vu de l'ancienneté de certaines données, l'évaluation en échographique des patients a certainement évolué avec l'amélioration du matériel.

Notre travail a également été limité par le nombre peu important de patients. S'agissant du premier travail évaluant les CMD avec dépistage génétique au centre de compétences de Nantes (caractère unicentrique), le nombre de patients inclus est encore limité ce qui induit un manque de puissance certain dans les analyses statistiques.

Une autre limite à souligner est que le panel utilisé pour les patients les plus anciens (dont le résultat génétique était positif) était moins large que le panel de première intention actuel. Une autre mutation pourrait être associée à celle diagnostiquée mais non retrouvée en raison du panel plus restreint de l'époque. De même, avant le panel de première intention élaboré au CHU de Nantes en 2016, certains patients avec un phénotype évocateur de laminopathie n'ont été testés que sur ce gène ce qui induit un biais de sélection.



E.3 Perspectives :

Il peut être important d'identifier précocement le statut génétique des patients afin de confirmer le diagnostic, de procéder à la cascade de dépistage familial et surtout d'adapter la stratégie thérapeutique. Il serait intéressant en effet, de prévoir une surveillance clinique adaptée chez les patients mutés asymptomatiques, de prendre en compte le risque rythmique qui est variable selon la mutation causale (ex LMNA). En pratique, connaître le statut génétique d'un patient permettra de procéder à l'évaluation d'un risque individuel.

Un nouveau panel de première intention est mis en place au CHU de Nantes. Ce panel comprend une centaine de gènes connus comme étant impliqués dans la survenue des cardiomyopathies dont le gène de la titine. Malgré l'arrivée de ce nouveau panel, il est évident que tous les gènes n'ont pas encore été découverts et que certaines CMD classées actuellement comme non génétiques, le sont finalement probablement. C'est pourquoi, un projet de séquencer le génome entier de familles dont le résultat génétique est revenu négatif est en cours d'élaboration à l'échelle nationale (plan France Génomique).

E.4 Conclusion :

Notre travail confirme l'hétérogénéité génétique propre aux CMD. Ce sont des pathologies fréquentes, hétérogènes sur le plan du génotype avec un pronostic plus péjoratif pour certaines mutations. Ces résultats soulignent l'importance d'un diagnostic précoce des CMD génétiques en proposant de façon systématique un dépistage génétique devant une histoire familiale ou un phénotype spécifique évocateur. Les voies de recherche futures sont la description des différentes corrélations génotypes-phénotypes pour une meilleure description de ces phénotypes spécifiques, la compréhension de la physiopathologie des CMD primitives avec notamment l'impact surajouté des facteurs environnementaux, et la recherche de nouveaux gènes impliqués dans cette pathologie notamment grâce aux nouvelles techniques de séquençage du génome.



F. Références :

- [1] Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies : a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008;29,270-276
- [2] Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016 37, 1850–1858
- [3] Arbustini E, Narula N, Dec GW et al. THE MOGE(S) Classification of cardiomyopathy for clinicians, *J Am Coll Cardiol* 2014 ;64 :304-18
- [4] Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, et al. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation*. 1989;80:564–572.
- [5] Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e579–e646.
- [6] Haas J, Frese KS, Peil B et al. Atlas of clinical genetics of human dilated cardiomyopathy, *Eur Heart J* 2015 ;36,1123-1135
- [7] Sweet M, Taylor MR, Mestroni L. Diagnosis, prevalence, and screening of familial dilated cardiomyopathy. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2015;3:869–876.
- [8] Grünig E, Tasman JA, Kücherer H et al. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:186–194.
- [9] Mestroni L, Rocco C, Gregori D et al. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:181–190
- [10] Ganesh SK, Arnett DK, Assimes TL, et al. Genetics and genomics for the prevention and treatment of cardiovascular disease: update: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:2813–2851
- [11] Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:531–547
- [12] Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1999;20:93–102.
- [13] McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013;123:19–26.
- [14] Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011 : clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011 ;57 :1941-9
- [15] McNally EM, Mestroni L. Dilated cardiomyopathy genetic determinants and mechanisms *Circ Res* 2017;121 :731-748
- [16] McNally EM, Barefield DY, Puckelwartz MJ. The genetic landscape of cardiomyopathy and its role in heart failure. *Cell Metab*. 2015;21:174–182.
- [17] Herman DS, Lam L, Taylor MR. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Eng J Med* 2012 ;366 :619-28
- [18] LeWinter MM, Granzier HL. Cardiac titin and heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;63:207–212.
- [19] Jansweijer JA, Nieuwhof K, Russo F et al. Truncating titin mutation are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy, *Eur J of Heart Failure* 2017;19(4):512-521
- [20] Van Tintelen JP, Hofstra RM, Katerberg H, High yield of LMNA mutations in patients with dilated cardiomyopathy and/or conduction disease referred to cardiogenetics outpatient clinics. *Am Heart J*. 2007;154:1130–1139.



