

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 071

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

D.E.S CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

Par

Julia ABELLARD

Née le 29 Octobre 1986, à POITIERS (86)

Présentée et soutenue publiquement le *27 Février 2015*

PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS PRIS EN CHARGE POUR UNE
CARDIOMYOPATHIE PRIMITIVE, DILATEE OU HYPERTROPHIQUE, AU
CENTRE DE COMPETENCES DU CHU DE NANTES ENTRE 2006 ET 2010

Président : Monsieur le Professeur TROCHU Jean-Noël

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur GUEFFET Jean-Pierre

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU, Président du jury

Vous me faites le grand honneur de présider ce jury et de juger ce travail.

Je vous remercie pour vos conseils, votre disponibilité et votre confiance au cours de mon internat.

Merci pour ces quatre années passées dans votre service, riches d'enseignement sur cette spécialité passionnante, la Cardiologie.

Recevez ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jean-Pierre GUEFFET, Directeur de thèse

Cher Jean-Pierre, merci d'avoir accepté de participer à ce travail. Merci de ta disponibilité et de tes conseils.

Et surtout, un grand merci pour l'enseignement fourni au cours de mon semestre à l'Est où tu m'auras appris à réfléchir autrement.

Merci pour ton humanité.

Reçois ici l'expression de mon respect et de mon admiration.

A Monsieur le Professeur Vincent PROBST,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie de l'enseignement fourni tout au long de mon internat.

Je vous remercie de vos jugements et conseils sur mon travail pendant ces quatre années.

Avec tout mon respect.

A Monsieur le Professeur Thierry LE TOURNEAU,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Merci pour mon premier semestre d'internat réalisé dans votre service, pour votre enseignement.

Merci pour votre aide précieuse pour la réalisation de mon mémoire.

Merci de votre confiance et enfin, merci de me permettre d'approfondir mes connaissances, à vos côtés, pour les deux prochaines années.

A Olivier, merci pour toutes ces années passées ensemble. Elles n'auraient jamais été les mêmes sans toi. Merci pour ta patience (et oui !) et ton soutien pendant tous les moments où j'en avais besoin. Merci pour tout, tout simplement. Avec tout mon amour...

A vous mes parents, qui m'avez permis de me construire et de devenir celle que je suis aujourd'hui. Merci pour tout ce que vous m'avez appris. Merci de votre soutien inconditionnel. Je n'aurais jamais assez de mots pour exprimer tout l'amour (grand comme l'univers) et la reconnaissance que je vous porte...

A toi ma sœur, qui a toujours été là pendant toutes ces années. Pour notre complicité et ces moments passés ensemble, où nous gardons notre âme d'enfant... Merci de nous avoir apporté nos petites louloutes, Louise et Juliette.

Merci à Erwan, tu es comme mon frère et le restera toujours.

A mes grands parents, à Mamie Mimiche qui veille toujours sur moi. A Mamie Geneviève, merci de m'avoir léguée ta mémoire. A Papy René, toi qui aurais voulu faire de la chirurgie cardiaque, à Papy Pailler, je pense à vous souvent.

A toute ma famille.

A Thom et Coco, pour cette belle amitié qui nous lie maintenant depuis quelques années. Pour tous ces moments passés ensemble. Merci pour votre présence dans les bons (innombrables) moments passés ensemble ainsi que les moins bons où l'on s'est toujours soutenu. Merci à vous d'être ce que vous êtes...

A ma Célinette, ma pouet' pouet', ma donnarda, ma mignonne. Cet internat m'aura, en plus, apportée une amitié inestimable. Ta joie de vivre, ta bonne humeur, ta gentillesse sont autant de qualités qui font de toi une amie unique. Merci à toi d'être là.

A mes 3 acolytes Carole, Nelly et Elodie, pour notre amitié, pour tous ces délires pendant (et après) l'externat que je n'oublierai jamais. Pour nos week-ends entre filles où l'on se retrouve toujours comme si l'on ne s'était jamais quitté ! J'espère continuer encore longtemps à vos côtés...

A Antoine, Nono et Amélie, depuis l'île de Ré rien ne nous aura séparés. A cette grande amitié qui persistera malgré les distances qui nous séparent.

A Clémence et Marie, mes amies d'enfance. Vous serez toujours dans mon cœur.

A Patrice, Christine, Claire, Elise, Thomas, Thérèse, Annick et Théo, merci à tous de m'avoir aussi bien intégrée dans votre famille, que je considère maintenant comme la mienne.

A tous mes co-internes, qui m'ont fait passer tellement de bons moments, Merci plus spécialement à mes 2 baleines préférées, Maxime et François, sans qui le stage aux soins n'aurait jamais été pareil ! A nos bières (ou pas) et saucissons d'après les trans ! A Antoine, Julien, re Antoine, Maxime, Matthias et tous les autres...

A l'ensemble des chefs de cardiologie, merci à tous pour vos conseils et votre disponibilité du premier au dernier semestre. En particulier :

Laurianne, bien entendu. Je ne trouve pas de mots assez forts pour te remercier de tout ce que tu as pu m'apporter durant ces années. De la passion pour la cardio-pédiatrie à l'amour de l'orthographe ! Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et ton humanité. Reçois ici mon profond respect.

Léa et Jérôme, merci de tout ce que vous m'avez appris aux soins et merci pour votre bonne humeur. Ce semestre restera pour moi l'un des meilleurs.

Fanny et Caro, merci de tout ce que vous m'avez appris pendant mon semestre à l'EST, j'en garde un excellent souvenir.

Julie, merci pour ta bonne humeur, à notre semestre commun est-sud !

Sabine et Magali, merci pour votre gentillesse.

Aux équipes de cardiologie de Saint Nazaire et la Roche sur Yon, merci pour tout.

A l'équipe de cardio-pédiatrie, merci.

A toutes les équipes soignantes (explo, est, sud, soins), gardez toutes (tous) votre bonne humeur, ça a toujours été un plaisir de travailler avec vous !

A ma Camille, camouille, même si tu es loin, tu restes près de moi.

A Martine Imbert, qui m'a toujours soutenue tout au long de mes études.

A nos petits anges...

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	11
1. INTRODUCTION	12
1.1 Généralités.....	12
1.2 Diagnostic des CMD et CMH.....	13
1.3 Historique de la génétique en cardiologie.....	14
1.4 Place de la génétique dans la CMD et la CMH.....	14
2. MATERIEL ET METHODE.....	16
2.1. Critères d'inclusion	16
2.2. Parcours de soins.....	17
2.3. Recherche génétique.....	18
2.4. Analyses statistiques.....	18
3. RESULTATS	19
3.1. Données démographiques	19
3.2. Parcours et suivi des patients.....	21
3.3. Bilans réalisés chez les patients atteints d'une CMD	22
3.4. Bilans réalisés chez les patients atteints d'une CMH	22
3.5. Conseil génétique.....	23
3.6. Recherche génétique.....	24
4. DISCUSSION.....	25
4.1. Parcours de soins.....	25
4.2. Bilan étiologique.....	27
4.3. Recherche génétique.....	29
4.4. Cardiomyopathies dilatées.....	30
4.4.1. Analyse génétique.....	30
4.4.2. Dépistage familial	32
4.5. Cardiomyopathies hypertrophiques.....	33
4.5.1. Analyse génétique.....	33
4.5.2. Dépistage familial	35
4.6. Perspectives.....	36
5. CONCLUSION	40
BIBLIOGRAPHIE	41
ANNEXES.....	46

Table des illustrations

Figure 1: Nombre de patients adressés au centre de compétences au CHU de NANTES de 2006 à 2010 19

Figure 2: Répartition des résultats des analyses génétiques réalisées chez les patients atteints d'une CMH adressés au CHU de NANTES, entre 2006 et 2010. ... 24

Tableaux

Tableau 1: Données démographiques et concernant le parcours de soins des patients adressés au CHU de NANTES, de 2006 à 2010, stratifiées selon le type de cardiomyopathie.....20

Tableau 2: Données concernant la recherche génétique et le dépistage familial, stratifiées selon le type de cardiomyopathie.....23

ABREVIATIONS

ESC :	European Society of Cardiology
CMH :	Cardiomyopathie hypertrophique
CMD :	Cardiomyopathie dilatée
CMR :	Cardiomyopathie restrictive
DAVD :	Dysplasie arythmogène du ventricule droit
VG :	Ventricule gauche
ECG :	Electrocardiogramme
ETT :	Echographie trans-thoracique
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
HAS :	Haute Autorité de Santé
PNDS :	Protocole national de diagnostic et de soins

1. INTRODUCTION

1.1 Généralités

Les cardiomyopathies appartiennent à un groupe hétérogène de maladies. Elles sont définies par un muscle cardiaque structurellement et fonctionnellement anormal en l'absence de coronaropathie, d'hypertension artérielle, de valvulopathie ou de cardiopathies congénitales pouvant expliquer l'anomalie myocardique (1). La Société Européenne de Cardiologie, dans ses dernières recommandations, les sépare en cinq groupes selon leurs différences morphologiques et fonctionnelles : les cardiomyopathies hypertrophiques (CMH), les cardiomyopathies dilatées (CMD), la dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD), les cardiomyopathies restrictives (CMR) et les cardiomyopathies non classées (Non compaction du ventricule gauche, cardiomyopathie de Takotsubo) (2). Alors que les cardiomyopathies étaient auparavant traditionnellement divisées en fonction de leur caractère primaire ou secondaire, elles sont maintenant réparties en pathologie familiale (génétique) ou non familiale (non génétique). Le caractère familial correspond, dans ce contexte, à au moins un autre des membres de la famille atteint par le même trouble ou phénotype, qui est (ou pourrait être) causé par la même mutation génétique. Les patients chez qui une mutation de novo a été identifiée sont assignés dans la catégorie familiale ou génétique, dans la mesure où leur pathologie peut être transmise à leur descendance. Le caractère non familial est cliniquement défini par l'absence d'atteinte chez les apparentés du patient ayant la cardiomyopathie. Ce dernier groupe est ensuite séparé en cardiomyopathie idiopathique (sans cause identifiée) d'une part ou acquise d'autre part (dans laquelle la dysfonction myocardique est la complication d'une autre maladie) (3).

Toutes ces maladies cardiaques sont de gravité et d'évolution variables, avec pour certaines un risque rythmique important, en particulier chez le jeune adulte ou le sportif de compétition. L'évolution peut se faire également vers une dysfonction diastolique ou systolique avec le développement d'une insuffisance cardiaque.

