

Génétique des cardiomyopathies héréditaires

P. Richard, F. Ader, P. Charron

Les cardiomyopathies sont définies comme des maladies du myocarde associées à une dysfonction cardiaque. Elles sont classées en sous-groupes morphologiques comprenant les cardiomyopathies hypertrophiques, dilatées, restrictives, ventriculaires droites arythmogènes et non classifiées comme la non-compactation du ventricule gauche. Ces maladies sont associées à une forte morbidité-mortalité, en raison de leur évolution fréquente vers l'insuffisance cardiaque et/ou la mort subite. Les cardiomyopathies présentent des origines diverses. Les causes sont parfois acquises et environnementales (toxiques, infectieuses), mais elles sont majoritairement d'origine génétique et monogénique, avec le plus souvent un mode de transmission autosomique dominant, une pénétrance liée à l'âge et une expressivité très variable. Les cardiomyopathies héréditaires, longtemps qualifiées d'idiopathiques, voient leur physiopathologie se dévoiler progressivement grâce aux avancées récentes de la génétique moléculaire. Les technologies de séquençage à haut débit récemment intégrées dans la démarche diagnostique ont permis de définir une hétérogénéité génétique importante avec des mutations identifiées dans ces principales entités cliniques dans plus de 50 gènes, codant notamment les protéines du sarcomère, du cytosquelette et des jonctions intercellulaires (desmosomes). D'autres gènes peuvent être impliqués dans de nombreux sous-types rares, dont la présentation est souvent syndromique ou atypique, qu'il convient de repérer en raison d'une prise en charge médicale différente. Ces connaissances ont permis de réévaluer l'histoire naturelle et le spectre clinique de ces maladies. Des concepts nouveaux et des implications cliniques ont émergé dans les cardiomyopathies, au-delà même du conseil génétique, aboutissant à des recommandations internationales sur la préconisation du test génétique, notamment à visée diagnostique, étiologique et prédictif. Ces avancées permettent d'améliorer la prise en charge des patients et de leurs familles.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Cardiologie ; Cardiomyopathies ; Hypertrophie cardiaque ; Génétique ; Séquençage haut débit

Plan

■ Introduction	2	■ Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit	11
■ Classification des cardiomyopathies	2	Diagnostic clinique	11
■ Cardiomyopathie hypertrophique	3	Diagnostics différentiels et bilan étiologique	11
Diagnostic clinique	3	Aspects génétiques	11
Aspects génétiques des cardiomyopathies hypertrophiques sarcomériques	4	Pathophysiologie des cardiomyopathies arythmogènes du ventricule droit	12
Pathophysiologie des cardiomyopathies hypertrophiques	4	Relations phénotype-génotype	12
Relations génotype-phénotype	9	■ Non-compactation du ventricule gauche	12
■ Cardiomyopathie dilatée	9	Diagnostic clinique	12
Diagnostic clinique	9	Diagnostics différentiels et bilan étiologique	12
Formes génétiques de cardiomyopathie dilatée	9	Aspects génétiques	12
Diagnostics différentiels et formes non génétiques de cardiomyopathie dilatée	9	Pathophysiologie des non-compactations du ventricule gauche	13
Aspects génétiques	10	Relations phénotype-génotype	13
Pathophysiologie des cardiomyopathies dilatées	10	■ Diagnostic moléculaire	13
Relations phénotype-génotype	10	Stratégies de séquençage	13
■ Cardiomyopathie restrictive	10	Interprétation des variants génétiques	13
Diagnostic clinique	10	Classification des variants génétiques	14
Diagnostics différentiels et formes non génétiques de cardiomyopathie restrictive	11	■ Conseil génétique	15
Aspects génétiques	11	Diagnostic du cas index	15
Pathophysiologie des cardiomyopathies restrictives	11	Diagnostic d'un apparenté atteint	15
Relations phénotype-génotype	11	Diagnostic prédictif ou présymptomatique	15
		Diagnostic prénatal et préimplantatoire	15
		■ Conclusion et perspectives	15

■ Introduction

Les cardiomyopathies sont des maladies du muscle cardiaque caractérisées par des anomalies de structure et de fonction, non expliquées par une maladie coronaire ou par les conditions hémodynamiques [1]. Elles présentent une importante morbidité-mortalité puisque leur fréquence dans la population varie de 1/500 à 1/5000 pour les entités les plus fréquentes, l'insuffisance cardiaque et la mort subite étant les deux complications majeures. L'impact socioéconomique de ces maladies est important puisque la cardiomyopathie dilatée (CMD) représente la première indication de transplantation cardiaque [2] et que la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) représente la principale cause de mort subite chez l'athlète [3].

Ces maladies sont communément classées en sous-types morphologiques distincts qui comprennent les CMH, les CMD, les cardiomyopathies restrictives (CMR), les cardiomyopathies arythmogènes du ventricule droit (CAVD) et les cardiomyopathies « non classifiées » comme la non-compaction du ventricule gauche (NCVG) [1, 2, 4]. Initialement, le terme d'idiopathique était utilisé pour qualifier leur origine étiologique, ce qui permettait d'exclure toutes les causes connues de cardiomyopathies (hypertension artérielle, rétrécissement aortique, maladie systémique). Leur origine génétique a été rapidement suspectée du fait de la transmission familiale de ces maladies, qui se fait sur un mode autosomique dominant dans la plupart des cas. Dès 1990, les premières causes génétiques de la CMH ont été identifiées et les avancées des connaissances depuis 30 ans ont confirmé ces hypothèses en identifiant de nombreux gènes responsables dans chacun des sous-groupes morphologiques [5]. Une caractéristique partagée par toutes les cardiomyopathies est leur importante hétérogénéité génétique et allélique. À cette hétérogénéité génétique s'ajoute une importante hétérogénéité clinique dans la sévérité de la maladie entre familles différentes, mais également au sein d'une même famille pour des patients porteurs de la même anomalie génétique. Ceci conduit à envisager des facteurs annexes s'ajoutant à la mutation causale, qu'ils soient génétiques ou non génétiques (fond génétique de chaque individu, facteurs environnementaux) [6]. Cette variabilité représente une difficulté pour le clinicien dans la pratique du conseil génétique puisque les corrélations génotype-phénotype ne permettent pas de prédire finement l'évolution et la sévérité de la maladie chez les porteurs de mutations.