- [21] Parks SB, Kushner JD, Nauman D et al. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2008;156:161–169.
- [22] Augusto JB, Eiros R, Nakou E et al. Dilated cardiomyopathy and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: a comprehensive genotype-imaging phenotype study. *European Heart Journal* 2019 0,1-11
- [23] Van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij AJ et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med (Berl).* 2005;83:79–83.
- [24] Van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:493–500
- [25] Richard P, Charron P, Carrier L et al. Hypertrophic Cardiomyopathy distribution of disease genes, spectrum of mutations and implications for a molecular diagnosis strategy, *Circulation* 2003 ;107 :2227-2232
- [26] Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, *N Eng J Med* 2017 ;376 :61-72
- [27] Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy, *Eur Heart* 2017; 0,1-12
- [28] Bondue A, Arbustini E, Bianco A et al. Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: scientific update from the working group of myocardial function of the European society of cardiology, *Cardio vasc research* 2018 114,1287-1303
- [29] Van Spaendonck-Zwarts KY, Van Tintelen JP, Van Veldhuisen DJ et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010 ;121 :2169-2175
- [30] Ware JS, Seidman JG, Arany Z. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Eng J Med* 2016 ;374 :233-241
- [31] Frantz S, Falcao-Pires I, Balligand JL et al. The innate immune system in chronic cardiomyopathy: a European Society of Cardiology (ESC) scientific statement from the working group on myocardial function on the ESC. *Eur J Heart Fail* 2018 ;20 :445-415
- [32] Franco A, Kitsis RN, Fleischer JA et al. Correcting mitochondrial fusion by manipulating mitofusin conformations, *Nature* 2016 ;540 :74-79
- [33] Franco A, Ciccarelli M, Sorriento D et al. Rays Sting: the acute cellular effects of ionizing radiation exposure, *Transl Med UniSa* 2016 ;14 :42-53
- [34] Hung C-L, Chang SC, Chang SH et al. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes and alcohol consumption are associated with asymptomatic cardiac remodeling and subclinical systolic dysfunction in large community-dwelling Asians. *Alcohol Alcohol* 2017 ;52 :638-646
- [35] Wang X, Sun CL, Quiñones-Lombraña A et al. CELF4 Variant and anthracycline-related cardiomyopathy: a children's oncology group genome-wide association study. *J Clin Oncol* 2016 ;34 :863-870
- [36] Hazebroek MR, Moors S, Dennert R et al. Prognostic relevance of gene environment interactions in patients with dilated cardiomyopathy applying the MOGE(S) classification, *J Am Coll Cardiol* 2015 ;66 :1313-23
- [37] Van Spaendonck-Zwarts KY, Van Rijsingen IA, Van den Berg MP et al. Genetic analysis in 418 index patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: overview of 10 years' experience. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:628–636.
- [38] Meder B, Haas J, Sedaghat-Hamedani F et al. Epigenome-wide association study identifies cardiac gene patterning and a novel class of biomarkers for heart failure. *Circulation* 2017 ;136 :1528-1544
- [39] Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med.* 2014;16:601–608.
- [40] Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L et al, Genetic evaluation of cardiomyopathy—a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail.* 2009;15:83–97



- [41]** Millat G, Bouvagnet P, Chevalier P et al. Clinical and mutational spectrum in a cohort of 105 unrelated patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Med Genet* 2011;54:e570–e575.
- [42]** Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity, *JACC* 2018;Vol71:2293-302
- [43]** Spezzacatene A, Sinagra G, Merlo M et al. Arrhythmogenic phenotype in dilated cardiomyopathy: natural history and predictors of life-threatening arrhythmias. *J Am Heart Assoc.* 2015;16;4(10):e002149
- [44]** Dweck MR, Joshi S, Murigu T et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patient with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1271-1279
- [45]** O’Hanlon R, Grasso A, Roughton M et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy *J Am Coll Cardiol* 2010;56:867-874
- [46]** Chaikriangkrai K, Lopez-Mattei JC, Lawrie G et al. Prognostic value of delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging in mitral valve repair. *Ann Thorac Surg* 2014 98(5):1557-63
- [47]** Taylor MR, Fain PR, Sinagra G et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003 ;41 :771-780