1.2 Diagnostic des CMD et CMH

La CMD est la cardiomyopathie la plus fréquente, elle représente 55% des cardiomyopathies (4), avec une prévalence de 1/2500 (5). La CMD est définie par la présence d'une dilatation ventriculaire gauche et d'une dysfonction systolique, en l'absence de conditions hémodynamiques anormales (hypertension artérielle, valvulopathie) ou de coronaropathie suffisante pour entraîner la dysfonction. La dysfonction et la dilatation ventriculaires droites ne sont pas nécessaires au diagnostic (6).

Quant à la CMH, le diagnostic est basé sur la détection d'une hypertrophie ventriculaire gauche par imagerie (quelle qu'elle soit) mais ne pouvant pas être expliquée par des conditions hémodynamiques altérées. Cette hypertrophie est définie par une épaisseur de la paroi ventriculaire gauche $\geq 15\text{mm}$ dans un ou plusieurs segments, mesurée par imagerie (échocardiographie, IRM ou scanner cardiaque), ou $\geq 13\text{mm}$ dans un contexte familial (7). Sa prévalence est de 0.02 à 0.23% selon diverses études (8) (9).

Le dernier protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour maladies rares, de 2011 (HAS), propose que le suivi des patients ayant une CMH soit coordonné, au mieux, par un médecin hospitalier du centre de référence ou de compétence. Ce référent doit être identifié auprès du patient et du médecin traitant. Ces centres sont répertoriés en annexe 3. Le CHU de NANTES est un centre de compétences reconnu concernant la prise en charge des cardiomyopathies et nous avons choisi de nous intéresser, dans le cadre de ce travail, aux CMD et CMH primitives.

L'objectif principal de cette étude a été d'observer le parcours de soins des patients ayant une CMD ou CMH primitive adressés au CHU de NANTES, sur un intervalle de 5 ans.

1.3 Historique de la génétique en cardiologie

Les tests génétiques ont initialement été mis en place pour mieux comprendre la physiopathologie de ces différentes cardiomyopathies ainsi que leurs histoires naturelles en fonction de leur origine génétique (10)(11).

Les généticiens et biologistes sont des partenaires importants des cardiologues cliniciens. Ils permettent l'utilisation de technologies adaptées à l'analyse des gènes morbides, l'identification et la caractérisation de l'anomalie moléculaire en cause voire pour certaines, l'implication pronostique.(12)

Depuis la découverte du premier gène responsable de cardiomyopathie en 1990 et le premier gène responsable de canalopathies en 1995, de nombreuses avancées ont été faites pour transformer cette découverte scientifique en aide clinique.

La CMH est la première cardiopathie dont l'origine génétique a été démontrée par l'identification de la première mutation dans le gène *MYH7*, codant pour la chaîne lourde de la myosine bêta, principale protéine du filament épais du sarcomère (13).

Depuis, de nombreux gènes codants pour des protéines du sarcomère, ont été décrits avec entre autres *MYBPC3* (protéine C cardiaque de liaison à la myosine) ou *TNNT2* (Troponine T cardiaque) dans cette pathologie (Annexe 2) (14).

Concernant les CMD, les progrès initiaux ont été faits après 1990 en étudiant des formes familiales de CMD à transmission liée à l'X. En 1993, l'équipe de JEFFREY a retrouvé une mutation du gène de la dystrophine dans cette pathologie avec une nette diminution de cette protéine chez les patients porteurs d'une CMD.

1.4 Place de la génétique dans la CMD et la CMH

Nous connaissons maintenant au travers de nombreuses études, les impacts diagnostique, pronostique et thérapeutique possible de la recherche génétique dans le cadre des cardiomyopathies et canalopathies. Les recommandations partagées, de l'HEART RHYTHM SOCIETY (HRS) et l'EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION (EHRA) publiées en 2011, définissent une conduite à tenir selon le

type de cardiomyopathie et placent ainsi la recherche génétique du cas index au premier plan.

Il est également important de souligner l'impact de ce test, permettant dans certains cas d'exclure, chez les apparentés, de manière formelle le risque de cette cardiomyopathie et ainsi arrêter tout suivi ou toute précaution (sportive, professionnelle ...) (15). La recherche clinique chez tous les apparentés du premier degré reste conseillée chez tous les patients porteurs d'une CMD ou CMH.

Dans la majorité des cas, la CMH est une maladie héréditaire principalement de transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète et variable, avec un risque de transmission à la descendance de 50 % (16). Toutefois quelques mutations de novo sont décrites dans des cas sporadiques (17). Chez les patients présentant les critères diagnostiques de CMH, une mutation du gène codant pour une protéine du sarcomère sera identifiée dans plus de 60% des cas (16) (18). Les causes génétiques de la CMH ont bien été décrites avec actuellement plus de 30 gènes découverts, codants en particulier pour des protéines du sarcomère.

De ce fait, la recherche de mutation génétique est indiquée chez tous les patients pour lesquels le diagnostic de CMH primitive a été posé (7).

En ce qui concerne les CMD héréditaires, il est décrit une très grande hétérogénéité génétique avec des mutations dans plus de 30 gènes identifiés (12). Ces mutations concernent deux groupes majeurs de protéines : les protéines du cytosquelette et les protéines du sarcomère (4).

La plupart des atteintes génétiques suivent principalement une transmission autosomique dominante, mais peuvent aussi être récessives, liées à l'X, ou à une atteinte mitochondriale. La sensibilité du test génétique chez les patients ayant une CMD est estimée entre 15 à 25 %. Pourtant, 20 à 35 % des patients atteints de CMD présentent une forme familiale, lorsque le dépistage clinique des apparentés du premier degré est réalisé (19) (20). Le test génétique n'est recommandé que dans certains cas particuliers (15).

L'objectif secondaire a donc été d'évaluer la prise en charge génétique de ces patients adressés à NANTES.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1. Critères d'inclusion

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective incluant des patients du CHU de NANTES, centre de compétences des cardiomyopathies dilatées et hypertrophiques.

La période d'inclusion a été de Janvier 2006 à Décembre 2010, soit un total de cinq ans de suivi.

Nous avons initialement inclus tous les patients adressés au service de cardiologie, que ce soit par le biais des consultations ou par une hospitalisation, et qui avaient pour diagnostic principal ou associé dans le codage PMSI « cardiomyopathie dilatée » ou « cardiomyopathie hypertrophique ».

Ont été inclus 97 patients en 2006, 113 patients en 2007, 125 patients en 2008, 427 en 2009 et 608 patients en 2010 soit 1370 patients au total. Chaque dossier a ensuite été étudié pour ne garder que les patients ayant une CMD ou CMH dite primitive. Cela représentait 39 patients en 2006, 37 en 2007, 43 en 2008, 147 en 2009 et 157 en 2010 soit un total de 353 patients (70 patients ayant été vus parfois plusieurs fois au cours des 5 années).

Le diagnostic de CMD a été établi selon la classification classique des cardiomyopathies, par une dilatation et une dysfonction systolique du ventricule gauche avec épaisseur myocardique normale sur une échocardiographie transthoracique en deux dimensions. (1)

Les critères permettant de définir la CMD comme primitive étaient :

- absence de cause ischémique pouvant expliquer la dysfonction ventriculaire gauche,
- absence d'arguments pour une origine infectieuse pouvant entraîner une myocardite
- absence d'arguments pour une cardiopathie du péri-partum ou pour une cardiopathie de stress

- absence de valvulopathie pouvant être responsable d'une dilatation du ventricule gauche
- absence de cause auto immune, de dystrophie musculaire, de cause toxique (alcoolisme chronique, anthracyclines ...), métabolique et endocrine
- absence de cause rythmique (1).

Le diagnostic de CMH était défini selon les recommandations actuelles par une épaisseur pariétale $\geq 15\text{mm}$ dans les formes sporadiques chez l'adulte ou $\geq 13\text{mm}$ dans les formes familiales.(21)

Etaient exclus les patients chez qui l'hypertrophie pouvait être expliquée par une autre maladie, qu'elle soit valvulaire ou supra valvulaire, hypertensive ou infiltrative (sarcoïdose, amylose...).

2.2. Parcours de soins

Les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients par l'intermédiaire du logiciel CLINICOM. Certains dossiers papiers ont été demandés si les données étaient manquantes sur CLINICOM (début de suivi trop ancien et non informatisé).

Nous avons souhaité connaître le parcours de soins de ces patients, en recueillant en particulier :

- le nom du médecin ayant adressé le patient (cardiologue libéral, autre centre hospitalier, urgences ou autre service hospitalier du CHU de NANTES)
- le cardiologue hospitalier ayant suivi ou vu le patient
- leur suivi ultérieur (cardiologue de ville, CHU de Nantes ou suivi conjoint) et leur durée de suivi au CHU.

Nous avons également étudié le bilan réalisé à la découverte de la cardiomyopathie pour savoir si les examens étaient centralisés : bilan biologique (comprenant TSH, bilan martial, CPK), et coronarographie pour les CMD, IRM pour les CMD et CMH.

2.3. Recherche génétique

Nous avons souhaité évaluer notre prise en charge concernant l'analyse génétique chez ces patients.

Durant ces cinq années, les analyses génétiques étaient envoyées et réalisées au Centre de Référence de La PITIE-SALPETRIERE. Nous avons donc transmis la liste des 353 patients ayant une CMD ou CMH primitive, à l'équipe de biologie génétique spécialisée, localisée au CHU du centre de référence de la PITIE-SALPETRIERE et dirigée par le Professeur CHARRON, pour s'assurer de l'exhaustivité des analyses génétiques effectuées durant cette période.

Nous avons recueilli la liste des patients ayant eu une consultation génétique au cours de leur suivi.

Nous avons voulu évaluer le conseil génétique et le conseil de recherche de la cardiopathie auprès des apparentés. Chaque courrier a été relu pour rechercher la notion d'antécédents familiaux de cardiomyopathie, de conseil génétique ou de conseil de consultation pour les apparentés.

Etant données les recommandations sur les tests génétiques des patients ayant une CMD, nous avons recherché dans le dossier le dosage des CPK ainsi que l'analyse de l'électrocardiogramme à la recherche de troubles conductifs (BAV 1,2 ou 3).

2.4. Analyses statistiques

Les données qualitatives sont présentées avec leur effectif suivi du pourcentage et les données quantitatives avec la moyenne \pm l'écart type. Le test du CHI² et le test de FISHER ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives, alors que nous avons utilisé le test de STUDENT pour les variables quantitatives. Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les logiciels utilisés pour les analyses ont été PRIMER et BIOSTATGV.

3. RESULTATS

Concernant les patients ayant « CMD » ou « CMH » comme diagnostic principal ou associé, 1370 patients ont été inclus au total avec 353 patients ayant une cardiomyopathie primitive, dilatée ou hypertrophique. La figure 1 montre la répartition de ces patients en fonction des années et du type de cardiomyopathie.

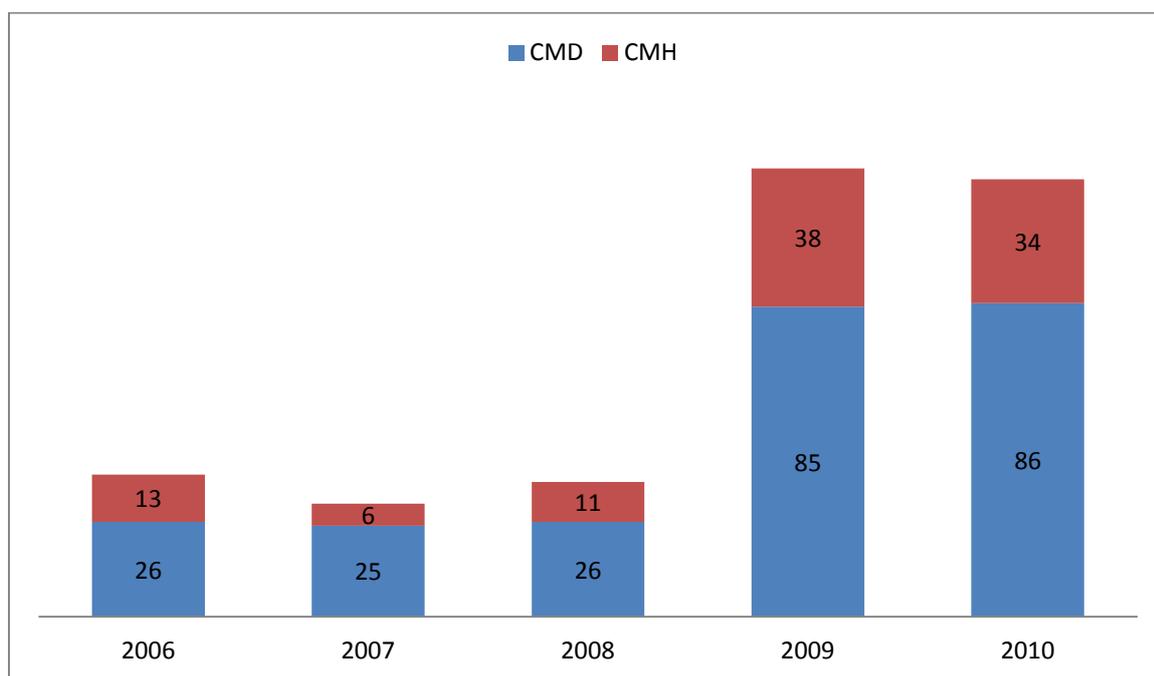


Figure 1: Nombre de patients adressés au centre de compétences au CHU de NANTES de 2006 à 2010

3.1. Données démographiques

Les données démographiques sont visibles dans le tableau 1.

Parmi les 353 patients, 250 patients avaient une CMD et 103 une CMH.

	Population totale n = 353	Patients porteurs d'une CMD n= 250	Patients porteurs d'une CMH n= 103	p
Données démographiques				
Age, années	54,2 ± 15,8	57,2 ± 13,4	46,9 ± 18,6	< 0,001
Homme, n (%)	256 (72,1)	188 (75,2)	68 (66,0)	0,38
Parcours de soins				
Patients adressés par un cardiologue libéral, n (%)	161 (45,6)	105 (42,0)	56 (54,4)	0,045
Patients adressés par un autre service du CHU, n (%)	71 (20,1)	52 (20,8)	18 (17,5)	0,130
Patients adressés par un autre centre, n (%)	121 (34,3)	93 (37,2)	29 (28,1)	0,560
Suivi du patient				
Durée de suivi au CHU de Nantes, jours	1771 ± 1738	1622 ± 1427	2132 ± 2297	0,012
Suivi conjoint (CHU de Nantes et cardiologue libéral), n (%)	198 (56,1)	135 (54,0)	63 (61,2)	0,24
Suivi réalisé uniquement par le CHU de Nantes, n (%)	80 (22,7)	61 (24,4)	19 (18,4)	0,26
Suivi réalisé uniquement par le cardiologue libéral ou le centre adresseur, n (%)	75 (21,2)	54 (21,6)	21 (20,4)	0,89

Tableau 1: Données démographiques et concernant le parcours de soins des patients adressés au CHU de NANTES, de 2006 à 2010, stratifiées selon le type de cardiomyopathie.

Le groupe CMD était significativement plus âgé ($57,2 \pm 13,4$ ans versus $46,9 \pm 18,6$ ans, $p < 0.001$) que le groupe CMH. Il n'y avait pas de différence significative concernant le sexe des patients avec une majorité d'hommes pour les 2 pathologies (188 patients soit 75.2% pour les CMD et 68 patients soit 66% pour les CMH, $p = 0.382$).

3.2. Parcours et suivi des patients

Sur notre population totale, 161 patients (45.6%) ont été adressés au CHU par le cardiologue traitant, 71 (20.1%) adressés par le biais d'un autre service hospitalier de NANTES (particulièrement par le service des urgences, de médecine post urgences, de médecine interne et de pneumologie) et 121 (34.3%) adressés par un autre centre. Le tableau 1 montre le mode d'admission des patients en fonction de leur cardiomyopathie.

Vingt cinq différents centres ont adressé leurs patients pour un avis spécialisé au CHU de NANTES répartis comme suit :

- 16 patients : CH de CHOLET
- 12 patients : VANNES
- 11 patients : NIORT
- 10 patients : SAINT NAZAIRE
- 8 patients : CHATEAUBRIANT, LA ROCHE SUR YON
- 7 patients : LA ROCHELLE
- 5 patients : LORIENT, NOUVELLES CLINIQUES NANTAISES, SAUMUR et POITIERS
- 4 patients : ANGERS et FONTENAY LE COMTE
- 3 patients : BREST, LE MANS, LES SABLES D'OLONNE et QUIMPER
- 1 patient : ANCENIS, LAVAL, AMBROISE PARE, QUIMPERLE, RENNES, ROUEN, ROYAN et SAINT BRIEUC.

Les patients porteurs d'une CMH ont plus souvent été adressés par les cardiologues libéraux (54.4% versus 42.0%, $p= 0.045$) que les patients porteurs de CMD. Bien que ces dernières soient également principalement adressées par les cardiologues libéraux, il y a une tendance à une plus forte proportion adressée par un autre centre hospitalier (37.2% versus 28.1, $p=0.13$).

La durée moyenne de suivi des patients a été de 4.8 ± 4.8 années (avec un minimum d'une seule journée à un maximum de 30.2 années). Le suivi était plus prolongé pour les patients ayant une CMH (5.8 ± 6.3 années versus 4.4 ± 3.9 années, $p= 0.012$) que pour les patients atteints de CMD.

Le bilan initial et/ou suivi hospitalier a été effectué par 32 Professeurs des universités, Praticiens hospitaliers et Chefs de Cliniques différents. Six cardiologues du CHU de Nantes, en particulier, ont pris en charge 61.2% de la population totale.

Le suivi global a été réalisé principalement de manière mixte (cardiologue traitant associé au CHU de NANTES) dans 56.1% des cas, 22.7% ont été suivis exclusivement par le CHU et 21.2% exclusivement par leur cardiologue traitant. Il existe une tendance à plus de suivi conjoint dans la CMH par rapport à la CMD (61.2% versus 54.0%).

3.3. Bilans réalisés chez les patients atteints d'une CMD

Deux cent trente neuf patients ont eu une coronarographie diagnostique soit 95.6% dont 154 réalisées au CHU de NANTES soit 64.4% des examens réalisés.

Sur le bilan étiologique biologique, qu'il soit effectué au CHU ou non, 172 (68.8%) patients ont eu un dosage de la TSH, 141 (56.4%) un dosage des CPK et 137 (54.8%) un bilan martial.

Soixante huit patients (27.2%) ont eu une IRM cardiaque. Toutes les IRM ont été effectuées au CHU de NANTES.

3.4. Bilans réalisés chez les patients atteints d'une CMH

Soixante patients (58.3%) ont eu, au cours de leur bilan ou suivi, une IRM cardiaque.

3.5. Conseil génétique

Le tableau 2 montre les données concernant la recherche génétique et le dépistage familial en fonction de la cardiomyopathie.

	Population totale n = 353	Patients porteurs d'une CMD n= 250	Patients porteurs d'une CMH n= 103	p
Pathologie familiale, n (%)	82 (23,2)	32 (12,8)	51 (49,5)	<0,0001
Conseil de recherche familiale, n (%)	64 (18,1)	16 (6,4)	48 (46,6)	<0,0001
Conseil génétique, n (%)	68 (19,2)	18 (7,2)	50 (48,5)	<0,0001
Consultation génétique, n (%)	23 (6,5)	8 (3,2)	15 (14,6)	0,0002
Recherche génétique, n (%)	24 (6,8)	7 (2,8)	17 (16,5)	<0,0001

Tableau 2: Données concernant la recherche génétique et le dépistage familial, stratifiées selon le type de cardiomyopathie.

La cardiopathie était dite familiale (au moins un des apparentés du premier degré atteint) chez 82 patients (23.2%). L'atteinte familiale n'a pas été recherchée chez 21 patients du sous groupe CMH (20.4% du sous groupe) et 150 patients du sous groupe CMD (60% du sous groupe).

Un conseil génétique a été réalisé chez 68 patients (19.3% de la population totale) dont 18 patients (7.2%) du sous groupe CMD et 50 patients (48.5%) du sous groupe CMH.

Le conseil de recherche familiale a été fait chez 64 patients (18.1% de la population totale) comprenant 16 patients (6,4%) du sous groupe CMD et 48 patients (46,6%) du groupe CMH. ($p < 0.005$).

Ces données étaient seulement recueillies dans les courriers médicaux.

3.6. Recherche génétique

Sur notre population totale, 23 patients (6.5%) ont bénéficié d'une consultation génétique. Huit étaient ayant une CMD (3.2% du sous groupe CMD) et 15 d'une CMH (14.6% du sous groupe CMH).

Au total, entre janvier 2006 et décembre 2010, 69 patients (comprenant les cas propositus et le dépistage familial) ont été prélevés pour une analyse génétique dans le cadre d'un bilan de CMD ou CMH. Ce groupe est composé de 5 patients en 2006 (4 recherches familiales et un cas propositus), 2 patients en 2007 (cas propositus), 9 patients en 2008 (5 cas propositus), 11 patients en 2009 (10 cas propositus) et 41 patients en 2010 (20 cas propositus). Cette recherche génétique a concerné 38 patients propositus dont 28 CMH et 10 CMD. Vingt six familles ont été étudiées durant cette période. Vingt quatre patients de notre cohorte (17 CMH et 7 CMD) ont eu une analyse génétique. Les 14 patients propositus supplémentaires (non compris dans notre cohorte) étaient des patients adressés directement par un cardiologue n'exerçant pas au CHU ou adressés par le service de cardio-pédiatrie. La figure 2 montre la répartition des résultats des tests génétiques effectués chez les patients porteurs d'une CMH.

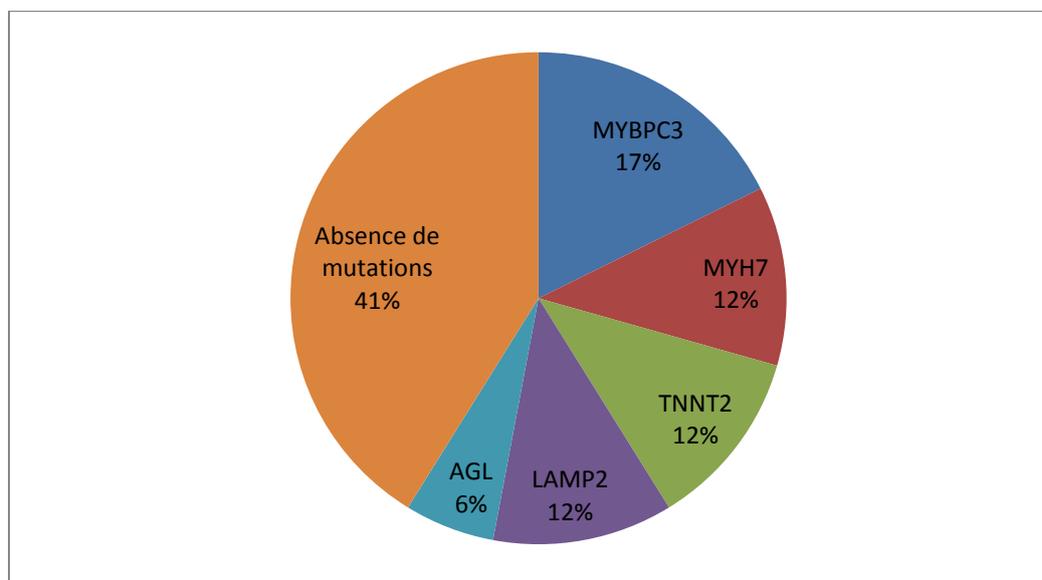


Figure 2: Répartition des résultats des analyses génétiques réalisées chez les patients atteints d'une CMH adressés au CHU de NANTES, entre 2006 et 2010.

4. DISCUSSION

4.1. Parcours de soins

Les cardiomyopathies sont dans la plupart des cas définies selon l'aspect des ventricules et classées en 5 catégories: les CMD, CMH, CMR, DAVD et cardiomyopathies non classées (non compaction du VG, cardiomyopathie de TAKOTSUBO) (2). Nous avons décidé de nous intéresser, dans ce travail, aux cardiomyopathies primitives, dilatées et hypertrophiques.

Sur le plan démographique, comme le montre le tableau 1, nous avons constaté que les patients atteints de CMH étaient de manière significative plus jeunes que ceux atteints d'une CMD et qu'il s'agissait majoritairement d'une population masculine de manière concordantes avec les études déjà publiées (22).

La HAS a proposé un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) des maladies rares en 2011 à propos des CMH. Les centres de compétences labellisés par le Ministère de la Santé (annexe 3), dont le CHU de NANTES fait partie, sont habilités à aider le praticien dans les différentes démarches de diagnostic et de prise en charge de cette maladie.

Une prise en charge multidisciplinaire est conseillée, au mieux coordonnée par un médecin hospitalier d'un centre de compétence, en lien avec un centre de référence. Les recommandations américaines vont dans le même sens. En effet, la CMH est une des formes les plus communes des cardiopathies d'origine génétique. Elle est relativement fréquente dans la population générale, mais elle reste peu fréquente dans la pratique quotidienne du cardiologue libéral (23).

La première consultation dans ces centres a normalement pour but d'expliquer au patient : la planification du suivi (qui sera fonction du risque de complications, évalué de faible à élevé) et les différents traitements disponibles. Elle a également comme objectif l'annonce du diagnostic génétique. Elle peut être l'occasion de donner un support écrit sur la maladie et de présenter les associations de patients dans une démarche d'éducation thérapeutique.

Cent trois patients ayant une CMH ont été adressés au CHU de NANTES entre 2006 et 2010 (figure 1). L'adressage a été de plus en plus fréquent entre 2006 et 2010. Il en est de même pour les patients atteints d'une CMD. Cela peut s'expliquer par une meilleure formation des cardiologues et une meilleure information quant à l'existence du centre de compétences au CHU de Nantes. Nous avons dans ce sens souhaité évaluer notre prise en charge ainsi que le parcours de soins de ces patients.

Nous avons montré que le mode d'entrée au CHU était principalement par le biais du cardiologue libéral qui adresse le patient pour un avis complémentaire.

Ce mode d'admission est plus fréquent chez les patients ayant une CMH (tableau 1). Les patients ayant une CMD proviennent plus fréquemment des autres centres hospitaliers.

Cette différence s'explique par l'expertise du CHU de NANTES dans le domaine de la transplantation dont on connaît les excellents résultats (24). La prise en charge de l'insuffisance cardiaque avancée a beaucoup évolué ces dernières années en raison des progrès techniques. Le recours à un centre de compétence n'est plus seulement justifié pour les patients jeunes chez qui on envisage une greffe cardiaque. Dorénavant, de nouvelles avancées font discuter même chez des patients plus âgés des techniques interventionnelles et chirurgicales telles que la réduction de la fuite mitrale par voie percutanée, l'assistance mono ventriculaire gauche ou encore plus récemment le cœur artificiel total.

Ces nouvelles possibilités thérapeutiques ont donc favorisé les demandes d'avis spécialisés et peuvent, en partie, expliquer le nombre croissant de patients adressés au cours de ces dernières années. Cette tendance semble plus importante pour les CMD (qui reste la cause la plus importante de transplantation cardiaque) (25), où 37.2% des patients sont issus de CH (versus 28.1% des CMH).

Cette différence d'adressage tient aussi au mode de diagnostic qui diffère dans ces deux maladies, avec plutôt des symptômes d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation pour les patients atteints de CMD et plutôt des symptômes relevant de consultation pour les patients ayant une CMH. Les centres hospitaliers demandant des avis sont des centres du Grand Ouest, avec comme principaux correspondants CHOLET, VANNES et NIORT.

Le suivi de ces patients en centre de compétences ,en coopération avec le cardiologue libéral, a pour but d'adapter le suivi en fonction des facteurs de risque et de l'âge du patient pour permettre de déterminer la fréquence des consultations cliniques, des examens complémentaires et des examens biologiques. L'objectif est d'avoir un médecin hospitalier du centre de compétence coordinateur, par patient et que celui-ci soit identifié par le patient, le médecin traitant et le cardiologue traitant. Au CHU de NANTES, et pendant la période étudiée, 32 médecins différents ont vu ces patients ayant soit une CMD ou une CMH primitives. Mais, le suivi était principalement réalisé par 6 cardiologues qui prennent en charge 61.2% des patients. Le suivi de nos patients était en moyenne de 4.8 ± 4.8 années (avec un minimum d'une seule journée à un maximum de 30.2 années). Le suivi était plus prolongé pour les patients ayant une CMH (5.8 ± 6.3 versus 4.4 ± 3.9 , $p= 0.012$) comparé à celui des patients atteints de CMD (tableau 1).

Certains patients ont été vus une seule fois au CHU. Cela concerne 33 patients soit 9.3% de la population totale sans différence significative ($P= 0.44$) entre les 2 groupes (26 CMD soit 10.4% du groupe CMD et 7 CMH soit 6.8% du groupe CMH).

Dans la majorité des cas, comme le suggèrent les recommandations, le suivi du patient était réalisé de manière alternée entre le cardiologue traitant et le CHU de NANTES avec un suivi mixte dans 56.1% des cas (tableau 1).

4.2. Bilan étiologique

La CMD est une atteinte myocardique caractérisée par une dilatation et une dysfonction contractile du ventricule gauche (+/- du ventricule droit). Cette dilatation du VG, dépistée en échographie, est définie par un diamètre télé diastolique du ventricule gauche excédant le 95^{ème} percentile d'une population basée sur la surface corporelle et le sexe (26).

Elle peut être causée par divers mécanismes incluant l'atteinte coronarienne, les myocardites virales, l'intoxication éthylique... (27).

Il est donc nécessaire de réaliser un bilan étiologique pour éventuellement trouver une cause curable.

Nous avons montré qu'à NANTES la grande majorité des patients avaient bénéficié d'une recherche étiologique ischémique puisque 239 patients soit 95.6% ont eu une coronarographie diagnostique. Parmi ces patients, 154 (64.4%) ont eu leur examen au CHU (les autres coronarographies étant réalisées dans le centre adresseur). Le bilan biologique étiologique était moins souvent réalisé, puisque seulement 172 patients ont eu un dosage de la TSH (68.8%) et 137 un bilan martial (54.8%).

En IRM cardiaque, la dilatation ventriculaire et la dysfonction cardiaque peuvent être objectivées, comme en échographie, mais son intérêt est surtout étiologique et pronostique. La localisation du rehaussement tardif par injection de gadolinium permet en effet d'orienter vers une origine ischémique, ou non ischémique, ce qui n'est pas toujours évident en l'absence de lésion coronarienne significative (28) (29). Cependant, il est parfois difficile de différencier une dilatation primitive du ventricule gauche d'une origine ischémique lorsque le temps tardif après injection n'est pas typique (30). Cette imagerie a également un rôle pronostique puisque la présence de fibrose endomyocardique est associée à un risque accru de mort subite cardiaque (30). L'IRM cardiaque n'est pas systématique mais fait partie du bilan classique de toute CMD. Nous l'avons réalisée à NANTES chez 68 patients ce qui correspond à 27.2% du groupe CMD.

La CMH, quant à elle, est une cardiomyopathie caractérisée par une hypertrophie primitive du ventricule gauche (parfois associée à une hypertrophie ventriculaire droite) ne pouvant être expliquée par des conditions hémodynamiques anormales (21). Elle est définie par la présence d'une épaisseur pariétale ≥ 15 mm dans les cas sporadiques ou ≥ 13 mm dans les formes familiales, que cela concerne un ou plusieurs segments myocardiques ventriculaires gauches (7).

Selon les dernières recommandations, il n'est pas nécessaire de réaliser de manière systématique une IRM cardiaque chez ces patients. Celle-ci peut être considérée dans le cadre du bilan initial si les ressources et l'expertise locales le permettent.

Elle est par contre recommandée chez les patients suspects de CMH avec une échogénicité limitée ou qui n'ont pas tous les critères diagnostiques, pour confirmer le diagnostic (classe I et IIa, niveau de preuve B), (7) sur les suspicions de CMH

apicale ou d'anévrisme (classe IIa, niveau de preuve C). Elle doit par ailleurs être réalisée par une équipe expérimentée dans l'imagerie cardiaque et l'évaluation des maladies cardiaques (classe I C), ce qui est le cas à NANTES puisque nous avons une équipe de 3 radiologues et un cardiologue spécialisés en imagerie cardiaque (7). Nous avons fait une IRM cardiaque chez 60 patients (58.3%) atteints de CMH. Elles ont toutes été réalisées au CHU de NANTES.

4.3. Recherche génétique

D'une manière générale, les tests génétiques ont pour but d'identifier les variations d'informations génétiques transmissibles pouvant prédire une maladie future chez un patient asymptomatique, estimer un risque médical ou proposer un diagnostic anténatal. Ils peuvent offrir des éléments dans l'évaluation clinique habituelle pour permettre une détection précoce de la maladie et éventuellement proposer une intervention prophylactique dans certaines conditions génétiques traitables (31). Cette analyse peut également permettre d'évaluer le risque des autres membres de la famille et leur prédisposition à une future maladie. Cette analyse génétique doit, bien entendu, toujours être précédée d'une évaluation clinique complète (12).

En pratique cardiologique, les cardiomyopathies héréditaires sont des atteintes primitives, où le myocarde est fonctionnellement et structurellement anormal en l'absence de toute autre cause de cardiomyopathie. Depuis une cinquantaine d'années, de nombreuses études ont décrit des formes familiales de certaines cardiomyopathies.

Les formes familiales de transmission autosomique dominante prédominent et la première grande famille a été décrite en 1960 (32). Les CMH ont été les premières à bénéficier des avancées de la génétique au début des années 90 (13). Puis, ces analyses se sont étendues aux CMD, aux CMR puis aux canalopathies avec la rédaction en 2011 de recommandations sur les tests génétiques des canalopathies et cardiomyopathies pour permettre une meilleure prise en charge des patients (15). Cette approche est donc récente mais, bien que toujours complexe, devient de plus en plus accessible à la pratique hospitalière spécialisée courante. L'utilisation

clinique de recherche génétique peut avoir une importance en termes de santé publique, en clinique et sur les perspectives personnelles et familiales (33).

Le suivi cardiaque et les recherches génétiques sont recommandés selon une stratification des risques chez les patients atteints d'une CMD ou CMH et les indications de tests génétiques restent parfois mal connues.(15)(34)

Le centre de génétique de la PITIE-SALPETRIERE, en collaboration avec les cardiologues cliniciens, a réalisé un arbre décisionnel et une stratification des analyses moléculaires à effectuer grâce aux résultats d'analyses de corrélations entre phénotype et génotype obtenus après le génotypage de nombreuses familles et patients (annexe 4) (12) .

4.4. *Cardiomyopathies dilatées*

4.4.1. Analyse génétique

Dans environ 50% des cas de CMD, aucune cause n'est identifiable. Ces cardiopathies sont alors appelées CMD « idiopathiques ».

De nombreuses études ont montré que parmi les CMD non ischémiques, 20 à 35% des cas étaient des cardiopathies familiales (20) (19). Ces résultats ont suggéré une possible cause génétique à cette maladie. Les premières identifications de gènes ont été faites après celles de la CMH, avec la première découverte d'une mutation codant pour des protéines du cytosquelette (35).

Il est désormais largement démontré que la génétique des CMD est nettement plus compliquée avec l'implication de mutations pouvant potentiellement toucher toutes les structures de la cellule myocardique (incluant les protéines du cytosquelette, les protéines du myofilament, les protéines de l'enveloppe nucléaire ainsi que les canaux ioniques), avec actuellement plus de 30 gènes impliqués (34)(36).

Les différents modes de transmission peuvent se rencontrer : autosomique dominant ou récessif, voire lié au chromosome X. Le mode autosomique dominant est le plus fréquent et représente 85 à 90% des cas (37). Cependant, chaque gène impliqué ne

semble pas expliquer plus de 5% des CMD familiales (d'où la difficulté d'une recherche génétique).

Lorsque le test génétique est initié dans le cas d'une CMD, il s'agit d'évaluer une séquence codante entière sur un large nombre de gènes, ce qui est consommateur de temps, coûteux et peu rentable en terme de résultat (27) (sensibilité du test estimé entre 15 à 25% (15)). Le test génétique est alors réservé à un certain nombre de situations bien définies (annexe 1).

Le dernier consensus d'experts recommande le test génétique lorsque les patients ont un diagnostic clinique de CMD associé à des troubles de conduction (BAV type 1, 2 ou 3) (classe I) (15). En effet, les troubles conductifs sont évidents dans la dystrophie musculaire d'Emery-Dreyfuss (causées par les mutations des gènes *LMNA* ou *EMD*) ou les myopathies liées à la desmine (résultant des mutations du gène *DES*) même si ces myopathies ne sont pas systématiquement associées à une CMD (15)(38). Cette prise en charge n'est pas assez réalisée à NANTES. En effet, nous avons montré que parmi nos patients atteints de CMD, 18 patients soit 7.2% du groupe CMD avaient des troubles conductifs et parmi ceux là, un seul patient (5.5%) a eu un test génétique et une consultation génétique, il avait alors été retrouvé une laminopathie avec une mutation de l'exon 4 de *LMNA*.

Il est également recommandé de réaliser une analyse génétique lorsqu'il existe une histoire familiale de mort subite prématurée inexplicée en faisant une analyse ciblée (*LMNA* et *SCN5A*) (classe I) (15). En effet, plusieurs études ont montré une relation phénotype-génotype, avec une surmortalité des CMD (par troubles du rythme ventriculaire) liées au gène *LMNA* comparativement aux CMD non familiales (39) (40). Il n'a pas été retrouvé, dans les données recueillies, d'antécédents familiaux de mort subite prématurée.

Lorsque la mutation du cas propositus a été retrouvée, il est recommandé de réaliser une recherche génétique ciblée chez les apparentés (classe 1) (15). Ceci est bien réalisé à NANTES puisque chez nos 250 patients atteints d'une CMD, 7 ont eu une recherche génétique avec 2 résultats positifs (une mutation du gène *LMNA* et la découverte d'un syndrome de MELAS). Une recherche familiale a été réalisée chez ces 2 patients.

Il peut être réalisé un test génétique chez les patients porteurs d'une CMD familiale (classe IIa) pour confirmer le diagnostic, reconnaître les patients avec un risque rythmique élevé, faciliter le dépistage familial et planifier leur suivi (15).

Chez les 112 patients dont les antécédents familiaux ont été recueillis, 32 soit 28.6% avaient des antécédents familiaux de CMD. Parmi ceux là, 3 ont eu une recherche génétique, dont un résultat positif. Dans ce même groupe, même s'il est nettement supérieur à celui de la population globale de CMD, le dépistage familial reste insuffisant puisque proposé chez seulement 9 patients soit 28% contre 6.4% dans la population totale ($p < 0.005$).

Le dosage des CPK peut être utile pour identifier les atteintes des muscles squelettiques et peuvent orienter vers une atteinte génétique (27). Il a été montré dans notre étude que le dosage des CPK n'était pas systématiquement fait puisqu'il a été effectué chez 141 (soit 56.4%) patients.

Une recherche génétique a été effectuée chez seulement 7 patients de notre cohorte soit 2.8% ainsi que 3 autres envoyés par d'autres interlocuteurs que le service de cardiologie du CHU de NANTES. Parmi ces patients, 3 (30%) avaient une mutation du gène MYH7, un patient (10%) une mutation du gène LMNA, un patient (10%) une mutation responsable d'un syndrome de MELAS et 5 patients (50%) n'avaient pas de mutation retrouvée. Plusieurs études ont montré que le pourcentage de réponse positive au test génétique (en incluant la mutation TTN) était d'environ 40% lorsque celui-ci était réalisé selon une stratification de risque d'atteinte génétique basée sur les dernières recommandations (41)(42). Notre faible nombre de patients adressés pour un test génétique rend difficile une comparaison.

4.4.2. Dépistage familial

Le diagnostic de CMD familiale peut être posé lorsqu'au moins 2 patients d'une même famille sont atteints d'une CMD dite idiopathique. Il n'y a pas de données cliniques ou échocardiographiques spécifiques permettant de distinguer les CMD familiales des non familiales (41).

Il est actuellement recommandé que tous les membres de la famille du 1^{er} degré d'un individu atteint d'une CMD idiopathique aient une consultation cardiologique avec un

examen clinique, un ECG 12 dérivations et une échocardiographie transthoracique. Ce bilan doit être réalisé tous les 3 à 5 ans, en débutant dans l'enfance, si le test génétique est négatif ou si la recherche familiale est négative, et tous les ans dans l'enfance puis tous les 1 à 3 ans ensuite si la mutation est retrouvée, pour identifier les formes familiales et déterminer le nombre d'individus atteints dans une même famille (Niveau de preuve B) (43).

Dans notre étude, nous avons pu montrer que ce dépistage était très largement oublié. En effet, chez 137 patients (54.8%), la recherche d'antécédents familiaux n'était pas effectuée, ou du moins non notifiée dans le dossier. Dans seulement 16 cas (6.4% des patients), des conseils de recherche familiale étaient données. Ceci nécessite des changements dans les prises en charge, pour permettre une meilleure connaissance de la maladie par le patient et dépister, lorsqu'elle est familiale, cette même pathologie de façon précoce chez les apparentés.

Lorsque les antécédents étaient recherchés (113 patients), 32 patients soit 28.3% avaient 1 ou plusieurs membres du premier degré atteints ce qui correspond aux chiffres relatés dans les différentes études où l'origine familiale est retrouvée dans 20 à 35% (19)(20) voire 48% si la dilatation ventriculaire gauche est considérée comme un stade précoce de la maladie (44).

4.5. *Cardiomyopathies hypertrophiques*

4.5.1. Analyse génétique

La cardiomyopathie hypertrophique est le plus souvent une maladie génétique complexe dont la prévalence génétique est de 1/500 (21) ce qui en fait la cardiopathie génétique la plus fréquente. Il s'agit d'une maladie génétique dans la grande majorité des cas avec des mutations dans les gènes codants pour les protéines du sarcomère avec dans ce cadre, une transmission autosomique dominante. Il existe actuellement plus de 30 gènes et plus de 1000 mutations retrouvées (45) La première mutation dans le gène *MYH7* codant pour la chaîne lourde de la myosine bêta, principale protéine du filament épais du sarcomère a été découverte en 1990 (13). Puis, rapidement, d'autres gènes ont été décrits codants

aussi pour des protéines du sarcomère, des constituants du filament fin comme la troponine T cardiaque (*TNNT2*), l'alphatropomyosine (*TPM1*), la troponine I cardiaque (*TNNI3*), ou la protéine C cardiaque de liaison à la myosine (localisée transversalement dans le sarcomère) codée par le gène *MYBPC3* (annexe 2) (12). Cette distribution des gènes connue depuis une dizaine d'années reste assez stable avec peu de changements depuis (16).

Néanmoins, il est utile de rechercher une cause non sarcomérique en particulier chez les enfants car cela concerne 25 % des cas (cause génétique non sarcomérique) avec comme pathologies les plus fréquentes : maladie de pompe dans les maladies métaboliques, maladie de NOONAN dans les syndromes polymalformatifs, ataxie de FRIEDREICH dans les maladies neuromusculaires (46).

Chez les adultes, cette proportion est moins importante (probablement <10% mais il n'existe pas d'étude approfondie), mais il est nécessaire de les rechercher car la prise en charge et la conduite à tenir peuvent être différentes (en particulier une maladie de FABRY (mutation gène *GLA*) (47) , une maladie de DANON (mutation du gène *LAMP2*) (48), une amylose génétique à la transthyréine (49) ou une mutation *PRKAG2*(50)).

La stratégie actuelle est d'analyser les gènes en fonction du bilan étiologique clinique réalisé (ECG, ETT, IRM, signes d'appel). Seront alors émises des hypothèses, puis il sera proposé un séquençage traditionnel (par la méthode dite de SANGER). L'analyse génétique peut permettre dans certains cas, la mise en place d'un traitement spécifique (comme dans la maladie de FABRY). Elle peut également aider dans le suivi des apparentés en identifiant ceux qui ont hérité de la mutation et justifiant un suivi cardiologique, et ceux n'ayant pas de mutation chez qui tout suivi cardiologique peut être arrêté.

Les recommandations actuelles incitent à proposer de manière systématique une analyse génétique chez les patients ayant une CMH (7). Ce n'est pas suffisamment fait au CHU de NANTES, du moins entre 2006 et 2010. En effet, le test génétique a été effectué chez 17 patients soit seulement 16.5% du groupe CMH. Cependant, le recours au test génétique dans la CMH est de plus en plus fréquent ces dernières années, en raison des récentes recommandations qui mettent clairement en avant l'étude génétique systématique et la facilité d'accès à cette analyse. Il s'agit d'ailleurs

d'une plus-value majeure du centre de compétences qui justifie un adressage systématique des patients.

Parmi les 17 patients ayant fait l'objet d'une analyse moléculaire, 10 mutations génétiques soit 58.9% ont été retrouvées, ce qui est similaire aux chiffres retrouvés dans la littérature, où il est décrit qu'entre 40 à 60% des patients (60% dans le centre de la PITIE-SALPETRIERE , dirigé par le Pr CHARRON) ont une mutation identifiée (12)(16).

La figure 2 montre la répartition des mutations sur les tests génétiques réalisés. Ces données sont concordantes avec les données de la littérature: le gène *MYH7* est impliqué chez 25% des patients, le gène *MYBPC3* chez 30 à 35% et les gènes *TNNT2*, *TNNI3* et *MYL2* sont impliqués avec une fréquence supérieure à 1% (7).

La recherche génétique permet alors d'améliorer la prise en charge à l'échelle individuelle et familiale. Les trois buts principaux de cette recherche sont tout d'abord d'informer le patient et sa famille, de proposer une analyse génétique et d'organiser le suivi familial. Pour proposer aux apparentés un test génétique, il est nécessaire d'avoir identifié la mutation chez le cas propositus.

Suite aux résultats de tests positifs des cas propositus, 30 autres patients ont ensuite été analysés dans le cadre du dépistage familial.

Bien que les études prospectives soient peu nombreuses, le test génétique peut parfois aider à évaluer le risque rythmique. En particulier, quelques études mettent en évidence un risque de mort subite accru pour les patients ayant une mutation du gène de la troponine T (51). De même, et ce de manière plus démontrée, les patients atteints de deux mutations vont avoir une expression de la maladie plus précoce et plus sévère (16)(52).

4.5.2. Dépistage familial

L'intérêt d'un conseil génétique dans les cardiopathies familiales a déjà été largement démontré. Ce conseil doit être donné par des praticiens entraînés, travaillant en collaboration avec une équipe formée aux implications psychologiques, sociales et professionnelles. Ce conseil facilite le regroupement des informations familiales et la réalisation d'un arbre généalogique, avec la recherche de signes

cardiaques, mais également extra-cardiaques. Ces données permettront d'émettre une hypothèse sur le caractère familial ou non ainsi que sur le mode possible de transmission au sein de la famille. Le résultat d'un test génétique positif doit être clairement expliqué et compris par toute la famille (7).

Le dépistage familial reste insuffisant à NANTES, comme le montre le tableau 2 même s'il est nettement plus réalisé que pour les patients atteints de CMD.

La cardiopathie était familiale (au moins un des apparentés du premier degré atteint) chez 51 patients (49.5%). Mais l'atteinte familiale n'a pas été recherchée chez 21 patients (20.4%) ce qui reste nettement moins que le groupe CMD ($p < 0.005$).

Lorsque l'enquête familiale est négative ou qu'aucune mutation n'est identifiée, il est conseillé de surveiller les apparentés des patients atteints tous les 3 ans jusqu'à 30 ans, excepté durant la puberté et si l'apparenté est symptomatique, où un suivi annuel est recommandé. Si une mutation est retrouvée chez le cas index et l'apparenté, ce dernier nécessite un suivi tous les 3 ans jusqu'à 30 ans (annuellement durant la puberté) puis tous les 5 ans (niveau de preuve B) (42).

4.6. Perspectives

Il est donc nécessaire d'améliorer notre prise en charge, en particulier dans le dépistage familial de la CMD et de la CMH.

Une des pistes serait de créer une prise en charge plus marquée sur le caractère multidisciplinaire en prenant comme exemple le centre de référence de la CMH de la PITIE-SALPETRIERE.

La première consultation multidisciplinaire de cardio-génétique y a eu lieu en 1999, partant du principe que la réalisation d'un test génétique s'intègre dans une démarche globale. Celle-ci s'est organisée autour de 3 consultations cliniques auprès du cardiologue, du généticien et du psychologue le même jour (53). Si le rôle du cardiologue est bien connu dans cette situation (ECG, examen clinique, ETT, explications quant à la maladie), le rôle du généticien reste mal connu bien que parfaitement complémentaire. Il doit transmettre une information claire et approfondie

au patient sur le mode de transmission de la maladie, les bénéfices et les conséquences d'un tel test génétique et s'assurer que le patient et sa famille la comprennent bien. Le patient doit être informé de la possibilité que cette recherche n'aboutisse pas, étant donné que la probabilité d'identification de la mutation causale est variable (passant comme décrit précédemment de 60% pour les CMH à moins de 20% pour les CMD (41)(53)). Compte tenu de la complexité des recherches génétiques, la prescription initiale doit être faite par un praticien formé. Il en est de même pour la récupération, l'analyse et la restitution des résultats. Puisque nous savons que l'interprétation des analyses peut être difficile par l'identification fréquente de mutations privées, il faut alors identifier le caractère pathogène d'un variant ce qui se fait en général par collaboration entre le biologiste et le généticien. Il est également utile de savoir que chez les patients présentant un phénotype sévère ou un âge précoce au diagnostic, il faut rechercher une mutation dans plusieurs gènes (digénisme ou hétérozygotie composite) ce qui correspond à environ 5% des patients ayant une CMH (54).

La consultation génétique permet d'expliquer de nouveau le caractère familial possible et ainsi la nécessité d'un dépistage qu'il soit génétique ou non.

Lorsque la mutation est identifiée chez le propositus, il est possible de proposer un test prédictif à ses apparentés de façon à déterminer les mutés et non mutés et ainsi guider la prise en charge et la surveillance des membres de la famille (53). Etant donné que la mutation est identifiée, le résultat des apparentés est beaucoup plus rapide à obtenir avec un délai de réponse de quelques semaines après le prélèvement. Cela permet de déterminer si l'apparenté a ou non l'anomalie génétique.

Les membres de la famille sont ensuite vus en consultation pour les réorienter sur la prise en charge future : conseils sur le mode de vie, les consultations à effectuer en cas de résultat positif, l'absence de suivi nécessaire chez le membre et ses descendants si la mutation n'est pas retrouvée.

Il est nécessaire de savoir que la détermination du statut génétique peut être envisagée à partir de l'âge où le bilan cardiologique est conseillé, soit environ à partir de 10 ans (15).

L'autre cause possible du nombre insuffisant de tests génétiques peut être la limitation de ces analyses liée à la méthode de séquençage conventionnelle dite de SANGER, qui permet une analyse séquentielle des gènes séparément. Il s'agit d'une analyse longue, coûteuse et limitée à un petit nombre de gènes dans la pratique courante. Les tests étaient donc limités à un nombre restreint de gènes orientés à partir de la clinique (55).

Cela risque d'être bouleversé par le séquençage haut débit, qui va probablement modifier notre prise en charge en termes de rapidité, de coût et de capacité à analyser plusieurs gènes simultanément, et non pas de manière séquentielle. Ces technologies utilisant de nouvelles méthodes (comme le pyroséquençage ou le séquençage par hybridation/ligation) sont associées à des longueurs de séquences plus courtes mais à de fortes densités ce qui permet, grâce à l'assemblage réalisé par ordinateur, d'assurer un débit élevé et donc d'avoir un résultat plus rapide (12). Une première étude de DAMES and Al. a pu montrer la faisabilité de cette technique appelée NGS (next-generation sequencing) pour les gènes impliqués dans les CMH (56) et plus récemment dans une cohorte plus importante (45). Il en est de même pour les patients ayant une CMD (57).

Cette méthode permet une analyse plus approfondie et plus précise comme nous montre l'exemple d'une famille analysée par l'équipe du Pr RICHARD à la PITIE-SALPETRIERE où une analyse génétique a été réalisée chez 2 membres atteints d'une CMH initialement selon le séquençage SANGER. Une mutation du gène *MYH7* a été identifiée chez la mère, mais pas chez son fils atteint. Ceci n'avait pas permis de conclure à la pathogénicité de cette mutation. Une analyse selon un séquençage haut débit a été réalisée et a pu montrer une mutation d'un gène de la *titin* (non séquencé selon la méthode Sanger étant donné sa taille importante) qui co-ségrégait chez les patients atteints et était absente chez les patients sains, ce qui a permis de prouver son implication.

Ce nouveau type de séquençage génétique, qui permet une analyse de plus 100 gènes, et comprend entre autre la recherche de la maladie de FABRY, va donc pouvoir être réalisé en routine et être corrélé aux données cliniques. La difficulté résidera, toutefois, dans l'analyse des résultats, puisque plus le nombre de gènes analysés sera important, plus le risque de retrouver de nombreux variants génétiques

potentiellement pathogènes sera élevé, le but étant de retrouver le variant génétique responsable de la maladie.

Le deuxième risque de ce séquençage haut débit est de retrouver chez ces patients d'autres mutations pouvant être responsables d'autres maladies (par exemple mutation de la maladie de HUNTINGTON dans le bilan d'une CMH) et d'être confronté à un problème éthique d'information du patient.(58).

Les progrès de la biologie moléculaire peuvent laisser entrevoir dans l'avenir des corrélations claires phénotype / génotype qui permettront véritablement une médecine préventive, prédictive et personnalisée. Certaines mutations génétiques seront ainsi clairement associées à un risque élevé de mort subite, justifiant le recours précoce à un défibrillateur avant même l'expression échographique de la maladie et au contraire, d'autres mutations seront identifiées pour leur bénignité.

5. CONCLUSION

Le CHU de NANTES est un centre de compétences reconnu dans la prise en charge des patients ayant une cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique, comme en témoigne le nombre croissant de patients adressés par les cardiologues libéraux ainsi que par les autres centres hospitaliers du Grand Ouest.

Outre l'expertise dans le domaine de l'insuffisance cardiaque avancée, qui peut faire discuter des thérapeutiques d'exception (greffe cardiaque, assistance mono-ventriculaire gauche, cœur artificiel total,...), une autre plus-value majeure du centre de compétences est la possibilité d'un dépistage génétique qui doit dorénavant se faire de manière systématique dans la CMH selon les récentes recommandations des sociétés savantes et de manière ciblée dans la CMD.

Les nouvelles méthodes de séquençage ainsi qu'une consultation multidisciplinaire de cardio-génétique devraient permettre d'améliorer la prise en charge de la dimension génétique et familiale des cardiomyopathies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807–16.
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270–6.
3. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 May;34(19):1448–58.
4. Towbin JA. Inherited cardiomyopathies. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2014;78(10):2347–56.
5. Kaski JP, Elliott P, ESC Working Group. The classification concept of the ESC Working Group on myocardial and pericardial diseases for dilated cardiomyopathy. *Herz*. 2007 Sep;32(6):446–51.
6. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270–6.
7. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, 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). *Eur Heart J*. 2014 Oct 14;35(39):2733–79.
8. Hada Y, Sakamoto T, Amano K, Yamaguchi T, Takenaka K, Takahashi H, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *Am J Cardiol*. 1987 Jan 1;59(1):183–4.
9. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995 Aug 15;92(4):785–9.
10. Bonne G, Carrier L, Richard P, Hainque B, Schwartz K. Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects. *Circ Res*. 1998 Sep 21;83(6):580–93.
11. Hughes SE, McKenna WJ. New insights into the pathology of inherited cardiomyopathy. *Heart Br Card Soc*. 2005 Feb;91(2):257–64.

12. Richard P, Fressart V, Charron P, Hainque B. [Genetics of inherited cardiomyopathies]. *Pathol Biol (Paris)*. 2010 Oct;58(5):343–52.
13. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell*. 1990 Sep 7;62(5):999–1006.
14. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 21;60(8):705–15.
15. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2011 Aug;13(8):1077–109.
16. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003 May 6;107(17):2227–32.
17. Watkins H, Thierfelder L, Hwang DS, McKenna W, Seidman JG, Seidman CE. Sporadic hypertrophic cardiomyopathy due to de novo myosin mutations. *J Clin Invest*. 1992 Nov;90(5):1666–71.
18. Van Driest SL, Ellsworth EG, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of thin filament mutations in an outpatient referral population with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2003 Jul 29;108(4):445–51.
19. Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1992 Jan 9;326(2):77–82.
20. Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, Franz W, Kübler W, Katus HA. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jan;31(1):186–94.
21. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013 Jan 19;381(9862):242–55.
22. Jáchymová M, Muravská A, Paleček T, Kuchynka P, Řeháková H, Magage S, et al. Genetic variation screening of TNNT2 gene in a cohort of patients with hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Physiol Res Acad Sci Bohemoslov*. 2012;61(2):169–75.
23. Maron B. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2003 Nov;24(21):1965–91.
24. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):173–83.

25. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2010 Oct;29(10):1089–103.
26. Vasan RS, Larson MG, Levy D, Evans JC, Benjamin EJ. Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits: the Framingham Heart Study: formulation of a height- and sex-specific classification and its prospective validation. *Circulation*. 1997 Sep 16;96(6):1863–73.
27. Fatkin D, members of the CSANZ Cardiac Genetic Diseases Council Writing Group. Guidelines for the diagnosis and management of familial dilated cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2011 Nov;20(11):691–3.
28. De Smet K, Verdries D, Tanaka K, De Mey J, De Maeseneer M. MRI in the assessment of non ischemic myocardial diseases. *Eur J Radiol*. 2012 Jul;81(7):1546–8.
29. McCrohon JA, Moon JCC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJS, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2003 Jul 8;108(1):54–9.
30. Deshpande A, Pakkal M, Agrawal B, Raj V. Cardiac magnetic resonance imaging of non-ischaemic cardiomyopathy. *Postgrad Med J*. 2012 Jan;88(1035):38–48.
31. Caleshu C, Day S, Rehm HL, Baxter S. Use and interpretation of genetic tests in cardiovascular genetics. *Heart Br Card Soc*. 2010 Oct;96(20):1669–75.
32. Hollman A, Goodwin JF, Teare D, Renwick JW. A family with obstructive cardiomyopathy (asymmetrical hypertrophy). *Br Heart J*. 1960 Sep;22:449–56.
33. Judge DP, Johnson NM. Genetic evaluation of familial cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res*. 2008 Jun;1(2):144–54.
34. Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 19;57(16):1641–9.
35. Towbin JA. The role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies. *Curr Opin Cell Biol*. 1998 Feb;10(1):131–9.
36. Norton N, Robertson PD, Rieder MJ, Züchner S, Rampersaud E, Martin E, et al. Evaluating pathogenicity of rare variants from dilated cardiomyopathy in the exome era. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012 Apr 1;5(2):167–74.
37. Murphy RT, Mogensen J, Shaw A, Kubo T, Hughes S, McKenna WJ. Novel mutation in cardiac troponin I in recessive idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2004 Jan 31;363(9406):371–2.
38. Van Spaendonck-Zwarts KY, van Hessem L, Jongbloed JDH, de Walle HEK, Capetanaki Y, van der Kooij AJ, et al. Desmin-related myopathy. *Clin Genet*. 2011 Oct;80(4):354–66.
39. Taylor MRG, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 5;41(5):771–80.

40. Van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med Berl Ger*. 2005 Jan;83(1):79–83.
41. Morales A, Hershberger RE. Genetic evaluation of dilated cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2013 Jul;15(7):375.
42. Miller EM, Wang Y, Ware SM. Uptake of cardiac screening and genetic testing among hypertrophic and dilated cardiomyopathy families. *J Genet Couns*. 2013 Apr;22(2):258–67.
43. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MRG, Towbin JA, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy--a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail*. 2009 Mar;15(2):83–97.
44. Baig MK, Goldman JH, Caforio AL, Coonar AS, Keeling PJ, McKenna WJ. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jan;31(1):195–201.
45. Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, Hubank M, Giambartolomei C, Dalageorgou C, et al. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet*. 2013 Apr;50(4):228–39.
46. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Messere J, Cox GF, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation*. 2007 Feb 13;115(6):773–81.
47. Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, Escoubet B, Linhart A, Monserrat L, et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(11):802–8.
48. Charron P, Villard E, Sébillon P, Laforêt P, Maisonobe T, Duboscq-Bidot L, et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. *Heart Br Card Soc*. 2004 Aug;90(8):842–6.
49. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*. 2013 Feb;34(7):520–8.
50. Charron P, Genest M, Richard P, Komajda M, Pochmalicki G. A familial form of conduction defect related to a mutation in the PRKAG2 gene. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2007 Aug;9(8):597–600.
51. Pasquale F, Syrris P, Kaski JP, Mogensen J, McKenna WJ, Elliott P. Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin T gene. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012 Feb 1;5(1):10–7.
52. Girolami F, Ho CY, Semsarian C, Baldi M, Will ML, Baldini K, et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 6;55(14):1444–53.
53. Charron P. Clinical genetics in cardiology. *Heart Br Card Soc*. 2006 Aug;92(8):1172–6.

54. Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet.* 2005 Oct;42(10):e59.
55. Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD. Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. *Clin Chem.* 2009 Apr;55(4):641–58.
56. Dames S, Durtschi J, Geiersbach K, Stephens J, Voelkerding KV. Comparison of the Illumina Genome Analyzer and Roche 454 GS FLX for resequencing of hypertrophic cardiomyopathy-associated genes. *J Biomol Tech JBT.* 2010 Jul;21(2):73–80.
57. Meder B, Haas J, Keller A, Heid C, Just S, Borries A, et al. Targeted next-generation sequencing for the molecular genetic diagnostics of cardiomyopathies. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011 Apr;4(2):110–22.
58. Ayuso C, Millán JM, Mancheño M, Dal-Ré R. Informed consent for whole-genome sequencing studies in the clinical setting. Proposed recommendations on essential content and process. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2013 Oct;21(10):1054–9.

ANNEXES

Gene*	Protein	OMIM	Frequency, Familial [†]	Frequency, Sporadic [†]	Comments [‡]	References
Autosomal Dominant FDC						
Dilated Cardiomyopathy Phenotype						
<i>ACTC</i>	Cardiac actin	102540	rare	rare		51–55
<i>DES</i>	Desmin	125660	?	?		54, 56–58
<i>LMNA</i>	Lamin A/C	150330	7.3%	3.0%	5.5% overall (41/748, 6 studies, see text)	22–27, 59–65
<i>SGCD</i>	δ-sarcoglycan	601411	rare	rare		57, 66, 67
<i>MYH7</i>	β-myosin heavy chain	160760	6.3%	3.2%	4.8% overall (22/455, 3 studies)	20, 68–70
<i>TNNT2</i>	Cardiac troponin T	191045	2.9%	1.6%	2.3% overall (15/644, 3 studies)	20, 68, 70–73
<i>TPM1</i>	α-tropomyosin	191010	rare	rare		74
<i>TIN</i>	Titin	188840	?	?		75
<i>VCL</i>	Metavinculin	193065	rare	rare		70, 76
<i>MYBPC3</i>	Myosin-binding protein C	600958	?	?		69
<i>CSRP3</i>	Muscle LIM protein	600824	rare	rare		20, 77
<i>ACTN2</i>	α-actinin-2	102573	?	?		78
<i>PLN</i>	Phospholamban	172405	rare	rare		70, 79, 80
<i>ZASP1</i>	Cypher/LIM binding domain 3	605906	?	?		20, 81
<i>LDB3</i>						
<i>MYH6</i>	α-myosin heavy chain	160710	?	?		46
<i>ABCC9</i>	SUR2A	601439				82
<i>TNNC1</i>	Cardiac troponin C	191040	?	?		73
<i>TCAP</i>	Titin-cap or telethonin	604488	rare	rare		20, 47
<i>SCN5A</i>	Sodium channel	600163	?	?	2.3% overall (11/469, 2 studies)	83–85
<i>EYA4</i>	Eyes-absent 4	603550	?	?		86
<i>TMPO</i>	Thymopoietin	188380	?	?		87
<i>PSEN1</i>	Presenilin 1 / 2	104311	?	?		88
<i>PSEN2</i>		600759				
X-linked Familial Dilated Cardiomyopathy						
<i>DMD</i>	Dystrophin	300377				89, 90
<i>TAZG4.5</i>	Tafazzin	300394				91, 92
Autosomal Recessive Familial Dilated Cardiomyopathy						
<i>TNNI3</i>	Cardiac troponin I	191044	?	?		93

*Genes are ordered by publication year.

[†]Rare indicates less than 1%; frequencies are provided only with two or more publications.

[‡]Overall frequencies may include studies that did not distinguish between familial and sporadic cases.

Annexe 1 : Génétique dans les cardiomyopathies dilatées.

(Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MRG, Towbin JA, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy--a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail.* 2009 Mar;15(2):83–97).

Table 1 Molecular Substrate of HCM

Strongest evidence for pathogenicity	
Thick filament	
1. β -myosin heavy chain	MYH7
2. Regulatory myosin light chain	MYL2
3. Essential myosin light chain	MYL3
Thin filament	
4. Cardiac troponin T	TNNT2
5. Cardiac troponin I	TNNI3
6. Cardiac troponin C	TNNC1
7. α -tropomyosin	TPM1
8. α -cardiac actin	ACTC
Intermediate filament	
9. Cardiac myosin-binding protein C	MYBPC3
Z-disc	
10. α -actinin 2	ACTN2
11. Myozenin 2	MYOZ2
Lesser evidence for pathogenicity	
Thick filament	
12. α -myosin heavy chain	MYH6
13. Titin	TTN
Z-disc	
14. Muscle LIM protein	CSRP3
15. Telethonin	TCAP
16. Vinculin/metavinculin	VCL
Calcium handling	
17. Calsequestrin	CASQ2
18. Junctophilin 2	JPH2

HCM = hypertrophic cardiomyopathy.

Annexe 2: Génétique dans la cardiomyopathie hypertrophique.

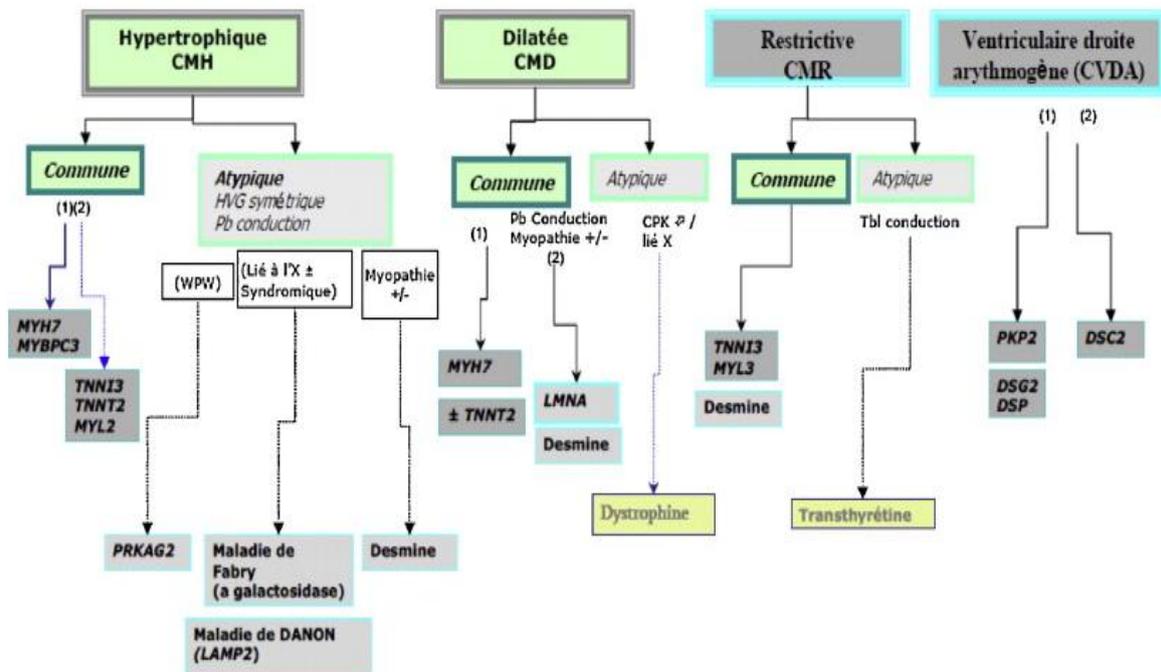
(Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. J Am Coll Cardiol. 2012 Aug 21;60(8):705–15).

Centres de compétence

- CHU d'AMIENS, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^f Jean-Sylvain HERMIDA (cardiologie) et le D^f Gilles MORIN (génétique) ;
- CHU de BORDEAUX, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^f Raymond ROUDAUT (cardiologie) et le P^f Didier LACOMBE (génétique) ;
- CHU de CAEN, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le D^f Remi SABATIER (cardiologie) et le D^f Ghislaine PLESSIS (génétique) ;
- CHU de DIJON, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le D^f Jean-Christophe EICHER (cardiologie) et le P^f Laurence OLIVIER-FAIVRE (génétique) ;
- CHU de LILLE, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^f Pascal DE GROOTE (cardiologie) et le P^f Sylvie MANOUVRIER (Génétique) ;
- CHU de LYON, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^f François DELAHAYE (cardiologie) et le D^f Patrice BOUVAGNET (génétique) ;
- CHU de MARSEILLE, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^f Gilbert HABIB (cardiologie) et le P^f Nicole PHILIP (génétique) ;
- CHU de MONTPELLIER, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^f Jean-Marc DAVY (cardiologie) et le P^f Pierre SARDA (génétique) ;
- CHU de NANCY, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^f Étienne ALIOT (cardiologie) et les P^f JONVEAUX et LEHEUP (génétique) ;
- CHU de NANTES, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^f Jean-Noël TROCHU (cardiologie) et le D^f Albert David (génétique) ;
- CHU de NICE, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^f Pierre GIBELIN (cardiologie) et le P^f Jean-Claude LAMBERT (génétique) ;
- CHU de RENNES, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^f Philippe MABO (cardiologie) et le P^f Sylvie ODENT (génétique) ;
- CHU de ROUEN, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^f Frédéric ANSELME (cardiologie) et le D^f Valérie DROUIN-GARRAUD (génétique) ;
- CHU de STRASBOURG, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^f Gérard ROUL (cardiologie) et le P^f Hélène DOLFUS (génétique) ;

- CHU de TOURS, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^f Laurent FAUCHIER (cardiologie) et le D^f Annick TOUTAIN (génétique) ;
- CHU de TOULOUSE, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le P^f Michel GALINIER (cardiologie) et le P^f CALVAS (génétique) ;
- CHU des ANTILLES, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le D^f Segho HEDREVILLE, D^f Jocelyn INAMO (cardiologie) et le D^f Marilyn LACKMY-PORT LYS (génétique) ;
- CHU de La RÉUNION, Centre de compétence pour les cardiomyopathies coordonné par le D^f Bertrand PETIT (cardiologie) et le D^f Marie-Line JACQUEMONT (génétique).

Annexe 3 : Centres de référence et de compétences de la CMH, issu du PNDS-ALD 5 "Cardiomyopathie hypertrophique" HAS



Annexe 4 : Arbre décisionnel avec la stratification des analyses moléculaires effectuées en fonction du type de la cardiomyopathie centre de référence de La Pitié-Salpêtrière.

(Richard P, Fressart V, Charron P, Hainque B. [Genetics of inherited cardiomyopathies]. *Pathol Biol (Paris)*. 2010 Oct;58(5):343–52).

Titre de Thèse :

PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS PRIS EN CHARGE POUR UNE
CARDIOMYOPATHIE PRIMITIVE, DILATEE OU HYPERTROPHIQUE, AU
CENTRE DE COMPETENCES DU CHU DE NANTES ENTRE 2006 ET 2010

RESUME

Les cardiomyopathies sont un groupe hétérogène de maladies. Nous avons souhaité évaluer le parcours de soins des patients atteints d'une cardiomyopathie primitive, dilatée (CMD) ou hypertrophique (CMH), adressés au CHU de Nantes, entre 2006 et 2010. Cette étude observationnelle, rétrospective a inclus 353 patients au total (250 patients atteints de CMD et 103 de CMH). Les patients ont été adressés par leur cardiologue libéral (161 patients soit 45.6%), par un autre centre (121 soit 34.3%), par un autre service du CHU (71 soit 20.1%). La surveillance a été principalement effectuée de manière conjointe entre le CHU de Nantes et le cardiologue traitant (56.1%). Le dépistage familial a été proposé chez 64 patients (18.1%). Un test génétique a été effectué chez 24 patients (6.8%). Le CHU de Nantes est un centre de compétences reconnu dans la prise en charge des patients atteints de CMD et CMH avec une plus-value majeure, qu'est la possibilité d'un dépistage génétique.

MOTS-CLES

Cardiomyopathie dilatée, hypertrophique, parcours de soins, suivi, génétique, dépistage