Les évolutions technologiques récentes en génétique moléculaire avec le développement des techniques de séquençage à haut débit (*next generation sequencing* [NGS]) ont permis une avancée importante des connaissances. Le spectre des gènes responsables a été élargi, et un chevauchement génétique des gènes et des mutations entre les sous-types morphologiques a été mis en évidence. En parallèle, certains gènes impliqués dans d'autres pathologies, telles que certaines pathologies neuromusculaires, s'avèrent maintenant être responsables de cardiomyopathies isolées. Toutefois, une autre difficulté actuellement rencontrée avec ces techniques très puissantes de séquençage du génome est la quantité de données produites (nombre important de variants génétiques identifiés par individu) et de pouvoir attribuer un effet potentiel à chacune de ces variations identifiées. C'est un challenge important pour les généticiens moléculaires duquel pourra résulter une meilleure connaissance de la pathophysiologie de ces maladies. L'analyse génétique chez les patients avec les techniques de séquençage à haut débit est d'ailleurs devenue une étape reconnue par les guidelines cliniques dans la stratégie diagnostique des cardiomyopathies [7]. L'enjeu futur est un meilleur conseil génétique et une meilleure prise en charge des patients, avec le développement de nouvelles stratégies préventives ou thérapeutiques ciblées.

■ Classification des cardiomyopathies

Les cardiomyopathies sont classées en cinq sous-types basés sur des critères morphologiques précis [1, 2, 8] (Fig. 1). On distingue

“ Point important

Définitions de génétique

- Phénotype : expression clinique de la maladie.
- Génotype : statut génétique du patient.
- Monogénique : quand une mutation dans un gène causal est suffisante pour déclencher la maladie.
- Maladie dominante : un seul des deux allèles du gène est muté.
- Pénétrance : pourcentage des sujets exprimant le phénotype parmi ceux porteurs de l'anomalie génétique.
- Hétérogénéité génétique : un nombre important de gènes peuvent rendre compte d'un même phénotype.
- Hétérogénéité allélique : des mutations différentes dans un même gène conduisent à un phénotype identique.
- Digénisme : mutations dans deux gènes différents, qui peuvent individuellement causer le phénotype.

ainsi les CMH (OMIM.192600) caractérisées morphologiquement par une hypertrophie du ventricule gauche (VG) sans dilatation et en l'absence de conditions de charge suffisante pour l'expliquer (comme l'hypertension artérielle ou le rétrécissement aortique). Cette hypertrophie affecte les parois du VG et principalement le septum interventriculaire ; les CMD (OMIM.115200) caractérisées par une dilatation du VG avec épaisseur de la paroi du VG normale et une dysfonction systolique ; les CMR (OMIM.115210) caractérisées par un profil de remplissage restrictif et une réduction du volume diastolique d'un ou des deux ventricules, avec une épaisseur pariétale et une fonction systolique à peu près conservées ; les CAVD (OMIM.601877) dans lesquelles les cardiomyocytes sont remplacés progressivement par du tissu fibroadipeux. Le ventricule droit est préférentiellement atteint, mais elles peuvent également se présenter sous des formes biventriculaires. Enfin, les cardiomyopathies « non classifiées » comme les NCVG (OMIM.300183) ont été intégrées aux cardiomyopathies en 2006 et sont définies par la présence de trabéculations excessives du VG.

Quelle que soit la cardiomyopathie, les symptômes ne sont pas toujours présents dans les premiers stades de la maladie. Ils apparaissent au cours de l'évolution de la maladie, à un âge variable, et sont souvent non spécifiques. Ils peuvent se manifester par un essoufflement à l'effort ou durant les activités habituelles, des étourdissements, voire des syncopes, des douleurs dans la poitrine, des anomalies du rythme cardiaque avec palpitations, une fatigue importante. Les patients doivent être régulièrement suivis pour ajuster la prise en charge et instaurer le traitement approprié, afin d'éviter les complications rythmiques et l'insuffisance cardiaque [10].

Au nombre des examens couramment utilisés pour diagnostiquer les cardiomyopathies figurent l'électrocardiogramme (ECG), l'échocardiographie, le Holter ECG, l'épreuve d'effort et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque. À côté de ces examens cardiologiques, des tests biologiques doivent être prescrits, permettant d'identifier une pathologie systémique associée telle qu'une hémochromatose, une amylose ou une atteinte neuromusculaire [11]. Les tests génétiques, développés dans les années 1990, sont maintenant couramment prescrits et les technologies modernes de NGS ont permis d'élargir le spectre moléculaire [12]. Le challenge actuel réside dans l'interprétation des conséquences des variations génétiques obtenues. Quoi qu'il en soit, la génétique moléculaire fait désormais partie du soin courant dès lors qu'une notion d'hérédité est suspectée.

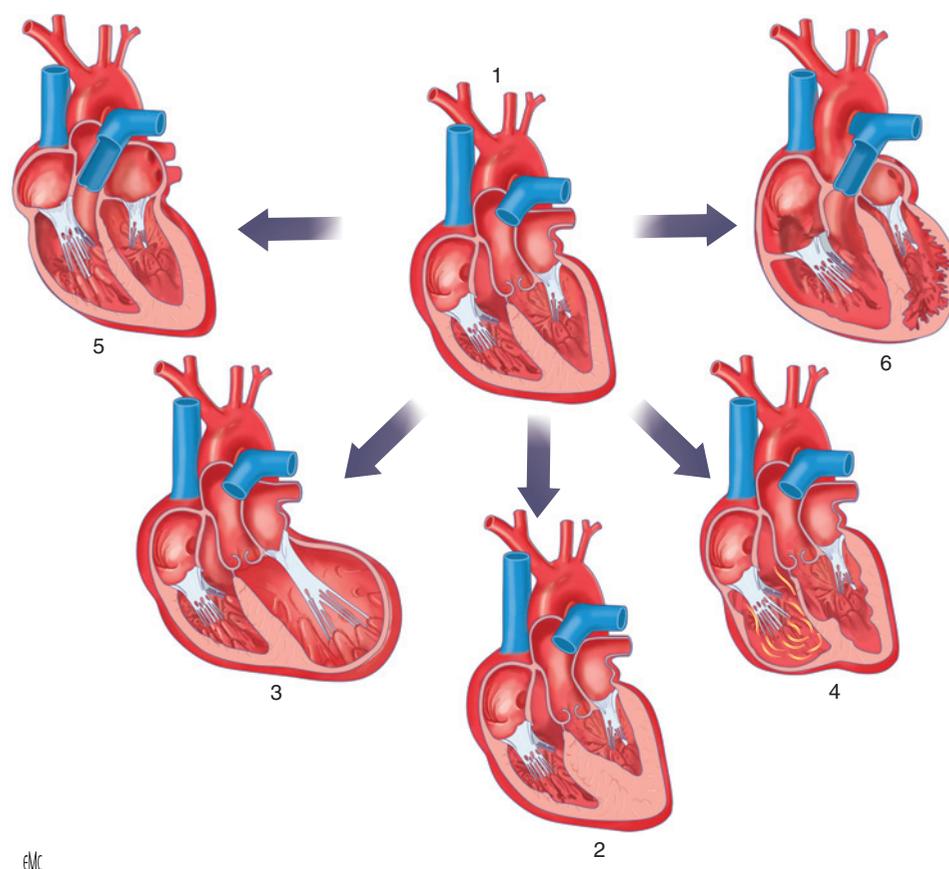


Figure 1. Les différents sous-types morphologiques de cardiomyopathies héréditaires (d'après [9]). 1. Cœur normal ; 2. cardiomyopathie hypertrophique (CMH) ; 3. cardiomyopathie dilatée (CMD) ; 4. cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (CAVD) ; 5. cardiomyopathie restrictive (CMR) ; 6. non-compaction du ventricule gauche (NCVG).

■ Cardiomyopathie hypertrophique

Diagnostic clinique

Cardiomyopathies hypertrophiques d'origine génétique

Cardiomyopathies hypertrophiques sarcomériques

La CMH sarcomérique est caractérisée par une hypertrophie ventriculaire gauche généralement asymétrique localisée le plus souvent au septum interventriculaire. Chez l'adulte et cas index d'une famille, la CMH est définie par une épaisseur septale supérieure ou égale à 15 mm sur un ou plusieurs segments du VG. Chez un apparenté adulte, le diagnostic est évoqué à partir de 13 mm. Chez l'enfant, le diagnostic est posé lorsque l'épaisseur du VG est supérieure de deux déviations standards par rapport aux valeurs moyennes de la population du même âge et de même surface corporelle [10]. De nombreux patients demeurent asymptomatiques ou peu symptomatiques alors que d'autres montrent des signes fonctionnels qui s'aggravent et deviennent invalidants. La gravité de la maladie est déterminée par le risque de « mort subite », qui peut constituer la première manifestation de la maladie, souvent favorisée par un effort physique. La mortalité de la CMH en relation avec une mort subite cardiaque est estimée à environ 1 % par an chez l'adulte.

Sur le plan histologique, la CMH est caractérisée par une hypertrophie des cardiomyocytes et une désorganisation des myofibrilles. Cette désorganisation s'accompagne d'une fibrose interstitielle, qui peut être péricellulaire et plus abondante dans le septum. Des anomalies de la valve mitrale et des muscles papillaires sont fréquentes [5].

Cardiomyopathies hypertrophiques non sarcomériques

Parmi les causes génétiques particulières car « non sarcomériques » à l'origine de CMH, on peut distinguer les maladies de

surcharge telles que les glycogénoses avec le syndrome *PRKAG2* [13] et la maladie de Pompe, et les maladies lysosomales telles que la maladie de Danon ou la maladie de Fabry [14]. L'amylose cardiaque d'origine génétique (*TTR*) peut se présenter sous une forme multiviscérale ou par une atteinte cardiaque isolée [15]. Les cardiomyopathies mitochondriales sont une cause non rare de CMH, spécialement chez l'enfant, en particulier les syndromes de MELAS et de MERRF [14]. Enfin, parmi les maladies liées au métabolisme mitochondrial, des mutations du gène *SLC25A4* peuvent être à l'origine d'une CMH de transmission récessive associée à une atteinte musculaire. Certaines maladies neuromusculaires, en particulier celles liées au gène *FHL1*, peuvent se présenter associées à une CMH. Les syndromes malformatifs tels que le syndrome de Noonan, le syndrome LEOPARD et le syndrome de Costello doivent être suspectés devant une CMH à révélation le plus souvent pédiatrique [16].

Cardiomyopathies hypertrophiques non génétiques

Le diagnostic différentiel doit porter sur l'exclusion de certaines causes non génétiques (toxiques, infectieuses, etc.), ainsi que des causes non pathologiques (cœur d'athlète), qui doit être réalisée avant d'entreprendre une analyse de génétique moléculaire. L'interrogatoire du patient peut permettre de préciser certains antécédents familiaux et personnels évocateurs (notamment extracardiaques). Il peut également être utile de noter les facteurs de risques cardiovasculaires. Des causes pathologiques telles que l'hypertension artérielle, le rétrécissement aortique, le phéochromocytome et l'acromégalie peuvent s'accompagner d'hypertrophie cardiaque, de même que des maladies intercurrentes, telles que certaines formes de myocardites. Les causes médicamenteuses dues à l'absorption de stéroïdes anabolisants, de tacrolimus ou d'hydroxychloroquine sont également à éliminer. Enfin, une cause physiologique particulière est représentée par l'hypertrophie physiologique ou cœur d'athlète qui peut poser un véritable problème diagnostique chez des athlètes de compétition.

Aspects génétiques des cardiomyopathies hypertrophiques sarcomériques

Génétique clinique et épidémiologie

La CMH est une maladie monogénique dont la prévalence est estimée, sur la base d'examen échocardiographiques, à 1/500 dans la population générale [17]. Cette approche a été utilisée également pour confirmer le mode de transmission autosomique dominant de la maladie et pour estimer la pénétrance. Les formes familiales représentent environ 55 % des cas, mais cela n'a pas été réévalué avec les résultats des études de génétique moléculaire (cas sporadiques, formes présymptomatiques, mutation de novo, etc.) et est donc probablement sous-évalué [18]. En effet, la majorité des cas dits « sporadiques » relèvent probablement de la même origine génétique que les formes clairement familiales et monogéniques [19].

Le mode de transmission familiale dans ces formes usuelles dites « sarcomériques » est presque toujours autosomique dominant [20]. Cela signifie que chaque génération peut être affectée au sein de la famille, qu'hommes et femmes sont concernés de la même manière, et que le risque de transmettre une mutation à sa descendance est d'un sur deux. Toutefois, de rares cas de formes récessives sont décrits. Les CMH présentent une pénétrance liée à l'âge, qui augmente avec l'âge des patients et est parfois incomplète. Des études transversales menées dans la population française [21] ont montré que la maladie était exprimée chez environ 55 % des porteurs de mutation avant l'âge de 30 ans, 75 % entre 30 et 50 ans et chez 95 % après 50 ans. La pénétrance varie également en fonction du sexe, la maladie s'exprimant significativement plus précocement chez l'homme que chez la femme. Des études familiales ont rapidement mis en évidence l'existence de « porteurs sains », y compris chez l'adulte, qui sont des individus cliniquement sains (au regard des critères conventionnels) mais porteurs de mutation [22].

La CMH présente une grande variabilité d'expression clinique (expressivité) entre différentes familles concernées, mais également au sein d'une même famille. Ceci concerne aussi bien l'âge d'apparition de l'hypertrophie cardiaque que l'âge des symptômes, et surtout le risque de survenue de complications. Cette expressivité est sous la dépendance de la mutation génétique causale, mais également d'autres facteurs encore très mal connus. Enfin, la CMH est une maladie universellement répandue avec plus de 50 pays dans lesquels elle a été rapportée, représentant une importante variété d'origines ethniques [23].

Génétique moléculaire

Les premières analyses de génétique moléculaire faites sur des grandes familles par des stratégies de clonage positionnel ont permis en 1989 d'identifier un locus sur le bras long du chromosome 14 sur la bande q11.2, puis en 1990 d'identifier le premier gène causal (*MYH7*) codant la chaîne lourde bêta de la myosine [24]. La CMH était alors la première cardiomyopathie pour laquelle une cause génétique était identifiée et les différentes mutations décrites mettaient en évidence une hétérogénéité allélique. Les analyses moléculaires qui ont suivi ont confirmé que les mutations causales étaient souvent des mutations « privées », ce qui signifiait que chaque famille ou presque était porteuse d'une mutation différente. Simultanément, il est apparu que des familles n'étaient pas liées à ce locus, et la notion d'hétérogénéité de locus (hétérogénéité génétique) a été évoquée jusqu'à la publication en 1995 d'un nouveau locus sur le chromosome 11 bande p11.2 contenant le gène *MYBPC3* codant la protéine C cardiaque de liaison à la myosine (cMYBPC) [25, 26]. La même année, les locus contenant les gènes *TNNT2* et *TPM1* ont été publiés [27]. Après deux décennies d'investigations moléculaires intensives, le spectre génétique de la CMH sarcomérique est donc le résultat de mutations génétiques dans une quinzaine de gènes codant pour les protéines du sarcomère et contenant des centaines de variants génétiques (Tableau 1).

À côté de ces gènes sarcomériques représentant une cause importante dans l'étiologie des cardiomyopathies, il est apparu plus récemment que d'autres gènes, de localisation cellulaire non

sarcomérique, pouvaient rendre compte de la pathogenèse d'une autre partie des hypertrophies cardiaques. Ainsi, le spectre génétique initial des CMH « sarcomériques » s'est étendu avec la publication d'une trentaine de gènes additionnels non sarcomériques, pouvant rendre compte des hypertrophies ventriculaires gauches isolées, mais également des formes syndromiques plus complexes [28].

Le spectre génétique des CMH comprend donc des gènes de différents compartiments cellulaires (Tableau 1) (Fig. 2). Ainsi, on distingue des gènes codant les protéines du sarcomère, comprenant les composants du filament épais (*MYH7*, *MYL2*, *MYL3*), ceux du filament fin (*ACTC1*, *TPM1*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TNNC1*), des gènes des protéines intermédiaires (*MYBPC3*) et des gènes de la strie Z (*ACTN2*, *MYOZ2*, *NEXN*) [6]. D'autres gènes du sarcomère ont été impliqués mais avec une évidence moins forte (*MYH6*, *CSR3*, *TCAP*, *VCL*, *TTN*) [29], ainsi que des gènes codant des protéines non sarcomériques [30] comme celles du métabolisme calcique (*CASQ2*, *JPH2*, *PLN*) [31]. Les phénocopies et formes syndromiques comprennent les gènes *GLA*, *LAMP2*, *PRKAG2*, *PTPN11*, *TTR*, *FHL1*, *GAA* (cf. supra).

L'étude de cohortes de patients a montré qu'une mutation pathogène dans un des gènes du sarcomère était identifiée chez environ 40 à 60 % des cas index, aussi bien chez les patients présentant des formes familiales que chez les cas sporadiques [19]. Chez les patients de plus de 60 ans, le taux d'identification de mutation apparaît plus faible, de l'ordre de 16 % [32].

Dans toutes les études récentes, l'analyse combinée des gènes *MYBPC3* et *MYH7* rend compte de 40 à 50 % des cas de CMH cliniquement prouvées et représente environ 90 % des patients génotypés. L'ensemble des autres gènes sarcomériques ne représente alors plus que 10 % des cas. Parmi les patients chez lesquels une mutation est identifiée, la fréquence des gènes est la suivante ; *MYBPC3* (50–60 %), *MYH7* (15–20 %), puis *TNNT2* (5–10 %), *TPM1* (< 5 %), *TNNI3* (< 5 %), *ACTC1* (< 1 %), *MYL2* (< 1 %), et *MYL3* (< 1 %) selon les publications et l'origine géographique des cohortes [19, 33, 34]. Le manque de recul actuel sur les autres gènes (*TTN*, *ACTN2*, *CSR3*, *MYOZ2*, *NEXN*, et *TNNC1*) ne permet pas encore d'évaluer leur fréquence.

L'hétérogénéité allélique est illustrée par la description de plus de 1000 mutations différentes dans chacun des gènes *MYH7* et *MYBPC3* sans qu'aucune de ces mutations ne soit fréquente et récurrente (HGMD Pro). Toutefois, de rares « points chauds » représentant quelques familles ont été identifiés dans *MYH7* [35] ou dans *TNNT2* [25, 36], ou encore le variant intronique d'épissage c.1928-2A>G dans *MYBPC3* pour lequel un effet fondateur a été montré dans la population française [25].

Les mutations sont retrouvées sur toute la longueur des gènes, même si certaines régions fonctionnelles des protéines sont plus souvent concernées, comme c'est le cas dans la partie « tête » globulaire de la chaîne lourde bêta de la myosine (gène *MYH7*), contenant le domaine ATPase, le domaine de liaison d'actine et le domaine responsable de la transmission de la force de contraction [37]. Ceci n'exclut pas que des mutations localisées dans la partie « queue », bien que moins fréquentes, soient également responsables de CMH [38].

Chez environ 3 à 5 % des patients, des génotypes complexes sont observés avec plus d'une mutation pathogène, soit dans le même gène sous forme hétéroallélique (les deux allèles du gène présentent une mutation différente), soit sous forme de codominance avec deux mutations hétérozygotes dans deux gènes différents, tous deux impliqués dans le phénotype [39].

Pathophysiologie des cardiomyopathies hypertrophiques

Conséquences structurelles des mutations sarcomériques

Il est apparu rapidement que les mutations identifiées dans *MYH7* n'étaient pas de même nature que la majorité des mutations de *MYBPC3*. En effet, la quasi-totalité des variants pathogènes de *MYH7* sont des mutations de type substitutions d'acides aminés qui affectent négativement la fonction [40]. En revanche, la

Tableau 1.

Liste des gènes connus dans les cardiomyopathies héréditaires. Par ordre des colonnes, la localisation chromosomique des gènes (locus), le numéro OMIM (Online Mendelian Inheritance In Man), la protéine codée par le gène, la localisation cellulaire ou subcellulaire de la protéine avec son rôle, les sous-types morphologiques de cardiomyopathie associés avec le gène et leur fréquence, le mode de transmission.

Gène	Locus	OMIM	Protéine	Localisation/rôle	Phénotypes/fréquence (%)						Transmission
					CMH	CMD	CMR	CAVD	NCVG	Phénocopie	
Sarcomère											
<i>MYH7</i>	14q14.2	160760	Chaîne lourde bêta de la myosine	Filament épais	20–30	5 %	< 1	Rare	< 1	Myopathie	Dominant
<i>MYBPC3</i>	11p11.2	600958	Protéine C cardiaque de liaison à la myosine	Sarcomère	30–40	< 1			x		Dominant
<i>TNNT2</i>	1q32.1	191045	Troponine T cardiaque	Filament fin	5	3 %	x	–	5–10 %		Dominant
<i>TNNI3</i>	19q13.4	191044	Troponine I cardiaque	Filament fin	7	x	x				Dominant
<i>TNNC1</i>	3p21.1	191040	Troponine C cardiaque	Filament fin	x	x	x				Dominant
<i>TPM1</i>	15q22.1	191010	α-tropomyosine	Filament fin	< 1	< 2	x		x		Dominant
<i>MYL2</i>	12q24.11	160781	Chaîne légère régulatrice de la myosine	Filament épais	2–4	x	x				Dominant
<i>MYL3</i>	3p21.3	160790	Chaîne légère essentielle de la myosine	Filament épais	1		x				Dominant
<i>ACTC1</i>	15q11q14	102540	Actine cardiaque	Filament fin	< 1	x	x		x		Dominant
<i>TTN</i>	2q31.2	188840	Titine	Sarcomère	< 5%	15–25 %	x	x		Myopathie	Dominant
<i>MYH6</i>	14q11.2	160710	Chaîne lourde alpha de la myosine	Filament épais	Rare	Rare					Dominant
<i>NEBL</i>	10p12.31	605491	Nébulette	Z disk		x					Dominant
<i>TCAP</i>	17q12	604488	Téléthonine	Z disk	Rare	x					Dominant
<i>ACTN2</i>	1q43	102573	α-actinine-2	Z disk	1 %	x			x		Dominant
<i>MYOZ2</i>	4q26	605602	Myozénine	Z disk	x						Dominant
<i>NEXN</i>	1p31.1	613121	Nexiline	Z disk	x	x					Dominant
<i>CSR3P3</i>	11p15.1	600824	Protéine 3 riche en cystéine et glycine	Z disk	x	x					Dominant
<i>MYOT</i>	5q31.2	604103	Myotiline	Z disk		x				Myopathie	Dominant
<i>MYPN</i>	10q21.3	608517	Myopalladine	Z disk	x	x	x			Myopathie	Dominant
<i>LDB3</i>	11p15.1	605906	Protéine LIM du muscle	Z disk	Rare	Rare	x		x	Myopathie	Dominant
Cytosquelette											
<i>DES</i>	2q35	125660	Desmine	Filament intermédiaire	< 1	< 1	x			Myopathie	Dominant
<i>VCL</i>	10q22.2	193065	Métavinculine	Cytosquelette	x	x					Dominant
<i>BAG3</i>	10q26.11	603883	Athanogène associé à Bcl2	Noyau		x				Myopathie	Dominant
<i>TMPO</i>	12q23.1	188380	Thymopoïétine	Noyau cellulaire	x	x					Dominant
<i>FLNC</i>	7q32.1	102565	Filamine C	Cytosquelette	x	1–2 %	x			Myopathie	Dominant
Desmosomes											
<i>PKP2</i>	12p11.21	602861	Plakophiline-2	Desmosome		?		x	x		Dominant
<i>DSC2</i>	18q12.1	125645	Desmocolline-2	Desmosome		x		x	x		Dominant
<i>DSG2</i>	18q12.1	125671	Desmoglérine-2	Desmosome		x		x			Dominant
<i>DSP</i>	6p24.3	125647	Desmoplakine	Desmosome		x		3 %	x	Carvajal	Dominant/récessif
<i>JUP</i>	17q21.2	173325	Plakoglobine	Desmosome				x		Naxos	Dominant/récessif
<i>JPH2</i>	20q13.12	605267	Junctophiline 2	Desmosome	x						Dominant

Tableau 1.

(suite) Liste des gènes connus dans les cardiomyopathies héréditaires. Par ordre des colonnes, la localisation chromosomique des gènes (locus), le numéro OMIM (Online Mendelian Inheritance In Man), la protéine codée par le gène, la localisation cellulaire ou subcellulaire de la protéine avec son rôle, les sous-types morphologiques de cardiomyopathie associés avec le gène et leur fréquence, le mode de transmission.

Gène	Locus	OMIM	Protéine	Localisation/rôle	Phénotypes/fréquence (%)					Transmission	
					CMH	CMD	CMR	CAVD	NCVG		Phénocopie
<i>Protéines membranaires/récepteurs/canaux ioniques/enzymes/facteurs de transcription</i>											
<i>TMEM43</i>	3p25.1	612048	Protéine transmembranaire 43	Membrane nucléaire				x			Dominant
<i>LMNA</i>	1q22	150330	Lamines AC	Lamina nucléaire	–	4 %			x		Dominant
<i>CAV3</i>	3p25.3	601253	Cavéoline3	Membrane plasmique	x						Dominant
<i>DTNA</i>	18q12.1	601239	Dystrobrevine	Membrane plasmique					x		Dominant
<i>CASQ2</i>	1p13.1	114251	Calséquestrine	Réticulum sarcoplasmique	x?						Dominant
<i>PLN</i>	6q22.3	172405	Phospholamban	Réticulum sarcoplasmique	Rare	< 1%		x			Dominant
<i>RYR2</i>	1q43	180902	Récepteur de la ryanodine	Réticulum sarcoplasmique				x			Dominant
<i>HCN4</i>	15q24.1	605206	Canal potassique 4	Membrane plasmique	x				x	Brugada	Dominant
<i>ABCC9</i>	12p12.1	601439	Canal potassique sensible à l'ATP	Membrane plasmique	x	x					Dominant
<i>SCN5A</i>	3p22.2	600163	Canal sodique de type 5	Membrane plasmique		< 2			x	Brugada	Dominant
<i>Autres</i>											
<i>NKX2.5</i>	5q35.1	600584	Protéine Nkx-2.5	Facteur de transcription		x			x		Dominant
<i>RBM20</i>	10q25.2	613171	Protéine 20 de liaison à l'ARN	Facteur de transcription	?	2 %					Dominant
<i>GATA4</i>	8p23.1	600576	Protéine 4 de liaison à GATA	Facteur de transcription	x?						Dominant
<i>PRDM16</i>	1p36	605557	Domaine PR de la protéine en doigts de zinc	Facteur de transcription		x			x		Dominant
<i>TGFB3</i>	14q24.3	190230	Cytokine active sur le facteur de croissance β 3	Matrice extracellulaire				x			Dominant
<i>MYLK2</i>	20q11.21	606566	Kinase 2 de la chaîne légère de myosine	Kinase	Rare						Dominant
<i>ANKRD1</i>	10q23.31	609599	Domaine répété de l'ankyrine	Cytokine	x	x					Dominant
<i>CTF1</i>	16p11.2	600435	Cardiotrophine 1	Cytokine	x?	x?					
<i>FHL1</i>	Xq26.3	300163	Protéine LIM-2	Ion channel binding	Rare		x			Myopathie	X-linked

Tableau 1.

(suite) Liste des gènes connus dans les cardiomyopathies héréditaires. Par ordre des colonnes, la localisation chromosomique des gènes (locus), le numéro OMIM (Online Mendelian Inheritance In Man), la protéine codée par le gène, la localisation cellulaire ou subcellulaire de la protéine avec son rôle, les sous-types morphologiques de cardiomyopathie associés avec le gène et leur fréquence, le mode de transmission.

Gène	Locus	OMIM	Protéine	Localisation/rôle	Phénotypes/fréquence (%)						Transmission	
					CMH	CMD	CMR	CAVD	NCVG	Phénocopie		
<i>Phénocopies</i>												
<i>GLA</i>	Xq22.1	300644	α-galactosidase A	Enzyme lysosomale	1–2 %	–	x				Fabry	X-linked
<i>LAMP2</i>	Xq24	309060	Glycoprotéine associée à la membrane du lysosome	Lysosome	Rare	–					Danon	X-linked
<i>GAA</i>	17q25.3	606800	Alpha-glucosidase	Enzyme lysosomale	Rare						Pompe	Récessif
<i>PRKAG2</i>	7q36.1	602743	Sous-unité gamma 2 de la protéine kinase activée par l'AMP	Ubiquitaire	Rare	–					WPW syndrome	Dominant
<i>TAZ</i>	Xq28	300394	Taffazine	Acyltransférase		x			x		Barth syndrome	X-linked
<i>TTR</i>	18q12.1	176300	Transthyrétine	Transporteur sécrété	1–10 %	–	x				Amyloidosis	Dominant
<i>PTPN11</i>	12q24.13	176876	Phosphatase de la tyrosine	Enzyme nucléaire	Rare						Noonan	Dominant
<i>RAF1</i>	3p25.2	164760	Protéine kinase du proto-oncogène RAF	Membrane plasmique	x	x					Noonan, Léopard	Dominant
<i>FHL2</i>	2q12.2	602633	Protéine LIM-2	Récepteur	x?	x?			x?			Dominant
<i>Mt DNA</i>	mtDNA		Gènes codés par l'ADN mitochondrial	ADN mitochondrial	Rare						MELAS and MERFF	Mt
<i>CRYAB</i>	11q23.1	123590	Chaîne bêta de l'alpha-crystalline	Noyau cellulaire		x	x		x		Myopathie	Dominant
<i>SGCD</i>	5q33.2-q33.3	601411	Delta-sarcoglycane	Membrane plasmique		x					Dystrophie musculaire	Récessif
<i>DMD</i>	Xp21.2-p21.1	300377	Dystrophine	Cytosquelette		x					Duchenne/Becker	X-linked
<i>HFE</i>	6p22.2	613609	Protéines de l'hémochromatose	Membrane plasmique			x				Hémochromatose	
<i>PLEKHM2</i>	1p36.21	609613	Protéine contenant un domaine homologue de la pleckstrine	Lysosome		x			x			Dominant
<i>EMD</i>	Xq28	300384	Émérine	Noyau		x					Myopathie	X-linked

x? : gène dont la preuve de causalité avec le phénotype n'est pas confirmée. CMH : cardiomyopathie hypertrophique ; CMD : cardiomyopathie dilatée ; CMR : cardiomyopathie restrictive ; CAVD : cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit ; NCVG : non-compaction du ventricule gauche.

