

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-166

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

CARDIO-VASCULAIRE

par

Dolores TESSIER

Présentée et soutenue publiquement le 06 octobre 2021

Génétique des cardiomyopathies hypertrophiques sarcomériques : relations phénotype-génotype et intérêt pronostique, à partir de la cohorte du centre de compétence du CHU de Nantes

Président : Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU

Directeur de thèse : Docteur Nicolas PIRIOU



UNIVERSITÉ DE NANTES



REMERCIEMENTS

Au Professeur Jean-Noël Trochu, merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre enseignement de la Cardiologie au cours de ces nombreuses années, depuis mes cours d'externe à Nantes jusqu'au prochain semestre au sein de votre service d'Insuffisance Cardiaque.

Au Docteur Nicolas Piriou, merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, de m'avoir confié et aidé sur ce travail passionnant, et merci pour ta disponibilité.

Au Professeur Vincent Probst, merci de me faire l'honneur d'être membre de mon jury. Merci également pour votre enseignement tout au long de mon internat et plus particulièrement lors du semestre riche aux soins intensifs de Cardiologie.

Au Professeur Thierry Letourneau, merci de me faire l'honneur d'être membre de mon jury. Merci pour votre partage d'expérience et votre enseignement en échocardiographie lors du DIU et du semestre aux explorations fonctionnelles.

Au Docteur Sébastien Schmitt, merci de me faire l'honneur d'être membre de mon jury. Merci pour votre précieuse aide concernant certaines notions de génétique indispensables à ce travail.

A Madame Karakachoff Matilde, merci pour ta disponibilité et ton travail sur la réalisation des statistiques.

A mes cointernes de la promotion ECN 2017, Dimitri, Roxane et Aymeric les « cardiologues Nantais », je vous souhaite tout le meilleur pour la suite.

A mes autres cointernes, et tout particulièrement à Quentin, Gaylord, Aurélien, Juliette avec qui j'ai passé d'excellents semestres. Merci pour ces moments de travail et de détente partagés ensemble. Vous êtes de très belles personnes !

A mes différents chefs, vous m'avez appris énormément et fait aimer mon futur métier. Je souhaite remercier tous les chefs de cliniques et assistants auprès desquels j'ai eu la chance d'évoluer, je les remercie pour leur disponibilité, leur bonne humeur et leur compagnonnage. Merci à tous les praticiens hospitaliers et tout particulièrement merci au Dr Sabine PATTIER pour ton partage d'expérience sur l'insuffisance cardiaque sévère et le reste, j'ai énormément apprécié apprendre à tes côtés.

A ma famille, mes parents, ma mamie, mon frère et ma sœur pour votre soutien depuis le début. J'ai de la chance d'être si bien entourée au quotidien. J'espère être digne de votre fierté.

A mes amis, Micha et Marion, Aurore et Tanguy, Benjamin, Jb, Laureen, Emeline. Merci pour votre présence à mes côtés depuis ces nombreuses années. Merci tout particulièrement à mon amie de toujours Marion, tu m'as vu grandir et tu as été présente pour toutes les étapes importantes de ma vie.

A toi Mickaël, ma moitié, mon pilier, ce travail c'est le nôtre. Merci d'être là au quotidien, de m'épauler, me soutenir et toujours me rendre meilleure. Merci de m'avoir supporté même quand cela était difficile. Avec tout mon amour, nous pouvons être fière de notre réussite.

A toi Iléna, mon bonheur, mon rayon de soleil au quotidien, tout ça je le fais pour toi et te créer je l'espère un bel avenir.



TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES	4
TABLE DES FIGURES	6
TABLE DES TABLEAUX.....	7
GLOSSAIRE	8
INTRODUCTION	10
1. Définitions	10
1.1. Cardiomyopathies	10
1.2. Cardiomyopathies hypertrophiques	10
2. CMH : Epidémiologie et généralités.....	11
3. CMH sarcomériques : Diagnostic génétique	12
3.1. Evolution du diagnostic génétique dans la CMH au cours des dernières années.....	12
3.2. Problématique du développement génétique dans les CMH sarcomériques	12
3.3. Le dépistage familial.....	13
4. CMH sarcomériques : Pronostic	14
Objectifs :	15
MATERIEL ET METHODE.....	16
1. Description de la population	16
2. Date d'inclusion T0.....	16
3. Recueil des données phénotypiques.....	16
4. Recueil de données sur le suivi	17
5. Panels génétiques.....	18
6. Statistiques	18
7. Etude familiale des patients porteurs d'un variant pathogène et patients VSI	19
8. Ethique	19
RESULTATS.....	20
1. Description de la population	20
2. Description du génotype	21
2.1. Variants pathogènes.....	21
2.2. Variants de signification incertaine ou de classe 3	22
3. Description des caractéristiques phénotypiques des patients en fonction du génotype.....	23



3.1.	Phénotype clinique des patients en fonction du génotype	23
3.2.	Phénotype électrocardiographique en fonction du génotype	25
3.3.	Phénotype échocardiographique en fonction du génotype	25
3.4.	Phénotype en échocardiographie d'effort en fonction du génotype	27
3.5.	Phénotype en IRM cardiaque en fonction du génotype	27
4.	Analyse en régression logistique des paramètres phénotypiques prédictifs de la présence d'un variant pathogène dans la CMH sarcomérique	28
4.1.	Modèle univarié	28
4.2.	Modèle multivarié	28
5.	Pronostic des CMH sarcomériques en fonction du génotype	29
5.1.	Analyse pronostique entre porteurs d'un variant pathogène et sans variant pathogène	29
5.2.	Analyse pronostique entre porteurs d'un variant pathogène, VSI et sans variant	32
6.	Etude du dépistage familial	33
DISCUSSION		34
1.	Discussion des résultats génétiques	34
1.1.	Répartition du génotype en comparaison avec la littérature	34
1.2.	Discussion sur la rentabilité du panel élargi	35
2.	Quelle est la place des variants de signification incertaine ?	35
2.1.	Génétique et phénotype des variants de signification incertaine	35
2.2.	Intérêt des VSI pour le pronostic	36
2.3.	Intérêt des VSI dans le dépistage des apparentés	36
3.	La relation génotype- phénotype des CMH sarcomériques	37
3.1.	Facteurs prédictifs positifs et négatifs de la présence d'un variant pathogène	37
3.2.	Association génétique et pronostic	38
4.	Perspectives au terme de notre travail : vers une personnalisation du niveau d'analyse génétique dans la CMH	39
CONCLUSION		40
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		41
ANNEXES		44
RESUME		62



TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Exemple de CMH en ETT : coupe parasternale grand axe.	11
Figure 2 : Organisation des protéines sarcomériques [6]	11
Figure 3 : Démarche pour le dépistage familial proposée par la filière Cardiogen [15]	13
Figure 4 : Flow-chart de la population CMH prélevée génétiquement entre le 01/01/2016 et le 01/01/2020.....	20
Figure 5 : Distribution génétique des variants pathogènes	21
Figure 6 : Distribution génétique des variants de signification incertaine	22
Figure 7 : Analyse de survie sans évènement majeur selon la présence ou non d'un variant pathogène	31
Figure 8 : Analyse de survie sans évènement majeur selon le génotype	33
Figure 9 : Répartition des variants génétiques des CMH sarcomériques	34
Figure 10 : Exemple ETT CMH « apicale » en coupe 4 cavités	37



TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et générales des patients CMH en fonction du variant génétique.....	24
Tableau 2 : Caractéristiques électrocardiographiques des patients CMH en fonction du variant génétique.....	25
Tableau 3 : Caractéristiques échocardiographiques des patients CMH en fonction du variant génétique.....	26
Tableau 4 : Caractéristiques en échographie d'effort des patients CMH en fonction du variant génétique.....	27
Tableau 5 : Caractéristiques IRM des patients CMH en fonction du variant génétique.....	28
Tableau 6 : Comparaison de la survenue d'évènements au cours du suivi en mois dans les CMH sarcomériques selon la présence ou non d'un variant pathogène	30
Tableau 7 : Comparaison de la survenue d'évènements au cours du suivi en mois dans les CMH sarcomériques selon le génotype.....	32



GLOSSAIRE

ACTC1 : Actin alpha cardiac muscle 1
ACTN2 : Actinin alpha 2
ATCD : Antécédent
AVC : Accident vasculaire cérébral
CAVD : Cardiomyopathie Arythmogène du Ventricule Droit
CHU : Centre Hospitalier et Universitaire
CMD : Cardiomyopathie dilatée
CMH : Cardiomyopathie hypertrophique
CMR : Cardiomyopathie restrictive
DAI : Défibrillateur automatique implantable
DSP : Desmoplakin
ECG : Electrocardiogramme
ESC : European Society of Cardiology
ETT : Echocardiographie
FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
FHL1 : Four and a half LIM domains 1
FLNC : Filamin C
GLA : Galactosidase alpha
HCN4 : Hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated potassium channel 4
HTA : Hypertension artérielle
HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche
IRM : Imagerie par résonance magnétique
KCNJ2 : Potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 2
LAMP2 : Lysosomal associated membrane protein 2
LDB3 : LIM domain binding 3
MYBPC3 : Myosin binding protein C3
MYH7 : Myosin heavy chain 7
MYL 2 : Myosin light chain 2
MYOM1 : Myomesin 1
OG : Oreillette gauche
OR : Odds Ratio
PCR : Polymerase Chain Reaction
PKP2 : Plakophilin 2
PLN : Phospholamban
PRKAG2 : Protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit gamma 2
SAM : Mouvement systolique antérieur de la valve mitrale
SCN5A : Sodium voltage-gated channel alpha subunit 5
TNNC1 : Troponin C1, slow skeletal and cardiac type
TNNI3 : Troponin I3, cardiac type
TNNT2 : Troponin T2, cardiac type



UNIVERSITÉ DE NANTES

TPM1 : Tropomyosin 1

TTR : Transthyretin

TTN : Titin

VG : Ventricule gauche

VSI : Variant de signification incertaine



INTRODUCTION

La cardiomyopathie hypertrophique est une pathologie cardiaque grave dont la principale cause est héréditaire. Le prélèvement génétique est alors indispensable pour le diagnostic moléculaire afin d'initier un dépistage familial. Pourtant, un certain nombre des résultats génétiques reviennent négatifs. Il pourrait exister un moyen d'optimiser le rendement du test génétique dans cette pathologie en sélectionnant les patients à qui proposer cet examen.

1. Définitions

1.1. Cardiomyopathies

Les cardiomyopathies sont définies de façon générale par des anomalies structurelles et fonctionnelles du myocarde non expliquées par une unique autre pathologie (coronaropathie, hypertension artérielle, valvulopathie). On y distingue plusieurs sous-groupes selon la classification de l'ESC 2008 [1] comprenant : les cardiomyopathies hypertrophiques (CMH), les cardiomyopathies dilatées (CMD), les cardiomyopathies restrictives (CMR), les cardiomyopathies arythmogènes du ventricule droit (CAVD) et celles non classifiées (incluant les non-compactions du ventricule gauche). Dans chaque sous-groupe, on distingue les étiologies familiales/génétiques et non familiales/non génétiques.

1.2. Cardiomyopathies hypertrophiques

Les cardiomyopathies hypertrophiques correspondent à l'augmentation de l'épaisseur de la paroi myocardique du ventricule gauche non uniquement expliquée par des conditions de charges anormales [2]. Ce diagnostic est porté par une mesure de l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche anormalement supérieure ou égale à 15mm dans un ou plusieurs segments (en échocardiographie comme sur la *Figure 1*, IRM cardiaque ou scanner cardiaque) ou supérieure ou égale à 13 mm chez un apparenté du premier degré [2].

La CMH peut être définie comme obstructive ou non. Le caractère obstructif est déterminé en échocardiographie par un gradient maximal à l'intérieur du ventricule gauche supérieur à 30mmHg au repos, ou lors de la réalisation de la manœuvre de Valsalva ou d'un exercice physique standard. L'obstruction est alors considérée comme hémodynamiquement significative si elle est supérieure à 50mmHg [2]. Elle peut être mise en évidence lors d'une échocardiographie d'effort.

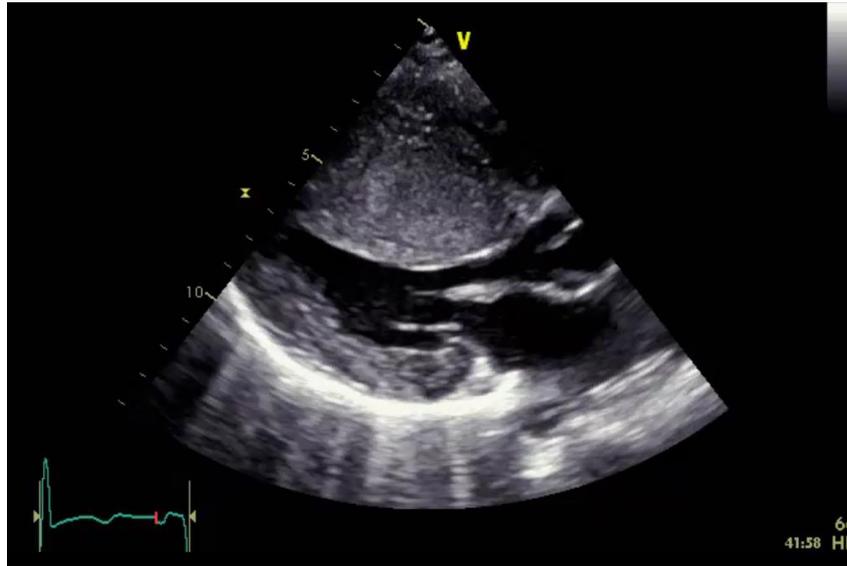


Figure 1 : exemple de CMH en ETT : coupe parasternale grand axe.

2. CMH : Epidémiologie et généralités

Les cardiomyopathies hypertrophiques concernent 0.02- 0.23% des adultes [2][3]. Il s'agit le plus souvent d'une étiologie génétique avec une mutation autosomique dominante et une légère prédominance masculine [2]. C'est l'une des principales causes de mort subite chez les patients jeunes [4].

En effet, il existe jusqu'à 60% des CMH d'origine génétique liées à l'atteinte d'un gène codant pour les protéines sarcomériques (*Figure 2*) [5][6]. Les 2 principales protéines atteintes sont la chaîne lourde beta-myosine codée par le gène MYH7 et la « myosin binding protein C » codée par le gène MYBPC3. En moindre proportion, on retrouve des mutations dans les gènes codant pour d'autres protéines sarcomériques comme TNNI3, TNNT2 ou encore MYL2.

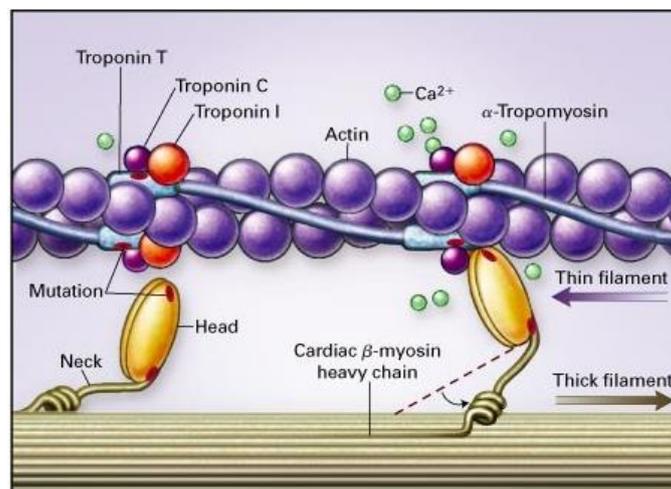


Figure 2 : Organisation des protéines sarcomériques [6]



Environ 5 à 10% des autres causes non sarcomériques importantes à diagnostiquer comprennent l'amylose cardiaque ou une origine métabolique comme la maladie de Fabry ou la maladie de Danon [2]. Il reste donc environ 25 à 30 % des causes de CMH sans étiologie retrouvée, avec l'hypothèse qu'il existerait d'autres mutations sur des gènes non séquencés en routine dans cette pathologie [7][8].

3. CMH sarcomériques : Diagnostic génétique

3.1. Evolution du diagnostic génétique dans la CMH au cours des dernières années

Le diagnostic moléculaire des CMH n'est pas simple étant donné l'hétérogénéité importante de la génétique de cette pathologie.

L'évolution récente des techniques, en passant des stratégies empiriques par PCR au séquençage de nouvelle génération à haut débit, a permis l'amélioration de la performance de l'étude génétique en augmentant la rapidité d'analyse et le nombre de gènes pouvant être séquencés en même temps [9][10][11]. Historiquement, l'analyse était réalisée sur un panel comprenant les 5 principaux gènes connus pour les CMH sarcomériques comme décrit précédemment (MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, MYL2). Cependant, il existe possiblement de réelles cardiomyopathies hypertrophiques d'allures sarcomériques sur le plan phénotypique sans variation génétique retrouvée.