ANNEXE 1 : Comparaison du panel de première intention Sophia Genetics® (Cas G1 V1) au panel Haloplex

Panel 1^{ère} intention : Sophia Genetics® (Cas G1 V1)	Haloplex
	ABBC9
	ACTC1
	ACTN2
	AKAP9
	ANK2
	ATP2A2
CACNA1C	CACN1C
CACNA2D1	CACNA2D1
CACNB2	CACNB2
	CALM1
	CALM2
	CALR3
CASQ2	CASQ2
	CAV3
	CSRP3
CTNNA3	
	DPP6
DSC2	DSC2
DSG2	DSG2
DSP	DSP
	GJ5A
	GPD1L
HCN4	HCN4
	HEY2
	JPH2
	JUP
	KCND3
KCNE1	KCNE1
	KCNE1/KCNE5
KCNE2	KCNE2
	KCNE3
KCNH2	KCNH2
KCNJ2	KCNJ2
	KCNJ5
	KCNJ8
KCNQ1	KCNQ1
	LDB3 (ZASP)
LMNA	LMNA
	MOG1/RANGRF
MYBPC3	MYBPC3
MYH6	MYH6
MYH7	MYH7
MYL2	MYL2



	MYL3
	MYOZ2
	NEXN
NKX2.5	NKX2.5
	NOS1AP
PKP2	PKP2
PLN	PLN
PRKAG2	PRKAG2
RYR2	RYR2
SCN10A	SCN10A
	SCN1B
	SCN2B
	SCN3B
	SCN4B
SCN5A	SCN5A
	SLMAP
	SNTA1
	TGFB3
	TMEM43
	TNNC1
TNNI3	TNNI3
TNNT2	TNNT2
	TPM1
	TRDN
	TRPM4
	TRPM7
TTR	
	VCL

ANNEXE 2 : Répartition des panels

	Sophia Genetics® (Cas G1 V1)	Haloplex	Autre panel (plus restreint)
Test génétique positif	24	3	7
Test génétique négatif	31	3	0



NOM : BOUTTIER

PRENOM : Anne-Laure

Titre de Thèse : Génétique des cardiomyopathies dilatées : première analyse observationnelle des pratiques du centre de compétences du CHU de Nantes

RESUME

INTRODUCTION / METHODE : L'objectif est d'effectuer une première analyse des pratiques du centre de compétences de Nantes chez les patients référencés à Nantes atteints d'une cardiomyopathie dilatée (CMD) ou cardiopathie non dilatée hypokinétique et ayant bénéficié d'un test génétique.

RESULTATS : Une variation génétique causale a été retrouvée chez 34/68 des propositus testés soit une prévalence de 50%. Sur les 8 gènes différents retrouvés, une mutation dans le gène codant la lamine A/C est la mutation la plus fréquente. L'existence de plusieurs cas familiaux de CMD est le motif le plus fréquent pour lequel un test génétique est indiqué. Cependant, aucun facteur prédictif de positivité du test génétique n'a été identifié, y compris l'existence d'une CMD familiale. L'évaluation de la survie sans événements (décès, insuffisance cardiaque, transplantation cardiaque, trouble du rythme grave) n'est pas différente entre le groupe génétique positive et génétique négative $p=0,36$. Être porteur d'une laminopathie ou présenter un rehaussement tardif est associé à une survie sans événements plus altérée respectivement $p=0,04$ et $p=0,02$. Parmi les apparentés dépistés au décours du diagnostic génétique effectué chez le cas index, 56 % sont porteurs de la mutation familiale et 28 % d'entre eux présentent un phénotype de cardiomyopathie.

CONCLUSION : Les CMD d'origine génétique sont fréquentes, hétérogènes sur le plan du génotype. Certaines mutations sont importantes à reconnaître précocement en raison d'un pronostic plus péjoratif. Ces résultats soulignent l'importance d'un diagnostic précoce des CMD génétiques, et la nécessité de poursuivre la recherche de nouveaux gènes impliqués dans cette pathologie.

MOTS-CLES : Cardiomyopathie dilatée, Cardiomyopathie non dilatée hypokinétique, mutation génétique, phénotype, pronostic



UNIVERSITÉ DE NANTES

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Pr Jean-Noël TROCHU

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Dr Nicolas PIRIOU

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIE