

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

N° 2020-77

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de Cardiologie et Maladies Vasculaires

par

Pauline DELHOMMEAU

Née le 01/05/1992 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 11 septembre 2020

Caractéristiques cliniques et pronostiques d'une cohorte de 124 patients avec laminopathie génotypés au centre de référence des maladies cardiaques rares ou héréditaires de l'Ouest.

Président : Monsieur le Professeur Vincent PROBST

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION

1. Généralités et physiopathologie.....	6
2. Atteintes tissulaires.....	8
a. Atteintes tissulaires majoritaires.....	8
b. Autres atteintes tissulaires.....	8
c. Syndromes chevauchants.....	9
3. Atteintes cardiaques.....	10
a. Cardiomyopathie dilatée.....	11
b. Troubles de la conduction cardiaque.....	14
c. Troubles du rythme cardiaque.....	14
4. Apports des examens complémentaires en cardiologie.....	14
a. ECG typique.....	14
b. Echocardiographie trans-thoracique.....	16
c. IRM myocardique.....	16
5. Pronostic.....	16
6. Prise en charge.....	18
a. Prise en charge de l'insuffisance cardiaque.....	18
b. Prévention de la mort subite.....	18
c. Transplantation cardiaque.....	19
7. Place du CHU de Nantes.....	19

II. OBJECTIFS

III. MATERIEL & METHODES

1. Conception de l'étude.....	21
2. Population étudiée.....	21
3. Critères de jugement.....	23
a. Création de la base de données et modalités de recueil.....	23
b. Données recueillies.....	23
4. Analyses statistiques.....	24

IV. RESULTATS

1. Caractéristiques de la population.....	25
a. Données démographiques.....	25
b. Caractéristiques générales initiales.....	27
c. Génotype.....	28
d. Caractéristiques électrocardiographiques initiales détaillées.....	29
e. Caractéristiques IRM.....	31
2. Evaluation du pronostic.....	31
a. Evènements cardiaques majeurs.....	31
b. Facteurs prédictifs de la survenue d'évènements cardiaques majeurs.....	34
c. Comparaison du pronostic des CMD LMNA par rapport à une population contrôle de CMD.....	36
3. Evolution, morbidité.....	38
a. Evènements cardiaques mineurs.....	38
b. Dispositifs cardiaques implantables.....	39
c. Evolution globale du phénotype cardiaque au cours du suivi.....	40
d. Courbes de pénétrance des différentes atteintes cardiaques en fonction de l'âge.....	41

V. DISCUSSION

1. Morbi-mortalité et facteurs de mauvais pronostic.....	42
a. Insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche, transplantation cardiaque.....	42
b. Troubles du rythme ventriculaire graves.....	43
c. Mortalité.....	44
d. Facteurs pronostiques.....	44
e. Pronostic des CMD LMNA.....	44
2. Place de l'IRM myocardique.....	45
3. Relation génotype/phénotype complexe.....	45
4. Implications cliniques.....	46
5. Etat actuel et perspectives thérapeutiques.....	46

6. LIMITES

7. CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Structure du gène LMNA	6
Figure 2 : Représentation schématique de l'enveloppe nucléaire et de la lamina nucléaire ...	7
Figure 3 : Représentation des atteintes phénotypiques spécifiques à chaque tissu	8
Figure 4 : A : Pénétrance de la survenue des troubles du rythme et de l'implantation d'un stimulateur cardiaque selon l'âge ; B : Pénétrance de la survenue d'insuffisance cardiaque selon l'âge	10
Figure 5 : Pénétrance de l'atteinte cardiaque selon l'âge	11
Figure 6 : Etiologie des cardiomyopathies dilatées génétiques	12
Figure 7 : Probabilité de laminopathie basée sur les antécédents familiaux et le phénotype cardiaque.....	13
Figure 8 : Extrait du résumé des recommandations par consensus d'experts.....	13
Figure 9 : ECGs de patients atteints de laminopathies, montrant le spectre d'atteintes phénotypiques	15
Figure 10 : ECG d'une patiente de 48 ans, porteuse d'une mutation LMNA (cas index) : PR long, micro-voltage des ondes P, QRS fins avec écrêtage des ondes R de V1 à V3.	15
Figure 11 : Prévalence des événements cardiovasculaires majeurs (troubles du rythme ventriculaire malins, IC terminale et autres causes de décès) ; n = 269.....	17
Figure 12 : Courbes de survie sans décès d'origine cardiovasculaire ou transplantation cardiaque chez des patients porteurs de CMD, avec ou sans mutation LMNA	17
Figure 13 : Cartographie du centre de référence des maladies cardiaques héréditaires ou rares de l'Ouest	22
Figure 14 : Diagramme de flux de l'étude	25
Figure 15 : Indications de dépistage dans le groupe "propositus" (A) et "apparentés" (B)....	26
Figure 16 : Diagramme en forêt du modèle de régression logistique multivarié identifiant 3 facteurs de risques significatifs indépendants de troubles du rythme ventriculaire graves. ...	33
Figure 17 : Tableau de contingence des événements rythmiques graves en fonction du score de Wahbi dans le groupe LMNA (figure de gauche) et Performances diagnostiques du score de risque selon Wahbi (figure de droite)	34
Figure 18 : Courbes de survie de Kaplan Meier modélisant l'impact de : (A) l'altération de la FEVG < 50% ; (B) la présence de RT en IRM ; (C) la survenue de TVNS ; sur la survenue d'un événement cardiovasculaire.....	35
Figure 19 : Courbes de survie de Kaplan-Meier représentant le taux de survie sans événement cardio-vasculaire majeur en fonction du nombre de facteurs de risque présents parmi les 3 cités ci-dessus.....	36
Figure 20 : Comparaison de la survie sans événement cardiaque majeur des patients atteints de CMD avec une mutation LMNA par rapport : (A) à un groupe de patients atteints de CMD idiopathiques ou en lien avec une autre mutation génétique ; (B) : à un groupe de patients atteints de CMD avec mutation génétique autre.	37
Figure 21 : Taux d'implantation de dispositifs cardiaques chez les patients LMNA : "propositus" à gauche et "apparentés" à droite	39
Figure 22 : Evolution du phénotype cardiaque des patients LMNA (n = 124)	40
Figure 23 : Pénétrance des différentes atteintes cardiaques (troubles conductifs, troubles du rythme supra-ventriculaire, TVNS, troubles du rythme ventriculaire graves, insuffisance cardiaque) en fonction de l'âge, des patients LMNA (n = 124)	41

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population : population LMNA (n = 124) et CMD hors LMNA (n = 54)	27
Tableau 2 : Caractéristiques génétiques de la population LMNA (n = 124).....	28
Tableau 3 : Caractéristiques ECG détaillées de la population LMNA (n = 124).....	30
Tableau 4 : Caractéristiques IRM de la population LMNA (n = 48).....	31
Tableau 5 : Evènements cardiaques majeurs survenus dans la population LMNA (n = 124) .	32
Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques des patients LMNA ayant eu un évènement rythmique ventriculaire grave (n = 37) ou non (n = 87).....	32
Tableau 7 : Evènements cardiaques majeurs survenus dans le groupe CMD LMNA (n = 29) par rapport groupe « autres CMD » (n = 54)	37
Tableau 8 : Evènements cardiovasculaires mineurs survenus dans le groupe LMNA (n = 124)	38

LISTE DES ABBREVIATIONS

ARVM : arythmie ventriculaire maligne

BAV : bloc atrio-ventriculaire

CMD : cardiomyopathie dilatée

DAI : défibrillateur automatique implantable

ECG : électrocardiogramme

ETT : échocardiographie trans-thoracique

ESV : extra-systole ventriculaire

FA : fibrillation atriale

FV : fibrillation ventriculaire

IRM : imagerie par résonance magnétique

MS : mort subite

PM : Pace-Maker

TAF : tachycardie atriale focale

TV : tachycardie ventriculaire

TVNS : tachycardie ventriculaire non soutenue

RT : réhaussement tardif

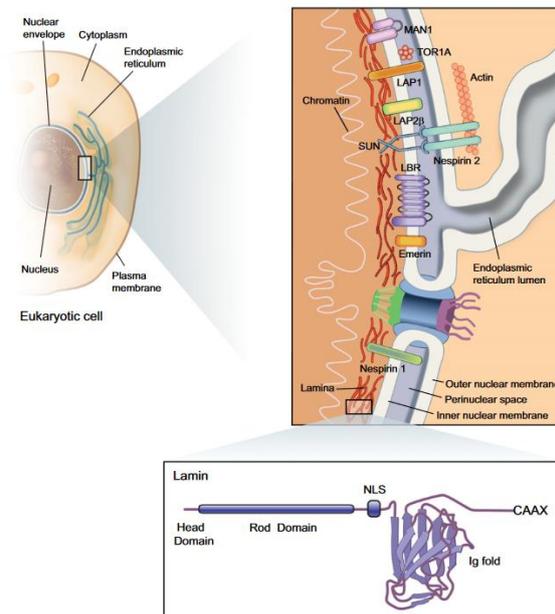


Figure 2 : Représentation schématique de l'enveloppe nucléaire et de la lamina nucléaire
Source : (5)

Les mutations au sein du gène LMNA sont responsables d'un ensemble de pathologies très hétérogènes, regroupées sous l'acronyme de « laminopathies ». Les mutations au sein de tous les exons et les 10 premiers introns sont pathogènes (6,7). Ces mutations entraînent une véritable désorganisation cellulaire. Trois hypothèses peuvent expliquer la physiopathologie des laminopathies mais les mécanismes précis sont encore mal connus (3,4,8).

La première hypothèse structurale ou de stress mécanique propose que la perte de ce rôle de charpente nucléaire entrainerait une augmentation de la sensibilité cellulaire aux contraintes mécaniques récurrentes, en particulier dans les tissus les plus sollicités, tels que les muscles squelettiques et cardiaque.

La deuxième théorie est fonctionnelle. Les défauts induits par la mutation dans les protéines de l'enveloppe nucléaire pourraient entraîner des changements dans les voies de signalisation et un contrôle anormal de l'expression des gènes qui, à leur tour, pourraient être associés à des maladies musculaires.

Enfin l'hypothèse de toxicité suggère que certaines mutations aboutissent à des lamines ayant un effet toxique sur l'homéostasie cellulaire, comme c'est le cas de la progérine ou la prélamine A.

Le schéma de transmission est principalement autosomique dominant, bien que des cas autosomiques récessifs et sporadiques aient été signalés. Il s'agit le plus souvent de mutations de type « faux-sens » c'est-à-dire qu'une mutation ponctuelle d'un nucléotide dans un codon se traduit par un acide aminé différent. Les fonctions de la protéine peuvent donc être modifiées, surtout si le nouvel acide aminé est différent de l'acide aminé initial. Il existe le plus souvent une perte de fonction de la protéine. Néanmoins, d'autres types de mutations sont également retrouvées : substitution, non-sens ou les insertions et délétions de nucléotides.

L'impact clinique des mutations LMNA est très variable car les effets sur la structure et la fonction des cellules diffèrent.

La prévalence exacte des laminopathies dans la population générale n'est pas connue et difficile à appréhender en raison de l'individualisation récente du gène et d'une certaine méconnaissance persistante du diagnostic par les spécialistes.

2. Atteintes tissulaires

a. Atteintes tissulaires majoritaires

Le gène LMNA est ubiquitaire, et les laminopathies peuvent donc toucher des tissus divers, de façon isolée ou plus systémique. Le spectre des atteintes cliniques est très large avec un tropisme plus ou moins marqué à l'intérieur d'une même famille pour les tissus musculaires, nerveux et adipeux. La confirmation diagnostique est établie par l'analyse directe du gène LMNA.

Les laminopathies des muscles squelettiques et cardiaque sont non seulement les premières laminopathies à avoir été individualisées mais aussi les formes les plus fréquentes.

En 1999, Bonne et al avaient identifié les premières mutations LMNA pathogènes, responsables de la forme autosomique dominante de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, se caractérisant par la triade : faiblesse/atrophie musculaires associées à des rétractions tendineuses précoces et une cardiomyopathie caractérisée notamment par l'apparition précoce de troubles de la conduction cardiaque (9). À la suite de cette étude, Fatkin et al ont montré que les mutations LMNA pouvaient provoquer une cardiomyopathie dilatée associée à des troubles conductifs, et était combinée ou non à une dystrophie musculaire squelettique. L'atteinte musculaire squelettique était donc dans certains cas minime voire nulle (10). Selon les données actuelles de la littérature, on estime qu'une atteinte isolée du muscle squelettique et/ou cardiaque est observée chez au moins 50-60% des individus porteurs de mutations du gène LMNA.

b. Autres atteintes tissulaires

On dénombre actuellement plus de 450 mutations différentes (11), associées à 15 phénotypes de maladies héréditaires. Aucune corrélation génotype/phénotype précise n'est établie à ce jour.

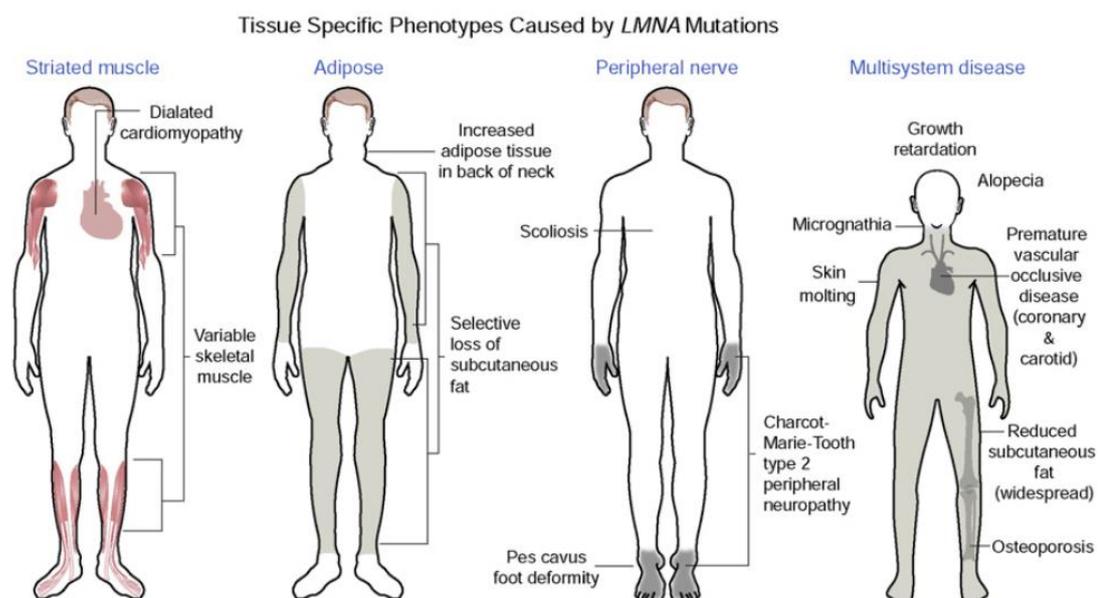


Figure 3 : Représentation des atteintes phénotypiques spécifiques à chaque tissu
Source : (5)

- Atteinte du muscle strié périphérique et cardiaque (60%)
 - Dystrophie musculaire d'Emery Dreifuss
 - Dystrophie musculaire des ceintures
 - Dystrophie musculaire congénitale
 - CMD avec troubles de conduction
 - Dysplasie ventriculaire arythmogène familiale isolée avec prédominance : à droite ; à gauche ; forme biventriculaire
 - Non-compaction du ventricule gauche
 - Syndrome de cardiomyopathie dilatée-hypogonadisme hypergonadotrope
- Syndromes lipodystrophiques (17%)
 - Lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan (FPLD2)
 - Lipodystrophie partielle familiale type Köbberling
 - Lipodystrophie sévère autosomique semi-dominante
 - Dysplasie acromandibulaire
- Syndrome de vieillissement prématuré
 - Syndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford
 - Dermopathie restrictive
 - Syndrome de Werner atypique
- Neuropathie périphérique
 - Maladie axonale de Charcot-Marie-Tooth. (12)

La principale entité des laminopathies avec atteinte du tissu adipeux est la lipodystrophie partielle familiale de type Dunnigan (FPLD) caractérisée par une distribution anormale de graisse sous-cutanée (perte aux extrémités et accumulation dans le cou et le visage), un syndrome métabolique avec insulino-résistance, une hypertriglycéridémie et parfois un diabète de type 2.

Les laminopathies avec atteinte nerveuse périphérique correspondent à une forme récessive de la neuropathie axonale de Charcot-Marie-Tooth, caractérisée par une fonte musculaire distale et une absence de réflexes ostéotendineux secondaires à la dégénérescence axonale.

Le chef de file des laminopathies avec vieillissement accéléré est le syndrome de progeria Hutchinson-Gilford, une maladie extrêmement rare avec vieillissement prématuré segmentaire épargnant le cerveau. L'âge moyen de décès est de 13 ans et est souvent secondaire à une maladie cardiovasculaire (athérosclérose accélérée).

D'autres syndromes rares ou chevauchants existent et notamment la dysplasie mandibulo-acrale, le syndrome de Werner atypique et la dermopathie restrictive.

c. Syndromes chevauchants

Il est habituel de séparer ces différentes atteintes sur la base des critères cliniques. Les syndromes chevauchants correspondent à divers tableaux cliniques associant des atteintes pluri-tissulaires caractéristiques d'au moins deux des laminopathies précédemment décrites. Ces chevauchements phénotypiques laissent présumer que des atteintes tissulaires peuvent passer inaperçues. Leur mise en évidence dépend notamment de l'élargissement des explorations pratiquées.

La même mutation génétique peut être responsable de phénotypes très différents, confirmant donc l'existence d'un continuum pathologique avec des expressions tissulaires spécifiques plus ou moins marquées.

3. Atteintes cardiaques

Les atteintes cardiaques sont caractérisées histologiquement par une altération de la membrane nucléaire des myocytes (13). On retrouve également un certain degré de fibrose myocardique ainsi qu'une dégénérescence fibrolipidique de la jonction auriculoventriculaire (14). Certaines lésions histologiques peuvent même être similaires aux lésions de fibro-lipomateuse retrouvées dans les cas de dysplasie arythmogène ventriculaire droite (15).

Ces atteintes sont associées à des phénotypes complexes, combinant des anomalies morphologiques et fonctionnelles, soulignant la nécessité d'une nouvelle classification plus large des laminopathies cardiaques que celle exposée ci-dessus (16). Néanmoins, dans tous les phénotypes cardiaques signalés, certaines anomalies sont relativement constantes et peuvent être regroupées en trois grands cadres :

- atteinte myocardique avec cardiomyopathies dilatées associant dysfonction et/ou dilatation ventriculaire et évoluant vers l'insuffisance cardiaque terminale ;
- troubles de la conduction cardiaque ;
- troubles du rythme.

Il existe une grande variabilité inter-individuelle en termes de pénétrance et d'expressivité, mais une séquence plus ou moins typique d'apparition de ces traits a déjà été décrite. La méta-analyse de Van Berlo et al incluant 299 patients (13) a montré que les premiers signes apparaissaient relativement tôt avec des troubles conductifs de bas grade (18% avant l'âge de 10 ans) et des anomalies rythmiques supra-ventriculaires, alors que la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) restait préservée. L'insuffisance cardiaque se manifestait plus tard et se retrouvait chez 10% des patients à l'âge de 30 ans et 64% des patients à l'âge de 50 ans.

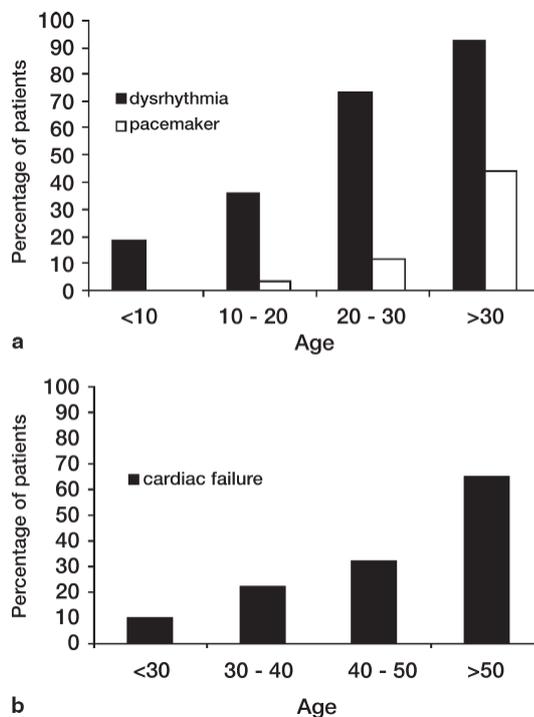


Figure 4 : A : Pénétrance de la survenue des troubles du rythme et de l'implantation d'un stimulateur cardiaque selon l'âge ; B : Pénétrance de la survenue d'insuffisance cardiaque selon l'âge
Source : (13)

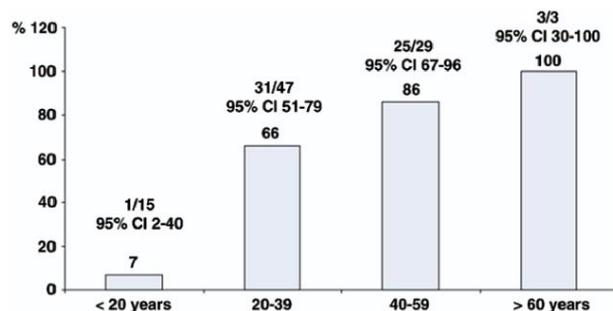


Figure 5 : Pénétrance de l'atteinte cardiaque selon l'âge
Source : (17)

a. Cardiomyopathie dilatée

Selon le dernier avis d'experts de la Société Européenne de Cardiologie paru en 2016 (18), la cardiomyopathie dilatée (CMD) est définie par :

- une dilatation du ventricule gauche (VG) définie par un diamètre télédiastolique ventriculaire gauche (DTDVG) > 117% (2 DS + 5%) de la valeur théorique (selon l'âge et la surface corporelle) soit une valeur indexée > 31-32 mm/m² ;
- associée à une dysfonction systolique ventriculaire gauche avec FEVG ≤45%.

Cette définition n'est valable qu'en l'absence d'anomalie des conditions de charge suffisante pour expliquer l'altération de la fonction VG (comme une hypertension artérielle, une valvulopathie significative, une cardiopathie congénitale, une coronaropathie significative). Une dilatation et/ou dysfonction du ventricule droit (VD) peut être présente mais n'est pas nécessaire au diagnostic.

Dans le cas particulier des laminopathies, cette atteinte de la contractilité myocardique serait associée à une fibrose myocardique progressive (retrouvée très précocement en histologie, avant même toute manifestation clinique ou échocardiographique)(15).

La CMD est une cause majeure d'insuffisance cardiaque (IC) chronique progressive et de mort subite (MS). Il a été démontré que jusqu'à 50% d'antécédents familiaux sont retrouvés chez des patients atteints de CMD (18) et que 40% ont une cause génétique identifiable (19). Une forme familiale de CMD est évoquée en cas de mort subite et inexplicée chez un apparenté du premier degré avant l'âge de 35 ans ou en cas d'atteinte chez au moins deux apparentés (20).

Il s'agit donc d'une pathologie héréditaire dans environ 40% des cas, d'où l'importance actuelle de la génétique clinique. Actuellement, de nombreux centres sont capables de réaliser un séquençage de panels de gènes connus pour être pourvoyeurs de CMD. Néanmoins, deux principales difficultés existent :

- les variants identifiés doivent être classés en fonction de la pertinence de la maladie ;
- les conséquences pour la prise de décision clinique doivent être soigneusement évaluées par des experts en cardiologie et en génétique (21).

De plus, l'utilisation accrue de ces tests en pratique clinique a démontré l'ampleur de la complexité et l'hétérogénéité génétique dans la CMD (22). Il s'agit le plus souvent de maladies monogéniques avec transmission autosomique dominante. L'interprétation des variants génétiques est difficile mais un consensus a permis d'établir une classification des variants selon leur caractère pathogène, probablement pathogène, variant de signification incertaine, probablement bénin, et bénin (23).

Une étude récente a identifié plus de 60 gènes associés à des cas de CMD familiales (24), codant tous pour des protéines jouant un rôle dans la formation et la fonction du cytosquelette, du sarcomère ou du noyau (dont fait partie le gène LMNA) (25). Les gènes pathogènes les plus fréquemment retrouvés sont :

- le gène de la titine (TTN) : le plus fréquemment retrouvé, dans 20 à 25% des cas.
- le gène de la lamine (LMNA) : 6% des cas.
- le gène de la myosine (MYH7) : 5% des cas
- puis les gènes de la troponine (TNNT2), de la protéine porteuse de la myosine (MYBPC3) et d'autres gènes moins fréquents listés dans la figure 6 et classés en fonction de l'association d'atteintes neuromusculaires associées ou de formes syndromiques.

Group	Subtype disease or agent	Comments
Genetics		
Main genes associated with predominant cardiac phenotype:	Titin (TTN)	~20–25% of familial DCM; autosomal-dominant (AD) mode
	Lamin A/C (LMNA)	~6%; AD mode; associated with AVB and VA; can also cause Limb-Girdle myopathy
	Myosin heavy chain (MYH7)	~4%; AD mode
	Troponin T (TNNT2)	~2%; AD mode
	Myosin-binding protein C (MYBPC3)	~2%; AD mode
	RNA-binding Motif-20 (RBM20)	~2%; AD mode
	Myopalladin (MYPN)	~2%; AD mode
	Sodium channel alpha unit (SCN5A)	~2%; AD mode
	BaCl ₂ -associated athanogene 3 (BAG3)	~2%; AD mode
	Phospholamban (PLN)	~1%; AD mode; low QRS voltage on ECG
Neuromuscular disorders	Duchenne muscular dystrophy (DMD)	X-linked mode; CK elevation; paediatric patients
	Becker muscular dystrophy (BMD)	X-linked mode; CK elevation; paediatric or adult patients
	Myotonic dystrophy or Steinert (MD)	AD mode; AV block
Syndromic diseases	Mitochondrial diseases	Mitochondrial inheritance syndromic expression including skeletal myopathy
	Tafazin (TAZ/G4.5)	X-linked mode; paediatric patients; Barth syndrome

Figure 6 : Etiologie des cardiomyopathies dilatées génétiques
Source : (18)

Dans une population de patients atteints de CMD, la prévalence d'une mutation LMNA est variable selon la présentation clinique. En effet, selon les études, et comme synthétisé dans l'étude de Captur et al (7), la probabilité pré-test d'une telle mutation se situait aux alentours de 5-6% en cas de CMD isolée, et augmentait jusqu'à 10% en cas d'histoire familiale associée (14) (figure 7).

La prévalence la plus forte était retrouvée chez les patients atteints de CMD associée à des troubles conductifs, survenant en contexte de CMD familiale : elle était alors de 33% et pouvait s'élever jusqu'à 80% en cas d'antécédent familial de troubles conductifs associé. Néanmoins, certaines études ont prouvé que les mutations pouvaient apparaître *de novo*, parfois dans plus de 50% des cas. Le diagnostic ne peut donc être exclu en l'absence d'histoire familiale (26).

Attribut [‡] at first presentation	Pretest probability of LHD based on limited published data (published cohort data explained) [§]	Reference*
DCM [¶]	Up to 5%	Millat <i>et al</i> ¹⁸
DCM+FH _{DCM}	5%–10%	Arbustini <i>et al</i> ¹⁹
DCM+CCD	5%	Millat <i>et al</i> ¹⁸
DCM+FH _{DCM} +CCD	33%	Kärkkäinen <i>et al</i> ²⁰
CCD	0% (one study; in 0 of 60 cases)	Saga <i>et al</i>
CCD+FH _{CCD}	25%–80% (two studies; in 1 of 4 cases in 4 of 5 cases)	Van Tintelen <i>et al</i> Saga <i>et al</i>
AF [¶]	0.4%	Brauch <i>et al</i>
↑CK+DCM**	0% (one study; in 0 of 9 cases)	Arbustini <i>et al</i> ¹⁹

Figure 7 : Probabilité de laminopathie basée sur les antécédents familiaux et le phénotype cardiaque
Source : (7)

Actuellement, une recherche de la mutation peut être effectuée en routine. Le consensus d'experts publié en 2011 de la *HeartRhythm Society* (HRS) et de l'*EuropeanHeartRhythm Association* (EHRA), proposait la réalisation d'un dépistage génétique chez les cas index présentant (figure 8) : des troubles conductifs et une histoire familiale de troubles conductifs (classe IIb) ; une CMD et des troubles conductifs (bloc atrio-ventriculaire type 1, 2 ou 3) et/ou un antécédent familial de MS (classe I) ; une CMD familiale (classe IIa); un arrêt cardio-respiratoire récupéré, dans le cadre du bilan étiologique (classe I) (27).

STATE OF GENETIC TESTING FOR PROGRESSIVE CARDIAC CONDUCTION DISEASE (CCD)

Class I (is recommended)

Mutation-specific genetic testing **is recommended** for family members and appropriate relatives following the identification of the CCD-causative mutation in an index case.

Class IIb (may be considered)

Genetic testing **may be considered** as part of the diagnostic evaluation for patients with either isolated CCD or CCD with concomitant congenital heart disease, especially when there is documentation of a positive family history of CCD.

STATE OF GENETIC TESTING FOR DILATED CARDIOMYOPATHY (DCM)

Class I (is recommended)

Comprehensive or targeted (*LMNA* and *SCN5A*) DCM genetic testing **is recommended** for patients with DCM and significant cardiac conduction disease (i.e., first-, second-, or third-degree heart block) and/or a family history of premature unexpected sudden death.

Mutation-specific genetic testing **is recommended** for family members and appropriate relatives following the identification of a DCM-causative mutation in the index case.

Class IIa (can be useful)

Genetic testing **can be useful** for patients with **familial** DCM to confirm the diagnosis, to recognize those who are at highest risk of arrhythmia and syndromic features, to facilitate cascade screening within the family, and to help with family planning.

STATE OF GENETIC TESTING FOR OUT-OF-HOSPITAL CARDIAC ARREST SURVIVORS

Class I (is recommended)

In the survivor of an Unexplained Out-of-Hospital Cardiac Arrest, genetic testing **should be** guided by the results of medical evaluation and is used for the primary purpose of screening at-risk family members for subclinical disease.

Class III (is not indicated/recommended)

Routine genetic testing, in the absence of a clinical index of suspicion for a specific cardiomyopathy or channelopathy, **is not indicated** for the survivor of an Unexplained Out-of-Hospital Cardiac Arrest.

Figure 8 : Extrait du résumé des recommandations par consensus d'experts
Source : (27)

De plus, comme évoqué par Taylor et al, certaines caractéristiques cliniques, biologiques ou d'imagerie pouvaient être prédictives d'une mutation LMNA lorsqu'elles accompagnaient une CMD idiopathique et indiqueraient également un dépistage (18) : présence d'une atteinte musculaire périphérique, troubles conductifs, troubles du rythme supra-ventriculaire, faible dilatation du VG ou élévation des CPK-MM (26).

Quel que soit le mode de présentation, dans le cadre d'une démarche diagnostique rigoureuse, il est essentiel que cette recherche génétique soit précédée d'un interrogatoire minutieux et d'une enquête familiale exhaustive comprenant l'élaboration d'un arbre généalogique.

b. Troubles de la conduction cardiaque

Tous les types de troubles conductifs sont décrits : dysfonction sinusale, bloc atrio-ventriculaire de type 1, 2 ou 3, blocs de branche. Les anomalies conductives de bas grade sont une des premières manifestations, en moyenne 7 ans avant l'apparition d'une dysfonction myocardique. Elles ont tendance à s'aggraver progressivement et nécessitent fréquemment l'implantation d'un stimulateur cardiaque (28). La mise en évidence de troubles conductifs de haut grade chez un patient jeune doit alerter, surtout si une histoire familiale similaire est retrouvée et/ou en cas de CMD associé.

c. Troubles du rythme cardiaque

Tous les troubles du rythme sont également décrits : troubles du rythme supra-ventriculaire (fibrillation atriale (FA), extra-systolie atriale bénigne, flutter atrial ou tachycardie atriale focale notamment) et troubles du rythme ventriculaire (extra-systolie ventriculaire, tachycardie ventriculaire voire fibrillation ventriculaire).

Les troubles du rythme supraventriculaires, à type de FA le plus souvent, apparaissent à un âge précoce et à l'instar des troubles conductifs, le plus souvent avant le stade de dysfonction systolique VG.

Les troubles du rythme ventriculaire peuvent apparaître à tout âge et sont responsables d'un taux élevé de mort subite : jusqu'à 46% des décès selon la méta-analyse de Van Berlo et al en 2005 regroupant 299 patients porteurs d'une mutation LMNA (13).

Ces arythmies ventriculaires peuvent apparaître alors que la maladie est encore peu voire non détectable en échocardiographie ou bien survenir chez des patients avec un phénotype de laminopathie principalement non cardiaque ou un syndrome chevauchant (13).

4. Apports des examens complémentaires en cardiologie

a. Electrocardiogramme typique

Comme évoqué ci-dessus, l'électrocardiogramme (ECG) typique de laminopathie peut varier en fonction de l'âge et de l'évolution de l'atteinte cardiaque. Néanmoins, quelques caractéristiques peuvent être évocatrices de ce diagnostic. A un âge jeune (20-30 ans), on note :

- une onde P de faible amplitude (micro-voltée) ;
- un allongement de l'espace PR ;
- une largeur de QRS normale ;
- un écrêtage des ondes R, c'est-à-dire une mauvaise progression de l'onde R < 3 mm ou une distribution anarchique des ondes R, associé à une fragmentation des QRS dans les dérives V1 à V3 ;
- des signes d'hyper-excitabilité ventriculaire modérée avec par exemple survenue d'une ESV isolée.

Après 40 ans, il est commun de retrouver un tracé en FA et des troubles de conduction de plus haut grade (voire une stimulation ventriculaire si le patient a déjà bénéficié de l'implantation d'un stimulateur cardiaque dans le cadre d'un bloc auriculo-ventriculaire complet).

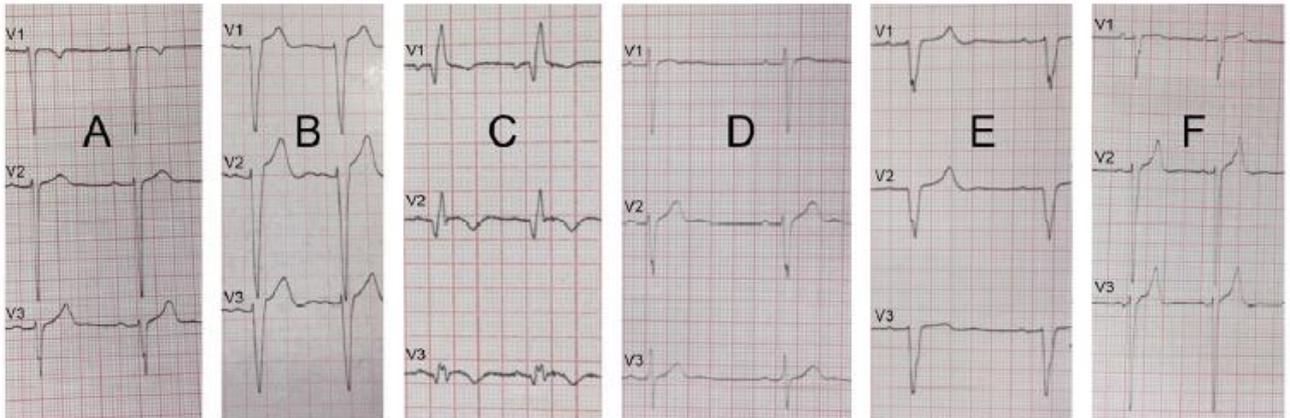


Figure 9 : ECGs de patients atteints de laminopathies, montrant le spectre d'atteintes phénotypiques
 A : Bloc atrio-ventriculaire du premier degré limite, $RV2 > RV3$ avec QRS fragmenté en V3.
 B : Bloc de branche gauche.
 C : Bloc de branche droit incomplet avec QRS fragmenté en V3.
 D : $RV1 > RV2$ avec QRS fragmenté en V2.
 E : Retard de conduction intraventriculaire, mauvaise progression de l'onde R et fragmentation du QRS en V1-3 (signe de remodelage septal).
 F : $RV2 > RV3$ avec QRS fragmenté en V1.
 Source : (7)

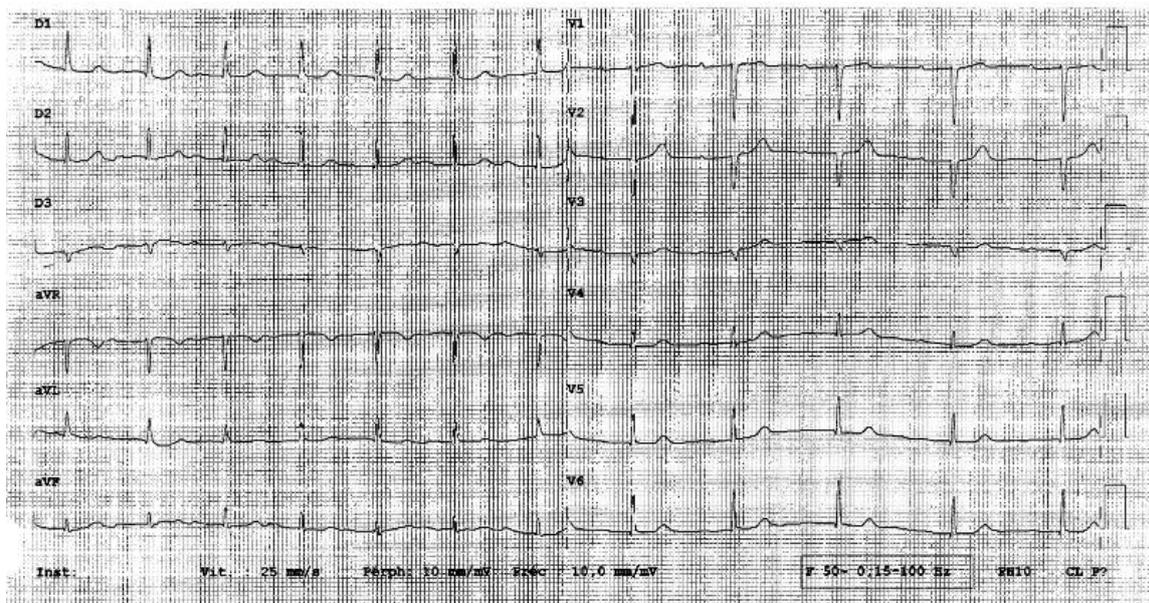


Figure 10 : ECG d'une patiente de 48 ans, porteuse d'une mutation LMNA (cas index) : PR long, micro-voltage des ondes P, QRS fins avec écrépage des ondes R de V1 à V3.

b. Echocardiographie trans-thoracique

L'échocardiographie trans-thoracique (ETT) reste un examen de première intention à réaliser systématiquement. L'ETT d'un patient avec une laminopathie ne retrouve pas de critère pathognomonique en faveur de ce diagnostic. Elle vise notamment à évaluer la taille et la fonction bi-ventriculaire, la cinétique segmentaire et globale, la taille de l'oreillette, tout en excluant les diagnostics alternatifs. Des éléments en faveur d'une CMD peuvent être retrouvés, sans orientation étiologique. La dilatation ventriculaire gauche reste le plus souvent modérée. Une dysfonction diastolique peut survenir indépendamment de la dysfonction systolique, en lien avec le développement de la fibrose myocardique(29). D'autre part, la mise en évidence d'une altération du strain longitudinal septal peut être un des premiers signes d'atteinte cardiaque. Il serait corrélée à l'allongement de l'intervalle PR et à un risque rythmique ventriculaire plus élevé (30). L'atteinte atriale précoce peut être associée à une fonction atriale altérée (petite onde A). Nous rappelons qu'une ETT normale ne peut éliminer le diagnostic de laminopathie.

c. Imagerie par résonance magnétique myocardique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) myocardique fournit des renseignements complémentaires en cas de cardiomyopathie primitive et plus particulièrement de laminopathie.

Une première étude publiée en 2003 (31) comparant les CMD primitives aux cardiopathies ischémiques avait montré que la présence de fibrose médio-myocardique permettait d'exclure une origine ischémique responsable de la CMD. Par la suite, deux études ont montré que les patients avec laminopathie avaient des foyers de rehaussement tardif (RT) de localisation septale et médio-myocardique, comparables aux foyers de fibroses retrouvés sur les autopsies. Cette constatation avait déjà été faite pour les CMD mais dans le cas des laminopathies la dilatation ± l'altération VG n'était pas constante (29,32).

Ces constatations ont été confirmées dans l'étude de Holmström, où chez les 17 patients inclus, 88% avaient ces foyers de fibrose (32).

L'étude récente d'Augusto publiée en 2019 démontrait quant à elle l'existence d'une relation génotype-phénotype importante dans le cas des CMD. En effet, selon le type de mutations, les *patterns* des foyers de fibrose en IRM étaient différents (33).

Par ailleurs, certains auteurs affirment que cette fibrose septale est à l'origine des anomalies ECG décrites ci-dessus : mauvaise progression des ondes R et fragmentations des QRS dans les dérivations septales (« remodelage septal »). En revanche, le plus souvent le foyer de RT en IRM apparaît plus précocement, avant toute manifestation ECG.

5. Pronostic

Les principales études de cohortes ont prouvé que l'évolution clinique naturelle des laminopathies était très péjorative en lien avec la survenue d'événements cardiaques majeurs. Le risque de décès d'origine cardiaque est élevé dans cette population.

Dans la méta-analyse de Van Berlo et al (2005), un décès d'origine cardiaque était observé chez 25% (76/299) des patients suivis, à un âge moyen de 46 ans. Les décès par mort subite étaient plus fréquents que les décès secondaires à l'insuffisance cardiaque : 46% *versus* 12% du nombre total de décès. Les mêmes constatations étaient faites en cas d'atteinte musculaire strié squelettique isolée (13).

Par la suite, la cohorte européenne de Van Rijsingen (2012) ayant étudié la survie de 269 patients atteints de laminopathie soulignait également leur pronostic défavorable avec 17% de décès à un âge moyen de 50 ± 11 ans. L'insuffisance cardiaque était la première cause de décès (47%), suivie par la mort subite d'origine cardiaque (31%).

11. Les évènements cardiovasculaires majeurs de cette étude sont précisés dans la figure

Table 2 Malignant Ventricular Arrhythmias and End-Stage Heart Failure (N = 269)	
Malignant ventricular arrhythmias	
Cardiopulmonary resuscitation (n = 262)*	11 (4)
Appropriate ICD treatment (n = 117)*	28 (24)
Sudden cardiac death	14 (5)
End-stage heart failure	
Heart transplantation	36 (13)
Death during or after heart transplantation (n = 36)*	6 (17)
Death due to end-stage heart failure	21 (8)
Other causes of death	4 (1)

Values are n (%). *Number of persons for whom there were available data.
ICD = implantable cardioverter-defibrillator.

Figure 11 : Prévalence des évènements cardiovasculaires majeurs (troubles du rythme ventriculaire malins, insuffisance cardiaque terminale et autres causes de décès) ; n = 269
Source : (34)

Au cours du suivi des 122 patients de l'étude de Kumar et al (2016), 22 (18%) étaient décédés : insuffisance cardiaque pour 8 patients, complications liées à la transplantation cardiaque ou aux dispositifs d'assistance ventriculaire pour 9 patients, mort subite pour 4 patients. L'estimation cumulée de la mortalité était de $13 \pm 4\%$ à 7 ans.

Enfin, comparativement aux autres causes de CMD, génétiques ou non, le pronostic est beaucoup plus péjoratif. Dans la cohorte Taylor et al (2003), comparant 105 patients atteints de CMD, la survie sans évènement cardiovasculaire majeur à 45 ans était nettement inférieure chez les patients ayant une mutation LMNA : 31% versus 71% chez les patients atteints d'une CMD d'une autre origine. A 45 ans, 55% des patients LMNA étaient décédés d'une origine cardiaque ou avaient bénéficié d'une transplantation cardiaque, versus 11% dans l'autre groupe (OR à 3,4 dans le groupe LMNA) (26).

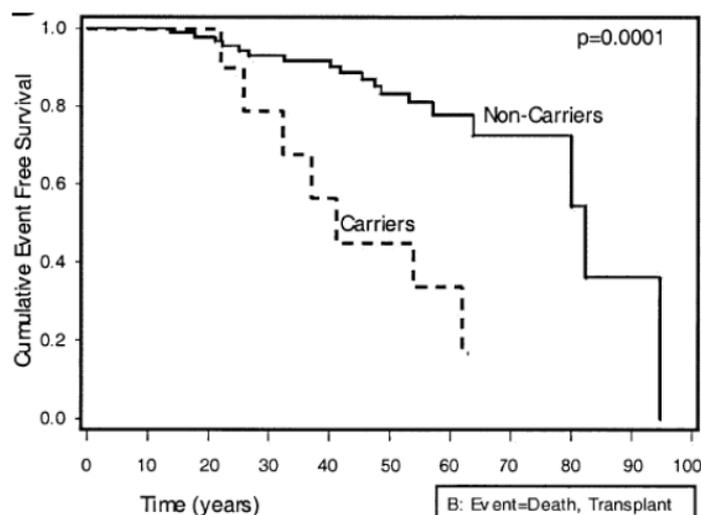


Figure 12 : Courbes de survie sans décès d'origine cardiovasculaire ou transplantation cardiaque chez des patients porteurs de CMD, avec ou sans mutation LMNA
Source : (26)

6. Prise en charge

a. Prise en charge de l'insuffisance cardiaque

En l'absence de traitement spécifique existant, il est admis de suivre les recommandations pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. Les traitements cardioprotecteurs habituels sont largement utilisés (35).

b. Prévention de la mort subite

Selon les dernières recommandations de l'ESC, l'implantation d'un DAI en prévention primaire est indiquée chez les patients atteints de CMD au stade d'insuffisance cardiaque chronique, symptomatique à type de dyspnée stade NYHA \geq II et avec altération persistante de la FEVG \leq 35%, malgré au moins 3 mois de traitement médicamenteux optimal (35).

Néanmoins, et comme décrit ci-dessus, les patients atteints de cardiomyopathie en lien avec une mutation LMNA peuvent être insuffisamment protégés contre les arythmies ventriculaires potentiellement mortelles même si la FEVG demeure supérieure à 35%.

Dans ce contexte, plusieurs études antérieures ont cherché à identifier des facteurs prédictifs de mort subite d'origine rythmique. Dans la cohorte européenne de 2012 de Van Rijsingen(36), qui incluait 269 patients avec mutation LMNA (la plus grande étude de cohorte à ce jour), 4 facteurs de risque indépendants d'arythmie ventriculaire maligne étaient retrouvés :

- une altération de la FEVG $<$ 45%
- le sexe masculin
- la mise en évidence de tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS) avant l'évènement rythmique
- toute mutation autre que faux-sens.

C'est sur la base de cette étude qu'ont été émises les recommandations actuelles d'implantation d'un défibrillateur automatique en prévention primaire. L'American College of Cardiology, l'American Heart Association HeartRhythm Society ainsi que l'European Society of Cardiology s'accordent sur l'indication d'implantation d'un DAI chez les patients porteurs d'une laminopathie et ayant \geq 2 facteurs de risque parmi les 4 précédemment cités (37,38).

Au sein de la population hétérogène de patients atteints de CMD non ischémiques, il s'agit de la première indication spécifique du traitement par DAI.

En 2016, une étude sudénoise chez 41 patients dont l'objectif était d'explorer les facteurs prédictifs et les mécanismes de survenue de troubles du rythme ventriculaire, intégrait une évaluation d'imagerie multimodalité. Ce travail indiquait que le meilleur facteur prédictif de survenue de trouble du rythme ventriculaire était l'allongement de l'espace PR et qu'il était corrélé à la présence d'un foyer de fibrose septal en IRM (39).

Enfin, afin d'identifier des critères supplémentaires et d'utiliser une méthode analytique plus fiable, une étude récente de Wahbi et al (2019) a permis de développer un score de stratification du risque absolu d'arythmie ventriculaire maligne à 5 ans, incluant : le sexe masculin, la mutation autre que faux-sens, le bloc atrio-ventriculaire (BAV), la survenue de TV non soutenues et la FEVG. Ce travail a étudié les caractéristiques de 839 patients adultes, dont 660 patients issus du registre français OPALE et 179 issus d'autres centres étrangers dédiés aux cardiomyopathies. Ce score permettait un bénéfice clinique important en termes de prévention de la mort subite et/ou d'évitement de l'implantation inutile de DAI. En l'absence de consensus clairement défini concernant le risque absolu de mort subite justifiant l'implantation de DAI, le seuil \geq 7% avait été établi.

c. Transplantation cardiaque

Les patients avec laminopathie développant une insuffisance cardiaque avancée ou présentant une instabilité rythmique ventriculaire peuvent être candidats à une transplantation cardiaque. Il s'agit d'une indication non rare au regard des études antérieures.

Dans l'étude de Taylor et al, le risque relatif de décès d'origine cardiaque ou de transplantation cardiaque était de 3,4 en comparant le groupe LMNA aux autres causes de CMD (26).

Le taux de transplantation cardiaque varie selon les cohortes : 13% des patients (36/269) dans la cohorte de Van Rijsingen en 2013 (40) et 19% (15/79 patients) dans l'étude norvégienne plus récente de Hasselberg(41).

Comme pour toutes les pathologies en lien avec une anomalie génétique, la maladie ne récidive pas sur le greffon cardiaque. Néanmoins, certaines précautions doivent être prises chez ces patients en particulier le dépistage d'une atteinte musculaire squelettique périphérique associée en raison du risque de toxicité musculaire des traitements anti-rejets et d'aggravation des symptômes en post-opératoire (7).

7. Place du CHU de Nantes

Le CHU de Nantes est un des 4 centres français de référence des maladies rythmiques cardiaques héréditaires et un centre de compétences pour la prise en charge des cardiomyopathies, affilié à la filière nationale de santé Cardiogen. Ces centres de référence et de compétences jouent un rôle d'expertise pour un groupe de maladies rares, sur le plan national et régional, et exercent également un rôle de recours régional, national ou international. Les centres de référence ont 6 missions (42) :

- faciliter le diagnostic et définir une stratégie de prise en charge thérapeutique, psychologique et d'accompagnement social ;
- définir et diffuser des protocoles de prise en charge ;
- coordonner les travaux de recherche et participer à la surveillance épidémiologique ;
- participer à des actions de formation et d'information pour les professionnels de santé, les malades et leurs familles ;
- animer et coordonner les réseaux de correspondants sanitaires et médico-sociaux ;
- être des interlocuteurs privilégiés pour les tutelles et les associations de malades.

Bien que plusieurs travaux aient permis une meilleure compréhension des atteintes cardiaques liées aux laminopathies depuis plusieurs années, l'hétérogénéité génétique, phénotypique et l'existence d'une grande variabilité inter-individuelle concernant l'évolution et le pronostic rendent cette maladie encore insuffisamment connue. Les études détaillées s'intéressant à l'histoire naturelle de la maladie sont limitées et aucune étude française à ce jour ne s'est intéressée aux caractéristiques cliniques détaillées et plus précisément au pronostic de ces patients.

II. OBJECTIFS

Le but de notre travail était d'étudier les caractéristiques génotypiques et phénotypiques initiales ainsi que la morbi-mortalité des patients avec une mutation LMNA dont le diagnostic génétique a été réalisé au CHU de Nantes.

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer le pronostic avec comme critère de jugement principal composite la survenue d'un évènement cardiaque majeur, regroupant : une hospitalisation pour décompensation cardiaque, une arythmie ventriculaire maligne, une transplantation cardiaque ou un décès de cause cardiaque.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient :

- identifier des facteurs de mauvais pronostic prédictifs de la survenue d'un évènement cardiaque majeur.
- comparer le pronostic de ces patients par rapport à une population de patients avec cardiomyopathie dilatée suivis dans le centre de compétences cardiomyopathies.
- détailler les caractéristiques des patients ayant eu des troubles du rythme ventriculaire malins et d'identifier les facteurs prédictifs d'arythmie ventriculaire.
- décrire les évènements cardiaques mineurs survenus.
- identifier les différences des caractéristiques génotypiques et cliniques entre les *propositus* et les apparentés.

Pour cela, nous avons donc étudié, chez les *propositus* et apparentés :

- les caractéristiques génotypiques comme le type, le nombre et la proportion de mutations retrouvées
- le phénotype cardiaque initial et son évolution au cours du suivi en recensant les évènements cardiovasculaires survenus
- la pénétrance et l'expression des différentes atteintes cardiaques
- l'évolution des patients avec une mutation LMNA par rapport à des patients suivis pour CMD idiopathique ou avec mutation autre.

III. MATERIEL ET METHODE

1. Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, au CHU de Nantes.

2. Population étudiée

Tous les patients avec un variant génétique pathogène au sein du gène LMNA pouvant être responsable d'une atteinte cardiaque ont été inclus, y compris la population pédiatrique. Pour affiner la description de cette population, nous avons identifié 2 sous-groupes parmi les patients chez qui une mutation a été identifiée :

- les patients « *propositus* » (cas index) avec un variant génétique pathogène au sein du gène LMNA avec atteinte cardiaque authentifiée.
- les « apparentés », c'est-à-dire les membres de la famille d'un *propositus*, avec mutation LMNA qu'ils aient ou non une atteinte phénotypique.

D'autre part, tous les patients *propositus* (cas index) atteints d'une CMD ayant bénéficié d'un dépistage génétique et référencés dans notre centre ont été inclus, afin de comparer le pronostic de ces deux populations. Le diagnostic de CMD était retenu si le patient répondait aux critères suivants : dilatation du ventricule gauche (DTDVG ≥ 31 mm/m²) ou dilatation biventriculaire avec altération de la FEVG (FEVG $\leq 55\%$). Tous les patients ne répondant aux critères d'inclusion ont été exclus : *propositus* ne répondant pas aux critères diagnostiques, absence de prélèvement génétique ou résultat indisponible. De plus, les patients avec coronaropathie ou valvulopathie significative ou chez qui le bilan étiologique exhaustif n'a pas été réalisé (absence de coronarographie notamment) ont été exclus.

Les patients ont été identifiés et recensés grâce à la base de données INTEGRALIS en filtrant la recherche sur la présence d'une mutation dans le gène LMNA. Cette plateforme permet un accès sécurisé au dossier du patient, qui est anonymisé par attribution d'un numéro unique.

Le CHU de Nantes, est le site coordonnateur du centre de référence, est associé au CHU de Bordeaux (centre de référence constitutif) et collabore avec de multiples centres de compétence (CH/CHUs de Brest, Rennes, Angers, Tours, Poitiers, La Rochelle, Poitiers, Toulouse, Pau, Clermont-Ferrand, Montpellier, Marseille, Dijon, Nancy, Strasbourg, Saint Denis de La réunion). La prise en charge des patients inclus était donc multi-sites : le diagnostic génétique était centralisé au CHU de Nantes mais la prise en charge clinique pouvait être réalisée dans un autre centre.



Figure 13 : Cartographie du centre de référence des maladies cardiaques héréditaires ou rares de l'Ouest

La date d'inclusion dans l'étude correspondait à la date du premier contact médical réalisé dans le cadre de la pathologie d'intérêt. La date de fin d'inclusion des patients a été fixée au 31 décembre 2019.

Toutes les analyses génétiques ont été réalisées au CHU de Nantes, à partir d'un prélèvement sanguin veineux périphérique. Les premiers dépistages génétiques ont été réalisés en 2001 et un résultat génétique positif était confirmé par un deuxième prélèvement. Les variants génétiques ont été identifiés par différentes techniques de séquençage en utilisant plusieurs panels reflétant la pratique courante au moment des tests. En effet, plusieurs kits de séquençage haut-débit ont existé : un premier panel Haloplex restreint regroupant une vingtaine de gènes en 2013, puis en 2016 le panel Sophia CAS de 31 gènes fréquemment imputés dans diverses cardiomyopathies (le plus utilisé) et enfin, Sophia CECAS de 109 gènes en 2019. Le tableau 1 compare ces différents panels avec recensement des gènes testés. En cas de premier résultat génétique négatif sur un panel et lorsqu'il existait une forte suspicion clinique de cardiomyopathie, un nouveau test était réalisé à la demande des cardiologues sur le panel le plus récent. Le diagnostic génétique était donc, dans certains cas, confirmé définitivement plusieurs années après la première suspicion clinique.

Les variantes génétiques identifiées étaient classées en : mutation ou variant de signification indéterminé niveau 1, 2, 3 ou 4. Un test génétique était considéré comme positif si et seulement si une mutation causale était identifiée ou un VSI \geq niveau 3. Les VSI de niveau 1 ou 2 étaient exclus.

Afin d'être éligible à ce dépistage génétique, chaque dossier était présenté en amont lors d'une réunion de concertation pluri-disciplinaire (médecin coordonnateur du centre de référence, généticien clinique, chef de projet de recherche translationnelle, infirmières de recherche clinique) afin de valider le phénotype clinique et l'indication du dépistage.

Dans notre étude, l'indication initiale de dépistage n'était pas obligatoirement une recherche de laminopathie. Dans certains cas, la suspicion d'une autre cardiomyopathie avait amené à la découverte « fortuite » d'une mutation sur le gène LMNA.

Tous les patients (*propositus* et apparentés) ont signé un consentement écrit pour autoriser le prélèvement génétique et une demande d'autorisation à la CNIL en amont de l'étude a été effectuée afin d'autoriser la recherche et analyser les données des patients.

3. Critères de jugement

a. Création de la base de données et modalités de recueil

Il n'existait pas de base de données spécifique pré-existante portant sur cette cohorte de patients dans notre centre et nous avons donc constitué, rétrospectivement, une base de données avec des critères de recueil exhaustifs. Le recueil de toutes ces données a été rendu complexe en raison d'une grande disparité géographique des centres adresseurs et de suivi des patients.

Pour les patients suivis au CHU de Nantes, la collection des données a été réalisée à partir des dossiers cliniques « papiers », informatisés et la base de données Intégralis. Pour les autres patients, le recueil a été réalisé en collectant les informations dans les documents source consultés dans les services hospitaliers ou adressés pour l'analyse génétique, auprès des secrétariats, médecins traitants et des patients avec l'aide des infirmières de recherche clinique.

b. Données recueillies

Nous avons recueilli les caractéristiques initiales des patients, à la date du premier contact médical avec un cardiologue. Cette première partie du recueil a recensé :

- les données générales : caractéristiques démographiques, sexe, âge, morphotype. Nous avons également identifié le motif initial de la première consultation et de dépistage génétique.
- les données cliniques : signes fonctionnels, antécédents médicaux personnels et familiaux, atteinte musculaire squelettique associée
- les données électrocardiographiques
- les données d'imagerie ETT et IRM.
- la présence ou non d'un dispositif cardiaque implantable (stimulateur cardiaque ou DAI).

Pour les ETT réalisées dans notre centre et disponibles sur le réseau, une relecture en aveugle a été réalisée. Pour le reste des examens et pour toutes les IRM, les données collectées étaient celles mentionnées sur le compte rendu d'examen. En ETT, l'existence d'une dysfonction ventriculaire gauche systolique était définie par la présence d'une FEVG < 50%. Une dilatation VG était définie par un DTDVG ≥ 31 mm/m². La dysfonction systolique ventriculaire droite a été définie par un TAPSE < 17 mm et/ou une onde S < 9 cm/s.

En IRM, on retenait une dysfonction VG si la FEVG était inférieure à 50% et une dysfonction VD si la FEVD était inférieure 45%. Une augmentation des VTD et VTS VG était retenue si leurs valeurs indexées étaient respectivement > 92/30 ml/m² et pour les VTD et VTS VD si leurs valeurs indexées étaient respectivement > 105/42 ml/m². Sur les séquences de rehaussement tardif, la présence d'une prise de contraste pathologique était recherchée en différenciant l'atteinte médio-myocardique des autres types (sous-épicardique, sous-endocardique, transmural) et la localisation septale ou non.

Secondairement, au moment de la confirmation du diagnostic génétique, des données complémentaires spécifiques ont été ajoutées : gène muté, type d'exon, variant nucléotidique, variant protidique, significativité, présence d'autres mutations.

Nous avons colligé les événements cardiovasculaires majeurs durant le suivi (critère de jugement principal) : hospitalisation pour insuffisance cardiaque, décès d'origine cardiaque, transplantation cardiaque, troubles du rythme ventriculaire malins. Un trouble du rythme ventriculaire malin correspondant à : une TV soutenue définie par la survenue de complexes ventriculaires consécutifs ≥ 120 /min pendant > 30 sec, une FV, un ACR/TV-FV, une mort subite inexpliquée, un traitement approprié par le DAI (ATP/CEI).

Les événements cardiovasculaires mineurs ont été également colligés : apparition de troubles conductifs de tout type, TSV ou troubles du rythme ventriculaires bénins (ESV ou TV non soutenue), implantation d'un dispositif cardiaque.

Les données rythmiques pouvaient être issues de l'analyse de l'ECG de repos, d'un enregistrement holter-ECG, d'une épreuve d'effort ou de l'interrogation d'un dispositif implantable. Les données morphologiques étaient comparées au premier examen réalisé. En l'absence de recommandations, le suivi consistait en un suivi conventionnel des patients pour la prise en charge de leur pathologie.

Puis, nous avons recueilli le statut du patient (vivant ou décédé), le motif du dernier recours à un professionnel de santé, la cause de décès si connue à la date des dernières nouvelles du patient, définie comme la dernière consultation/hospitalisation connue du patient ou à son décès. La durée de suivi et de survie était définie depuis la date d'entrée dans la maladie jusqu'à cette date, d'arrêt du suivi. En cas de perte de vue au cours du suivi, nous recherchions uniquement si un décès était survenu par contact avec le médecin traitant.

4. Analyses Statistiques

Les analyses statistiques ont été obtenues grâce au logiciel de programmation RStudio. Grâce à un encadrement continu par l'équipe de la clinique des données du CHU de Nantes, j'ai personnellement appris à manipuler cet outil utilisé en pratique courante par les statisticiens et j'ai pu réaliser l'ensemble des analyses sur les données collectées.

Concernant les analyses descriptives, les variables qualitatives (discrètes) ont été présentées en effectifs et pourcentages ; les variables quantitatives (continues) comme moyenne \pm écart-type si elles étaient distribuées normalement, ou fourchettes médianes et interquartiles.

Différents tests statistiques ont ensuite été réalisés. La comparaison des variables entre les groupes a été effectuée à l'aide d'un test de Student pour les données quantitatives, et par un test du Khi 2 ou test de Fisher pour les valeurs qualitatives.

La comparaison de survie était réalisée au moyen d'un test de Kaplan Meier avec test de log rank.

Un modèle de régression logistique de Cox en analyse uni et multivariée a été utilisé pour déterminer les variables ayant un impact sur la survie.

Un modèle de régression logistique a été créé afin d'identifier les variables indépendantes prédictives d'arythmie ventriculaire maligne. La sélection des variables dans ce modèle multivarié s'est faite grâce à la méthode de régression itérative automatisée (« pas à pas descendante » ou « stepwise »).

Une valeur de $p < 0.05$ est considérée comme statistiquement significative.

Nous avons choisi de définir une donnée manquante comme l'absence d'évènement.

IV. RESULTATS

1. Caractéristiques de la population

a. Données démographiques

La période d'inclusion des patients s'est étendue de 1980 à 2019. Sur les 130 patients éligibles à une inclusion dans notre étude, 6 patients ont été exclus par manque de données cliniques. La population totale de patients avec mutations LMNA était donc composée de 124 patients comprenant 52 *propositus* et 72 apparentés.

Parallèlement, nous avons identifié 68 *propositus* adressés pour dépistage génétique dans le cadre d'une CMD. 14 patients ont été exclus car porteurs d'une mutation LMNA. Le groupe de patients atteints de CMD comprenait donc 54 patients répartis en deux sous-groupes : 20 patients avec mutation génétique retrouvée et 34 patients sans, atteints de CMD étiquetées idiopathiques. Cette cohorte a été constituée à visée pronostique.

Pour rappel, tous les diagnostics génétiques étaient réalisés au CHU de Nantes. En revanche, le suivi pouvait être réalisé au sein d'un centre de compétence associé à notre centre de référence. Le tableau 2 en annexe montre la répartition géographique de suivi des patients LMNA.

La population LMNA était répartie en 55 familles. On dénombrait 29 membres au sein de la famille la plus nombreuse. Le nombre médian de membres par famille était de 1 (1 à 29). Le troisième tableau annexe recense tous les *propositus* et le nombre d'apparentés rattachés.

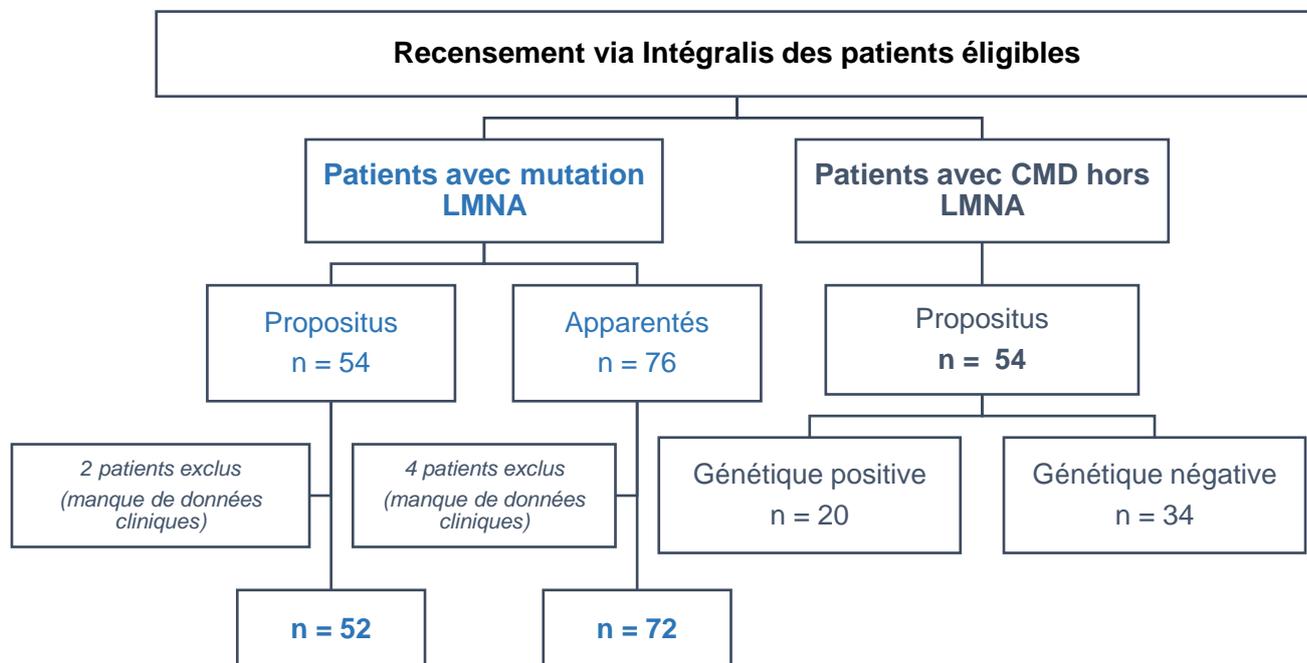


Figure 14 : Diagramme de flux de l'étude

Les indications initiales de dépistage génétique étaient variées, les patients n'étant pas tous adressés pour suspicion clinique de laminopathie. Il s'agissait dans plus de la moitié des cas soit d'un dépistage génétique « large » (CMD, troubles conductifs, bilan de mort subite...) soit d'une suspicion clinique d'une autre cardiomyopathie avec une mutation du gène de la

lamine découverte de façon fortuite. Dans le groupe des apparentés, un dépistage familial de laminopathie était à l'origine du diagnostic génétique dans la majorité des cas, mais pour certains patients, cette mutation était découverte de façon indépendante, et l'affiliation au cas index était faite *a posteriori*.

La figure 15 présente les différentes indications de dépistage.

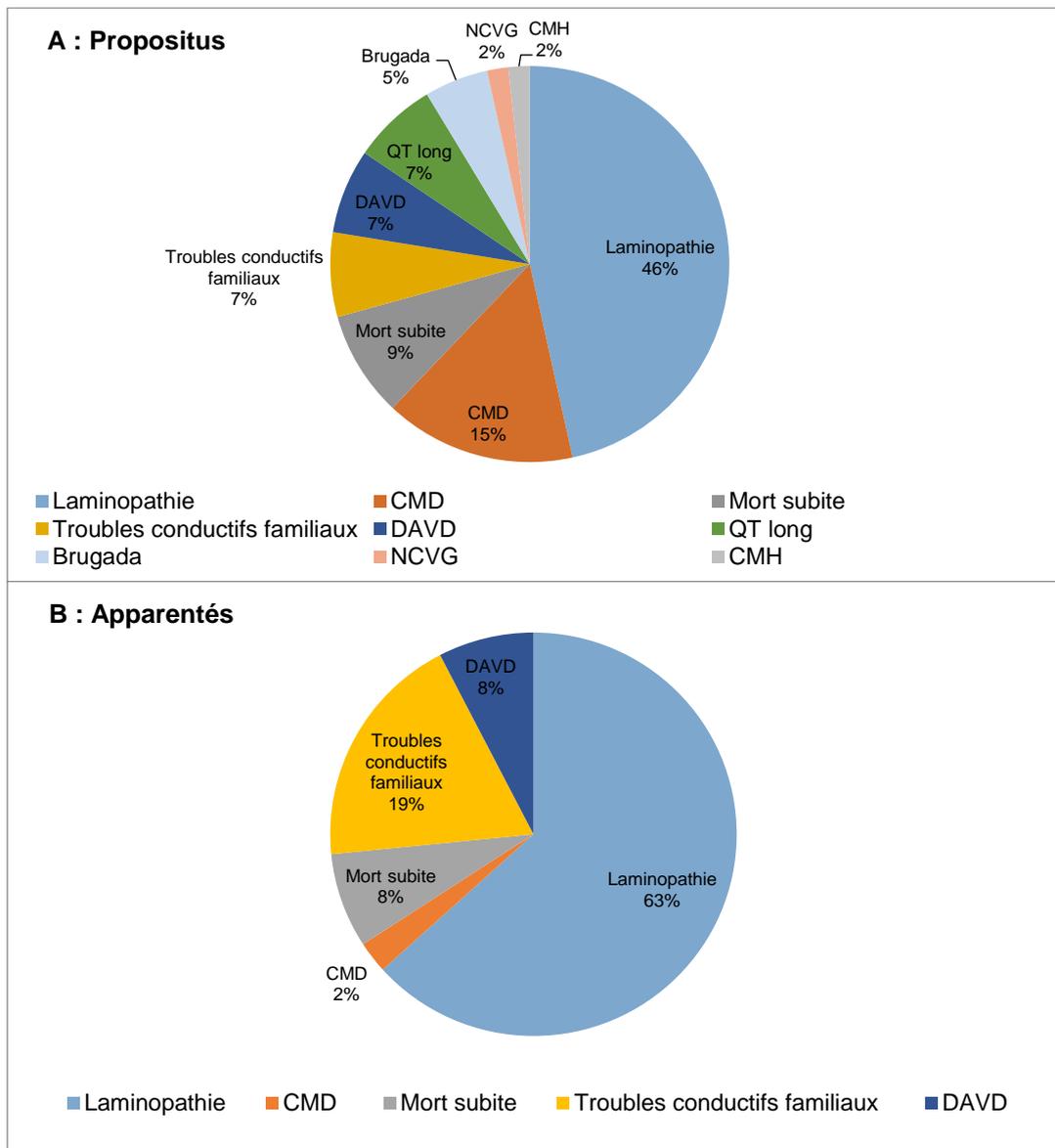


Figure 15 : Indications de dépistage dans le groupe "propositus" (A) et "apparentés" (B)

b. Caractéristiques générales initiales

Le tableau 1 résume les caractéristiques générales initiales de la population, recueillies lors du premier contact médical avec le cardiologue.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population : population LMNA (n = 124) et CMD hors LMNA (n = 54)

	Population totale LMNA n = 124*	Propositus n = 52	Apparentés n = 72	CMD n = 54*	p-value*
Sexe masculin	56 (45.2%)	30 (57.7%)	26 (36.1%)	33 (61.1%)	0,073
Age au premier contact médical	43.1 (+/- 15.6)	43.8 (+/- 15.4)	42.9 (+/- 15.7)	45.5 (+/- 14.6)	0,343
Motif de première consultation					
Manifestation clinique	52 (41.9%)	43 (82.7%)	9 (12.5%)		
Dépistage familial	63 (50.8%)	2 (3.8%)	61 (84.7%)		
Bilan systématique chez asymptotique	9 (7.3%)	7 (13.5%)	2 (2.8%)		
Symptômes lors du premier contact médical					
Douleur thoracique	3 (4.3%)	2 (4.5%)	1 (3.8%)	16 (34.8%)	< 0,001
Palpitations	14 (20%)	5 (11.4%)	9 (34.6%)	11 (23.9%)	0,921
Dyspnée	23 (32.9%)	15 (34.1%)	8 (30.8%)	36 (78.3%)	< 0,001
Lipothymie ou Syncope	25 (35.7%)	18 (40.9%)	7 (26.9%)	2 (4.3%)	< 0,001
Antécédent d'arrêt cardio-respiratoire	8 (6.5%)	9 (17.3%)	3 (4.2%)	2 (4%)	0,726
IC aigue / choc cardiogénique	12 (9.7%)	10 (19.2%)	7 (9.9%)	20 (40%)	< 0,001
Antécédents familiaux de cardiopathie					
Antécédent familial de cardiopathie au 1er degré	92 (74.8%)	27 (52.9%)	65 (90.3%)	36 (83.7%)	0,323
Antécédent familial de mort subite, TV ou FV	56 (51.4%)	20 (54.1%)	36 (50%)	17 (38.6%)	0,037
Antécédent familial de CMD	42 (38.5%)	12 (32.4%)	30 (41.7%)	36 (81.8%)	0,001
Antécédent familial de TSV	24 (22%)	3 (8.1%)	21 (29.2%)	2 (4.5%)	0,015
Antécédent familial de troubles conductifs	59 (54.1%)	18 (48.6%)	41 (56.9%)	5 (11.4%)	< 0,001
Données ECG					
Troubles de la conduction atrio-ventriculaire	61 (49.6%)	29 (56.9%)	33 (45.8%)	4 (8%)	< 0,001
FA	18 (14.6%)	7 (13.7%)	11 (15.3%)	5 (9.8%)	0,469
Troubles du rythme ventriculaire	30 (24.2%)	21 (40.4%)	9 (12.5%)	23 (45.1%)	0,011
Données ETT					
Dilatation VG	32 (26.2%)	20 (39.2%)	12 (17.1%)	45 (90%)	< 0,001
FEVG (%)	56.1 (+/- 11)	51.1 (+/- 12.5)	59.6 (+/- 8.2)	31.6 (+/- 10.5)	< 0,001
Altération de la FEVG < 50%	33 (27%)	23 (45.1%)	10 (14.3%)	49 (100%)	< 0,001
Dilatation OG > 34 ml/m ²	44 (36.1%)	25 (49%)	19 (27.1%)	33 (73.3%)	< 0,001
Altération de la fonction systolique VD	11 (9%)	9 (17.6%)	2 (2.8%)	9 (19.1%)	0,118

Nous ne notons pas de différence en termes de genre et d'âge au premier contact médical entre les groupes LMNA et CMD hors LMNA. L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 43,1 ± 15,6 ans dans le groupe LMNA et 45,5 ± 14,6 ans dans le groupe CMD autres.

Parmi les patients atteints de laminopathie, le motif de première consultation spécialisée en cardiologie était différent avec une consultation motivée par la survenue d'une manifestation clinique, évocatrice d'une pathologie cardiaque chez plus de 80% des *propositus* et consultation dans le cadre d'un dépistage familial chez plus de 85% des apparentés.

Lors de cette première évaluation, on constatait une atteinte phénotypique cardiaque (incluant les anomalies ECG) chez 87 patients : chez tous les *propositus* et chez 35/72 apparentés, dont 26 rapportaient des signes fonctionnels d'ordre cardiovasculaire.

Le symptôme le plus souvent retrouvé dans le groupe LMNA était la survenue de lipothymies/syncopes alors que dans le groupe « CMD », la proportion de douleurs thoraciques et dyspnée était significativement plus importante.

Dans le groupe LMNA, une décompensation cardiaque voire un choc cardiogénique (n = 3) étaient inauguraux de la maladie chez 12 patients et chez 8 patients dont 7 *propositus* (soit

13,5%), le diagnostic de laminopathie a été porté dans les suites d'un arrêt cardio-respiratoire. Dans le groupe CMD on notait plus de décompensations de cardiopathies (40% *versus* 9,7%, $p < 0,001$) à la prise en charge et mais on ne notait pas de différence significative en terme d'ACR.

Après réalisation d'arbres généalogiques sur 2 générations au minimum, un antécédent familial de cardiopathie (toutes confondues) était retrouvé dans 89% des cas chez les patients LMNA. Comparativement au groupe CMD, on retrouvait significativement plus d'antécédents familiaux de mort subite, de tachycardie supra-ventriculaire et de troubles conductifs.

Concernant les anomalies rythmiques ou conductives, les patients LMNA avaient significativement plus de troubles de conduction atrio-ventriculaire (50 *versus* 8%, $p < 0,001$).

En ETT 39% des *propositus* avaient une dilatation ventriculaire gauche et 45% une FEVG < 50%. La FEVG moyenne était modérément altérée à $51,1 \pm 12,5\%$ chez ces patients. Ces anomalies étaient moins fréquentes chez les apparentés (tableau 1). Les anomalies ventriculaires droites étaient retrouvées chez une minorité de patients : 7,4% avaient une dilatation VD et 9% une altération de la fonction systolique VD. On notait une plus fréquemment une dysfonction systolique ventriculaire droite dans le groupe « *propositus* » : 17,6% *versus* 2,8% chez les apparentés.

c. Génotype

Les caractéristiques génétiques des patients atteints de laminopathie sont décrites dans le tableau 2. Les dépistages génétiques se sont déroulés de 2001 à 2019. L'âge moyen au diagnostic génétique était de $48,5 \pm 16,9$ ans, sans différence significative entre *propositus* et apparentés. Le délai moyen entre le premier contact médical et la confirmation du diagnostic génétique était de $5,2 \pm 6,5$ ans. Tous les patients inclus ont été identifiés comme porteurs d'une mutation ou d'un VSI pathogène niveau 3 ou 4 au sein du gène LMNA. Les mutations étaient plus fréquentes : 100 mutations pour 24 VSI. Les mutations de type faux-sens étaient retrouvées dans 85% des cas. 49 variants génétiques différents ont été identifiés. Une mutation sur le 6^{ème} exon était retrouvée chez 62/124 patients (50%). La mutation exon 6 ; c.1039G>A ; p.Glu347Lys était la plus fréquemment retrouvée (28 patients d'une même famille). La liste des mutations retrouvées et leurs prévalences sont présentées en annexe (tableau 3).

Tableau 2 : Caractéristiques génétiques de la population LMNA (n = 124)

	Population LMNA n = 124	Propositus n = 52	Apparentés n = 72	p-value
Age au diagnostic génétique (années)	48.5 (+/- 16.9)	49.9 (+/- 15.8)	47.6 (+/- 17.7)	0,446
Délai 1er contact médical - diagnostic génétique (années)	5.2 (+/- 6.5)	6 (+/- 7.5)	4.6 (+/- 5.7)	0,263
Mutation	100 (80.6%)	37 (71.2%)	63 (87.5%)	0,041
VSI 3/4	24 (19.4%)	15 (28.8%)	9 (12.5%)	0,041
Mutation de type faux-sens	101 (84.9%)	41 (83.7%)	60 (85.7%)	0,963

d. Caractéristiques électrocardiographiques initiales détaillées

Le tableau 3 illustre les caractéristiques ECG détaillées des patients atteints de laminopathie. Deux caractéristiques électrocardiographiques étaient plus fréquemment retrouvées : le micro-voltage de l'onde P dans 45% des cas et un écrêtage de l'onde R en V1-V3 associé à une fragmentation des QRS dans 67% des cas.

Concernant les anomalies conductives retrouvées lors du premier contact médical, on notait une prévalence élevée de troubles de conduction atrio-ventriculaire, de bas grade dans la grande majorité des cas (85,5%), mais 27,4% des patients concernés avaient déjà eu des troubles conductifs de haut de grade.

On notait une proportion élevée de bloc de branche gauche (72,3% de la population totale), incomplet le plus souvent (largeur moyenne des QRS $90,1 \pm 39,3$ ms).

17,9% des patients mutés LMNA avaient des troubles du rythme supra-ventriculaire, à type de fibrillation atriale dans 82% des cas.

Les arythmies ventriculaires étaient retrouvées chez 40,4% des *propositus* et 12,5% des apparentés. Pour 19% des *propositus*, il s'agissait de troubles du rythme soutenu de type TV soutenue ou FV. En revanche, les apparentés ne présentaient que des troubles du rythme ventriculaire non soutenus. Dans 70% des cas, ces troubles du rythme ventriculaire avaient une morphologie de type retard droit. On ne retrouvait pas d'anomalie significative de l'intervalle QT. Les troubles de repolarisation étaient peu fréquents et peu spécifiques (tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques ECG détaillées de la population LMNA (n = 124)

	Population totale n = 124	Propositus n = 52	Apparentés n = 72	p-value
Microvoltage				
dans les dérivations périphériques	6 (5.2%)	3 (6.4%)	3 (4.4%)	0,687
dans les dérivations précordiales	7 (6.1%)	4 (8.5%)	3 (4.4%)	0,441
de l'onde P	51 (45.1%)	23 (51.1%)	28 (41.2%)	0,398
Rabotage des ondes R V1-V3	74 (66.7%)	36 (76.6%)	38 (59.4%)	0,09
Axe gauche	51 (41.1%)	26 (50%)	25 (34.7%)	0,091
Troubles conductifs	75 (60.5%)	37 (71.2%)	38 (52.8%)	0,06
Troubles de la conduction atrio-ventriculaire	62 (50.4%)	29 (56.9%)	33 (45.8%)	0,307
Intervalle PR (ms)	212.2 (+/- 76.3)	229 (+/- 83.1)	201.9 (+/- 70.5)	0,091
BAV de type 1 ou de type 2 Mobitz 1	53 (85.5%)	22 (75.9%)	31 (93.9%)	1
BAV de type 2 Mobitz 2 ou de type 3	17 (27.4%)	11 (37.9%)	6 (18.2%)	0,067
Dysfonction sinusale	12 (9.8%)	8 (15.7%)	4 (5.6%)	0,072
QTC selon Bazett (ms)	414.6 (+/- 91.1)	403.2 (+/- 133.9)	422.8 (+/- 36.2)	0,345
Troubles de conduction ventriculaire	47 (40.5%)	22 (45.8%)	25 (36.8%)	0,431
Largeur des QRS (ms)	90.1 (+/- 39.3)	100.3 (+/- 28.2)	83 (+/- 44.2)	0,012
Bloc de branche gauche	34 (72.3%)	17 (77.3%)	17 (68%)	0,314
Bloc de branche droit	13 (27.7%)	4 (18.2%)	9 (36%)	0,554
Troubles du rythme	46 (37.1%)	26 (50%)	20 (27.8%)	0,019
Troubles du rythme supra-ventriculaire	22 (17.9%)	10 (19.6%)	12 (16.7%)	0,857
FA	18 (81.8%)	7 (70%)	11 (91.7%)	1
FLUTTER OU TAF	5 (22.7%)	3 (30%)	2 (16.7%)	0,648
Troubles du rythme ventriculaire	30 (24.2%)	21 (40.4%)	9 (12.5%)	0,001
ESV et/ou TVNS	30 (100%)	21 (100%)	9 (100%)	0,001
TV et/ou FV	4 (13.3%)	4 (19%)	0 (0%)	0,029
retard droit	21 (70%)	15 (71.4%)	6 (66.7%)	1
retard gauche	13 (43.3%)	11 (52.4%)	2 (22.2%)	0,237
polymorphe	12 (40%)	10 (47.6%)	2 (22.2%)	0,422
Négativation des ondes T				
en inférieur (D2,D3,AVF)	11 (10.1%)	7 (16.7%)	4 (6%)	0,102
de V1 à V6	4 (3.7%)	3 (7.1%)	1 (1.5%)	0,296
en V2,V3	8 (7.3%)	5 (11.9%)	3 (4.5%)	0,256
en V5,V6 +/- V4, D1, AVL	19 (17.3%)	14 (32.6%)	5 (7.5%)	0,001

e. Caractéristiques IRM

Une IRM myocardique a été réalisée chez 48/124 patients LMNA, 27/52 *propositus* (62%) et 21/72 chez les apparentés (29%). Cet examen était réalisé dans les 2 groupes avec un délai moyen de $2,3 \pm 3,9$ ans après le premier contact médical. Les caractéristiques IRM des deux groupes sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques IRM de la population LMNA (n = 48)

	Population LMNA n = 48/124	Propositus n = 27/52	Apparentés n = 21/72	p-value
Délai moyen entre 1er contact médical et réalisation de l'IRM (années)	2.3 (+/- 3.9)	1.7 (+/- 3.6)	3 (+/- 4.4)	0,289
Paramètres VG				
FEVG (%)	51.9 (+/- 14.1)	47.8 (+/- 15.3)	57 (+/- 10.7)	0,022
Altération de la FEVG < 50%	21 (43.8%)	16 (59.3%)	5 (23.8%)	0,02
VTD VG ml/m ²	85.2 (+/- 26.8)	90.3 (+/- 29.6)	77.3 (+/- 20.4)	0,146
VTS VG ml/m ²	43.5 (+/- 25.3)	50.1 (+/- 28.7)	33.2 (+/- 14.7)	0,033
Dilatation VG	23 (47.9%)	17 (63%)	6 (28.6%)	0,076
Paramètres VD				
FEVD (%)	50 (+/- 10.2)	47.8 (+/- 11.5)	53.2 (+/- 7.1)	0,122
Altération de la FEVD	5 (10.4%)	3 (11.1%)	2 (9.5%)	1
VTD VD ml/m ²	76.1 (+/- 21.4)	78.1 (+/- 20.5)	72.9 (+/- 23.6)	0,571
VTS VD ml/m ²	40.2 (+/- 19.5)	43.1 (+/- 21.6)	35.4 (+/- 15.4)	0,322
Dilatation VD	7 (14.6%)	5 (18.5%)	2 (9.5%)	0,674
Etude du réhaussement tardif				
Présence d'une zone de réhaussement tardif	22 (45.8%)	17 (63%)	5 (23.8%)	0,017
Médio-myocardique	15 (68.2%)	11 (64.7%)	4 (80%)	0,53
Localisation septale	14 (63.6%)	11 (64.7%)	3 (60%)	1

Comme en ETT, on notait dans le groupe *propositus* une prévalence plus élevée mais non significative de dilatation ventriculaire gauche par rapport au groupe des apparentés (63% *versus* 28,6%, $p = 0.076$) et une altération plus fréquente de la FEVG 47,8% *versus* 57% ($p = 0.022$). Les anomalies ventriculaires droites n'étaient présentes que chez une minorité de patients : 10% d'altération de la FEVD et 15% de dilatation VD.

Un foyer de RT en IRM était retrouvé dans 46% de la population totale, 63% dans le groupe « *propositus* » avec une localisation septale dans 64% des cas et médio-myocardique dans 68% des cas.

2. Pronostic

La durée moyenne de suivi, définie par le délai entre le premier contact médical et la date des dernières nouvelles, était de $8,7 \pm 7,1$ ans, comparable chez les *propositus* et les apparentés. Pour 12 apparentés, une seule consultation médicale avait été réalisée (dans le cadre du dépistage familial), sans mise en place de suivi systématique au décours, en l'absence d'anomalie notable lors de ce premier examen.

a. Evènements cardiaques majeurs

Le tableau 5 présente les évènements cardiovasculaires majeurs survenus au cours du suivi.

Au terme du suivi ($8,7 \pm 7,1$ ans), 47% de la population totale (58/124 patients) a présenté au moins un évènement cardiaque majeur : hospitalisation pour insuffisance cardiaque, trouble du rythme ventriculaire grave, décès ou transplantation cardiaque. Dans le groupe des *propositus*, ce taux s'élevait à 71% : 37/52 patients.

Tableau 5 : Evènements cardiaques majeurs survenus dans la population LMNA (n = 124)

	Population totale n = 124	Propositus n = 52	Apparentés n = 72	p-value
Insuffisance cardiaque				
Hospitalisation pour décompensation cardiaque	37 (29.8%)	22 (42.3%)	15 (20.8%)	0,017
Troubles du rythme ventriculaires malins	37 (29.8%)	27 (51.9%)	10 (13.9%)	0
Age lors du 1er évènement rythmique grave (années)	47.6 (+/- 17.2)	47.7 (+/- 15.6)	47.3 (+/- 22)	0,958
Transplantation cardiaque	13 (10.5%)	11 (21.2%)	2 (2.8%)	0,002
Age moyen à la transplantation cardiaque (années)	44.2 (+/- 11.4)	44.5 (+/- 10.3)	42.5 (+/- 21.9)	0,921
<i>Indication :</i>				
Insuffisance cardiaque terminale	12 (92.3%)	10 (90.9%)	2 (100%)	1
Troubles du rythme incessants	1 (7.7%)	1 (9.1%)	0 (0%)	1
Décès	8 (6.5%)	6 (11.5%)	2 (2.8%)	0,068
Décès d'origine cardiaque	6 (4.8%)	5 (9.6%)	1 (1.4%)	0,464
Age moyen au décès (années)	56.8 (+/- 21.7)	49.5 (+/- 19.5)	78.5 (+/- 10.6)	0,69

30% de la population totale (42% des *propositus*) a été hospitalisée pour une décompensation cardiaque.

37 patients (27 *propositus* soit 51,9% et 10 apparentés) ont eu un évènement rythmique ventriculaire malin, survenu à un âge moyen de 47,6 ± 17,2 ans.

Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques des patients LMNA ayant eu un évènement rythmique ventriculaire grave (n = 37) ou non (n = 87)

	Patients ayant présenté une AVM n = 37	Patients n'ayant pas présenté d'AVM n = 87	p-value
Sexe masculin	26 (70.3%)	30 (34.5%)	0,001
Mutation de type faux-sens	32 (86.5%)	71 (84.5%)	1
Age au diagnostic génétique	49.7 (+/- 14.9)	48 (+/- 17.7)	0,589
Antécédent familial de mort subite	14 (50%)	42 (50%)	1
Données ECG			
Troubles de conduction atrio-ventriculaire	25 (67.6%)	55 (63.2%)	0,796
De bas grade	18 (72%)	48 (87.3%)	0,698
De haut grade	10 (40%)	20 (36.4%)	0,802
Troubles de conduction ventriculaire	14 (42.4%)	31 (36.9%)	0,733
Troubles du rythme supra-ventriculaire	22 (61.1%)	39 (45.3%)	0,165
Tachycardie ventriculaire non soutenue	19 (51.4%)	11 (12.6%)	0
Stimulateur cardiaque	9 (24.3%)	17 (19.8%)	0,744
DAI en prévention primaire	16 (43.2%)	23 (26.7%)	0,111
Données d'imagerie			
FEVG (%)	46.9 (+/- 13.4)	54.4 (+/- 11.9)	0,005
Altération FEVG < 50%	21 (56.8%)	24 (27.6%)	0,004
Dilatation VG	15 (40.5%)	20 (24.1%)	0,107
Réhaussement tardif	11 (68.8%)	11 (34.4%)	0,037
Stratification du risque rythmique			
Score de risque moyen selon les recommandations	1.8 (+/- 1.1)	0.8 (+/- 0.9)	0
Score de risque LMNA moyen selon Wahbi (%)	31.3 (+/- 23.3)	16.8 (+/- 16.6)	0,001

Le tableau 6 compare les caractéristiques des patients ayant eu un trouble du rythme grave, par rapport au reste de la population. Les facteurs significativement associés à la survenue d'une arythmie ventriculaire maligne étaient :

- sexe masculin (p = 0,001)
- survenue de TVNS (p < 0,001)
- altération de la FEVG < 50% (p = 0,004)
- réhaussement tardif en IRM (p = 0,037)

La FEVG était significativement plus basse chez les patients ayant eu un trouble du rythme ventriculaire grave (46,9% versus 54,4%, p = 0,005). Le type de mutation, faux-sens ou non, ne différait pas entre les deux groupes (86,5% versus 84,5%, p = 1).

En analyse multivariée (régression logistique), 3 variables ont été identifiées comme associées de manière significative et indépendante à la survenue de troubles du rythme ventriculaire graves : antécédent de TVNS ($p < 0,001$), sexe masculin ($p = 0,008$) et présence d'une zone de RT en IRM ($p = 0,020$). La figure 15 illustre les odds-ratio de chaque facteur de risque.

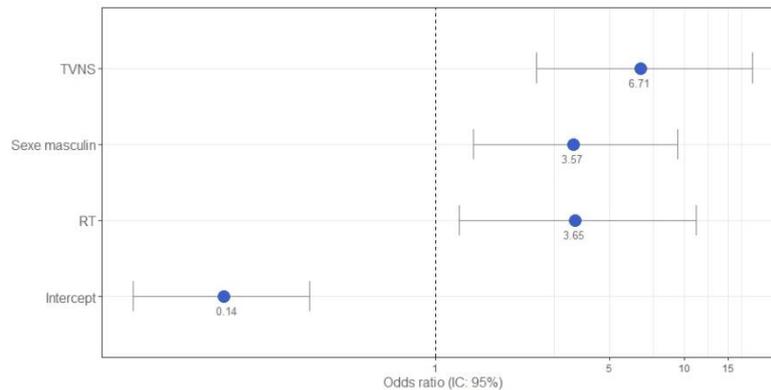


Figure 16 : Diagramme en forêt du modèle de régression logistique multivarié identifiant 3 facteurs de risques significatifs et indépendants de troubles du rythme ventriculaire graves.

Nous avons testé les deux scores de stratification du risque d'arythmie ventriculaire grave dans les mutations du gène LMNA précédemment publiés.

Le premier score, issu de l'étude de Van Rijsingen(36), indiquant l'implantation d'un défibrillateur chez les patients présentant deux ou plus facteurs de risque (sexe masculin, mutation non-faux-sens, tachycardie ventriculaire non soutenue, fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 45 %) était calculé en moyenne à 1,8 dans le groupe des patients ayant présenté un évènement rythmique grave (et donc inférieur au total de 2 indiquant l'implantation d'un DAI) et à 0,8 dans l'autre groupe.

Le second score était celui issu de l'étude récente de Wahbi et al. (43), pour lequel une valeur seuil $\geq 7\%$ avait été retenue pour indiquer l'implantation d'un DAI en prévention primaire de la mort subite. Dans notre population, le score était élevé dans les 2 groupes : 31,3% dans le premier groupe de patients ayant présenté une arythmie ventriculaire grave *versus* 16,8% dans le deuxième groupe indemne.

Le tableau de contingence et les performances diagnostiques de ce score testé dans notre population sont illustrés dans la figure 17. On notait une bonne sensibilité (84%) et une bonne valeur prédictive négative (81%) mais la spécificité (34%) et la valeur prédictive positive (35%) étaient nettement inférieures.

	Score de Wahbi $\geq 7\%$	Score de Wahbi $< 7\%$
Evènement rythmique grave	31	6
Absence de trouble du rythme ventriculaire grave	58	26

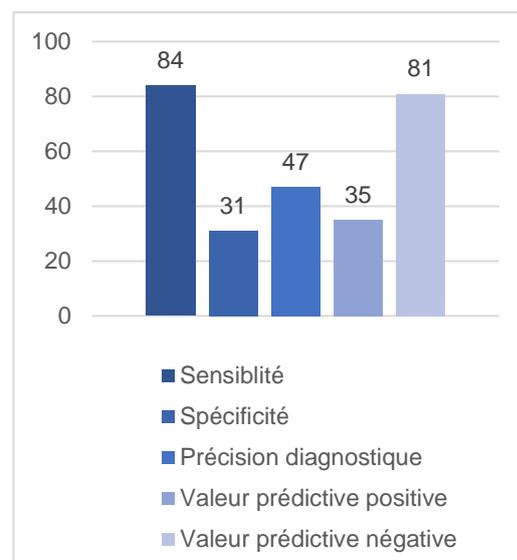


Figure 17 : Tableau de contingence des évènements rythmiques graves en fonction du score de Wahbi dans le groupe LMNA (figure de gauche) et Performances diagnostiques du score de risque selon Wahbi (figure de droite)

13 patients ont eu une transplantation cardiaque : 11 *propositus* (21,2%) et 2 apparentés. L'âge moyen à la transplantation cardiaque était $44,2 \pm 11,4$ ans. Elle était indiquée par l'évolution d'une CMD vers le stade d'insuffisance cardiaque terminale réfractaire et dans un seul cas, l'indication de greffe était la survenue de troubles du rythme incessants, malgré la mise en place des thérapeutiques usuelles.

On dénombrait 8 décès toutes causes dans la population totale dont 6 d'origine cardiaque : 5 dans le groupe des *propositus* (soit 9,6% des cas) et 1 dans le groupe des apparentés. L'âge moyen au décès chez les cas index était de $49,5 \pm 19,5$ ans. Parmi les décès d'origine cardiaque, on retrouvait 5 morts subites et 1 secondaire à une insuffisance cardiaque terminale. A noter que chez les *propositus*, un décès est survenu après transplantation cardiaque d'une complication oncologique des traitements immunosuppresseurs.

b. Facteurs prédictifs de la survenue d'évènements cardiaques majeurs

Sur l'ensemble de la population, après analyse univariée par régression logisitique de Cox, nous avons identifié les facteurs suivants comme prédictifs d'un évènement cardiovasculaire majeur :

- altération de la FEVG $< 50\%$ (HR 3,52 ; IC 2,09-5,93; $p < 0.001$)
- réhaussement tardif en IRM (HR 3,75; IC 2,12-6,61; $p < 0.001$)
- survenue de TVNS (HR 2,46 ; IC 1,47-4,14 ; $p = 0.001$)
- sexe masculin (HR 2,09 ; IC 1,23-3,55, $p = 0.007$)
- présence de troubles de conduction intra-ventriculaire (HR 1,92 ; IC 1,13-3,25 ; $p = 0.015$)

En analyse multivariée, les variables identifiées comme significativement associées à ces évènements de manière indépendante étaient :

- altération de la FEVG $< 50\%$ (HR 2,69 ; IC 1,56-4,65; $p < 0,001$)
- réhaussement tardif en IRM (HR 2,96 ; IC 1,64-5,35 ; $p < 0,001$)
- survenue de TVNS (HR 1,77 ; IC 1,04-3,02 ; $p = 0,036$)

La figure 18 représente l'impact de chacune de ces variables sur la survie des patients sans événement cardiovasculaire majeur.

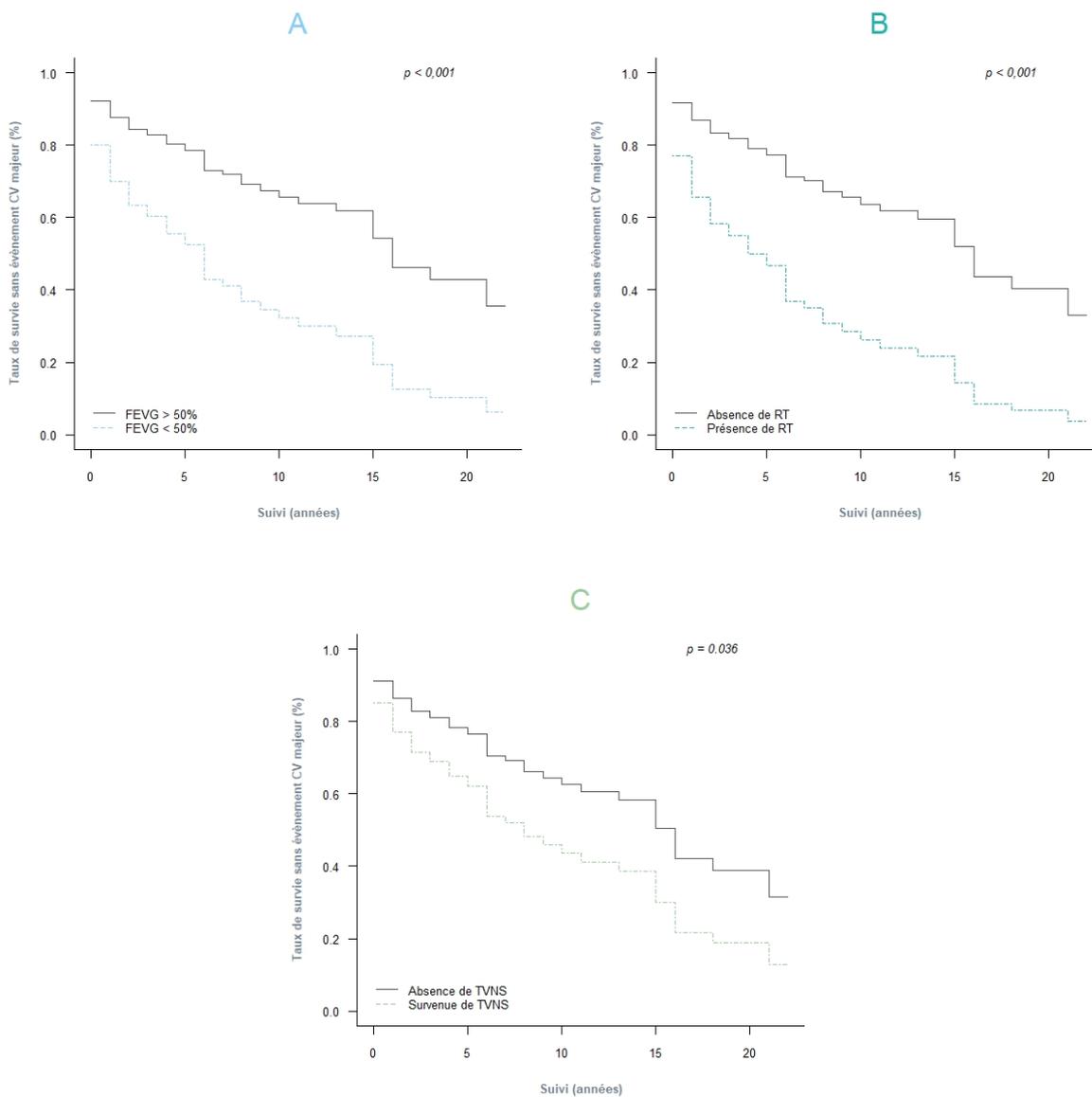


Figure 18 : Courbes de survie de Kaplan Meier modélisant l'impact de : (A) l'altération de la FEVG < 50% ; (B) la présence de RT en IRM ; (C) la survenue de TVNS ; sur la survenue d'un événement cardiovasculaire

Ces facteurs pronostiques étaient cumulatifs puisque lorsque nous comparions les courbes de survie de patients présentant 0/1, 2, ou 3 facteurs de risque, nous constatons que la probabilité de survie sans évènement cardiaque majeur était de plus en plus faible.

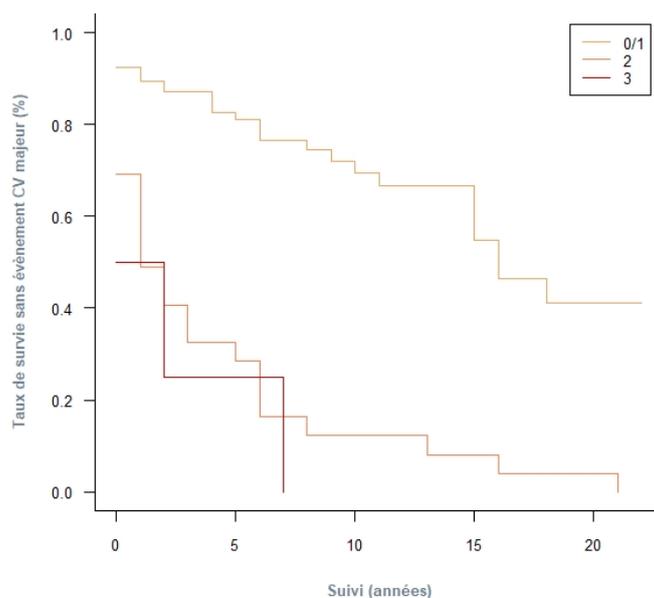


Figure 19 : Courbes de survie de Kaplan-Meier représentant le taux de survie sans évènement cardio-vasculaire majeur en fonction du nombre de facteurs de risque présents parmi les 3 cités ci-dessus

c. Comparaison du pronostic des CMD LMNA par rapport à une population contrôle de CMD

Le pronostic des patients atteints de laminopathie compliquée d'une CMD a été comparé à une population contrôle composée de patients atteints de CMD avec mutation génétique autre ou idiopathique. Dans notre population, parmi les 52 *propositus*, 29 (56%) ont développé une CMD au cours du suivi. Dans la population contrôle de patients atteints de CMD, parmi les 54 *propositus*, une mutation génétique était retrouvée chez 20 patients et 34 patients présentaient donc une CMD dite « idiopathique ».

Les deux populations étaient comparables en termes d'âge et de sexe. L'âge moyen au premier contact médical était de $43,9 \pm 14,7$ ans dans le groupe CMD LMNA et $45,2 \pm 14,3$ ans dans le groupe des autres CMD ($p = 0,687$). On dénombrait 19 hommes (65,5%) dans le groupe LMNA contre 32 (59,3%) dans le groupe « autres CMD » ($p = 0,825$).

Une analyse de survie a été faite dans chaque groupe. La durée moyenne de suivi était comparable entre les deux groupes : $10,7 \pm 8,9$ ans dans le groupe des CMD avec mutation LMNA et $10,6 \pm 11,2$ ans dans le groupe des CMD idiopathiques ou avec autre mutation génétique ($p = 0,955$). Nous constatons que la présence d'un variant génétique au sein du gène LMNA diminuait significativement la survie sans évènement cardiaque majeur (hospitalisation pour insuffisance cardiaque, troubles du rythme ventriculaire graves, transplantation cardiaque ou décès d'origine cardiaque) en comparaison, d'une part, au groupe de *propositus* atteints de CMD avec mutation génétique autre ou idiopathique mais aussi par rapport au groupe de *propositus* atteints uniquement de CMD mutées (les courbes de survie de Kaplan Meier sont présentées dans la figure 20).

Au terme du suivi, l'estimation cumulée de survenue d'un évènement cardiaque majeur était de 93,1% dans la population de CMD LMNA, 66,7% dans la population des autres CMD (génétiques et idiopathies) et 55% dans le groupe de patients atteints de CMD mutées (sur un autre gène que LMNA).

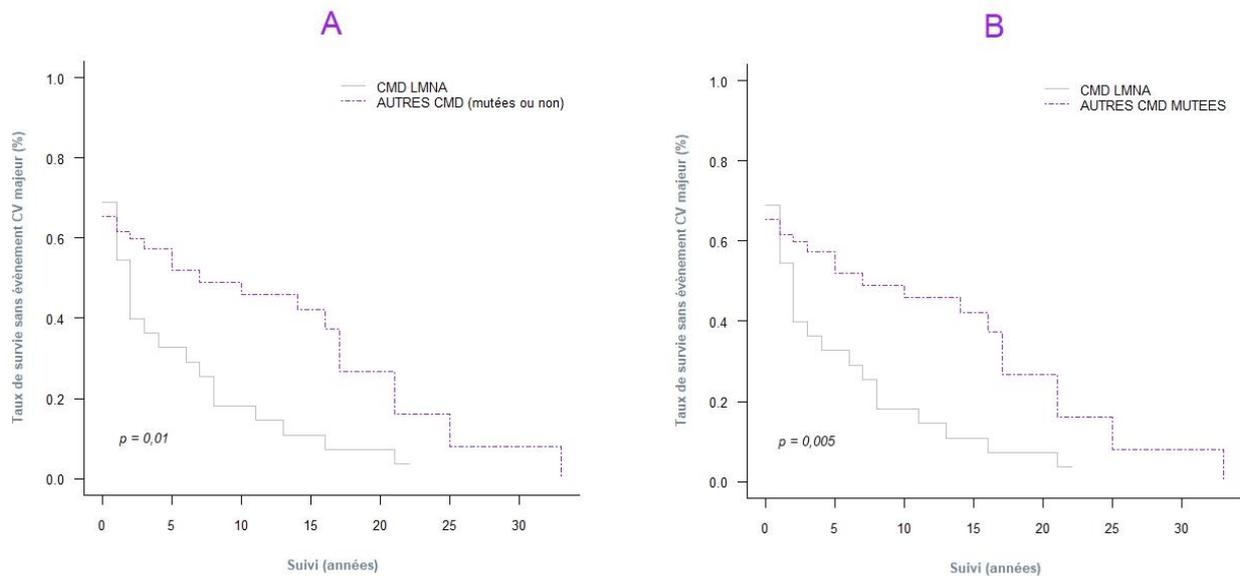


Figure 20 : Comparaison de la survie sans évènement cardiaque majeur des patients atteints de CMD avec une mutation LMNA par rapport : (A) à un groupe de patients atteints de CMD idiopathiques ou en lien avec une autre mutation génétique ; (B) : à un groupe de patients atteints de CMD avec mutation génétique autre.

Tableau 7 : Evènements cardiaques majeurs survenus dans le groupe CMD LMNA (n = 29) par rapport groupe « autres CMD » (n = 54)

	CMD LMNA n = 29	autres CMD n = 54	p-value
Durée moyenne de suivi (années)	10.7 (+/- 8.9)	10.4 (+/- 11.2)	0,888
Hospitalisation pour décompensation cardiaque	22 (75.9%)	31 (57.4%)	0,153
Transplantation cardiaque	11 (37.9%)	11 (20%)	0,129
Age à la transplantation cardiaque (années)	44.5 (+/- 10.3)	45.9 (+/- 19.5)	0,83
Troubles du rythme ventriculaire malins	18 (62.1%)	11 (20.8%)	< 0,001
Age lors du 1er évènement rythmique grave (années)	48.9 (+/- 15.3)	55.1 (+/- 5.5)	0,132
Décès	4 (13.8%)	5 (9.3%)	0,713
Décès d'origine cardiaque	3 (10.3%)	5 (9.3%)	0,007
Age moyen au décès (années)	57.2 (+/- 19.9)	62.8 (+/- 9)	0,658

Dans le groupe de patients LMNA, on retrouvait un nombre significativement plus important de décès d'origine cardiaque (10,3% versus 9,1%, p = 0,006) et de troubles du rythme ventriculaire malins (62,1% versus 20,4%, p < 0,001).

3. Morbidité

a. Evènements cardiaques mineurs

Tableau 8 : Evènements cardiovasculaires mineurs survenus dans le groupe LMNA (n = 124)

	Population totale n = 124	Propositus n = 52	Apparentés n = 72	p-value
Durée moyenne de suivi (années)	8.7 (+/- 7.1)	8.7 (+/- 8)	8.8 (+/- 6.3)	0,989
Troubles de conduction				
Survenue de troubles de conduction	83 (66.9%)	38 (73.1%)	45 (62.5%)	0,297
Dysfonction sinusale	20 (16.3%)	15 (28.8%)	5 (7%)	0,002
Troubles de conduction AV de bas grade	69 (55.6%)	28 (53.8%)	41 (56.9%)	0,873
Troubles de conduction AV de haut grade	31 (25%)	18 (34.6%)	13 (18.1%)	0,059
Troubles de conduction ventriculaire	47 (38.5%)	22 (43.1%)	25 (35.2%)	0,485
Troubles du rythme				
Survenue de troubles du rythme supra-ventriculaire	64 (51.6%)	32 (61.5%)	32 (44.4%)	0,09
FA	56 (45.2%)	27 (51.9%)	29 (40.3%)	0,27
FLUTTER OU TAF	20 (16.1%)	12 (23.1%)	8 (11.1%)	0,123
Survenue de TVNS	33 (26.8%)	22 (43.1%)	11 (15.3%)	0,001
Evolution ETT				
Altération de la fonction systolique VG	47 (38.5%)	30 (60%)	17 (23.6%)	0
Remodelage myocardique : différence moyenne de FEVG (%)	5.1 (+/- 9.3)	5.9 (+/- 10.5)	4.4 (+/- 8.1)	0,409
Dilatation VG	45 (37.5%)	28 (56%)	17 (24.3%)	0,001
Altération de la fonction systolique VD	20 (16.7%)	15 (30%)	5 (7.1%)	0,001

Le tableau 8 présente les différents évènements cardiovasculaires mineurs survenus au cours du suivi.

La prévalence des troubles conductifs augmentait au cours du suivi. Ils étaient observés chez 67% de la population après $8,7 \pm 7,1$ ans. Les plus fréquents étaient des troubles conductifs atrio-ventriculaire de bas grade (56%), puis des troubles de la conduction intra-ventriculaire (38,5%) mais 25% des patients avaient des troubles conductifs atrio-ventriculaires de haut grade.

Des troubles du rythme supra-ventriculaire sont survenus chez 52% des patients, avec une FA dans 45% des cas.

Enfin, on constatait une dégradation de la fonction VG dans 38,5% des cas, chez 60% des *propositus* et 23,6% chez les apparentés. Une dilatation du VG était retrouvée chez 37,5% des patients dont 56% des *propositus* et 24,3% des apparentés au terme du suivi. En moyenne, la FEVG a diminué d'environ $5,1 \pm 9,3$ % en $8,7 \pm 7,1$ ans

b. Dispositifs cardiaques implantables

La présence de dispositifs cardiaques implantables est passée de 25% lors de la première évaluation à 65% à la fin du suivi : un stimulateur cardiaque était retrouvé 1,5 fois plus fréquemment à la fin du suivi et le nombre de DAI était multiplié par 3 dans les deux groupes (figure 16).

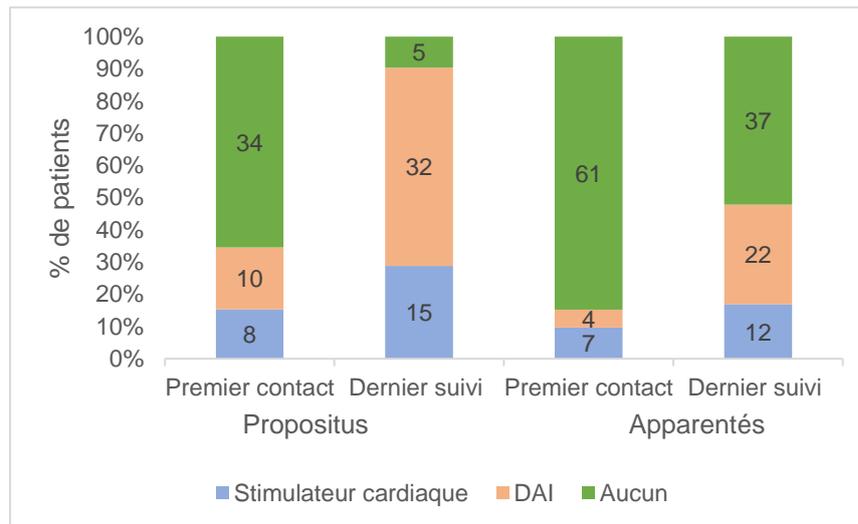


Figure 21 : Taux d'implantation de dispositifs cardiaques chez les patients LMNA : "propositus" à gauche et "apparentés" à droite

Sur les 54 DAI implantés au cours du suivi, 41 (76%) l'ont été en prévention primaire. Parmi eux, 50% des *propositus* (10/20) et 10% des apparentés (2/21) ont été implantés en raison d'une altération persistante de la FEVG < 35%. Les autres patients ont été implantés après confirmation du diagnostic génétique de laminopathie et la présence de troubles conductifs (de bas ou haut grade) et/ou troubles rythmiques non graves (ESV/TVNS). Quel que soit le dispositif, l'adjonction d'une fonction de resynchronisation (CRT-P ou CRT-D) au cours du suivi a été réalisée chez 23 *propositus* et 10 apparentés.

c. Evolution globale du phénotype cardiaque au cours du suivi

La figure 17 résume la prévalence des principales atteintes cardiaques lors du premier puis du dernier contact médical chez les 124 patients mutés LMNA.

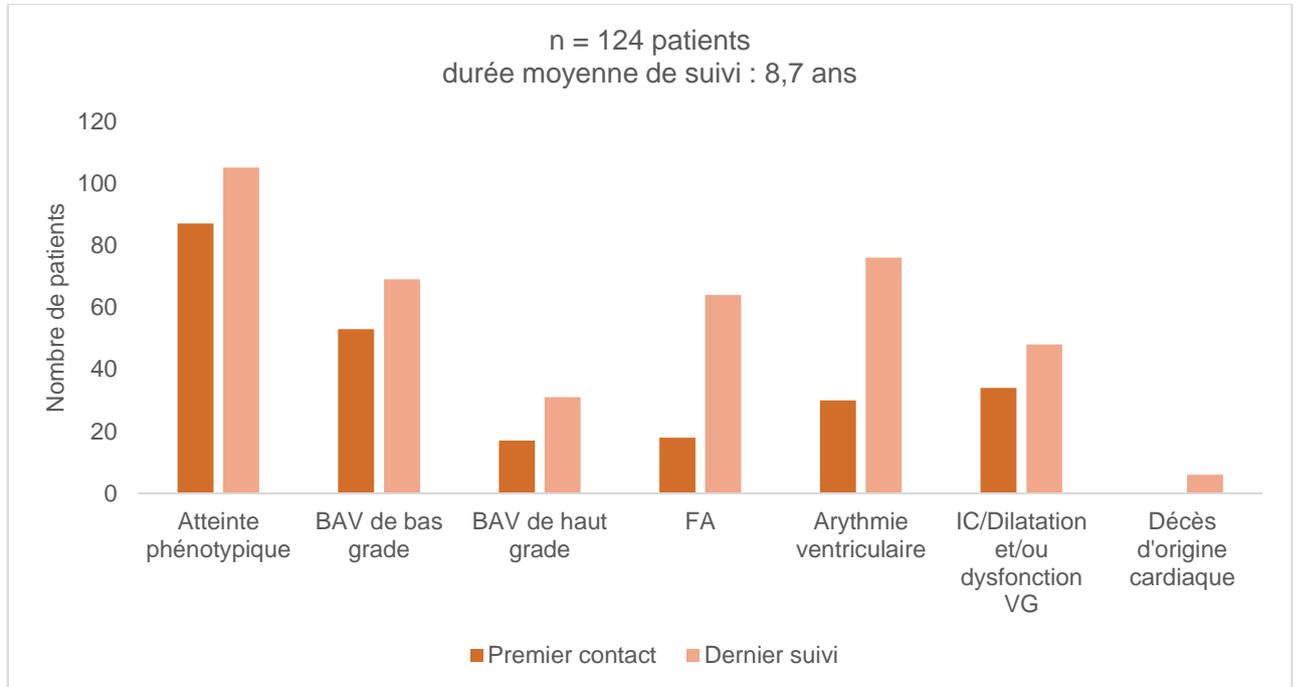


Figure 22 : Evolution du phénotype cardiaque des patients LMNA (n = 124)

Cette figure illustre l'évolution du phénotype cardiaque (atteintes cliniques ou infra-cliniques) des patients atteints, avec une augmentation de la prévalence de tous les principaux événements cardiovasculaires par rapport au bilan initial. Au terme des $8,7 \pm 7,1$ années de suivi, 105 patients avaient une atteinte phénotypique cardiaque et 19 patients (15%) n'avaient aucun trait caractéristique. Ces patients étaient uniquement des apparentés, avaient une durée de suivi plus courte ($5,6 \pm 6,3$ ans) et étaient inclus à un âge plus jeune ($30,5 \pm 18,6$ ans *versus* $45,4 \pm 19,8$ ans chez les autres patients ($p = 0,004$)).

d. Pénétrance des différentes atteintes cardiaques selon l'âge

La pénétrance des principales atteintes cardiaques était dépendante de l'âge. Les troubles conductifs et les troubles du rythme supra-ventriculaire apparaissaient plus précocement que les troubles du rythme ventriculaire et l'insuffisance cardiaque. La figure 23 illustre la pénétrance des principales atteintes cardiaques en fonction de l'âge.

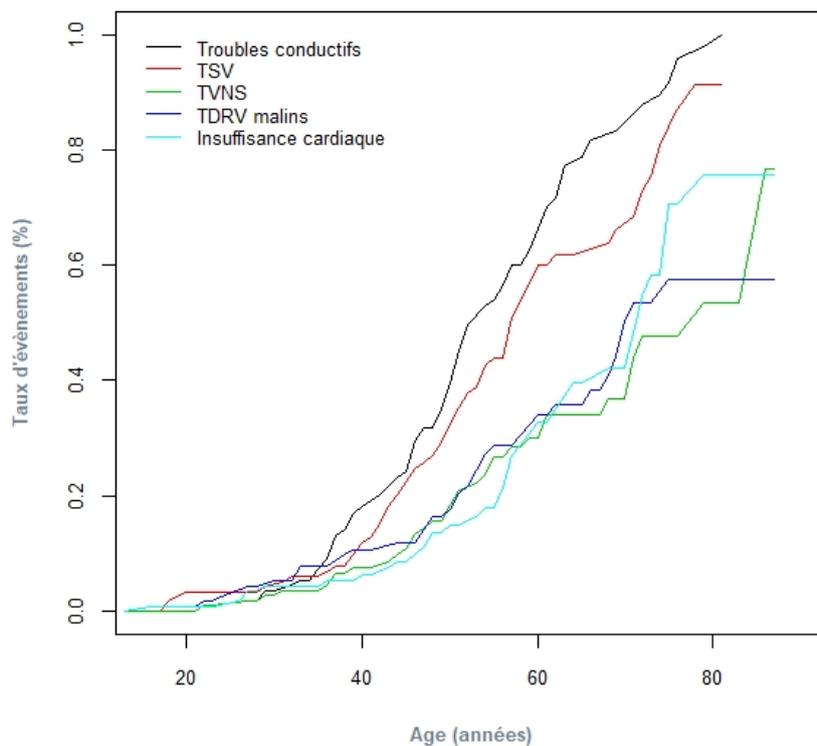


Figure 23 : Pénétrance des différentes atteintes cardiaques (troubles conductifs, troubles du rythme supra-ventriculaire, TVNS, troubles du rythme ventriculaire graves, insuffisance cardiaque) en fonction de l'âge, des patients LMNA (n = 124)

V. DISCUSSION

Les mutations du gène LMNA sont des causes rares de cardiomyopathies dilatées et arythmogènes. Notre étude s'est intéressée à décrire les caractéristiques génotypiques, phénotypiques ainsi que la morbi-mortalité de 124 patients porteurs d'une laminopathie, diagnostiquée dans notre centre de référence des maladies rythmiques cardiaques héréditaires et centre de compétences cardiomyopathies.

Les principaux résultats de notre étude confirment les données de la littérature existantes avec une variabilité phénotypique principalement expliquée par une progression « stéréotypée » des anomalies avec l'âge et un pronostic péjoratif dès un âge jeune, soulignant l'importance d'un diagnostic précoce pour permettre une prise en charge adaptée. Notre travail a permis de suivre l'installation des manifestations cardiaques chez 124 patients, avec une durée de suivi moyenne de $8,7 \pm 7,1$ années. Les études précédentes incluaient un nombre plus limité de patients (10,14,26), avec une durée de suivi plus courte ou comparable (17,34), et n'avaient pas toujours d'évaluation détaillée sur tous les événements cardiologiques (14,17,26,36).

Nous avons montré qu'au terme de $8,7 \pm 7,1$ années de suivi, 47% de la population totale a eu un événement cardiaque majeur. Nous avons identifié 3 facteurs de mauvais pronostic, prédictifs de la survenue d'événements cardiaques majeurs : une altération de la FEVG < 50%, la survenue de TVNS, la présence d'une zone de réhaussement tardif en IRM.

1. Morbi-mortalité et facteurs de mauvais pronostic

De nombreuses études ont déjà souligné le pronostic très péjoratif des laminopathies en lien avec l'atteinte cardiaque avec un risque élevé de mort subite d'origine rythmique et/ou évolution vers l'insuffisance cardiaque terminale. Au terme du suivi, 47% de la population totale et 71% des *propositus* ont présenté un événement cardiaque majeur défini par une hospitalisation pour décompensation cardiaque, la survenue de troubles du rythme ventriculaire malins, une transplantation cardiaque ou un décès d'origine cardiaque.

a. Insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche, transplantation cardiaque

La progression vers l'insuffisance cardiaque était fréquente : 42% des *propositus* ont été hospitalisés pour décompensation cardiaque en lien avec l'évolution vers une cardiomyopathie dilatée avec altération de la FEVG, présente chez 60% des *propositus* à la fin du suivi. L'altération de la FEVG semblait néanmoins modérée avec une diminution moyenne de $5,1 \pm 9,3\%$ au terme du suivi. Nous avons également confirmé que l'évolution vers une insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée apparaissait à un âge avancé. Dans notre étude, elle concernait moins de 5% des patients à 30 ans et 50% des patients après 70 ans. Les données de la littérature retrouvaient une atteinte chez 10% des patients à 30 ans et près de 64% des patients au-delà de 50 ans (13).

Le recours à une transplantation cardiaque a été nécessaire chez 13 patients (soit 10,5% de notre population), dont 12 pour insuffisance cardiaque terminale (11/12 des patients étaient des cas index), taux comparable ou légèrement inférieur aux données de la littérature (entre 13 et 19%).

b. Troubles du rythme ventriculaire graves

En accord avec les précédentes études (13,14,17,40), notre population présentait un risque élevé de troubles du rythme ventriculaire malins. L'estimation cumulée de survenue d'une arythmie ventriculaire maligne était de 29% à 8,7 ans. Elle s'élevait jusqu'à 51,2% dans le groupe *propositus*. Ces arythmies survenaient à un âge jeune : $47,6 \pm 17,2$ ans.

En analyse univariée, 4 facteurs associés à un risque d'arythmie ventriculaire maligne ont été identifiés : sexe masculin, survenue de TVNS, altération de la FEVG < 50% et présence d'une zone de RT en IRM. Après régression logistique multivariée, 3 variables ont été identifiées comme associées de manière significative et indépendante à la survenue de troubles du rythme ventriculaire graves : antécédent de TVNS (OR = 6,71 ; $p < 0,001$), le sexe masculin (OR = 3,57 ; $p = 0,008$) et la présence d'une zone de RT en IRM (OR = 3,65 ; $p = 0,020$). Notre étude n'a pas identifié de facteurs génétiques associés à ces arythmies graves et notamment le type de mutation (non-faux-sens). Dans la littérature, une altération de la FEVG < 45% est considérée comme un facteur de risque de troubles du rythme ventriculaire chez ces patients (36). Dans notre étude, ce facteur n'est significatif qu'en analyse univariée. En revanche, il est important de souligner qu'environ 40% des patients concernés par ces arythmies avaient une FEVG préservée > 50%. Cela confirme à nouveau que les recommandations générales d'implantation d'un DAI en prévention primaire chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique à FEVG altérée < 35% ne sont pas appropriées dans cette population (35). En effet, dans le cas des laminopathies, les événements rythmiques malins surviennent le plus souvent à un stade précoce, avant l'évolution vers l'insuffisance cardiaque avancée et il est donc difficile de se baser uniquement sur la FEVG pour stratifier ce risque rythmique.

D'autre part, nous avons testé dans notre population les 2 méthodes de stratification du risque rythmique actuellement disponibles. Cette évaluation s'est révélée contradictoire. En effet, le score conventionnel utilisé dans les recommandations actuelles était peu pertinent puisqu'il était calculé à 1,8 chez les patients ayant présenté un événement rythmique grave, soit inférieur aux 2 points requis pour l'implantation d'un DAI en prévention primaire. Concernant le score de risque développé par Wahbi (43), il était en moyenne élevé dans les deux groupes de patients (avec ou sans antécédent d'arythmie ventriculaire) et nettement supérieur à la valeur seuil de 7% proposée pour estimer un risque élevé de mort subite motivant l'implantation d'un DAI en prévention primaire : $31,3 \pm 23,3\%$ et $16,8 \pm 16,6\%$. En s'intéressant plus particulièrement aux performances diagnostiques de ce deuxième score, nous constatons que la précision diagnostique était peu satisfaisante, calculée à 47%, principalement grevée par de mauvaises spécificité (31%) et valeur prédictive positive (35%). En favorisant une bonne sensibilité (84%), ce score permet donc de détecter le plus grand nombre de patients à haut risque rythmique, mais à cause de cette mauvaise spécificité, il peut indiquer une implantation non nécessaire d'un DAI pour certains patients.

Dans notre étude, l'indication d'implantation d'un DAI en prévention primaire était basée sur plusieurs évaluations (recommandations générales mais aussi souvent assez subjective selon l'expérience locale ou nationale) alors que ce score n'était pas encore publié. 43% des patients ayant présenté une ARVM avaient été implantés d'un DAI en prévention primaire alors que grâce au score, l'indication aurait été retenue chez 84% des patients (31/37). En revanche, dans le groupe de patients indemnes d'événements, le score aurait indiqué l'implantation d'un DAI chez un trop grand nombre de patients : 69%, alors que 27% ont été réellement implantés. Ces scores peuvent donc être des outils pour aider à la prise de décision d'implantation d'un DAI en prévention primaire mais ne semblent pas suffisants.

Le taux de mort subite observé dans notre série était de l'ordre de 10% chez les *propositus*, valeur concordante avec les données déjà publiées, entre de 3 à 12% (13,36,44). Le taux de mort subite tend à diminuer avec le temps car le risque rythmique est mieux connu, mieux évalué et donc mieux prévenu. Notre travail n'a pas été conçu pour évaluer l'efficacité de l'implantation des DAI et son effet sur la survie mais nos résultats soulignent que ce

traitement doit être considéré rapidement, en combinant plusieurs moyens d'évaluation du risque.

c. Mortalité

8 décès toutes causes ont été dénombrés dont 6 d'origine cardiaque, majoritairement dans le groupe des « *propositus* » dans lequel le taux de mortalité était estimé à presque 10%. Ce taux était inférieur aux données de la littérature, entre 13 et 25% selon les études. L'âge moyen au décès dans ce groupe était jeune, évalué à $49,5 \pm 19,5$ ans en moyenne. Parmi les décès d'origine cardiaque, la mort subite était largement plus fréquente que l'insuffisance cardiaque terminale.

d. Facteurs pronostiques

Peu d'études ont examiné le rôle pronostique des caractéristiques cardiaques chez ces patients. Notre travail a permis d'identifier en analyse multivariée 3 facteurs indépendants prédictifs d'un évènement cardiovasculaire majeur : survenue de TVNS, altération de la FEVG < 50%, réhaussement tardif en IRM. Une partie de ces facteurs était similaire à ceux associés à un risque d'arythmie ventriculaire grave, puisque cet évènement est largement représenté au sein de ce critère composite.

Nous avons également montré que ces facteurs de risque étaient cumulatifs et donc que le taux de survie sans évènement diminuait avec l'augmentation du nombre de facteurs de risque (figure 19).

e. Pronostic des CMD LMNA

Nous avons montré que la présence d'une variation génétique pathogène (mutation ou VSI \geq niveau 4) sur le gène LMNA était responsable d'un pronostic beaucoup plus péjoratif par rapport à un groupe de patients ayant une CMD idiopathique ou en lien avec une autre mutation (figure 20). La survie sans évènement cardiaque majeur était significativement moindre dans le groupe des patients avec laminopathie que chez les patients avec CMD sans mutation LMNA. Le pronostic des patients LMNA était conditionné par ce sur-risque rythmique puisqu'on notait significativement plus de troubles du rythme ventriculaire graves et de décès d'origine cardiaque (dont la majorité était dus à une mort subite), comparativement aux autres CMD.

Ces constatations ont déjà été faites dans de précédentes études(14,26). Dans une étude de 2003 de Taylor et al, à 45 ans, 55% des patients avec mutations pathogènes au sein du gène LMNA était décédés ou avaient bénéficié d'une transplantation cardiaque contre seulement 11% des patients atteints de CMD non LMNA (26).

Nous n'avons pas collecté de données concernant les thérapeutiques usuelles mais tous les patients ont bénéficié d'une prise en charge cardiologique spécialisée et donc a fortiori, nous avons considéré que dans chaque groupe, le traitement médical était optimisé.

2. Place de l'IRM myocardique

Nous avons montré que la réalisation d'une IRM myocardique dans l'exploration cardiaque des laminopathies était importante, notamment dans le cadre de l'évaluation pronostique des patients.

Le taux de réalisation d'une IRM myocardique dans notre étude était modéré. Cela peut s'expliquer par plusieurs raisons. D'une part, son développement, son exploitation et sa réalisation en pratique courante ont été progressifs au cours de ces dernières années. De plus, et comme constaté dans notre étude, la réalisation de cet examen, bien que non invasif et accessible, peut être limitée par la présence de dispositifs cardiaques implantables (stimulateurs cardiaques et défibrillateurs automatiques notamment), fréquents dans cette population.

La présence d'une zone de réhaussement tardif de localisation septale et médio-myocardique peut être un argument en faveur d'une atteinte cardiaque de laminopathie, incitant à proposer un dépistage génétique. Chez les patients déjà diagnostiqués (confirmation génétique), cette anomalie myocardique peut-être un marqueur de risque de développer d'une part des anomalies conductives (allongement du PR) mais aussi des troubles du rythme ventriculaires malins, comme l'évoquait Hasselberg dans son étude de 2014 (39). Notre étude confirme ces données puisque cette variable a été retrouvée comme associée de manière significative et indépendante à la survenue d'évènements cardiaques majeurs et d'arythmie ventriculaire maligne. Ces données IRM ne figurent pas dans « red flags » proposés dans la publication de Captur *et al* devant faire évoquer le diagnostic de laminopathie (7). Néanmoins, il serait intéressant de les intégrer à la fois dans la stratégie diagnostique, en amont du dépistage génétique, mais aussi pronostique et thérapeutique, pour aider à la stratification du risque rythmique et donc de mort subite du patient et participer à la discussion d'implantation ou non d'un défibrillateur.

3. Relation génotype/phénotype complexe

Les laminopathies ont des présentations cliniques hétérogènes et faire une relation entre les variants génétiques identifiés et leurs caractères pathogènes reste complexe. Certaines anomalies des lamines A/C semblent plus favorables que d'autres mais l'évolution clinique reste cependant difficilement prévisible (45,46). Notre étude n'a pas retrouvé de liens entre les anomalies génétiques et l'expression de la maladie qui permettraient d'ajuster la prise en charge en anticipant mieux la nature de l'expression phénotypique. Une revue de la littérature publiée en octobre 2018 retrouvait que certaines atteintes cardiaques sévères étaient en lien avec des anomalies situées en amont de la région protéique qui détermine la localisation nucléaire de la lamine A/C (région *Nuclear Localisation Signal*). Cette même étude soulignait également que certaines mutations faux-sens s'avèrent aussi nocives que des mutations non-faux-sens alors qu'elles ont été identifiées comme facteurs de risque d'arythmies ventriculaires malignes (47).

4. Implications cliniques

Notre étude souligne l'importance d'un suivi cardiologique rapproché des sujets génotypés positifs pour le gène LMNA. En effet, l'incidence annuelle élevée de nouveaux symptômes, le développement rapide du phénotype cardiaque et le pronostic sombre soulignent la nécessité d'un suivi au moins annuel pour mettre en place des mesures prophylactiques. L'indication d'implantation d'un DAI doit être réévaluée à chaque consultation médicale, en fonction des facteurs de risque présents. Le moment de l'implantation est toujours difficile à déterminer, bien que plusieurs outils aient été créés (scores de risque notamment). Notre travail montre qu'ils doivent s'intégrer dans une évaluation multimodale, personnalisée et intégrant l'imagerie par IRM et l'échocardiographie.

Un dépistage génétique familial large et précoce chez tous les membres de la famille doit être systématiquement réalisé chez les apparentés et particulièrement chez les jeunes, associé à une évaluation cardiaque non invasive de première intention (ECG et ETT +/- IRM), à renouveler régulièrement. La fréquence de l'atteinte IRM chez les apparentés et le rôle pronostique de zones de rehaussement tardif doit être confirmé dans de nouvelles études cliniques.

5. Etat actuel et perspectives des thérapeutiques

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement spécifique des laminopathies. La prise en charge réside dans l'administration d'un traitement cardioprotecteur en cas de CMD, un traitement symptomatique en cas de signes congestifs, le recours à une anticoagulation curative précoce compte devant la présence de troubles du rythme supraventriculaire, l'implantation d'un stimulateur cardiaque en cas de troubles conductifs de haut grade et surtout en la prévention de la mort subite par l'implantation de défibrillateur automatique en cas de risque rythmique élevé.

Notre étude n'avait pas pour objectif d'évaluer la réponse thérapeutique aux traitements conventionnels et nous n'avons donc recensé aucune donnée à ce sujet. Il est important de souligner que la place et le bénéfice des différents traitements cardioprotecteurs n'ont jamais été étudiés dans le cas particulier des laminopathies mais il semblerait que les bénéfices attendus soient les mêmes que pour les autres cardiomyopathies dilatées, et qu'il n'existerait pas de mauvaise tolérance de ces différents traitements.

De plus, ce travail a permis de constituer un registre complet qui nous servira à faciliter l'inclusion des patients dans de futurs essais thérapeutiques. Il existe dans les laminopathies à phénotype cardiaque prédominant, une activation anormale des protéines kinases ERK (extracellular signal regulated kinase) et JNK (c-Jun N-terminal kinase), sous-groupes des MAP-kinases, impliquées dans un certain nombre d'évènements de la vie de la cellule (mitose, apoptose, différenciation ou encore survie cellulaire). Chez les murins, l'utilisation d'inhibiteurs des MAP kinases ERK et JNK (48) ou des tyrosines kinases grâce au traitement par Selumetinib(49), ont permis une amélioration de la fonction myocardique et une réduction de la fibrose. Enfin, il a été mis en évidence l'hyper-activation d'une troisième branche de la cascade, MAP kinases p38, permettant le développement d'une nouvelle molécule : l'inhibiteur de p38a ARRY-371797, qui empêcherait la dilatation et la détérioration systolique VG. Un essai clinique de phase 3, ARRY-371797, mené chez des patients atteints de CMD avec mutation LMNA est en cours d'inclusion mais cet essai n'a pas été autorisé par les autorités de santé française et il est actuellement conduit dans les autres pays européens.

Une autre hypothèse basée sur l'augmentation du stress oxydatif en lien avec une diminution du taux de glutathion fait discuter l'administration de N-acétylcystéine, un précurseur du glutathion, afin d'espérer une amélioration de la fonction cardiaque (50).

VI. LIMITES

La principale limite de cette étude est son caractère rétrospectif. Le recueil de données était dépendant des informations accessibles dans les dossiers médicaux, et dans un certain nombre de cas, il était difficile d'accéder à toutes les données souhaitées (notamment pour les dossiers les plus anciens ou pour les patients suivis dans ces centres éloignés). Concernant les données d'imagerie, seules les ETT réalisées dans notre centre ont pu être relues en aveugle. Pour le reste, il a fallu se fier aux comptes rendus et en accepter leurs principales limites (reproductibilité, variabilités intra et inter-observateurs...). De plus, malgré des contacts répétés avec les médecins référents, quelques rares patients ont été perdus de vue. Pour les apparentés, il était dans certains cas difficile de déterminer s'il s'agissait d'une rupture du suivi médical ou simplement de l'absence d'organisation de suivi cardiologique systématique (en l'absence d'atteinte phénotypique décelée).

La deuxième limite est son caractère monocentrique. Néanmoins, une grande proportion de patients était adressée depuis de multiples centres du grand ouest et donc pris en charge dans ces mêmes centres. Notre implication était pour un nombre important de patients limitée à la réalisation et rendu génétique. Il existait donc une faible influence des pratiques locales spécifiques.

D'autre part, l'effectif de notre cohorte n'était pas suffisamment important pour tirer certaines conclusions statistiques, par manque de puissance. En revanche, il est à souligner que cet effectif reste significatif compte tenu du recensement monocentrique dans cette maladie rare. De plus, compte tenu de la démocratisation du dépistage génétique en pratique clinique courante, on peut penser que le nombre de patients dépistés et diagnostiqués soient plus important dans les années à venir, ce qui permettra d'incrémenter ce registre.

Enfin, en l'absence de recommandations précises concernant le type et la fréquence d'évaluation des patients (symptomatiques ou non), le suivi était aléatoire et ces différences de surveillance entre les différents individus représentent un biais important.

VII. CONCLUSION

Notre étude confirme que chez les patients atteints de laminopathie avec atteinte cardiaque, il existe une grande hétérogénéité phénotypique et un pronostic péjoratif à un âge jeune. Quarante-sept pourcent des patients avec une mutation du gène LMNA ont eu un évènement cardiaque majeur au terme de pratiquement 9 années de suivi. Trois facteurs ont été identifiés comme significativement associés à un mauvais pronostic : la survenue de TVNS, une FEVG < 50%, et la présence d'un réhaussement tardif en IRM. Ces données permettent de guider le suivi individualisé des patients. Chez les patients avec une mutation du gène LMNA développant une CMD, nous avons montré que leur pronostic était nettement plus péjoratif comparativement aux patients atteints de CMD idiopathiques ou avec une mutation génétique autre que sur le gène LMNA.

L'identification de ces patients par les cardiologues et la connaissance du pronostic péjoratif sont capitales pour l'orientation du patient et sa prise en charge précoce, adaptée et spécifique. Ces patients doivent être adressés dès que possible aux centres de compétences ou de référence des cardiomyopathies ou maladies rythmiques héréditaires pour la réalisation d'un dépistage génétique, une enquête familiale et un conseil génétique. Notre travail souligne la place importante de l'imagerie dans cette approche, adossée à la génétique.

De nombreux progrès thérapeutiques sont encore à espérer avec le développement de traitements médicamenteux spécifiques. L'introduction d'un traitement médical cardio-protecteur ne doit pas être retardée et le parcours de soins bien précisé aux patients pour adapter la prise en charge en fonction de l'évolution du phénotype. Des études de cohortes prospectives sont nécessaires au sein d'une collaboration nationale et internationale pour explorer et documenter davantage tous les aspects de cette maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Butin-Israeli V, Adam SA, Goldman AE, Goldman RD. Nuclear lamin functions and disease. *Trends Genet.* sept 2012;28(9):464-71.
2. Wahbi K, Meune C, Duboc D. Atteinte cardiaque des laminopathies. *MT Cardio.* 1 mars 2007;3(2):157-63.
3. Broers JLV, Ramaekers FCS, Bonne G, Yaou RB, Hutchison CJ. Nuclear Lamins: Laminopathies and Their Role in Premature Ageing. *Physiol Rev.* juill 2006;86(3):967-1008.
4. Carmosino M, Torretta S, Procino G, Gerbino A, Forleo C, Favale S, et al. Role of nuclear Lamin A/C in cardiomyocyte functions: Lamin A/C in cardiomyocytes physiology. *Biol Cell.* oct 2014;106(10):346-58.
5. Dauer WT, Worman HJ. The Nuclear Envelope as a Signaling Node in Development and Disease. *Dev Cell.* nov 2009;17(5):626-38.
6. Lu JT, Muchir A, Nagy PL, Worman HJ. LMNA cardiomyopathy: cell biology and genetics meet clinical medicine. *Dis Model Mech.* 1 sept 2011;4(5):562-8.
7. Captur G, Arbustini E, Bonne G, Syrris P, Mills K, Wahbi K, et al. Lamin and the heart. *Heart.* 1 mars 2018;104(6):468-79.
8. Hutchison CJ, Alvarez-Reyes M, Vaughan OA. Lamins in disease: why do ubiquitously expressed nuclear envelope proteins give rise to tissue-specific disease phenotypes? *J Cell Sci.* janv 2001;114(Pt 1):9-19.
9. Bonne G, Barletta MRD, Varnous S, Bécane H-M, Hammouda E-H, Merlini L, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet.* mars 1999;21(3):285-8.
10. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, et al. Missense Mutations in the Rod Domain of the Lamin A/C Gene as Causes of Dilated Cardiomyopathy and Conduction-System Disease. *N Engl J Med.* 2 déc 1999;341(23):1715-24.
11. Charron P, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Centre de référence maladies cardiaques héréditaires, Paris, France; UPMC Université Paris VI, INSERM UMR-S956, Paris, France; Centre de référence maladies cardiaques héréditaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. E: philippe.charron@psl.aphp.fr, Arbustini E, Centre for Inherited Cardiovascular Diseases, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy;, Bonne G, INSERM U974; UPMC Université Paris 6; CNRS UMR 7215; Institut de Myologie, Paris, France; AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, UF Cardiogénétique et Myogénétique, Service de Biochimie Métabolique, Paris, France. What Should the Cardiologist know about Lamin Disease? *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* 2012;1:22.
12. <http://www.orpha.net>.

13. 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.* janv 2005;83(1):79-83.
14. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, Grasso M, Negri A, Diegoli M, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol.* mars 2002;39(6):981-90.
15. van Tintelen JP, Tio RA, Kerstjens-Frederikse WS, van Berlo JH, Boven LG, Suurmeijer AJH, et al. Severe Myocardial Fibrosis Caused by a Deletion of the 5' End of the Lamin A/C Gene. *J Am Coll Cardiol.* juin 2007;49(25):2430-9.
16. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE(S) Classification for a Phenotype–Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* déc 2013;62(22):2046-72.
17. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, et al. Long-Term Outcome and Risk Stratification in Dilated Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* oct 2008;52(15):1250-60.
18. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 14 juin 2016;37(23):1850-8.
19. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res.* 15 sept 2017;121(7):731-48.
20. Mestroni L. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J.* janv 1999;20(2):93-102.
21. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 7 mai 2015;36(18):1123-35.
22. Bondue A, Arbustini E, Bianco A, Ciccarelli M, Dawson D, De Rosa M, et al. Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res.* 1 août 2018;114(10):1287-303.
23. McNally EM, Barefield DY, Puckelwartz MJ. The Genetic Landscape of Cardiomyopathy and Its Role in Heart Failure. *Cell Metab.* févr 2015;21(2):174-82.
24. Pérez-Serra A, Toro R, Sarquella-Brugada G, de Gonzalo-Calvo D, Cesar S, Carro E, et al. Genetic basis of dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* déc 2016;224:461-72.
25. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, Lai A, Haas J, Holzer DB, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol.* 1 févr 2017;106(2):127-39.
26. 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.* mars 2003;41(5):771-80.

27. 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). *Europace*. 1 août 2011;13(8):1077-109.
28. Otomo J, Kure S, Shiba T, Karibe A, Shinozaki T, Yagi T, et al. Electrophysiological and Histopathological Characteristics of Progressive Atrioventricular Block Accompanied by Familial Dilated Cardiomyopathy Caused by a Novel Mutation of Lamin A/C Gene. *J Cardiovasc Electrophysiol*. févr 2005;16(2):137-45.
29. Raman SV, Sparks EA, Baker PM, McCarthy B, Wooley CF. Mid-myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance in patients with lamin A/C cardiomyopathy: possible substrate for diastolic dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(6):907-13.
30. Haugaa KH, Hasselberg NE, Edvardsen T. Mechanical Dispersion by Strain Echocardiography: A Predictor of Ventricular Arrhythmias in Subjects With Lamin A/C Mutations. *JACC Cardiovasc Imaging*. janv 2015;8(1):104-6.
31. 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*. 8 juill 2003;108(1):54-9.
32. Holmström M, Kivistö S, Heliö T, Jurkko R, Kaartinen M, Antila M, et al. Late gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance of lamin A/C gene mutation related dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. déc 2011;13(1):30.
33. Augusto JB, Eiros R, Nakou E, Moura-Ferreira S, Treibel TA, Captur G, et al. Dilated cardiomyopathy and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: a comprehensive genotype-imaging phenotype study. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 16 juill 2019;jez188.
34. van Rijsingen IAW, Bakker A, Azim D, Hermans-van Ast JF, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, et al. Lamin A/C mutation is independently associated with an increased risk of arterial and venous thromboembolic complications. *Int J Cardiol*. sept 2013;168(1):472-7.
35. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 14 juill 2016;37(27):2129-200.
36. van Rijsingen IAW, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooi AJ, et al. Risk Factors for Malignant Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol*. janv 2012;59(5):493-500.
37. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 1 nov 2015;36(41):2793-867.

38. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy: Executive summary. *Heart Rhythm*. nov 2019;16(11):e373-407.
39. Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, Berge KE, Leren TP, Bundgaard H, et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *EP Eur*. avr 2014;16(4):563-71.
40. Rijsingen IAW van, Nannenberg EA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Ast JFH, et al. Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(4):376-84.
41. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J*. 7 mars 2018;39(10):853-60.
42. <http://www.filiere-cardiogen.fr>.
43. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation*. 23 juill 2019;140(4):293-302.
44. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, Maury P, Sellal J-M, Androulakis AFA, et al. Long-Term Arrhythmic and Nonarrhythmic Outcomes of Lamin A/C Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol*. nov 2016;68(21):2299-307.
45. Al-Saaidi RA, Rasmussen TB, Birkler RID, Palmfeldt J, Beqqali A, Pinto YM, et al. The clinical outcome of *LMNA* missense mutations can be associated with the amount of mutated protein in the nuclear envelope: Lamin A/C missense mutations in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. oct 2018;20(10):1404-12.
46. Captur G, Bilińska Z, Arbustini E. Lamin missense mutations-the spectrum of phenotype variability is increasing: Editorial comment. *Eur J Heart Fail*. oct 2018;20(10):1413-6.
47. Captur G, Arbustini E, Syrris P, Radenkovic D, O'Brien B, McKenna WJ, et al. Lamin mutation location predicts cardiac phenotype severity: combined analysis of the published literature. *Open Heart*. oct 2018;5(2):e000915.
48. Wu W, Muchir A, Shan J, Bonne G, Worman HJ. Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitors Improve Heart Function and Prevent Fibrosis in Cardiomyopathy Caused by Mutation in Lamin A/C Gene. *Circulation*. janv 2011;123(1):53-61.
49. Muchir A, Reilly SA, Wu W, Iwata S, Homma S, Bonne G, et al. Treatment with selumetinib preserves cardiac function and improves survival in cardiomyopathy caused by mutation in the lamin A/C gene. *Cardiovasc Res*. 1 févr 2012;93(2):311-9.
50. Rodriguez BM, Khouzami L, Decostre V, Varnous S, Pekovic-Vaughan V, Hutchison CJ, et al. N-acetyl cysteine alleviates oxidative stress and protects mice from dilated cardiomyopathy caused by mutations in nuclear A-type lamins gene. *Hum Mol Genet*. 1 oct 2018;27(19):3353-60.

ANNEXES

Annexe 1: Comparaison des différents panels utilisés

Sophia Genetics® (Cas G1 V1)	Halopex	31 gènes	Kit actuel 109 gènes
	ABBC9		ABBC9
			ACTA1
	ACTC1		ACTC1
	ACTN2		ACTN2
	AKAP9		
	ANK2		ANK2
			ANKRD1
			APOA1
	ATP2A2		
			BAG3
CACNA1C	CACN1C	CACN1C	CACNA1C
			CACNA1D
CACNA2D1	CACNA2D1	CACNA2D1	CACNA2D1
CACNB2	CACNB2	CACNB2	CACNB2
	CALM1		CALM1
	CALM2		CALM2
			CALM3
	CALR3		CALR3
CASQ2	CASQ2	CASQ2	CASQ2
	CAV3		CAV3
			CRYAB
	CSRP3		CSRP3
CTNNA3		CTNNA3	
			DES
			DMD
			DOLK
	DPP6		DPP6
DSC2	DSC2	DSC2	DSC2
DSG2	DSG2	DSG2	DSG2
DSP	DSP	DSP	DSP
			DTNA
			EMD
			FHL1
			FHL2
			FLNC
			GAA
			GATA4
			GJA1
	GJA5		GJA5
			GJC1
			GLA
	GPD1L		GPD1L
HCN4	HCN4	HCN4	HCN4
	HEY2		
	JPH2		JPH2
	JUP		JUP
			KCNA5
			KCNAB2
			KCND2
	KCND3		KCND3
KCNE1	KCNE1	KCNE1	KCNE1
	KCNE5=KCNE1L		KCNE5=KCNE1L
KCNE2	KCNE2	KCNE2	KCNE2
	KCNE3		KCNE3
KCNH2	KCNH2	KCNH2	KCNH2
KCNJ2	KCNJ2	KCNJ2	KCNJ2
	KCNJ5		KCNJ5
	KCNJ8		KCNJ8
KCNQ1	KCNQ1	KCNQ1	KCNQ1
			LAMA4
			LAMP2
	LDB3 (ZASP)		LDB3 (ZASP)

LMNA	LMNA	LMNA	LMNA
			MIB1
	MOG1/RANGRF		
MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3	MYBPC3
MYH6	MYH6	MYH6	MYH6
MYH7	MYH7	MYH7	MYH7
MYL2	MYL2	MYL2	MYL2
	MYL3		MYL3
			MYOM1
	MYOZ2		MYOZ2
			MYPN
			NEBL
	NEXN		NEXN
NKX2-5	NKX2.5	NKX2	NKX2-5
			NPPA
	NOS1AP		
			NUP155
			PDLIM3
PKP2	PKP2	PKP2	PKP2
PLN	PLN	PLN	PLN
			PPA2
			PRDM16
PRKAG2	PRKAG2	PRKAG2	PRKAG2
			RBM20
			RYR2
RYR2	RYR2	RYR2	RYR2
SCN10A	SCN10A	SCN10A	SCN10A
	SCN1B		SCN1B
	SCN2B		SCN2B
	SCN3B		SCN3B
	SCN4B		SCN4B
SCN5A	SCN5A	SCN5A	SCN5A
			SDHA
			SGCD
			SLC22A5
			SLC4A3
			SLC8A1
	SLMAP		
	SNTA1		SNTA1
			TAZ
			TBX5
			TCAP
	TGFB3		
	TMEM43	TMEM43	TMEM43
			TMPO
	TNNC1		TNNC1
TNNI3	TNNI3	TNNI3	TNNI3
			TNNI3K
TNNT2	TNNT2	TNNT2	TNNT2
	TPM1		TPM1
	TRDN	TRDN	TRDN
	TRPM4		TRPM4
	TRPM7		
			TTN
TTR		TTR	TTR
	VCL		VCL

Annexe 2 : Répartition géographique des patients avec mutation LMNA

	Propositus	Apparentés
CHU de Nantes (CRMR) et périphéries	21	42
Nantes	13	29
Saint Nazaire	3	0
La Roche sur Yon	5	12
Luçon	0	1
CHU de Bordeaux (CRC)	9	8
Centres de compétence :		
CHU de Rennes	3	7
CHU de Brest et périphéries	2	0
Brest	1	0
Quimper	1	0
CHU d'Angers et périphéries	1	3
Angers	1	1
Le Mans	0	1
Trelaze	0	1
CH de Pau	2	1
CHU de Toulouse	3	3
CHU de Poitiers et périphéries	5	2
Poitiers	0	2
Niort	1	0
CH de La Rochelle	4	3
CHU de Rouen	1	0
CHU de Tours et périphéries	2	2
Tours	2	1
Bourges	0	1
CHU de Nice et périphéries	1	1
Grasse	1	1
CHU de Clermont Ferrand	1	0
CHU de Dijon	1	0

Annexe 3 : Recensement des familles et nombre d'apparentés au sein de la population LMNA

NUMERO DE PROPOSITUS	NOMBRE D'APPARENTES	NUMERO DE PROPOSITUS	NOMBRE D'APPARENTES
140	28	54027	0
12295	2	54277	0
30428	1	54362	1
35281	2	54594	1
37607	6	55257	0
38110	0	55485	0
40970	0	55489	0
41679	1	55491	2
42103	1	55499	0
42319	0	56858	1
43484	0	56930	0
44006	1	56985	0
44306	3	57116	0
44677	1	58705	0
45354	0	59400	4
45417	0	59680	1
47930	1	60422	1
47948	1	60739	5
49568	0	60742	0
49832	1	60991	0
49888	1	62088	0
50923	0	63381	0
51087	0	64111	0
51520	1	64115	0
51625	7	64701	0
51899	0	65135	0
52347	0	53984	0
53805	1		

Annexe3 : Liste des mutations recensées et prévalences

Exon – Variant nucléotidique – Variant protéique	Fréquence
6 c.1039G>A p.Glu347Lys	28
6 c.1130G>A p.Arg377His	10
6 c.1146C>T p.Gly382Gly	8
1 c.185G>T p.Arg62Leu	7
9 c.1567G>A p.Gly523Arg	6
6 c.1129C>T p.Arg377Cys	5
11 c.1867A>G p.Thr623Ala	3
6 c.1004G>A p.Arg335Gln	3
6 c.1100T>C p.Leu367Pro	3
6 c.110T>C p.Leu367Pro	3
1 c.340_342del p.Lys114del	2
1 c.343G>A p.Glu115Lys	2
3 c.639+1G>A NA	2
4 c.640-10A>G NA	2
4 c.751C>T p.Gln251*	2
4 NA p.Arg225*	2
5 c.868G>T p.Glu290*	2
9 c.1494G>A p.Trp498*	2
NA NAp.Val445Leu	2
1 c.244G>A p.Glu82Lys	1
1 c.36C>A p.Ser12Arg	1
1 C.71C>G p.Thr24Ser	1
1 c.80C>T p.Thr27Ile	1
10 c.1567G>A p.Gly523Arg	1
10 c.1621C>A p.Arg541Ser	1
10 c.1622G>A p.Arg541His	1
10 c.1634G>A p.Arg545His	1
11 c.1835C>T p.Ser612Phe	1
11 c.1873A>C et c.1874G>C p.Ser625Pro	1
12 c.1990A>C p.Met664Leu	1
2 c.364A>G p.Lys122Glu	1
2 c.40del p.Ala14Argfs*83	1
2 c.466C>T p.Arg156Cys	1
2 c.481G>A p.Glu161Lys	1
2 c.497G>C p.Arg166Pro	1
4 c.673C>T p.Arg225*	1
5 c.868G>T p.Glu290*	1
5 c.887G>A p.Arg296His	1
5 c.917T>C p.Leu306Pro	1
6 c.1003C>T p.Arg335Trp	1
6 c.1013T>C p.Leu338Pro	1
7 c.1202G>A p.Arg401His	1
7 c.1262_1263del p.Leu421Argfs*4	1
7 c.1262_1263del p.Leu421Argfs*5	1
7 c.1262T>C p.Leu421Pro	1
7 c.1279C>T p.Arg427Cys	1
7 c.1325T>C p.Val442Ala	1
7 c.1380+1G>A NA	1
9 c.1567G>A P.Gly523Arg	1

Titre de Thèse : Caractéristiques cliniques et pronostiques d'une cohorte de 124 patients avec laminopathie génotypés au centre de référence des maladies cardiaques rares ou héréditaires de l'Ouest.

RESUME

Contexte : Les laminopathies sont des maladies génétiques héréditaires rares dues à une mutation sur le gène des lamines A/C (LMNA) responsables d'un large spectre de pathologies. Il s'agit d'une cause rare mais grave de cardiomyopathies dilatées et arythmogènes avec un pronostic très péjoratif à un âge jeune. Aucune étude française n'a présenté l'histoire naturelle et le pronostic de ces patients.

Objectifs et Méthodes: Etudier les caractéristiques génotypiques, phénotypiques et la morbi-mortalité des patients avec une mutation LMNA responsable d'une atteinte cardiaque, pour lesquels le diagnostic génétique avait été réalisé au CHU de Nantes. L'objectif principal était d'évaluer le pronostic avec comme critère de jugement principal composite la survenue d'un événement cardiaque majeur, regroupant : une hospitalisation pour décompensation cardiaque, une arythmie ventriculaire maligne, une transplantation cardiaque ou un décès de cause cardiaque. Tous les événements cardiovasculaires mineurs ou majeurs survenus au cours du suivi ont été recueillis. Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective.

Résultats : 124 patients ont été inclus, répartis en 52 *propositus* et 72 apparentés.

La prévalence des atteintes cardiaques a considérablement augmenté au cours du suivi : troubles conductifs, troubles du rythme, dysfonction VG.

47% de la population a présenté un événement cardiovasculaire majeur au terme de $8,7 \pm 7,1$ années de suivi. 37 patients (30%) ont présenté une arythmie ventriculaire maligne, à un âge moyen de $47,6 \pm 17,2$ ans. 6 patients (10% des *propositus*) sont décédés d'une cause cardiaque (mort subite majoritairement).

3 facteurs pronostiques prédictifs de la survenue d'événements cardiaques majeurs ont été identifiés : survenue de TVNS, altération de la FEVG < 50%, RT en IRM.

Comparativement aux autres CMD, le pronostic était nettement moins bon.

Conclusions : Les laminopathies avec atteinte cardiaque ont des présentations hétérogènes, avec une évolution relativement stéréotypée. Le pronostic est très péjoratif à un âge jeune. Un diagnostic précoce, un suivi rapproché et individualisé, basé sur les facteurs pronostiques, sont essentiels. La seule mesure thérapeutique efficace reste l'implantation d'un DAI en prévention de la mort subite.

MOTS-CLES : Laminopathie, Cardiomyopathie, Génétique, Arythmies ventriculaires, Pronostic