En élargissant le panel de gènes étudiés par analyse de l'exome [7] ou encore du génome entier [8], il a été mis en évidence chez des patients fortement suspects de CMH sarcomériques des variations génétiques dans de nouveaux gènes jusqu'ici non connus comme responsable de CMH, tel que le gène de la titine (TTN), la filamine C (FLNC) principalement connu dans les CMD ou encore le gène SCN5A suggérant un chevauchement entre les CMH et les cardiopathies rythmiques [7]. Certains travaux ont retrouvé des mutations de novo dans les exons mais aussi dans les introns des gènes sarcomériques comme pour MYBPC3 et dans l'ADN mitochondrial [8]. En ce sens et à une échelle plus locale, l'analyse génétique pour les CMH sarcomériques au CHU de Nantes a également évolué ces dernières années en passant d'un panel de 5 gènes à un panel élargi de 109 gènes en 2019.

3.2. Problématique du développement génétique dans les CMH sarcomériques

Bien qu'il apparaisse intéressant d'élargir le panel de gènes étudiés afin d'optimiser le rendement de la génétique, le niveau d'analyse génétique reste toujours discuté et évolutif, le risque étant de détecter des variants dont le niveau de pathogénicité et le retentissement clinique restent douteux. En effet, actuellement il existe une classification des différents types de variants génétiques en fonction de leur degré de pathogénicité en 5 classes selon la

classification ACMG [12] : classe 1 (bénin), classe 2 (probablement bénin), classe 3 (signification incertaine), classe 4 (probablement pathogène) et classe 5 (pathogène).

De plus, l'analyse génétique réalisée en « routine » pour le diagnostic de CMH et son rendu prennent actuellement au CHU de Nantes au minimum 4 mois. Cette pratique est également couteuse (environ 1500 euros pour un test réalisé chez un cas index) avec un certain nombre de tests revenant négatifs.

Ainsi, la place du dépistage génétique reste un réel enjeu [13] avec la difficulté de ne pas sous diagnostiquer au risque de manquer les mutations nécessaires au dépistage familial, ni sur-diagnostiquer avec la mise en évidence de variants parfois difficiles à interpréter et engendrer une anxiété chez le patient et sa famille. Certains paramètres cliniques ou paracliniques pourraient être une aide à la sélection des patients devant bénéficier d'une analyse génétique élargie [14]. En effet, l'existence d'une possible corrélation entre génétique et phénotype au sein même des CMH sarcomériques pourrait permettre d'affiner l'utilisation du diagnostic génétique.

3.3. Le dépistage familial

Comme nous l'évoquions précédemment, la mise en évidence d'un variant pathogène au cours de l'analyse génétique a pour but final de pouvoir proposer un dépistage génétique aux apparentés. La prise en charge proposée par un consensus d'experts et la filière Cardiogen est représentée dans le *Figure 3*. Il y est indiqué que le dépistage familial génétique n'est réalisé qu'en cas de variant pathogène retrouvé chez le propositus. Si ce n'est pas le cas, il est uniquement proposé un dépistage clinique chez les apparentés.

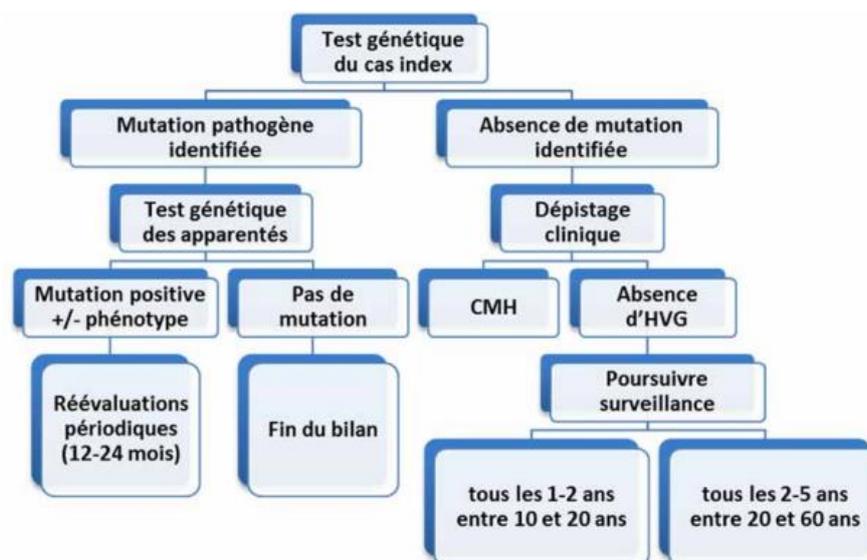


Figure 3 : Démarche pour le dépistage familial proposée par la filière Cardiogen [15]



4. CMH sarcomériques : Pronostic

Si la question d'une différence de phénotype entre les CMH avec variant pathogène et les CMH sans variant pathogène se pose, l'hypothèse d'une association entre génétique et pronostic pourrait aussi être à considérer.

Les principaux risques connus de la cardiomyopathie hypertrophique sont la mort subite par troubles du rythme ventriculaires, l'évolution vers l'insuffisance cardiaque sévère et les troubles du rythme supraventriculaires possiblement responsables d'embolies systémiques et donc d'accidents vasculaires cérébraux [3].

Actuellement, le score HCM Risk-SCD [4] (aidant à la décision d'implantation d'un défibrillateur automatique en prévention primaire) évalue le risque de mort subite à 5 ans chez un patient porteur de cardiomyopathie hypertrophique. On sait que ce score a ses limites car par exemple il ne considère pas le taux de fibrose en IRM. Il a été montré que pour les patients avec une fibrose en IRM > 5%, le DAI pourrait être considéré en prévention primaire [16] ce qui permettrait une meilleure discrimination sur la stratification du risque de mort subite.

L'autre limite du score HCM Risk-SCD est qu'il n'inclut pas la variable génétique. Or, il a été montré dans un travail [17] réalisé sur une cohorte de 4000 patients en séquençant 8 gènes sarcomériques, que les patients porteurs d'une CMH avec variant pathogène faisaient plus de troubles du rythme ventriculaires, de fibrillation atriale, d'insuffisance cardiaque à FEVG altérée < 35% que les patients porteurs d'un variant non pathogène.

Ainsi, la place de l'analyse génétique au sein des CMH apparaît être un réel enjeu tant pour le dépistage familial mais aussi pour le pronostic du patient. Il pourrait exister un intérêt à analyser la relation phénotype-génotype dans le cadre des CMH sarcomériques afin d'améliorer le rendement de la génétique selon le profil du patient. Notre travail a pour but de caractériser des critères cliniques et paracliniques prédictifs de la présence d'un variant pathogène qui pourraient être une aide à l'optimisation du diagnostic génétique. Enfin, nous analyserons en quoi l'identification la présence ou non d'un variant génétique pourrait être un élément à considérer pour le pronostic du patient.



Objectifs :

Les objectifs principaux de notre travail sont de réaliser à partir de la cohorte de patients porteurs d'une CMH sarcomérique du centre de compétence du CHU de Nantes :

- Une comparaison des phénotypes cliniques et paracliniques des patients porteurs d'un variant pathogène (classe 4/5), porteurs d'un variant de signification incertaine (VSI, classe 3) et sans variant retrouvé (notamment avec utilisation du panel élargi).
- Une analyse en régression logistique permettant de déterminer des facteurs prédictifs de la présence d'un variant pathogène.

Les objectifs secondaires sont de réaliser :

- Une analyse pronostique avec comparaison de la survenue d'évènements entre le groupe porteur d'un variant pathogène et sans variant pathogène.
- Une analyse observationnelle du dépistage familial des patients porteur d'un variant pathogène et des patients porteurs d'un VSI.



MATERIEL ET METHODE

1. Description de la population

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique, réalisée sur la cohorte du centre de compétence du CHU de Nantes.

Les patients inclus devaient être porteurs d'une CMH diagnostiquée selon la définition usuelle, c'est-à-dire une mesure de l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche anormalement supérieure ou égale à 15mm dans un ou plusieurs segments (en échocardiographie, IRM cardiaque ou scanner cardiaque), non uniquement expliquée par des conditions de charges anormales. Nous avons considéré exclusivement les propositus (cas index) sans âge minimal d'inclusion.

Le prélèvement sanguin permettant l'analyse génétique était réalisé du 1er janvier 2016 au 1er janvier 2020, ce qui correspondait aux résultats connus le 1^{er} janvier 2021. La date d'inclusion correspondait à la date du prélèvement génétique.

Nous avons exclu les patients dont l'échocardiographie n'avait pas été réalisée au CHU de Nantes (dont les images ne pouvaient être relues), ainsi que les patients dont aucune information clinique n'était disponible dans le dossier. De plus, les diagnostics d'amylose cardiaque ou de maladie de Fabry, qui avaient finalement été posés ont été exclus.

Enfin, pour simplifier le discours, un patient était considéré dans le groupe porteur d'un variant pathogène si le résultat de l'analyse génétique retrouvait un variant de classe 5 ou de classe 4. Inversement, il était classé comme non porteur d'un variant pathogène si le résultat du test génétique était négatif (sans variant) ou indiquait un variant de signification incertaine (classe 3). Cette information était relevée grâce à la base de données *Intégralis*, qui permettait également de connaître le nom du gène atteint.

2. Date d'inclusion T0

La date d'inclusion, nommée T0, a été définie durant toute l'étude comme la date du prélèvement génétique.

3. Recueil des données phénotypiques

Les différentes caractéristiques du phénotype clinique et paraclinique ont été relevées à la date la plus proche de la date d'inclusion T0. Lorsque ces données étaient considérées comme trop éloignée du T0, elles n'ont pas été retenues et marquées comme données manquantes.



Le recueil de données a été réalisé via l'utilisation du logiciel *Millénium* regroupant les comptes rendus d'hospitalisation, de consultations de cardiologie et de toutes autres spécialités réalisées au CHU de Nantes, ainsi que certains comptes rendus de consultation de cardiologie de ville et d'hospitalisation de centres extérieurs. Les résultats des examens paracliniques (imageries, biologies, examens diagnostiques) étaient également accessibles sur ce logiciel.

Les électrocardiogrammes (ECG) ont été réinterprétés lorsqu'ils étaient disponibles (numérisés) sur le logiciel *Millénium*, sinon considéré comme information manquante.

Les échocardiographies (ETT) ont toutes été relues via le logiciel *EchoPAC*. Les mesures d'épaisseur de la paroi du ventricule gauche se sont faites en bidimensionnelle. L'oreillette gauche était considérée comme dilatée lorsque le volume indexé était supérieur à 34 ml/m². La FEVG était considérée comme altérée si elle était inférieure à 50%.

Concernant l'échocardiographie d'effort, nous n'avons pas réalisé de distinction entre obstruction sous aortique ou médio ventriculaire. Les données d'IRM cardiaque étaient relevées sur les comptes rendus d'examen, qu'elles aient été réalisées au CHU de Nantes ou dans un autre centre.

Le score HCM Risk-SCD a été calculé pour chaque patient lorsque les informations étaient disponibles, en considérant l'âge au prélèvement génétique. Nous n'avons pas pu obtenir ce score chez les patients de moins de 16 ans car non valide, ainsi que chez les patients en prévention secondaire (c'est-à-dire ayant déjà présenté des troubles du rythme ventriculaire soutenus au moment de l'inclusion).

4. Recueil de données sur le suivi

Le délai de suivi de chaque patient correspondait au temps mesuré en mois entre le T0 et la dernière consultation médicale accessible sur *Millénium* et le délai de survenu d'un évènement entre le T0 et l'évènement.

Nous avons considéré comme « évènement majeur » tout incident survenu au cours du suivi compris parmi :

- un décès,
- une mort subite récupérée,
- une hospitalisation pour insuffisance cardiaque,
- un bilan pré greffe cardiaque avec indication retenue ou d'une greffe cardiaque,
- un trouble du rythme ventriculaire (tachycardie ventriculaire soutenue ou fibrillation ventriculaire),
- un choc électrique interne approprié
- un accident vasculaire cérébral.



Les patients étaient considérés comme perdus de vue, si aucune donnée n'était disponible dans leur dossier après janvier 2019.

5. Panel génétiques

Différents panels ont été utilisés en fonction du moment de l'inclusion. Les premiers patients inclus début 2016 étaient analysés sur un panel restreint HCM MASTER ou CARDIOMASTR ou CAS comportant les 5 principaux gènes étudiés pour la CMH (MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, MYL2). Puis au cours de 2016, le panel CAS élargi était utilisé comportant 31 gènes (ANNEXE 1). Enfin à partir de début 2019 l'analyse génétique était faite à partir du panel CECAS comprenant 109 gènes étudiés dans les cardiomyopathies de façon plus globale (ANNEXE 1). Les 2 panels sont constitués des sondes produites par la société IDT et l'analyse bioinformatique est réalisée sur la plateforme SophiaDDM.

Lorsqu'un variant pathogène était mis en évidence, il devait être confirmé par un deuxième prélèvement génétique.

6. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées par une biostatisticienne de la Clinique des Données du CHU de Nantes avec utilisation notamment du logiciel de programmation R studio.

Les variables qualitatives ont été présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages et ont été comparées entre les groupes avec un test du Chi 2 ou test de Fisher. Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyenne avec écart type et ont été comparées avec un test de Student.

Concernant l'analyse de régression logistique, elle a été réalisée afin d'identifier des variables indépendantes permettant de prédire le statut porteur d'un variant pathogène ou non des patients CMH, à partir de variables sélectionnées sur un premier modèle univarié, puis une analyse multivariée.

L'analyse secondaire comparant le pronostic des groupes de patients a été réalisée grâce un test de Kaplan Meier.

Les valeurs étaient considérées comme significative si $p < 0.05$.



7. Etude familiale des patients porteurs d'un variant pathogène et patients VSI

Les informations concernant le dépistage clinique et génétique des apparentés ont été récupérées à partir des dossiers papiers archivés au centre de compétence du CHU de Nantes.

Il a été relevé :

- le nombre d'apparentés dépistés cliniquement par propositus porteur d'un variant pathogène ou porteur d'un VSI,
- le nombre de diagnostic de CMH posé cliniquement et les données de l'analyse génétique.

8. Ethique

Un consentement a été signé par tous les patients au moment du prélèvement sanguin permettant l'analyse génétique. Il s'agit d'un projet de Recherche Non Interventionnelle sur données hors loi Jardé, existantes et anonymisées.

RESULTATS

1. Description de la population

Sur 206 patients éligibles, porteurs d'une CMH et dont le prélèvement génétique avait été réalisé entre le 1 janvier 2016 et le 1 janvier 2020, 53 dossiers ont été exclus : 35 car l'ETT n'avait pas été réalisée au CHU de Nantes, 14 par manque d'information dans le dossier médical, 3 car le diagnostic d'amylose ou de maladie de Fabry avait finalement été posé (Figure 4).

Au total, notre travail a été réalisé sur 153 patients porteurs de CMH, 50 considérés comme porteurs d'un variant pathogène (variant de classe 4 ou 5) et 103 non porteurs d'un variant pathogène (variant inférieur ou égal à la classe 3) dont 30 VSI. 15 patients ont été analysés sur le panel restreint de 5 gènes CAS, 77 patients sur le panel élargi CAS de 31 gènes et 60 patients sur panel CECAS comprenant 109 gènes.

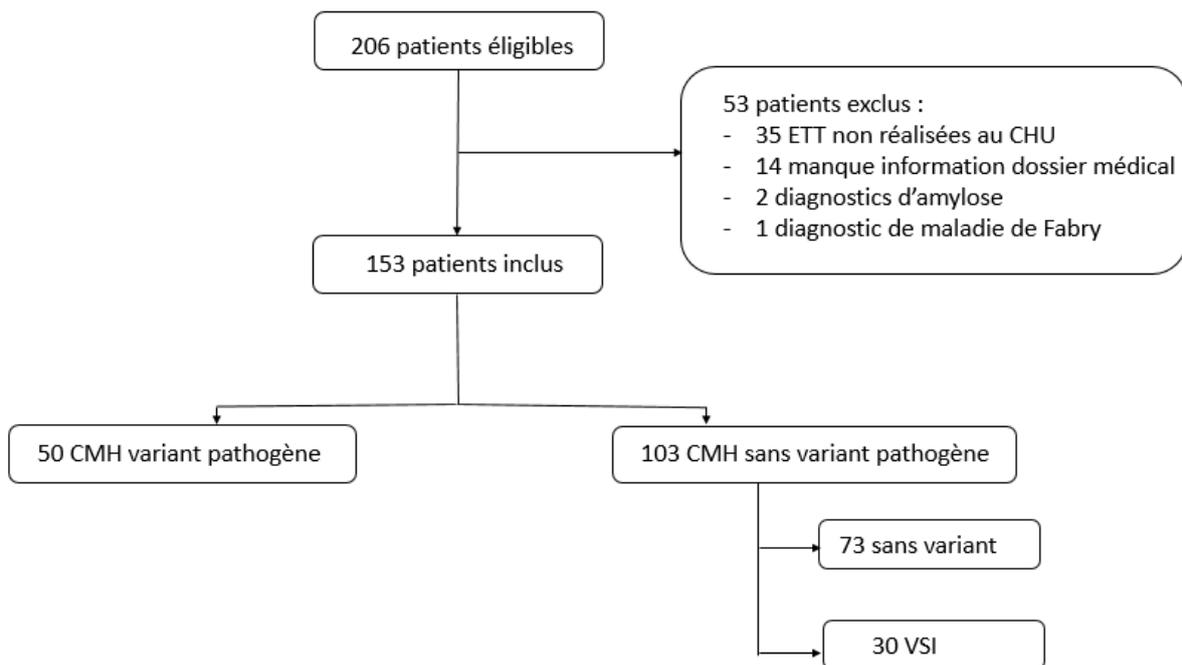


Figure 4 : Flow-chart de la population CMH prélevée génétiquement entre le 01/01/2016 et le 01/01/2020

2. Description du génotype

2.1. Variants pathogènes

Sur les patients porteurs d'un variant pathogène, les principaux gènes retrouvés sont les gènes sarcomériques **MYBPC3** à hauteur de 54% et **MYH7** à 20%, puis **TNNT2** à 8%, **TNNI3** à 4% et en moindre proportion **MYL3** et **MYL2** représentant chacun 2% (*Figure 5*).

On obtient donc 88% de variants pathogènes dans les gènes sarcomériques.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence d'autres gènes avec un variant considéré pathogène :

- **ACTC1** dans une proportion de 4% codant pour l'alpha actine protéine du filament mince du sarcomère,
- **PKP2** habituellement connu dans les CAVD,
- **FLNC** codant pour la filamine C plutôt mis en évidence dans les CMD.

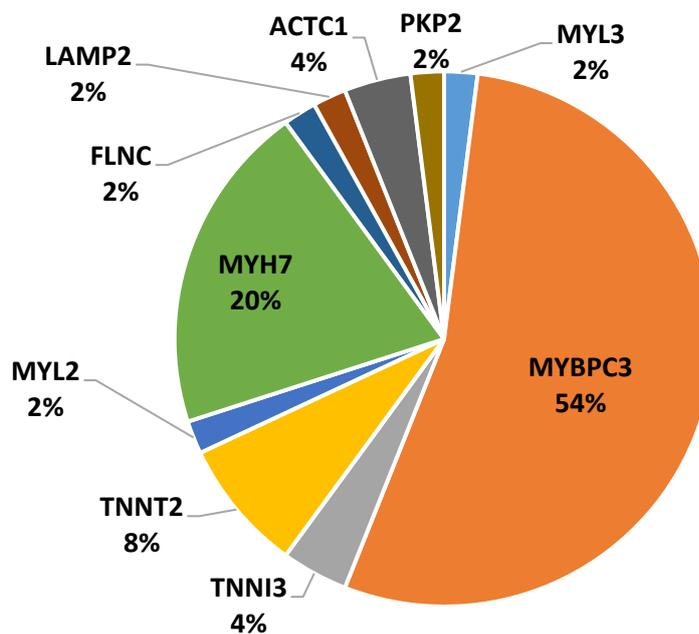


Figure 5 : Distribution génétique des variants pathogènes

2.2. Variants de signification incertaine ou de classe 3

A ce jour, la place des VSI n'est pas encore pleinement établie. Aussi la description des différents gènes atteints par un variant de classe 3 apporte des informations intéressantes.

Chez les patients de notre étude, nous retrouvons (Figure 6) :

- 61% d'atteinte de gènes sarcomériques (**MYBPC3**, **MYH7**, **TNNT2**, **MYH6**, **MYH7+MYL2**),
- 14% d'atteinte du gène **FLNC** (filamine C),
- 3% du gène **DSP** (desmoplakine) souvent connu dans les CAVD,
- 9% d'atteinte de gènes décrits habituellement dans les canalopathies et cardiopathies rythmiques (**KCNJ2**, **SCN5A**, **LDB3**).

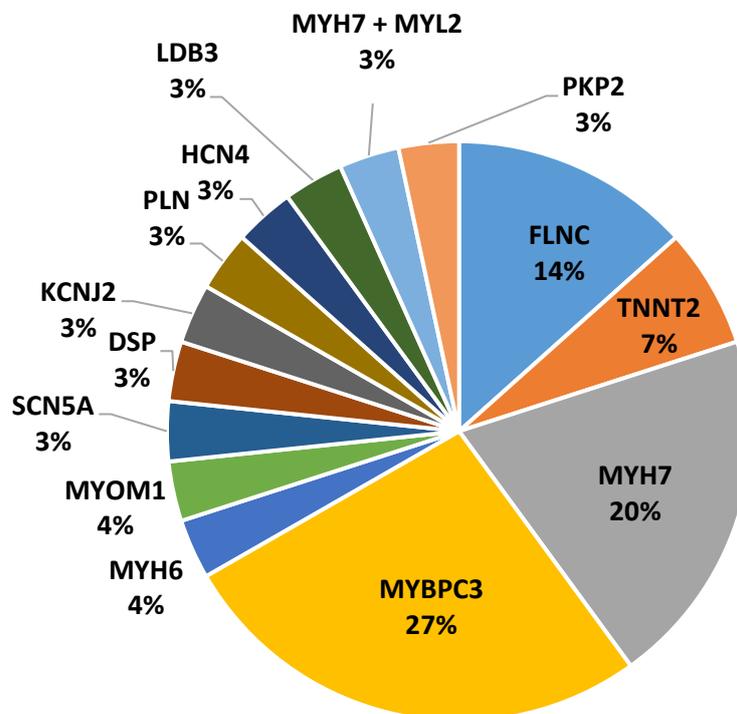


Figure 6 : Distribution génétique des variants de signification incertaine



3. Description des caractéristiques phénotypiques des patients en fonction du génotype

3.1. Phénotype clinique des patients en fonction du génotype

Les patients inclus dans notre travail avaient un âge médian de 47 ans au moment du diagnostic (*Tableau 1*), avec une proportion plus importante d'hommes que de femmes (62.7%). Il existe une différence statistiquement significative sur l'âge diagnostic entre les patients non porteurs d'un variant et les patients porteurs d'un variant pathogène qui sont plus jeunes (39.67 ans versus 52.82 ans, $p < 0.001$).

Le principal facteur de risque cardiovasculaire retrouvé est la consommation de tabac pour 42.5% des patients. Les statistiques indiquent en outre moins d'HTA chez les patients avec variant pathogène par rapport aux patients sans variant (24 % versus 49.3%, $p = 0.008$), ainsi que davantage d'antécédents familiaux de CMH (38 % versus 13.7 %, $p = 0.004$).

Il n'y a par contre pas de différence significative concernant la symptomatologie (dyspnée, douleur thoracique, syncope) au moment de l'inclusion entre les différents groupes. Il n'y a pas non plus de différence concernant la prévalence d'un antécédent de trouble du rythme ventriculaire ou supraventriculaire, ni de différence sur les paramètres biologiques (insuffisance rénale et dosage de NT pro BNP).

Concernant la comparaison des phénotypes cliniques des patients sans variant et des patients porteurs d'un VSI, il n'existe pas de différence significative hormis sur l'âge médian plus bas chez les VSI (52.82 ans versus 44.82 ans, $p = 0.036$).



Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et générales des patients CMH en fonction du variant génétique
 (*comparaison VSI versus Sans variant, ** comparaison Variant pathogène versus Sans variant, SD : Standard Deviation, IQR : Interquartile range)

	Général	Sans variant	VSI		Variant pathogène	
	n=153	n=73	n=30	p-value *	n=50	p-value **
Sexe Masculin(%)	96 (62.7)	45 (61.6)	20 (66.7)	0.799	31 (62.0)	1.000
Age diagnostic (mean (SD))	47.04 (17.55)	52.82 (17.63)	44.82 (14.21)	0.036	39.67 (16.50)	<0.001
Diabète (%)	15 (9.8)	10 (13.7)	3 (10.0)	0.852	2 (4.0)	0.141
HTA (%)	56 (36.6)	36 (49.3)	8 (26.7)	0.058	12 (24.0)	0.008
Tabac (%)	65 (42.5)	28 (38.4)	12 (40.0)	1.000	25 (50.0)	0.273
Dyslipidémie (%)	41 (26.8)	26 (35.6)	5 (16.7)	0.095	10 (20.0)	0.095
Alcoolisation septale (%)	6 (3.9)	4 (5.5)	1 (3.3)	1.000	1 (2.0)	0.647
Myomectomie (%)	3 (2.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	1.000	1 (2.0)	1.000
Syncope (%)	16 (10.5)	8 (11.0)	2 (6.7)	0.762	6 (12.0)	1.000
Dyspnée (%)	88 (57.5)	41 (56.2)	19 (63.3)	0.652	28 (56.0)	1.000
Douleur thoracique (%)	37 (24.2)	16 (21.9)	7 (23.3)	1.000	14 (28.0)	0.577
Score ESC (median [IQR])	2.09 [1.56, 3.05]	2.05 [1.36, 2.60]	2.20 [1.77, 4.00]	0.106	2.44 [1.48, 3.87]	0.182
Troubles conductifs (%)	18 (11.8)	11 (15.1)	1 (3.3)	0.177	6 (12.0)	0.827
Troubles du rythme supraventriculaires (%)	35 (22.9)	17 (23.3)	6 (20.0)	0.917	12 (24.0)	1.000
Troubles du rythme ventriculaire (%)	6 (3.9)	3 (4.1)	1 (3.3)	1.000	2 (4.0)	1.000
ATCD Mort Subite (%)	2 (1.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	1.000	1 (2.0)	1.000
ATCD AVC (%)	9 (5.9)	3 (4.1)	0 (0.0)	0.554	6 (12.0)	0.157
ATCD Hospitalisation IC (%)	11 (7.2)	5 (6.8)	3 (10.0)	0.689	3 (6.0)	1.000
ATCD Choc DAI (%)	3 (2.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1.000	2 (4.0)	0.566
ATCD Familiaux CMH (%)	37 (24.2)	10 (13.7)	8 (26.7)	0.197	19 (38.0)	0.004
ATCD Familiaux Mort subite (%)	16 (10.5)	6 (8.2)	3 (10.0)	1.000	7 (14.0)	0.468
Insuffisance rénale (%)	11 (8.7)	8 (13.3)	2 (6.9)	0.489	1 (2.6)	0.147
NT proBNP (median [IQR])	759.00 [297.00, 1626.00]	498.00 [126.00, 1306.00]	893.00 [297.00, 2049.00]	0.283	773.00 [529.50, 1654.50]	0.092
Trouble du rythme Ventriculaire Holter (%)	27 (23.1)	9 (17.6)	9 (34.6)	0.168	9 (22.5)	0.755
Trouble du rythme Supraventriculaire Holter (%)	11 (9.4)	4 (7.8)	3 (11.5)	0.683	4 (10.0)	0.727



3.2. Phénotype électrocardiographique en fonction du génotype

Cent quarante et un ECG ont pu être analysés sur les 153 patients inclus (*Tableau 2*). Environ la moitié des patients (48.4%) ont une hypertrophie ventriculaire gauche électrique sans que cela soit prédominant dans un groupe par rapport à un autre (47.4 % versus 46.2%, $p = 1$; 47.4% versus 51.2%, $p = 0.862$).

Nous n'avons pas montré de différence significative concernant les données électrocardiographiques entre les différents groupes.

Tableau 2 : Caractéristiques électrocardiographiques des patients CMH en fonction du variant génétique (*comparaison VSI versus Sans variant, ** comparaison Variant pathogène versus Sans variant, IQR : Interquartile range)

	Général	Sans variant	VSI		Variant pathogène	
	n=141	n=69	n= 28	p-value*	n=44	p-value**
HVG électrique (%)	61 (48.4)	27 (47.4)	12 (46.2)	1.000	22 (51.2)	0.862
SOKOLOW (médian [IQR])	21.50 [15.00, 32.00]	24.00 [17.75, 34.25]	20.00 [18.00, 30.00]	0.707	20.00 [14.00, 30.00]	0.153
CORNELL (médian [IQR])	19.00 [13.00, 27.00]	18.00 [12.75, 25.25]	18.00 [14.00, 24.00]	0.785	23.00 [15.00, 30.00]	0.091
Onde T négative V2V4 (%)	27 (21.1)	16 (27.6)	5 (18.5)	0.527	6 (14.0)	0.162
Onde T négative V5V6 (%)	75 (58.6)	37 (63.8)	15 (55.6)	0.627	23 (53.5)	0.402
Onde T négative DIIDIII AVF (%)	44 (34.4)	25 (43.1)	7 (25.9)	0.200	12 (27.9)	0.174
Onde T négative DIAVL (%)	60 (46.9)	29 (50.0)	11 (40.7)	0.574	20 (46.5)	0.884

3.3. Phénotype échocardiographique en fonction du génotype

Tous les patients inclus avaient une ETT réalisée au CHU de Nantes (critère d'inclusion). On remarque que l'épaisseur maximale du ventricule gauche est plus importante chez les patients porteurs d'un variant pathogène par rapport aux patients sans variant avec une valeur médiane de 20 mm versus 17mm ($p = 0.013$) (*Tableau 3*).

Il semble y avoir une différence de répartition de la localisation de l'épaisseur maximale entre les patients porteurs d'un VSI et les patients sans variant comme cela est rapporté dans le *Tableau 3* ($p=0.036$).

Par ailleurs, il ne paraît pas exister de différence significative entre les groupes sur les autres paramètres morphologiques en ETT tels que l'anatomie de la valve mitrale ou de l'appareil sous valvulaire mitral ou encore la dilatation de l'oreillette gauche. Il ne semble pas y avoir non plus d'altération de la fonction systolique du ventricule gauche dans un groupe par rapport aux autres.



Tableau 3 : Caractéristiques échocardiographiques des patients CMH en fonction du variant génétique
 (*comparaison VSI versus Sans variant, ** comparaison Variant pathogène versus Sans variant, IQR :
 Interquartile range)

	Général	Sans variant	VSI		Variant pathogène	
	n=153	n=73	n= 30	p-value *	n=50	p-value **
Epaisseur maximale (median [IQR])	18.00 [16.00, 22.00]	17.00 [16.00, 20.00]	18.50 [17.00, 21.75]	0.144	20.00 [17.25, 22.38]	0.013
Localisation Epaisseur Maximale (%)				0.036		0.052
- Apicale	22 (14.4)	17 (23.3)	1 (3.3)		4 (8.0)	
- Autre	22 (14.4)	11 (15.1)	5 (16.7)		6 (12.0)	
- Septale	109 (71.2)	45 (61.6)	24 (80.0)		40 (80.0)	
Masse indexée (median [IQR])	115.00 [94.50, 139.50]	112.00 [94.00, 133.00]	115.00 [106.50, 119.00]	0.639	124.00 [92.75, 144.25]	0.576
Type HVG (%)				0.174		0.471
- Concentrique	85 (55.6)	42 (57.5)	18 (60.0)		25 (50.0)	
- Excentrique	33 (21.6)	12 (16.4)	7 (23.3)		14 (28.0)	
- Normal	20 (13.1)	9 (12.3)	5 (16.7)		6 (12.0)	
- Remodelage concentrique	15 (9.8)	10 (13.7)	0 (0.0)		5 (10.0)	
FEVG % (median [IQR])	65.00 [60.00, 70.00]	65.00 [60.00, 70.00]	67.50 [65.00, 72.00]	0.120	65.00 [60.00, 65.00]	0.217
Diamètre Antéropostérieur de l'OG (median [IQR])	41.50 [36.00, 45.00]	41.00 [36.00, 46.00]	42.00 [39.25, 45.00]	0.296	40.00 [35.25, 45.00]	0.870
Volume OG ml/m² (median [IQR])	45.00 [34.00, 59.50]	42.00 [33.50, 56.00]	46.00 [40.00, 57.00]	0.353	47.00 [33.25, 63.75]	0.357
Dilatation OG (%)	110 (73.8)	50 (72.5)	25 (83.3)	0.366	35 (70.0)	0.930
Altération FEVG (%)	12 (7.9)	5 (6.9)	3 (10.0)	0.690	4 (8.0)	1.000
Gradient max intra VG repos (median [IQR])	10.00 [5.00, 25.00]	11.00 [6.50, 25.00]	12.00 [6.00, 28.00]	0.949	6.00 [5.00, 15.00]	0.025
Obstruction intra VG (%)	30 (19.7)	15 (20.8)	7 (23.3)	0.988	8 (16.0)	0.663
SAM (%)	66 (43.1)	29 (39.7)	15 (50.0)	0.460	22 (44.0)	0.775
Anomalie appareil sous valvulaire mitrale (%)	20 (13.1)	8 (11.0)	7 (23.3)	0.190	5 (10.0)	1.000
Anomalie longueur valve mitrale (%)	36 (23.5)	13 (17.8)	10 (33.3)	0.145	13 (26.0)	0.385



3.4. Phénotype en échocardiographie d'effort en fonction du génotype

Soixante-neuf pourcents des patients ont pu bénéficier d'une échocardiographie d'effort, nous ne relevons pas de différence significative entre les groupes (*Tableau 4*), que ce soit concernant le gradient maximal en échographie d'effort, la présence ou l'apparition d'une obstruction à l'effort.

Tableau 4 : Caractéristiques en échographie d'effort des patients CMH en fonction du variant génétique (*comparaison VSI versus Sans variant, ** comparaison Variant pathogène versus Sans variant, IQR : Interquartile range)

	Général	Sans variant	VSI		Variant Pathogène	
	n=105	n=46	n=24	p-value*	n=35	p-value**
Gradient max écho effort (médian [IQR])	35.00 [15.00, 91.50]	32.50 [15.00, 91.50]	75.00 [22.50, 100.00]	0.445	23.00 [13.00, 66.00]	0.274
Obstruction écho effort (%)	53 (50.5)	23 (50.0)	16 (66.7)	0.281	14 (40.0)	0.503
Obstruction effort (%)	41 (39.4)	17 (37.8)	13 (54.2)	0.292	11 (31.4)	0.723
Gradient max effort (médian [IQR])	20.00 [11.00, 58.00]	18.00 [10.75, 57.25]	40.00 [17.00, 60.00]	0.152	20.00 [10.00, 42.50]	0.979
Obstruction récup (%)	50 (48.5)	23 (50.0)	15 (65.2)	0.347	12 (35.3)	0.279
Gradient max récup (médian [IQR])	30.00 [13.25, 91.50]	30.00 [14.25, 91.50]	72.50 [18.25, 100.00]	0.538	19.00 [9.25, 60.75]	0.236
Apparition obstruction (%)	36 (40.9)	16 (41.0)	11 (57.9)	0.353	9 (30.0)	0.489

3.5. Phénotype en IRM cardiaque en fonction du génotype

Environ 9 patients sur 10 (137/153) ont bénéficié d'une IRM cardiaque. Il est mis en évidence comme en ETT une différence significative d'épaisseur de la paroi du VG qui apparaît plus importante chez les patients porteurs d'un variant pathogène par rapport aux patients sans variant avec une mesure de 20mm versus 17mm ($p= 0.027$) (*Tableau 5*).

On retrouve également une localisation de l'épaisseur maximale différente et plus de rehaussement tardif (93% versus 68.9%, $p= 0.006$) chez les patients avec variant pathogène par rapport aux patients sans variant.

Tableau 5 : Caractéristiques IRM des patients CMH en fonction du variant génétique (*comparaison VSI versus Sans variant, ** comparaison Variant pathogène versus Sans variant, IQR : interquartile range)

	Général	Sans variant	VSI		Variant pathogène	
	n=137	n= 65	n=28	p-value*	n=44	p-value**
Epaisseur max (median [IQR])	19.00 [16.00, 22.00]	17.00 [15.50, 21.50]	19.00 [17.00, 22.00]	0.319	20.00 [18.00, 24.00]	0.027
Localisation Epaisseur max (%)				0.142		0.027
- Apicale	14 (10.1)	12 (17.9)	1 (3.7)		1 (2.2)	
- Autre	21 (15.1)	11 (16.4)	3 (11.1)		7 (15.6)	
- Septale	104 (74.8)	44 (65.7)	23 (85.2)		37 (82.2)	
FEVG % (median [IQR])	68.00 [62.00, 75.00]	68.00 [62.00, 75.00]	71.00 [63.00, 77.00]	0.623	67.50 [62.25, 75.00]	0.605
Masse indexée (median [IQR])	93.50 [76.00, 113.75]	94.00 [75.50, 119.00]	96.00 [82.50, 104.25]	0.908	87.00 [71.00, 119.00]	0.756
Rehaussement tardif (%)	104 (79.4)	42 (68.9)	22 (81.5)	0.333	40 (93.0)	0.006
T1 mapping (median [IQR])	1054.50 [1029.50, 1120.75]	1053.00 [1023.00, 1141.00]	1054.50 [1032.00, 1102.25]	0.794	1064.00 [1044.50, 1191.50]	0.265

4. Analyse en régression logistique des paramètres phénotypiques prédictifs de la présence d'un variant pathogène dans la CMH sarcomérique

4.1. Modèle univarié

La première partie a consisté en la réalisation d'un modèle en régression logistique univariée dont les résultats sont indiqués en ANNEXE 2. On peut observer qu'un antécédent d'AVC avec un OR à 4.55 ($p=0.038$), qu'un antécédent familial de CMH avec un OR à 4.55 ($p=0.006$) et qu'un rehaussement tardif positif en IRM avec un OR à 5 ($p=0.013$) semblent être des critères associés à la présence d'un variant pathogène. A l'inverse, la présence d'une HTA avec un OR à 0.42 ($p=0.026$) ainsi qu'un âge diagnostic plus avancé apparaissent comme étant des facteurs prédictifs négatifs d'un variant pathogène.

Cette analyse nous a permis de définir les variables utilisables pour les différents modèles multivariés. La sélection a été réalisée selon des critères d'intérêt clinique ou rapportés dans la littérature et selon les obligations statistiques en vigueur.

4.2. Modèle multivarié

Nous avons réalisé plusieurs modèles multivariés avec des effectifs de patients différents selon l'utilisation des paramètres cliniques, ETT, ECG, IRM et d'échographie d'effort. Les résultats de ces analyses sont représentés en ANNEXE 3.



Cependant, ces différents modèles multivariés ne nous permettent pas de valider nos premières conclusions obtenues par l'analyse univariée, possiblement par manque de puissance statistique.

5. Pronostic des CMH sarcomériques en fonction du génotype

5.1. Analyse pronostique entre porteurs d'un variant pathogène et sans variant pathogène

La durée médiane de suivi des patients était de 24 mois (*Tableau 6*). Il y a eu au total 5 décès rapportés, 4 dans le groupe des patients sans variant pathogène et 1 dans le groupe des porteurs d'un variant pathogène, sans que la différence ne soit statistiquement significative ($p=1$).

Pour rappel, un événement majeur est défini comme un trouble du rythme ventriculaire, une mort subite récupérée ou non, un AVC, une hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou un bilan pré greffe, une transplantation cardiaque ou un choc approprié sur DAI.

On observe qu'il n'y a pas de différence significative sur la survenue d'évènements majeurs au cours du suivi. Il y en a eu 22 au total, 14 dans le groupe sans variant pathogène et 8 dans le groupe avec variant pathogène ($p=0.806$).

Il n'y a pas non plus de différence entre les 2 groupes concernant la survenue de chacun de ces évènements pris de façon distincte.



Tableau 6 : Comparaison de la survenue d'évènements au cours du suivi en mois dans les CMH sarcomériques selon la présence ou non d'un variant pathogène (IQR : Interquartile range)

	Général (n=153)	Sans variant pathogène (n=103)	Avec variant pathogène (n=50)	p-value
Troubles du rythme supraventriculaire (%)	7 (4.6)	4 (3.9)	3 (6.0)	0.683
Délai de survenue en mois (median [IQR])	24.00 [13.00, 36.00]	22.00 [11.50, 38.50]	26.50 [17.00, 33.75]	0.694
Troubles du rythme ventriculaire (%)	3 (2.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0.551
Délai de survenue en mois (median [IQR])	24.00 [14.00, 37.00]	21.00 [11.50, 38.00]	29.00 [19.25, 36.00]	0.188
Mort subite récupérée ou non(%)	3 (2.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0.551
Délai de survenue en mois (median [IQR])	24.00 [14.00, 37.00]	21.00 [11.50, 38.00]	29.00 [19.25, 36.00]	0.188
Implantation DAI (%)	34 (22.2)	19 (18.4)	15 (30.0)	0.160
AVC (%)	3 (2.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0.551
Délai de survenue en mois (median [IQR])	24.00 [14.00, 38.00]	22.00 [12.50, 38.50]	29.00 [19.25, 36.00]	0.323
Hospitalisation pour IC (%)	10 (6.5)	4 (3.9)	6 (12.0)	0.080
Délai de survenue en mois (median [IQR])	23.00 [14.00, 36.00]	21.00 [12.00, 38.00]	26.50 [17.25, 35.50]	0.493
Décès (%)	5 (3.3)	4 (3.9)	1 (2.0)	1.000
Délai de survenue en mois (median [IQR])	24.00 [14.00, 38.00]	22.00 [12.50, 39.00]	29.00 [19.25, 36.00]	0.343
Bilan pré greffe / Transplantation (%)	7 (4.6)	4 (3.9)	3 (6.0)	0.683
Délai de survenue en mois (median [IQR])	24.00 [14.00, 37.00]	22.00 [12.50, 38.50]	29.00 [17.25, 35.50]	0.478
Choc approprié sur DAI (%)	1 (0.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	1.000
Délai de survenue en mois (median [IQR])	24.00 [14.00, 38.00]	22.00 [12.00, 39.00]	29.00 [19.25, 36.00]	0.291
Evènement majeur (%)	22 (14.4)	14 (13.6)	8 (16.0)	0.806
Délai de survenue en mois (median [IQR])	22.00 [12.00, 36.00]	21.00 [11.50, 36.00]	26.50 [17.00, 35.50]	0.259
Délai de suivi depuis T0 en mois (median [IQR])	24.00 [14.00, 38.00]	22.00 [12.50, 39.00]	29.00 [19.25, 36.00]	0.344



La *Figure 7* représente la comparaison de la survie sans évènement majeur entre les 2 groupes. Nous ne retrouvons donc pas de différence statistiquement significative entre eux.

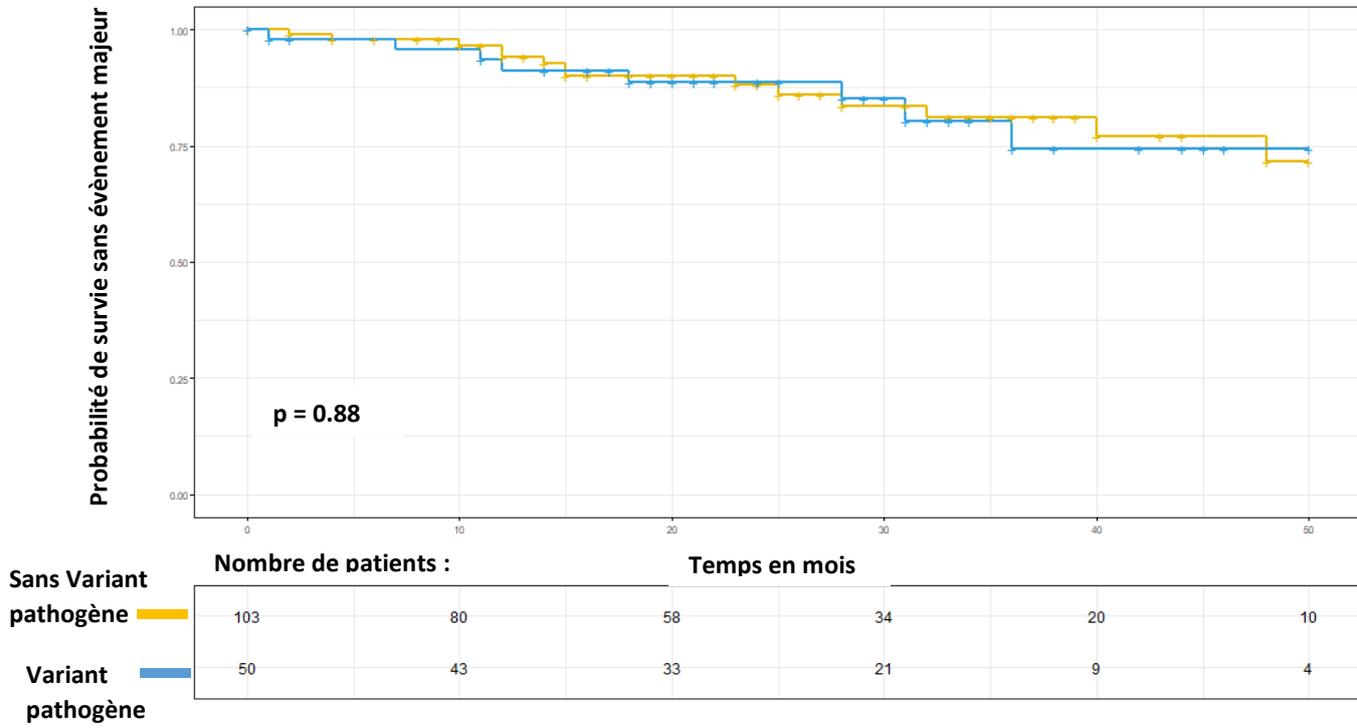


Figure 7: Analyse de survie sans évènement majeur selon la présence ou non d'un variant pathogène

5.2. Analyse pronostique entre porteurs d'un variant pathogène, VSI et sans variant

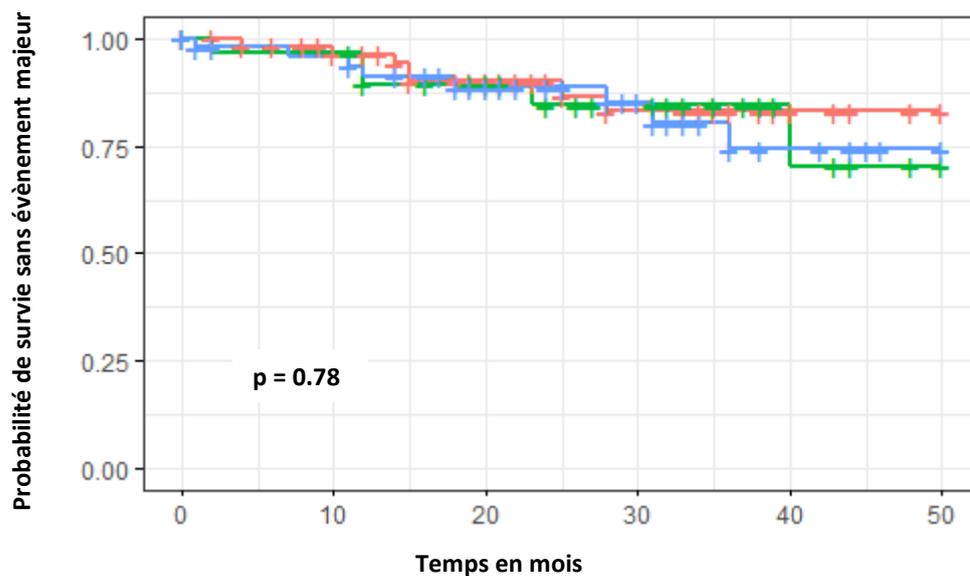
Le *Tableau 7* retranscrit la comparaison de la survenue d'évènements au cours du suivi entre les 3 groupes : sans variant, porteurs d'un VSI et porteurs d'un variant pathogène.

Tableau 7 : Comparaison de la survenue d'évènements au cours du suivi en mois dans les CMH sarcomériques selon le génotype (IQR : Interquartile range).

	Sans variant pathogène (n=73)	VSI (n=30)	Avec variant pathogène (n=50)	p-value
Troubles du rythme supraventriculaire (%)	3 (4.1)	1 (3.3)	3 (6.0)	0.882
Délai de survenue en mois (médian [IQR])	21.00 [6.00, 36.00]	31.50 [19.25, 39.75]	26.50 [17.00, 33.75]	0.126
Troubles du rythme ventriculaire (%)	2 (2.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	0.436
Délai de survenue en mois (médian [IQR])	20.00 [6.00, 36.00]	29.00 [19.25, 38.75]	29.00 [19.25, 36.00]	0.074
Mort subite (%)	2 (2.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	0.436
Délai de survenue en mois (médian [IQR])	20.00 [6.00, 36.00]	29.00 [19.25, 38.75]	29.00 [19.25, 36.00]	0.074
Implantation DAI (%)	11 (15.1)	8 (26.7)	15 (30.0)	0.119
AVC (%)	2 (2.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	0.436
Délai de survenue en mois (médian [IQR])	21.00 [6.00, 36.00]	31.50 [20.25, 39.00]	29.00 [19.25, 36.00]	0.067
Hospitalisation pour IC (%)	3 (4.1)	1 (3.3)	6 (12.0)	0.177
Délai de survenue en mois (médian [IQR])	20.00 [6.00, 36.00]	31.50 [20.25, 39.75]	26.50 [17.25, 35.50]	0.045
Décès (%)	2 (2.7)	2 (6.7)	1 (2.0)	0.593
Délai de survenue en mois (médian [IQR])	21.00 [6.00, 38.00]	31.50 [20.25, 39.75]	29.00 [19.25, 36.00]	0.080
Bilan pré greffe/ Transplantation (%)	2 (2.7)	2 (6.7)	3 (6.0)	0.540
Délai de survenue en mois (médian [IQR])	21.00 [6.00, 38.00]	29.00 [20.25, 38.75]	29.00 [17.25, 35.50]	0.132
Choc approprié sur DAI (%)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0.196
Délai de survenue en mois (médian [IQR])	21.00 [6.00, 38.00]	29.00 [19.25, 39.75]	29.00 [19.25, 36.00]	0.111
Evènement majeur (%)	8 (11.0)	6 (20.0)	8 (16.0)	0.427
Délai de survenue en mois (médian [IQR])	20.00 [6.00, 35.00]	26.00 [16.75, 37.75]	26.50 [17.00, 35.50]	0.109
Délai suivi depuis T0 (médian [IQR])	21.00 [6.00, 38.00]	31.50 [20.25, 39.75]	29.00 [19.25, 36.00]	0.079

On remarque qu'il n'y pas de différence statistiquement significative sur le nombre de chacun des évènements et leur délai d'apparition au cours du suivi entre les 3 groupes, ni sur le nombre d'évènements majeurs.

Ceci est conforté par la *Figure 8* qui décrit la survie sans évènements majeurs des patients selon leur génotype. Il n'est pas montré de différence entre les 3 groupes ($p= 0.78$).



Nombre de patients :

Sans Variant	73	52	37	21	14	8
VSI	30	28	21	13	6	2
Variant pathogène	50	43	33	21	9	4

Figure 8 : Analyse de survie sans évènement majeur selon le génotype

6. Etude du dépistage familial

Après analyse des dossiers des familles des patients porteurs de variants de signification incertaine, on rapporte qu'il y a en moyenne 2,38 apparentés dépistés cliniquement par propositus et en moyenne 0.5 apparentés diagnostiqués porteurs d'une CMH clinique par propositus. Dans 80% des cas, il n'y a pas eu d'analyse génétique réalisée au décours. Pour les 20% restants qui étaient testés génétiquement, on retrouvait à chaque fois le VSI connu chez le propositus.

Concernant les dossiers des familles des patients porteurs d'un variant pathogène, on retrouve 2.84 apparentés dépistés cliniquement par propositus et 0.89 apparentés diagnostiqués cliniquement CMH par propositus. Dans 40% des cas, il n'y a pas eu d'analyse génétique réalisée. Dans 11% des cas, l'analyse génétique était réalisée mais ne retrouvait pas de variant pathogène. Dans 49% des cas, l'analyse génétique était réalisée et permettait à chaque fois de mettre en évidence le variant pathogène connu chez le propositus.

DISCUSSION

1. Discussion des résultats génétiques

1.1. Répartition du génotype en comparaison avec la littérature

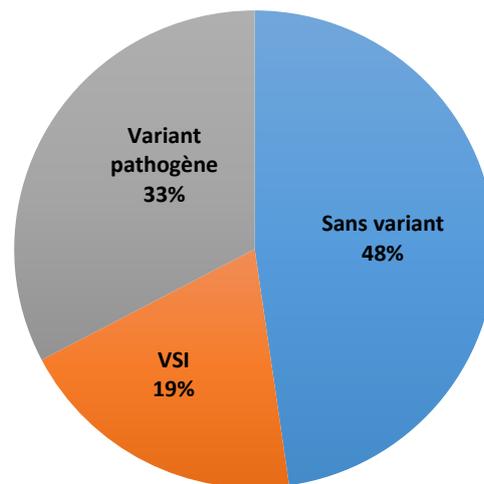


Figure 9 : Répartition des variants génétiques des CMH sarcomériques

Au terme de notre travail sur les 153 patients atteints d'une CMH sarcomérique prélevés au centre de compétence du CHU de Nantes, 33 % étaient porteurs d'un variant pathogène comme le représente la *Figure 9*. Cette proportion est équivalente à celle retrouvée dans d'autres travaux, dont celui réalisé par la Mayo Clinic [14] qui objective 34% de patients avec une atteinte génétique pathogène ou encore celle réalisée en 2018 par Bagnall et *al* retrouvant 35 % de porteurs d'un variant pathogène [8].

Ce pourcentage apparaît tout de même inférieur à celui rapporté dans les recommandations de l'ESC de 2014 [2]. En effet, il y est rapporté un pourcentage de CMH d'origine génétique par atteinte sarcomérique de l'ordre de 44% à 66%, en excluant les CMH ayant d'autres causes identifiées (*ANNEXE 4*). Il est à noter que le classement des VSI n'est pas explicité dans ces recommandations.

En considérant dans notre travail les patients VSI (soit 19% de notre population) comme non porteurs d'un variant pathogène, nous obtenons un total de 67% de patients sans variation génétique pathogène. Ce résultat conforte notre observation initiale sur le fait qu'une proportion importante de tests génétiques dans le diagnostic des CMH reviennent négatifs.



1.2. Discussion sur la rentabilité du panel élargi

En analysant les différentes variations génétiques chez les patients porteurs d'un variant pathogène, on obtient 88% d'atteinte dans un panel restreint composé de 6 gènes sarcomériques : MYBPC3, MYYH7, MYL2, MYL3, TNNT2, TNNI3. L'utilité de l'élargissement du panel génétique dans la CMH devient alors discutable. Un autre gène mis en évidence grâce à l'utilisation du panel élargi est le gène FLNC. Celui-ci est plutôt connu dans les CMD mais aussi dans 2% des CMH comme cela est rapporté dans la littérature [18]. Nous avons aussi découvert 2% d'atteinte dans le gène PKP2 le plus souvent retrouvé dans les CAVD. Ces gènes non sarcomériques et non classiquement décrits comme pourvoyeur de CMH sont importants à mettre en lumière notamment pour le suivi des apparentés qui bénéficieront d'un dépistage génétique. S'ils sont porteurs de l'anomalie génétique, le suivi et le dépistage clinique familial sera orienté. Par exemple en cas d'atteinte de PKP2, l'apparenté bénéficiera d'un bilan de CAVD de façon systématique.

2. Quelle est la place des variants de signification incertaine ?

2.1. Génétique et phénotype des variants de signification incertaine

Dans notre travail nous avons identifié 61 % des VSI compris dans le panel de 6 gènes sarcomériques (MYBPC3, MYYH7, MYL2, MYL3, TNNT2, TNNI3) et 39% dans le panel élargi comprenant FLNC, DSP et des gènes décrits habituellement dans les canalopathies et cardiopathies rythmiques (comme KCNJ2, SCN5A ou LDB3). La possibilité d'un chevauchement génétique entre CMH et cardiopathie rythmique a déjà été évoquée [8]. Cependant l'incertitude quant à l'imputabilité clinique d'un VSI rend leur mise en évidence discutable. En effet, cela pourrait amener à des conclusions et prises en charge anxiogènes chez le patient sans que la responsabilité du gène soit démontrée.

Ainsi, devant la place équivoque des VSI, nous avons étudié leur phénotype comme cela est décrit dans les *Tableaux 1 à 5*. Nous ne retrouvons que 2 éléments cliniques statistiquement différents en comparant le phénotype des patients sans variant et des patients porteurs d'un VSI. Le premier est l'âge au diagnostic statistiquement plus faible chez les VSI. Le second est une localisation de l'épaisseur de paroi maximale en ETT différente chez les VSI. Il n'existe aucune autre différence statistiquement significative en comparant le phénotype clinique et paraclinique des VSI et celui des patients sans variant.

Les analyses de phénotypes en 3 groupes (avec notamment comparaison des patients porteurs d'un variant pathogène versus sans variant) et en 2 groupes (comparant variant pathogène versus sans variant pathogène *ANNEXE 5 à 9*) mettent en évidence les mêmes différences statistiquement significatives. Ceci nous a donc conforté à considérer les VSI dans le groupe sans variant pathogène car leur phénotype apparaît similaire à celui des patients sans variant.



2.2. Intérêt des VSI pour le pronostic

Concernant le pronostic, nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative sur la survenue d'évènements majeurs dans le suivi entre les VSI et les autres groupes. Ainsi, la rentabilité de détecter un VSI pour le pronostic apparaît discutable au terme de notre travail. Pourtant, il avait déjà été montré dans une étude réalisée sur une cohorte de 4000 patients [17] une différence de pronostic chez les patients porteurs d'un variant de signification incertaine par rapport aux patients sans variant retrouvé. Dans ce travail les VSI représentaient 9.1% des patients. Ces derniers étaient en effet plus exposés au risque de fibrillation atriale, de décès global et d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée au cours de leur suivi. Notre analyse n'a pas pu aboutir à ce résultat, en partie par manque de puissance lié au faible nombre d'évènements majeurs (22 au total) et à la durée médiane de suivi des patients de seulement 24 mois.

2.3. Intérêt des VSI dans le dépistage des apparentés

Dans l'analyse observationnelle du dépistage familial réalisée au centre de compétence du CHU de Nantes pour chaque propositus porteur d'un variant (VSI ou pathogène) nous montrons que l'étude de ségrégation familiale conduit à 0.5 de diagnostic génétique de CMH par propositus porteur d'un VSI. Ce résultat n'apparaît pas conséquent. L'hypothèse que nous pouvons émettre est que l'étude de ségrégation familiale est parfois incomplète avec de nombreux perdus de vue ou un dépistage refusé par les apparentés.

En général, un conseil génétique doit être proposé à tout patient porteur d'une CMH, sauf si la cause acquise est identifiée. Le résultat du test génétique chez le propositus permet de guider au mieux le dépistage et la surveillance cardiologique des apparentés. Comme nous l'évoquons dans l'introduction, le dépistage génétique familial en cascade est réservé aux apparentés des propositus porteurs d'un variant pathogène. Pour les porteurs de VSI, il est recommandé de réaliser un dépistage clinique/ paraclinique seul (ECG, ETT) des apparentés du premier degré. En cas de découverte d'un phénotype évocateur d'une CMH chez un des apparenté alors un test génétique pourra être réalisé. Les recommandations européennes suggèrent une réévaluation clinique tous les 2 à 5 ans des apparentés des VSI et non porteurs de variants [2]. Enfin des recommandations américaines plus récentes de 2020 proposent de reconsidérer régulièrement la classification du variant de signification indéterminé. En effet, si ce dernier est reclassé en variant pathogène (avec l'aide d'études fonctionnelles, études de ségrégation familiale compatibles, publications par différentes équipes, ...) cela implique une possibilité de dépistage familial génétique [19] (ANNEXE 10).

Ainsi, et comme cela est également recommandé par la filière Cardiogen, un VSI en lien direct avec la pathologie suspectée peut être rendu même si ce n'est pas systématique. L'implication d'un tel variant dans la pathologie peut être rediscutée en réunion de concertation pluridisciplinaire mais ne doit pas être utilisé actuellement dans le cadre d'un conseil génétique.

3. La relation génotype- phénotype des CMH sarcomériques

3.1. Facteurs prédictifs positifs et négatifs de la présence d'un variant pathogène

Nos premières analyses sur la génétique des CMH confirment qu'il est difficile de trouver le compromis idéal entre le « sous diagnostic » qui compromettrait le dépistage familial et le « sur-diagnostic » avec une analyse longue, couteuse et dont l'implication clinique des résultats reste discutable.

Dans le but d'optimiser, voire de proposer une personnalisation de l'analyse génétique dans les CMH, nous avons étudié les différences de caractéristiques phénotypiques cliniques et paracliniques entre patients porteurs de variants pathogènes et des patients sans variant pathogène. Nous retrouvons en analyse univariée que la présence d'un antécédent familial de CMH, d'un antécédent d'AVC et la présence d'un rehaussement tardif en IRM semblent être des facteurs prédictifs positifs d'un variant pathogène. Par ailleurs, un âge au diagnostic plus avancé et l'HTA pourraient être des facteurs prédictifs négatifs de la présence d'un variant pathogène.

La distinction entre le diagnostic de cardiopathie hypertensive et de CMH peut être difficile [20] [21], cela pourrait expliquer en partie le fait que nous retrouvons l'HTA comme un facteur prédictif négatif de la présence d'un variant pathogène.

De plus, nous mettons en évidence en analyse descriptive, une localisation de l'épaisseur maximale en IRM différente entre les patients porteurs d'un variant pathogène et les patients sans variant. En effet, il a déjà été suggéré dans la littérature une différence de localisation de l'épaisseur maximale selon la présence ou non d'une atteinte génétique, avec moins de mutations dans les gènes sarcomériques dans les CMH dites « apicales » par rapport aux autres CMH [22]. La CMH « apicale » est déjà une entité décrite comme étant à part au sein des CMH sarcomériques (*Figure 10*). Son diagnostic requiert une imagerie multimodale (échographie cardiaque de contraste, IRM cardiaque et/ou scanner cardiaque) [23]. Sa présentation clinique est particulière avec notamment la présence sur l'ECG d'onde T négatives amples dans le précordium.

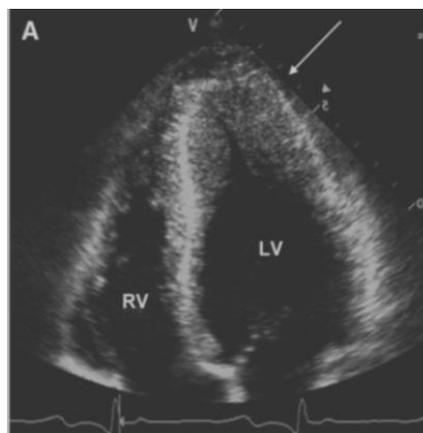


Figure 10 : Exemple ETT CMH « apicale » en coupe 4 cavités



Notre travail appuie donc la présence d'une corrélation entre génétique et phénotype au sein même des CMH sarcomériques. Ceci avait été suggéré par un travail de la Mayo Clinic qui s'est intéressé à la différence des phénotypes entre les patients porteurs d'une CMH avec variant pathogène (analyse faite sur un panel de 9 gènes) et les patients non porteurs d'un variant pathogène. Il a été mis en évidence en analyse multivariée des paramètres phénotypiques prédictifs positifs indépendants (inversion de la courbure septale, âge au diagnostic < 45ans, épaisseur septale > 20mm, histoire familiale de CMH, histoire familiale de mort subite) ou négatif (HTA) de la présence du variant pathogène [14]. Leur travail avait ainsi permis la réalisation d'un score pré-test génétique afin de proposer d'optimiser l'efficacité du diagnostic génétique.

3.2. Association génétique et pronostic

Un autre élément intéressant que notre travail met en évidence est le fait que la présence de rehaussement tardif à l'IRM pourrait être un facteur prédictif de la présence d'un variant pathogène. Or on sait que le rehaussement tardif peut être corrélé au taux de fibrose au niveau du myocarde, lui-même responsable de troubles du rythme ventriculaires [16]. La CMH est une pathologie dont la gravité est portée par le risque de mort subite. Nous pourrions donc penser indirectement que les patients porteurs d'un variant pathogène auraient un pronostic plus sombre que les patients sans variant pathogène en partie par la présence de rehaussement tardif en IRM. En effet, plusieurs travaux préconisent d'intégrer la composante génétique à la stratification du risque [17] [24].

Cependant, nous ne sommes pas arrivés pas à cette conclusion dans notre travail. Nous ne retrouvons pas de différence significative sur l'apparition d'évènements majeurs et notamment de décès entre les groupes porteurs d'un variant pathogène et sans variant pathogène. Cette analyse secondaire dans notre étude est négative probablement par manque de puissance avec seulement 22 évènements majeurs et 5 décès au total sur 153 patients.



4. Perspectives au terme de notre travail : vers une personnalisation du niveau d'analyse génétique dans la CMH

L'ensemble de notre travail associé aux différentes données de la littérature amène à proposer une personnalisation du niveau d'analyse génétique des patients porteurs d'une CMH en fonction de certains éléments phénotypiques. Cela avait été précédemment évoqué en conclusion d'une étude menée par Bagnall et al en 2019 [8] qui proposait une analyse génétique différente selon des critères cliniques, paracliniques et familiaux.

En ce sens, afin d'optimiser le diagnostic moléculaire dans la CMH, il pourrait être envisagé de réaliser l'analyse en première intention sur un panel génétique plus restreint comprenant au minimum les gènes sarcomériques et éventuellement le gène FLNC.

C'est dans ce contexte que le centre de compétence du CHU de Nantes, d'après les recommandations de la filière Cardiogen, a décidé depuis le deuxième trimestre 2021 de concentrer le diagnostic moléculaire des CMH sur 16 gènes : ACTC1, ACTN2, FHL1, FLNC, GLA, LAMP2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, PRKAG2, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTR (*ANNEXE 11*). Un arbre décisionnel concernant l'analyse génétique dans les cardiomyopathies et notamment la CMH a été récemment proposé par la filière Cardiogen [15] (*ANNEXE 12*).

En effet, si le premier niveau d'analyse moléculaire revient négatif, la suite des investigations génétiques pourrait dépendre du phénotype et antécédents du patient. En effet, s'il existe certaines caractéristiques telles que la présence d'une HTA ou encore un âge au diagnostic avancé, alors il peut être décidé ne pas poursuivre les analyses génétiques. A l'inverse, en cas de présence d'un rehaussement tardif à l'IRM ou encore d'une histoire familiale de CMH, l'utilisation en deuxième intention d'un panel génétique élargi pourrait être envisagée.

Nos résultats devront être validés en analyse multivariée, ce que nous n'avons pas réussi à obtenir du fait d'un probable manque de puissance statistique.

Enfin, en cas de mise en évidence d'un VSI, il conviendra de réévaluer régulièrement son niveau de pathogénicité. En effet, s'il est reclassé en variant pathogène alors le dépistage génétique familial pourra être initié.



CONCLUSION

Notre travail confirme que la CMH est une pathologie avec une forte hétérogénéité génétique, pour laquelle le diagnostic moléculaire est indispensable et reste évolutif. Malgré les avancées technologiques, il semble qu'il y ait peu d'intérêt à l'utilisation en première intention d'un panel élargi (couteux et chronophage) pour le diagnostic de la CMH sarcomérique.

En ciblant les principaux gènes sarcomériques, nous obtenons la majorité des diagnostics génétiques de CMH. Cela permet également de s'abstenir de la mise en évidence des variants de signification incertaine dont l'implication clinique, familiale et pronostique restent discutées.

Un niveau d'analyse moléculaire personnalisé sur des paramètres phénotypiques doit alors être proposé. Les perspectives pourraient être la validation de la corrélation phénotype-génotype par une analyse multivariée par une étude avec une cohorte supérieure à la nôtre. Puis à l'instar du travail de la Mayo Clinic [14], il pourrait être envisagé la réalisation d'un score intégrant des paramètres cliniques, paracliniques et familiaux qui serait une réelle valeur ajoutée pour la prise de décision sur la poursuite ou non des investigations génétiques sur des panels élargis.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Elliott, Perry, et al. « Classification of the Cardiomyopathies: A Position Statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases ». *European Heart Journal*, vol. 29, n° 2, janvier 2008, p. 270-76.
- [2] Elliott, et al. « 2014 ESC Guidelines on Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) ». *European Heart Journal*, vol. 35, n° 39, octobre 2014, p. 2733-79.
- [3] Maron, Barry J. « Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review ». *JAMA*, vol. 287, n° 10, mars 2002.
- [4] O'Mahony, Constantinos, et al. « A Novel Clinical Risk Prediction Model for Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM Risk-SCD) ». *European Heart Journal*, vol. 35, n° 30, août 2014, p. 2010-20.
- [5] Spirito, P., et al. « The Management of Hypertrophic Cardiomyopathy ». *The New England Journal of Medicine*, vol. 336, n° 11, mars 1997, p. 775-85.
- [6] Kamisago, M., et al. « Mutations in Sarcomere Protein Genes as a Cause of Dilated Cardiomyopathy ». *The New England Journal of Medicine*, vol. 343, n° 23, décembre 2000, p. 1688-96.
- [7] Nguyen, Karine, et al. « Whole Exome Sequencing Reveals a Large Genetic Heterogeneity and Revisits the Causes of Hypertrophic Cardiomyopathy ». *Circulation. Genomic and Precision Medicine*, vol. 12, n° 5, mai 2019, p. e002500.
- [8] Bagnall, Richard D., et al. « Whole Genome Sequencing Improves Outcomes of Genetic Testing in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy ». *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 72, n° 4, juillet 2018, p. 419-29.
- [9] Bortot, Barbara, et al. « High-Throughput Genotyping Robot-Assisted Method for Mutation Detection in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy ». *Diagnostic Molecular Pathology: The American Journal of Surgical Pathology, Part B*, vol. 20, n° 3, septembre 2011, p. 175-79.
- [10] D'Argenio, Valeria, et al. « DNA Sequence Capture and Next-Generation Sequencing for the Molecular Diagnosis of Genetic Cardiomyopathies ». *The Journal of Molecular Diagnostics: JMD*, vol. 16, n° 1, janvier 2014, p. 32-44.
- [11] Meder, Benjamin, et al. « Targeted Next-Generation Sequencing for the Molecular Genetic Diagnostics of Cardiomyopathies ». *Circulation. Cardiovascular Genetics*, vol. 4, n° 2, avril 2011, p. 110-22.



- [12] Richards, Sue, et al. « Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology ». *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, vol. 17, n° 5, mai 2015, p. 405-24.
- [13] Ingles, Jodie, et al. « Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes ». *Circulation. Genomic and Precision Medicine*, vol. 12, n° 2, février 2019, p. e002460.
- [14] Bos, J. Martijn, et al. « Characterization of a Phenotype-Based Genetic Test Prediction Score for Unrelated Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy ». *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 89, n° 6, juin 2014, p. 727-37.
- [15] <https://www.filiere-cardiogen.fr/wp-content/uploads/2016/06/Consensus-experts-CMH-web.pdf>
- [16] Greulich, Simon, et al. « Long-Term Risk of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Cardiac Magnetic Resonance Outcome Study ». *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, vol. 22, n° 7, Oxford Academic, juin 2021, p. 732-41.
- [17] Ho, Carolyn Y., et al. « Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe) ». *Circulation*, vol. 138, n° 14, octobre 2018, p. 1387-98.
- [18] Ader, Flavie, et al. « 15es JSFM : Prix communication affichée 2017 - Relations génotype-phénotype des mutations du gène de la filamine C (FLNC) ». *médecine/sciences*, vol. 34, EDP Sciences, novembre 2018, p. 39-41.
- [19] Steve R, Ommen, et al. « 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary ». *Circulation*, vol. 142, n° 25, American Heart Association, décembre 2020, p. e533-57.
- [20] Lip, G. « Hypertensive Heart Disease. A Complex Syndrome or a Hypertensive “Cardiomyopathy” ? » *European Heart Journal*, vol. 21, no 20, octobre 2000, p. 1653-65.
- [21] Neisius, Ulf, et al. « Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking Strain Analysis for Discrimination between Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy ». *PLOS ONE*, édité par Otavio Rizzi Coelho-Filho, vol. 14, no 8, août 2019, p. e0221061.
- [22] Hughes, Rebecca K., et al. « Apical Hypertrophic Cardiomyopathy: The Variant Less Known ». *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, vol. 9, n° 5, février 2020, p. e015294.
- [23] Huang, Gary, et al. « Apical Variant Hypertrophic Cardiomyopathy “Multimodality Imaging Evaluation” ». *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, vol. 36, n° 3, mars 2020, p. 553-61.



- [24] Neubauer, Stefan, et al. « Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry ». *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 74, n° 19, novembre 2019, p. 2333-45.



ANNEXES

ANNEXE 1 : Panels de gènes

- **Panel restreint HCM MASTER ou CARDIOMASTR ou CAS** : MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, MYL2
- **Panel CAS élargi** : DSC2, DSG2, DSP, LMNA, PKP2, KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, SCN5A, RYR2, CASQ2, KCNJ2, TRDN, CTNNA3, HCN4, CACNB2, CACNA2D1, CACNA1C, SCN10A, NKX2,5, PLN, PRKAG2, TMEM43, MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, MYL2, MYH6, TTR
- **Panel CECAS** : ANK2, CACNA1C, CALM1, CALM2, CALM3, CAV3, HCN4, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNQ1, RYR2, SCN4B, SCN5A, SNTA1, TRDN, CACNA2D1, CACNB2, SLC22A5, SLC4A3, SLC8A1, GPD1L, KCNAB2, KCND2, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNJ8, SCN1B, SCN2B, SCN3B, TRPM4, CASQ2, CDH2, DES, DSC2, DSG2, DSP, JUP, LMNA, PKP2, PLN, TMEM43, GATA4, GJA1, GJA5, GJC1, NKX2.5, ABCC9, ACTA1, ACTC1, ACTN2, ANKRD1, CALR3, CRYAB, CSRP3, DTNA, FHL1, FHL2, GAA, GLA, JPH2, LAMA4, LAMP2, LDB3, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK2, MYOM1, MYOZ2, MYPN, NEXN, PPA2, PRDM16, PRKAG2, SDHA, TAZ, TCAP, TMPO, TNNC1, TNNI3, TNNI3K, TNNT2, TPM1, TTN, VCL, BAG3, DMD, DOLK, EMD, FLNC, NEBL, PDLIM3, RBM20, SGCD, TBX5, CACNA1D, KCNA5, KCNQ1, NPPA, NUP155, MIB1, APOA1, TTR



ANNEXE 2 : Résultats de l'analyse univariée (NA : pourcentage de données manquantes, OR : Odds Ration, CI : Intervalle de confiance à 95%)

	NA (%)	OR univarié (95% CI)
Sexe masculin	0	0.95 (0.48-1.93, p=0.894)
Age diagnostique	7.84	0.96 (0.94-0.98, p=0.001)
Diabète	0	0.29 (0.04-1.10, p=0.111)
HTA	0	0.42 (0.19-0.88, p=0.026)
Tabac	0	1.57 (0.80-3.13, p=0.191)
Dyslipidémie	0	0.58 (0.25-1.27, p=0.189)
ATCD Alcolisation septale	0	0.40 (0.02-2.57, p=0.409)
ATCD Myomectomie	0	1.03 (0.05-11.01, p=0.981)
Syncope	0	1.27 (0.41-3.64, p=0.665)
Dyspnée	0	0.91 (0.46-1.81, p=0.792)
Douleur thoracique	0	1.35 (0.62-2.91, p=0.443)
SCORE ESC	26.14	1.16 (0.97-1.40, p=0.113)
ATCD Trouble de conduction	0	1.03 (0.34-2.85, p=0.950)
ATCD Trouble du rythme supraventriculaire	0	1.10 (0.48-2.41, p=0.818)
ATCD Trouble du rythme ventriculaire	0	1.03 (0.14-5.48, p=0.972)
ATCD Mort Subite	0	2.08 (0.08-53.38, p=0.607)
ATCD AVC	0	4.55 (1.15-22.31, p=0.038)
ATCD Hospitalisation pour IC	0	0.76 (0.16-2.76, p=0.692)
ATCD Choc DAI	0	4.25 (0.40-92.78, p=0.242)
ATCD Familial CMH	0	2.89 (1.35-6.27, p=0.006)
ATCD Familial Mort Subite	0	1.70 (0.57-4.86, p=0.323)
Insuffisance rénale	16.99	0.21 (0.01-1.18, p=0.148)
NTPROBNP	31.37	1.00 (1.00-1.00, p=0.662)
Trouble du rythme ventriculaire Holter	23.53	0.95 (0.37-2.32, p=0.915)
Trouble du rythme supraventriculaire Holter	23.53	1.11 (0.28-3.93, p=0.873)
HVG ECG	10.10	1.18 (0.56-2.48, p=0.657)
SOKOLOW	17.73	0.98 (0.94-1.01, p=0.239)
CORNELL	17.73	1.04 (0.99-1.08, p=0.108)
Onde T négative V2V4	9.22	0.49 (0.17-1.27, p=0.164)
Onde T négative V5V6	9.22	0.73 (0.35-1.54, p=0.405)
Onde T négative INF	9.22	0.64 (0.28-1.40, p=0.275)
Onde T négative DIAVL	9.22	0.98 (0.47-2.04, p=0.953)
Epaisseur maximale ETT	0	1.04 (0.98-1.11, p=0.218)
Localisation Maximale ETT Septale / Apicale	0	2.61 (0.90-9.51, p=0.103)
Localisation Maximale ETT Autre / Apicale		1.69 (0.41-7.64, p=0.474)
Masse indexée	43.14	1.00 (0.99-1.01, p=0.546)
TYPE HVG excentrique/ concentrique	0	1.77 (0.76-4.07, p=0.180)
TYPE HVG normal/ concentrique		1.03 (0.33-2.89, p=0.959)
TYPE HVG remodelage concentrique / concentrique		1.20 (0.34-3.75, p=0.760)
FEVG ETT	0.65	0.98 (0.94-1.01, p=0.177)
Diamètre Antéro-Postérieur de l'OG	0.65	1.00 (0.95-1.05, p=0.927)
Volume OG	3.92	1.00 (0.99-1.02, p=0.589)
Dilatation OG	2.61	0.75 (0.35-1.62, p=0.451)
Altération FEVG	0.65	1.02 (0.26-3.42, p=0.973)
Gradient max intra VG repos	5.23	0.99 (0.98-1.01, p=0.416)



Obstruction intra VG	0.65	0.69 (0.27-1.64, p=0.419)
SAM	0	1.05 (0.53-2.08, p=0.881)
Anomalie appareil sous valvulaire mitrale	0	0.65 (0.20-1.80, p=0.435)
Anomalie longueur valve mitrale	0	1.22 (0.55-2.65, p=0.616)
Epaisseur Maximale IRM	4.38	1.08 (1.00-1.17, p=0.047)
Localisation Maximale IRM Septale / Apicale	1.46	7.18 (1.35-132.98, p=0.062)
Localisation Maximale IRM Autre / Apicale		6.50 (0.97-130.32, p=0.100)
FEVG IRM	10.22	0.99 (0.96-1.02, p=0.511)
Masse indexée IRM	25.54	1.00 (0.98-1.01, p=0.859)
Rehaussement tardif	4.38	5.00 (1.61-22.00, p=0.013)
T1 mapping	56.20	1.00 (1.00-1.01, p=0.409)
Gradient max echo effort	0	0.99 (0.98-1.00, p=0.130)
Obstruction echo effort	0	0.53 (0.23-1.20, p=0.131)
Obstruction effort	2.00	0.60 (0.25-1.38, p=0.237)
Gradient max effort	8.57	1.00 (0.98-1.01, p=0.582)
Obstruction récup	2.86	0.44 (0.19-1.03, p=0.061)
Gradient max récup	7.62	0.99 (0.98-1.00, p=0.137)
Apparition obstruction	61.90	0.49 (0.19-1.23, p=0.138)

**ANNEXE 3 :****A) Analyse multivariée avec paramètres cliniques et ETT (n=141)**

Variables n=141	OR	95% CI	p-value
Sexe			0.689
F	-----	-----	
H	1.18	0.53-2.71	
Age diagnostic	0.97	0.94-1.00	0.023
Diabète			0.144
0	-----	-----	
1	0.27	0.03-1.32	
Tabac			0.256
0	-----	-----	
1	1.57	0.72-3.47	
Dyslipidémie			0.774
0	-----	-----	
1	1.16	0.41-3.24	
HTA			0.664
0	-----	-----	
1	0.80	0.29-2.19	
ATCD Familial CMH			0.109
0	-----	-----	
1	2.08	0.84-5.14	
Localisation Max ETT			
- Apical	-----	-----	
- Autre	1.35	0.27-6.99	0.710
- Septal	1.91	0.58-7.50	0.312

**B) Analyse multivariée avec paramètres cliniques, ETT et ECG (n=119)**

Variables n=119	OR	95% CI	p-value
Sexe			0.356
F	-----	-----	
H	1.56	0.62-4.08	
Age diagnostic	0.97	0.94-1.00	0.059
Diabète			0.109
0	-----	-----	
1	0.21	0.02-1.18	
Tabac			0.418
0	-----	-----	
1	1.44	0.60-3.49	
Dyslipidémie			0.946
0	-----	-----	
1	0.96	0.30-2.98	
HTA			0.585
0	-----	-----	
1	0.73	0.24-2.23	
ATCD Familial CMH			0.035
0	-----	-----	
1	3.10	1.10-9.26	
Localisation Max ETT			
- Apical	-----	-----	
- Autre	1.18	0.19-7.44	0.857
- Septal	1.02	0.24-4.62	0.979
Onde T négative en V2V4			0.039
0	-----	-----	
1	0.26	0.07-0.88,	



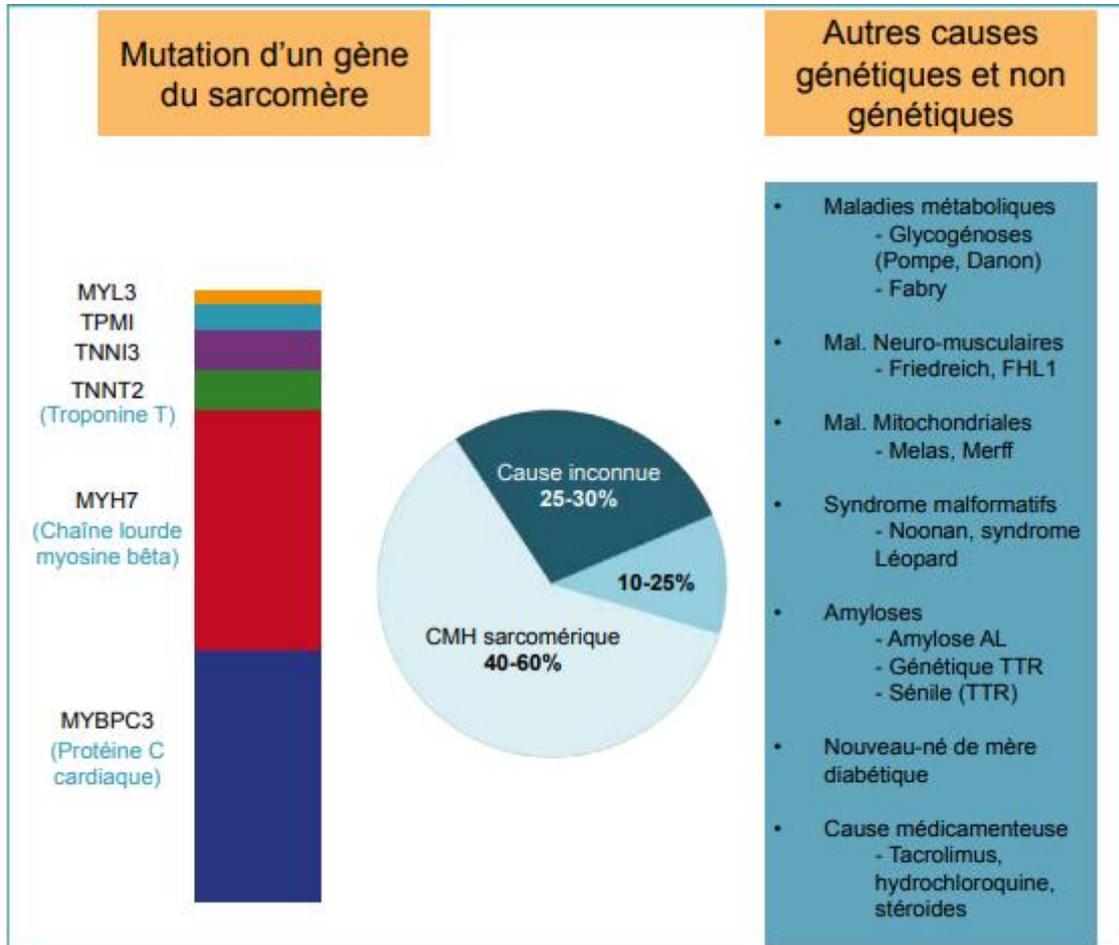
C) Analyse multivariée avec paramètres cliniques, ETT, ECG et IRM (n=119)

Variables n=119	OR	95% CI	p-value
Sexe			0.592
F	-----	-----	
H	1.28	0.52-3.25	
Age diagnostic	0.97	0.94-1.00	0.102
Diabète			0.711
0	-----	-----	
1	0.69	0.08-4.39	
Tabac			0.576
0	-----	-----	
1	1.28	0.53-3.07	
Dyslipidémie			0.468
0	-----	-----	
1	1.51	0.50-4.65,	
HTA			0.475
0	-----	-----	
1	0.65	0.20-2.08	
ATCD Familial CMH			0.452
0	-----	-----	
1	1.49	0.51-4.24	
Localisation Max ETT			
- Apical	-----	-----	
- Autre	1.73	0.27-12.04	0.563
- Septal	1.94	0.49-9.92	0.374
Epaisseur Max IRM	0.99	0.90-1.08	0.778
Rehaussement tardif IRM			0.074
0	-----	-----	
1	3.42	0.99-16.05	

**D) Analyse multivariée avec paramètres cliniques, ETT, ECG, IRM et échographie d'effort (n=83)**

Variabiles n=83	OR	95% CI	p-value
Sexe			0.268
F	-----	-----	
H	2.02	0.61-7.57	
Age diagnostic	0.97	0.93-1.01	0.103
Diabète			0.401
0	-----	-----	
1	0.31	0.01-4.09	
Tabac			0.673
0	-----	-----	
1	1.26	0.42-3.83	
Dyslipidémie			0.110
0	-----	-----	
1	3.33	0.79-15.79	
HTA			0.137
0	-----	-----	
1	0.30	0.05-1.35	
ATCD Familial CMH			0.786
0	-----	-----	
1	1.20	0.31-4.41	
Localisation Max ETT			
- Apical	-----	-----	
- Autre	4.43	0.50-51.72	0.195
- Septal	4.61	0.79-41.35	0.118
Epaisseur Max IRM	1.03	0.91-1.17	0.662
Rehaussement tardif IRM			0.762
0	-----	-----	
1	1.29	0.26-7.44	
Obstruction Echo Effort			0.030
0	-----	-----	
1	0.22	0.05-0.81	

ANNEXE 4 : extrait du consensus de la filière Cardiogen : répartition des étiologies des CMH [15]





ANNEXE 5 : Caractéristiques cliniques et générales des patients CMH en fonction de la présence ou non d'un variant pathogène

	Sans variant pathogène (n=103)	Variant pathogène (n=50)	p-value
Sexe Masculin(%)	65 (63.1)	31 (62.0)	1.000
Age diagnostic (mean (SD))	50.49 (17.03)	39.67 (16.50)	0.001
Diabète (%)	13 (12.6)	2 (4.0)	0.164
HTA (%)	44 (42.7)	12 (24.0)	0.038
Tabac (%)	40 (38.8)	25 (50.0)	0.256
Dyslipidémie (%)	31 (30.1)	10 (20.0)	0.259
Alcolisation septale (%)	5 (4.9)	1 (2.0)	0.664
Myomectomie (%)	2 (1.9)	1 (2.0)	1.000
Syncope (%)	10 (9.7)	6 (12.0)	0.879
Dyspnée (%)	60 (58.3)	28 (56.0)	0.928
Douleur thoracique (%)	23 (22.3)	14 (28.0)	0.571
Score ESC (median [IQR])	2.09 [1.58, 2.95]	2.44 [1.48, 3.87]	0.481
Troubles conductifs (%)	12 (11.7)	6 (12.0)	1.000
Troubles du rythme supraventriculaires (%)	23 (22.3)	12 (24.0)	0.980
Troubles du rythme ventriculaire (%)	4 (3.9)	2 (4.0)	1.000
ATCD Mort Subite (%)	1 (1.0)	1 (2.0)	0.548
ATCD AVC (%)	3 (2.9)	6 (12.0)	0.059
ATCD Hospitalisation IC (%)	8 (7.8)	3 (6.0)	1.000
ATCD Choc DAI (%)	1 (1.0)	2 (4.0)	0.249
ATCD Familiaux CMH (%)	18 (17.5)	19 (38.0)	0.010
ATCD Familiaux Mort subite (%)	9 (8.7)	7 (14.0)	0.474
Insuffisance rénale (%)	10 (11.2)	1 (2.6)	0.171
NT proBNP (median [IQR])	632.00 [177.75, 1591.25]	773.00 [529.50, 1654.50]	0.160
Trouble du rythme Ventriculaire Holter (%)	18 (23.4)	9 (22.5)	1.000
Trouble du rythme Supraventriculaire Holter (%)	7 (9.1)	4 (10.0)	1.000

**ANNEXE 6** : Caractéristiques électrocardiographiques des patients CMH en fonction de la présence ou non d'un variant pathogène

	Sans variant pathogène (n=103)	Variant pathogène (n=50)	p-value
HVG électrique (%)	39 (47.0)	22 (51.2)	0.797
SOKOLOW (median [IQR])	22.00 [18.00, 33.00]	20.00 [14.00, 30.00]	0.131
CORNELL (median [IQR])	18.00 [13.00, 25.00]	23.00 [15.00, 30.00]	0.048
Onde T négative V2V4 (%)	21 (24.7)	6 (14.0)	0.238
Onde T négative V5V6 (%)	52 (61.2)	23 (53.5)	0.520
Onde T négative INF (%)	32 (37.6)	12 (27.9)	0.369
Onde T négative DIAVL (%)	40 (47.1)	20 (46.5)	1.000

ANNEXE 7 : Caractéristiques échocardiographiques des patients CMH en fonction de la présence ou non d'un variant pathogène

	Sans variant pathogène (n=103)	Variant pathogène (n=50)	p-value
Epaisseur maximale (median [IQR])	18.00 [16.00, 20.50]	20.00 [17.25, 22.38]	0.026
Localisation Ep. Maximale (%)			0.221
Apicale	18 (17.5)	4 (8.0)	
Autre	69 (67.0)	40 (80.0)	
Septale	16 (15.5)	6 (12.0)	
Masse indécisée (median [IQR])	115.00 [95.50, 130.50]	124.00 [92.75, 144.25]	0.637
Type HVG (%)			0.592
- concentrique	60 (58.3)	25 (50.0)	
- excentrique	19 (18.4)	14 (28.0)	
- normal	14 (13.6)	6 (12.0)	
- remodelage concentrique	10 (9.7)	5 (10.0)	
FEVG % (median [IQR])	65.00 [60.00, 70.00]	65.00 [60.00, 65.00]	0.065
Diamètre AP de l'OG (median [IQR])	42.00 [37.00, 45.00]	40.00 [35.25, 45.00]	0.543
Volume OG ml/m ² (median [IQR])	45.00 [35.00, 57.00]	47.00 [33.25, 63.75]	0.495
Dilatation OG (%)	75 (75.8)	35 (70.0)	0.577
Altération FEVG (%)	8 (7.8)	4 (8.0)	1.000
Gradient max intra VG repos (median [IQR])	11.50 [6.00, 25.00]	6.00 [5.00, 15.00]	0.023
Obstruction intra VG (%)	22 (21.6)	8 (16.0)	0.553
SAM (%)	44 (42.7)	22 (44.0)	1.000
Anomalie app sous valvulaire mitrale (%)	15 (14.6)	5 (10.0)	0.596
Anomalie longueur valve mitrale (%)	23 (22.3)	13 (26.0)	0.765

**ANNEXE 8** : Caractéristiques IRM cardiaque des patients CMH en fonction de la présence ou non d'un variant pathogène

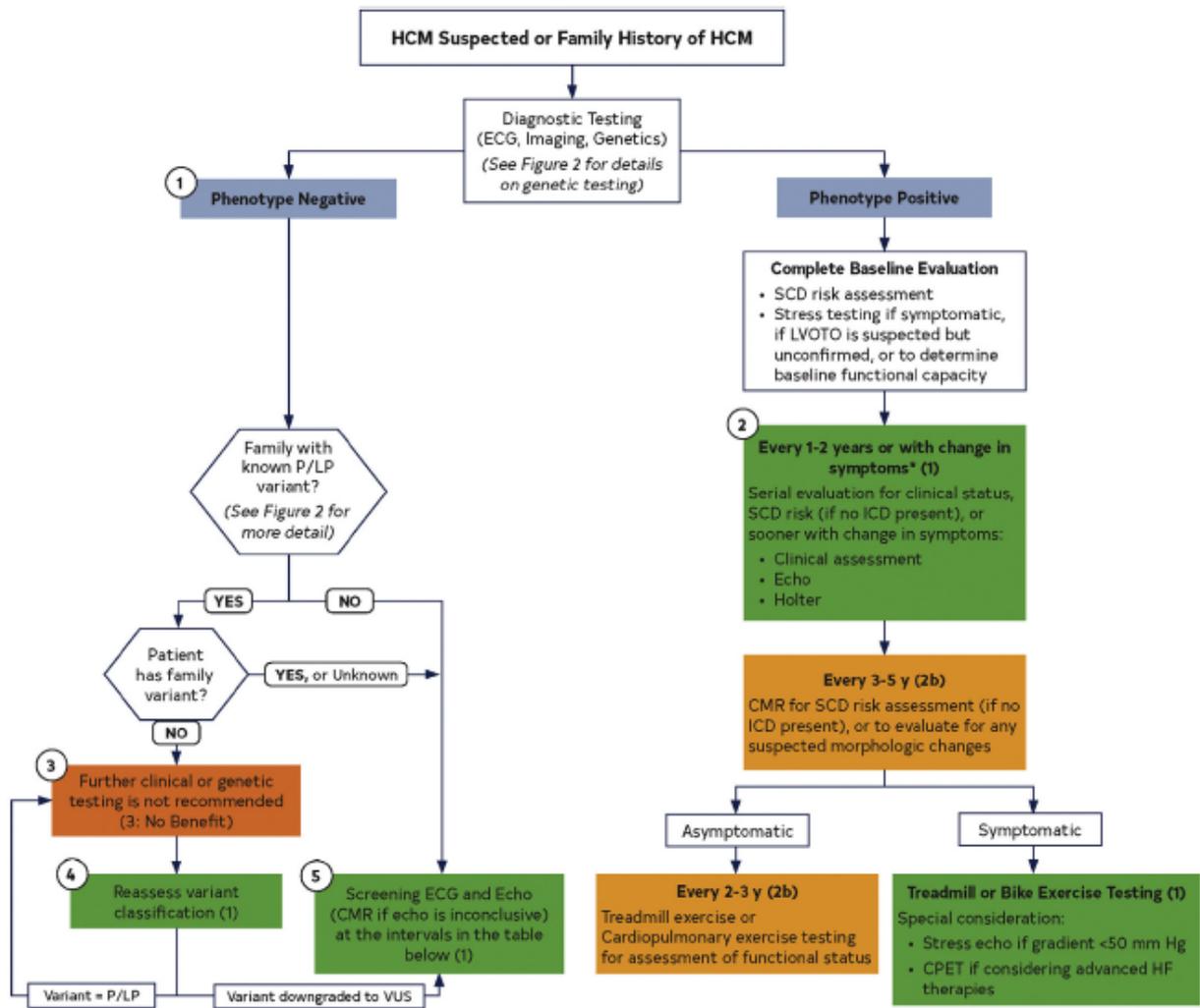
	Sans variant pathogène (n=103)	Variant pathogène (n=50)	p-value
Epaisseur max (median [IQR])	18.00 [16.00, 22.00]	20.00 [18.00, 24.00]	0.039
Localisation Ep. max (%)			0.096
- Apicale	13 (13.8)	1 (2.2)	
- Autre	67 (71.3)	37 (82.2)	
- Septale	14 (14.9)	7 (15.6)	
FEVG % (median [IQR])	68.00 [62.00, 76.00]	67.50 [62.25, 75.00]	0.449
Masse indexée (median [IQR])	96.00 [77.50, 112.50]	87.00 [71.00, 119.00]	0.727
Rehaussement tardif (%)	64 (72.7)	40 (93.0)	0.014
T1 mapping (median [IQR])	1053.00 [1026.00, 1113.00]	1064.00 [1044.50, 1191.50]	0.239

ANNEXE 9 : Caractéristiques en échocardiographie d'effort des patients CMH en fonction de la présence ou non d'un variant pathogène

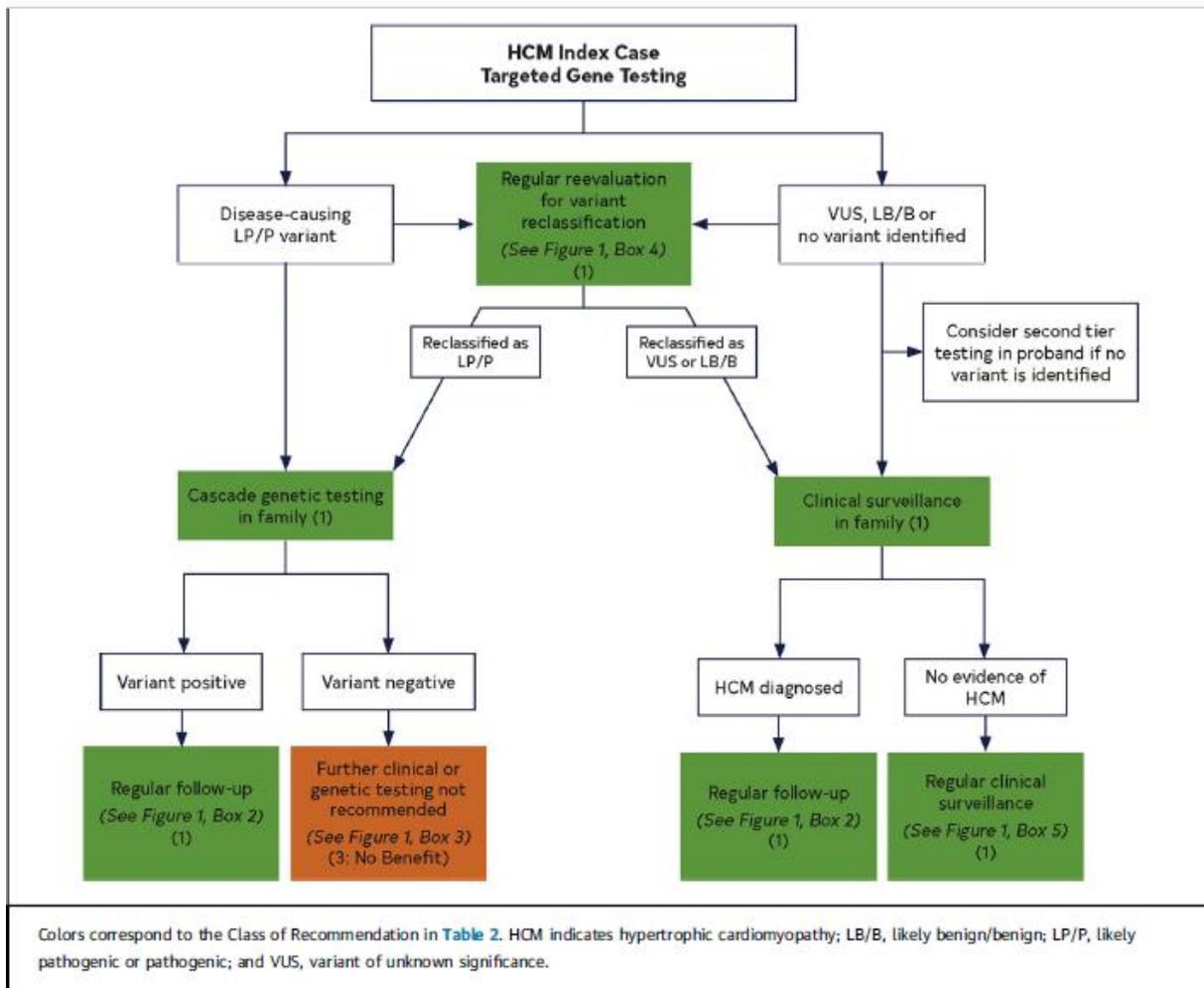
	Sans variant pathogène (n=103)	Variant pathogène (n=50)	p-value
Gdt max echo effort (median [IQR])	50.00 [15.00, 100.00]	23.00 [13.00, 66.00]	0.126
Obstruction echo effort (%)	39 (55.7)	14 (40.0)	0.190
Obstruction effort (%)	30 (43.5)	11 (31.4)	0.329
Gdt max effort (median [IQR])	20.00 [13.00, 58.00]	20.00 [10.00, 42.50]	0.575
Obstruction récup (%)	38 (55.1)	12 (35.3)	0.093
Gdt max récup (median [IQR])	44.50 [14.75, 100.00]	19.00 [9.25, 60.75]	0.123
Apparition obstruction (%)	27 (46.6)	9 (30.0)	0.205

ANNEXE 10 : extraits des recommandations AHA CMH 2020 [19] : dépistage et suivi familial selon génotype du propositus. **A)** Evaluation et test génétique dans la CMH. **B)** Processus pour le dépistage familial.

A)



B)





ANNEXE 11 : Bon de demande d'analyse extérieure CARDIOGENETIQUE



DEMANDE D'ANALYSE DE CARDIOGENETIQUE
Service de Génétique Médicale – Pr BEZIEAU Stéphane
Laboratoire de Génétique moléculaire

Secrétariat tel : 02 40 08 40 20 / fax : 02 40 08 40 26
Dr Sébastien SCHMITT sebastien.schmitt@chu-nantes.fr / Dr Adeline GOUDAL adeline.goudal@chu-nantes.fr

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom..... Prénom..... Sexe : F M
 Nom de naissance Date de naissance.....
 Lieu de naissance
 Adresse.....

Etiquette patient

Joindre une copie de l'attestation de la sécurité sociale. Dans le cas contraire, indiquer :

Nom de l'assuré : N° de sécurité sociale :

Caisse d'assurance maladie :

NATURE DU PRÉLÈVEMENT

1 ^{er} prélèvement :	Prélèvement de confirmation :
<input type="checkbox"/> 2 tubes EDTA <input type="checkbox"/> Autre (précisez)..... Date et heure du prélèvement..... Nom du préleveur.....	<input type="checkbox"/> 2 tubes EDTA <input type="checkbox"/> FTA <input type="checkbox"/> Autre (précisez)..... Date et heure du prélèvement..... Nom du préleveur.....

A envoyer à l'adresse suivante :

Centre de réception et de tri des échantillons (CRTE)
Laboratoire de Biologie
 CHU - Hôtel Dieu
 9, quai Moncoussu - 44093 Nantes Cedex 1

ANALYSES MOLECULAIRES DEMANDEES

A compléter si besoin par le prescripteur
En adressant une analyse moléculaire au centre de référence des maladies rythmiques ou au centre de compétence des cardiomyopathies, le prescripteur accepte de principe que l'indication et le niveau d'analyse soient réévalués et si besoin modifiés par le cardiologue expert du centre.

Dans le cas contraire, le prescripteur peut :

- Refuser la modification de l'indication.
- Refuser l'analyse d'un panel élargi en cas de première analyse négative.

CAS INDEX

URGENT*

*Si l'obtention d'un résultat moléculaire peut modifier la prise en charge à court terme du patient

CRIBLAGE DE GENES MAJEURS PAR SEQUENCAGE A HAUT-DEBIT

- Syndrome du QT long**
- Niveau 1 : KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1, SCN5A (Cotation : N350 ; RIHN3270)
- Niveau 2 : ANK2, CACNA1C, CALM1, CALM2, CALM3, CAV3, HCN4, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNQ1, RYR2, SCN4B, SCN5A, SNTA1, TRDN (Cotation : N351 ; RIHN5570)
- Syndrome du QT court**
CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1, SLC4A3, SLC22A5 (Cotation : N351 ; RIHN5570)
- Syndrome de Brugada**
SCN5A (Cotation : N350 ; RIHN3270)
- Tachycardie ventriculaire catécholergique**
CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, KCNJ2, RYR2, TRDN (Cotation : N351 ; RIHN5570)
- Dysfonction sinusale**
ANK2, CACNA1D, CAV3, GJA5, HCN4, KCNJ5, LMNA, PRKAG2, SCN5A (Cotation : N351 ; RIHN5570)



- Fibrillation auriculaire familiale ou précoce** (Cotation : N351 ; RIHN5570)
ABCC9, ANK2, CACNA1D, GJA5, KCNA5, KCND2, KCNE2, KCNQ1, LMNA, NPPA, NUP155, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCN5A, TBX5
- Troubles progressifs de conduction cardiaque avec ou sans anomalie structurelle** (Cotation : N351 ; RIHN5570)
DES, DSP, GATA4, GJA1, GJA5, GJC1, HCN4, LMNA, NKX2.5, PRKAG2, SCN5A, SCN1B, SCN4B, TBX5, TNNI3K, TRPM4
- Cardiomyopathie hypertrophique familiale** (Cotation : N351 ; RIHN5570)
ACTC1, ACTN2, FHL1, FLNC, GLA, LAMP2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, PRKAG2, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTR
- Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit ou gauche** (Cotation : N352 ; RIHN5570)
 Panel élargi cardiomyopathies**
- Cardiomyopathie restrictive familiale** (Cotation : N352 ; RIHN8170)
 Panel élargi cardiomyopathies**
- Cardiomyopathie dilatée familiale** (Cotation : N352 ; RIHN8170)
 Panel élargi cardiomyopathies**
- Non-compaction du ventricule gauche** (Cotation : N352 ; RIHN8170)
 Panel élargi cardiomyopathies**
- Mort subite inattendue / Fibrillation ventriculaire idiopathique** (Cotation : N352 ; RIHN8170)
 Panel élargi cardiomyopathies et troubles du rythme**
- Amylose** (Cotation : N350 ; RIHN3270)
APOA1, TTR

ANALYSE CIBLEE PAR SEQUENÇAGE SANGER

URGENT*

- Amylose** (Cotation : N906 x 4)
TTR
- Laminopathie** (Cotation : N906 x 5)
LMNA

**consultation sur le manuel du prélèvement (<https://chu-nantes.manuelprelevement.fr>) de la liste des gènes du panel élargi selon les recommandations en vigueur de la filière Cardiogen 2021

APPARENTE **STOCKAGE ATTENTE RESULTATS CAS INDEX**

URGENT*

Nomenclature du variant déjà identifié(e) (Si possible, joindre une copie du résultat du laboratoire) (Cotation : N353 ; RIHN720)

Nom du cas index et lien de parenté :

Laboratoire d'analyse du cas index :

*Si l'obtention d'un résultat moléculaire peut modifier la prise en charge à court terme du patient

CONFORMITÉ LÉGALE

Les contraintes légales obligent les laboratoires de génétique moléculaire à s'assurer de l'obtention du consentement du patient pour l'analyse. Une attestation de consultation du médecin prescripteur* ou une copie du consentement du patient dûment remplie doit donc accompagner toute demande d'analyse.
*: En cas de prescription par un interne, merci de préciser le nom d'un référent.

ATTESTATION DE CONSULTATION

Je soussigné(e) Docteur certifie avoir reçu en consultation ce jour Monsieur/Madame et avoir apporté les informations sur les caractéristiques de la maladie recherchée, les moyens de la diagnostiquer, les possibilités de prévention et de traitement, le stockage de son prélèvement, et avoir recueilli le consentement du (ou de la) patient(e) ou de sa tutelle dans les conditions prévues par le code de la santé publique (articles R1131-4 et 5)

Fait à Le.....

Signature et cachet du médecin :

PRESCRIPTEUR

Nom et adresse du prescripteur (ou cachet) : <small>En cas de prescription par un interne, merci de préciser le nom d'un référent.</small>	Date de la prescription :
	Signature :



CONSENTEMENT POUR L'EXAMEN DES CARACTERISTIQUES GENETIQUES ET LA CONSERVATION DES ECHANTILLONS DANS UNE BANQUE D'ADN OU UN CENTRE DE RESSOURCES BIOLOGIQUES

IDENTIFICATION du PATIENT (étiquette)	IDENTITE du REPRESENTANT LEGAL (si mineur ou majeur sous tutelle) Nom : Prénom : Date de naissance :/...../..... Lien avec le patient :
----------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Je soussigné(e) reconnais avoir été informé(e) par le Dr..... quant à l'examen des caractéristiques génétiques qui sera réalisé à partir du (des) prélèvement(s) pratiqué(s) :

- Sur moi-même
- Sur mon enfant mineur/ la personne majeure placée sous tutelle.

Je consens au prélèvement, pour (préciser obligatoirement le nom de la pathologie ou de l'examen réalisé et sa nature) :

.....

Les modalités de réalisation, les risques, les contraintes et les éventuelles conséquences de chaque technique de prélèvement nécessaire pour réaliser cet (ces) examen(s) m'ont été précisés.

Je suis informé(e) de l'obligation, au cas où une anomalie génétique pouvant être responsable d'une prédisposition ou d'une affection grave était mise en évidence, de transmettre cette information au reste de ma/ma famille, dès lors que des mesures de prévention, y compris de conseil génétique ou de soins, peuvent être proposées. Ainsi, lors du rendu des résultats, je devrai choisir entre :

- Assurer moi-même cette diffusion d'information génétique aux membres de ma/ma famille.
- Autoriser le médecin prescripteur à cette diffusion d'information génétique aux membres de ma/ma famille.

J'autorise, dans le respect du secret médical :

- La transmission des informations de mon/son dossier médical nécessaires aux médecins concernés par cet examen des caractéristiques génétiques : oui non
- L'utilisation des résultats par le médecin prescripteur au profit des membres de ma/ma famille si ces résultats apparaissent médicalement utiles pour eux : oui non
- La conservation d'un échantillon de matériel biologique issu de mes/ses prélèvements et son utilisation ultérieure pour poursuivre les investigations dans le cadre de cette même démarche diagnostique, en fonction de l'évolution des connaissances : oui non
- La conservation des données utiles à la gestion de la démarche diagnostique et de mon/son dossier dans des bases de données informatiques déclarées à la CNIL : oui non

Le résultat de l'examen me sera rendu et expliqué en l'état actuel des connaissances par le médecin qui me l'a prescrit. Ce dernier m'expliquera les moyens de prise en charge nécessaire le cas échéant.

Tout consentement non signé ou non renseigné dans son intégralité empêche la réalisation de l'examen

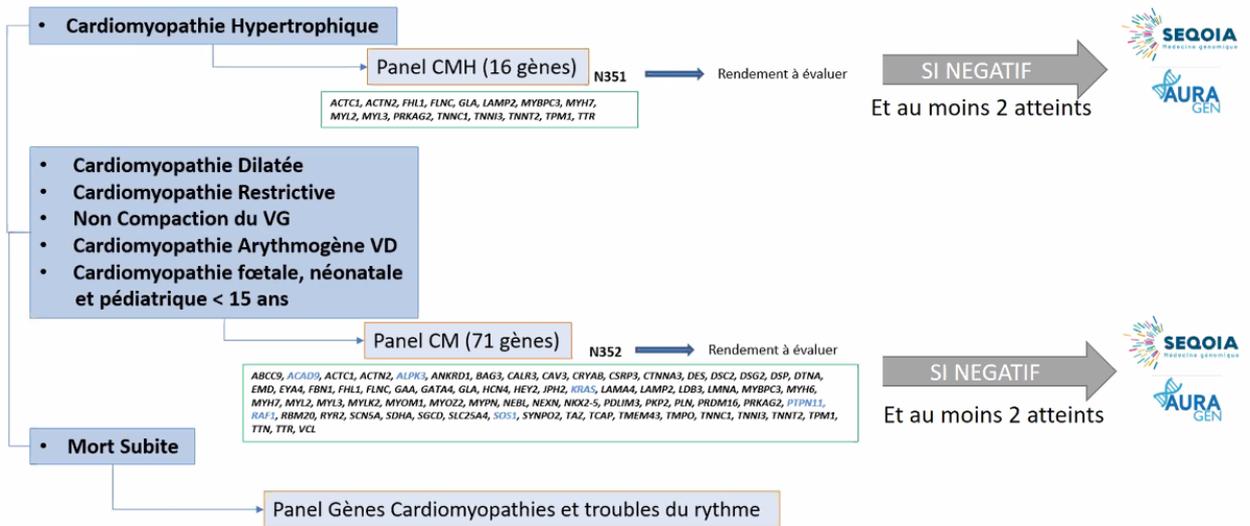
Fait à :	Nom, prénom et signature du patient ou de son représentant légal :
Le :/...../.....	Monsieur/Madame
Signature : Signature du patient mineur ou majeur sous tutelle (si possible) :

S'agissant de vos données médicales, celles-ci sont conservées pendant la durée prévue par les dispositions légales et réglementaires en vigueur, applicables en matière de conservation des données médicales.

S'agissant de vos données personnelles hors données médicales, conformément au Règlement européen général relatif à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD) et à la « Loi informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition, de portabilité, à l'effacement (ou « droit à l'oubli ») de celles-ci ou une limitation de traitement. Vous disposez également du droit de retirer votre consentement à tout moment en envoyant un mail à l'adresse : vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr précisant votre nom, prénom et date de naissance. Vous avez enfin la possibilité d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle.

ANNEXE 12 : Arbre décisionnel proposé par la filière Cardiogen début 2021 [15]

Cardiomyopathies familiales





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

Professeur Jean-Noël TROCHU

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

Docteur Nicolas PIRIOU

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET



NOM : TESSIER

PRENOM : DOLORES

Titre de Thèse : GENETIQUE DES CARDIOMYOPATHIES HYPERTROPHIQUES SARCOMERIQUES : RELATIONS PHENOTYPE-GENOTYPE ET INTERET PRONOSTIQUE, A PARTIR DE LA COHORTE DU CENTRE DE COMPETENCE DU CHU DE NANTES

RESUME

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est une pathologie cardiaque grave dont la principale cause est héréditaire. Le diagnostic moléculaire est indispensable pour le dépistage familial. Cependant de nombreux résultats génétiques reviennent négatifs avec pourtant de réels phénotypes de CMH sarcomériques.

Nous avons cherché à mettre en évidence des caractéristiques du phénotype clinique et paraclinique pouvant être des facteurs prédictifs positifs de la présence d'un variant pathogène sur la cohorte du centre de compétence du CHU de Nantes, afin de proposer un moyen d'optimiser le diagnostic génétique.

Notre étude observationnelle monocentrique a été réalisée sur 153 patients. Nous retrouvons 33% de patients porteurs d'un variant pathogène avec 88% d'atteinte dans les 6 principaux gènes sarcomériques (MYBPC3, MYYH7, MYL2, MYL3, TNNT2, TNNI3). Le phénotype des patients porteurs d'un variant de signification incertaine est comparable à celui des patients sans variant. Nous retrouvons en analyse de régression logistique univariée des facteurs prédictifs positifs de la présence d'un variant pathogène : antécédent familial de CMH (OR à 2.89, $p=0.006$), rehaussement tardif en IRM (OR à 5.00, $p=0.013$) et prédictifs négatifs : HTA (OR à 0.42, $p=0.026$) et âge au diagnostic tardif (OR à 0.96, $p=0.001$). Il n'y a pas de différence significative en termes de survie sans évènement majeur entre les patients porteurs d'un variant pathogène et les autres ($p=0.88$).

Pour le diagnostic génétique de CMH, nous suggérons donc de privilégier en première intention l'utilisation d'un panel restreint pour en partie s'abstenir de la mise en évidence des variants de signification incertaine dont l'implication clinique, familiale et pronostique restent discutables. L'existence d'une corrélation phénotype-génotype permettrait ensuite de proposer un niveau d'analyse moléculaire personnalisé avec l'utilisation d'un panel élargi chez certains patients présentant des critères prédictifs positifs de la présence d'un variant pathogène.

MOTS-CLES

Cardiomyopathie hypertrophique, sarcomérique, génétique, variant pathogène, variant de signification incertaine, phénotype, facteur prédictif