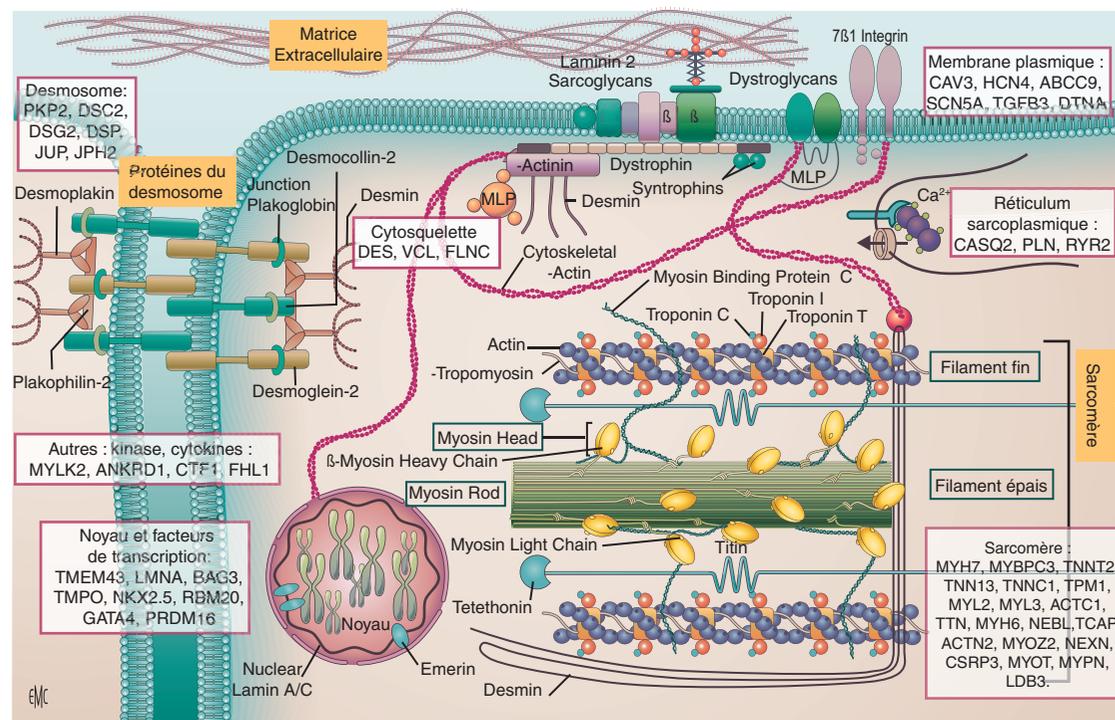


Figure 2. Représentation schématique des sarcomères et protéines cellulaires impliqués dans les cardiomyopathies (d'après [31]). α Actinin : α actinine ; α 7 β 1 Integrin : intégrine α 7 ; Actin : actine ; α -tropomyosin : α -tropomyosine ; b-Myosin heavy chain : chaîne lourde β de la myosine ; cytosqueletal α Actin : actine du cytosquelette ; Desmin : desmine ; Desmocollin-2 : desmocolline -2 ; Desmoglein-2 : desmogléine ; Desmoplakin : desmoplakine ; Dystroglycans : dystroglycane ; Dystrophin : dystrophine ; Emerin : émerine ; Junction plakoglobin : plakoglobine ; Laminin-2 : laminine 2 ; MLP (Muscle LIM protein) : protéine LIM du muscle ; myosin binding protein C : protéine C de liaison à la myosine ; Myosin head : tête de la chaîne lourde de myosine ; Myosin light chain : chaîne légère de myosine ; Myosin Rod : queue de la chaîne lourde de myosine ; Nuclear Lamin A/C : lamine A/C ; Plakoglobin : plakoglobine ; Plakophilin -2 : plakophiline-2 ; sarcoglycans : sarcoglycane ; Syntrophins : syntrophines ; Telethonin : téléthonine ; Titin : titine ; Troponin C : troponine C ; Troponin I : troponine I ; Troponin T : troponine T.

Tableau 2.

Nombre et nature des mutations identifiées dans chacun des gènes majeurs sarcomériques (source HGMD Pro).

Nature des mutations	MYH7	MYBPC3	TNNT2	TNNI3	TPM1	MYL2	MYL3	ACTC1
Total	908	905	135	120	86	59	37	53
Mutations faux-sens	841	417	103	97	80	48	34	46
Mutations nulles	66	488	32	22	6	11	3	5
Nonsense	16	110	2	4	1	3	1	0
Substitutions d'épissage	11	120	17	3	2	3	1	1
Petites délétions	29	158	0	13	0	0	0	2
Petites insertions et duplications	3	66	12	0	2	4	0	0
Petites insertions et délétions	4	16	1	1	0	0	1	0
Grosses délétions	1	13		1	1	1		2
Grosses insertions et duplications	0	3	0		0	0	0	
Réarrangements complexes	2	2	0	0	0	0	0	0

majorité des variants pathogènes de MYBPC3 sont des mutations conduisant à un arrêt prématuré de la synthèse de la protéine par des codons stop prématurés, ou des mutations de type insertions ou délétions décalant le cadre de lecture lors de la traduction [41, 42] (Tableau 2). Cette différence de nature des mutations entre les gènes pourrait expliquer des mécanismes pathophysiologiques différents [43]. Les mutations faux-sens, via une modification de la séquence protéique, semblent engendrer des anomalies de l'organisation des sarcomères affectant leur stabilité et/ou perturber les interactions entre protéines du sarcomère (myosine/actine, protéine C cardiaque/actine). Le mécanisme évoqué est celui du peptide poison et d'un effet dominant négatif dans lequel la protéine mutée est incorporée dans le sarcomère en même temps que la protéine normale. Les mutations nulles (non-sens) sont les variants génétiques décalant le cadre de lecture lors de la traduction et aboutissant à des codons stop prématurés (variants affectant l'épissage des acides ribonucléiques messagers [ARNm],

des insertions et/ou délétions nucléotidiques). L'allèle muté est souvent éliminé par un système de surveillance cellulaire appelé *non-sens mediated RNA decay*, conduisant à la dégradation des ARNm porteurs de variants incompatibles avec une traduction des ARNm en protéine [44]. Ce système conduit au mécanisme d'haplo-insuffisance dans lequel l'absence de traduction d'un allèle contenant une mutation « nulle » entraînerait un déséquilibre stœchiométrique entre les protéines et affecterait la stœchiométrie du sarcomère [45]. L'élimination des protéines anormales dans la cellule pourrait se faire via le système ubiquitine-protéasome qui apporterait une explication à l'absence de protéine tronquée incorporée dans le sarcomère [46].

Conséquences fonctionnelles des mutations

De nombreux travaux ont été réalisés ayant pour objectif de comprendre comment les mutations des gènes sarcomériques aboutissaient au développement de l'hypertrophie cardiaque.

Ces études fonctionnelles ont été développées à partir de modèles *in vitro* (cultures cellulaires) et *in vivo* (modèles animaux) au moyen de systèmes de surexpression et/ou d'extinction de gènes. Ces études ont permis de proposer plusieurs mécanismes moléculaires pouvant être impliqués dans l'étiologie et le développement du phénotype [47].

Le mécanisme évoqué historiquement est celui d'une altération de la fonction contractile de la myosine liée aux mutations localisées dans la région globulaire, contenant les sites de liaison à l'ATP, à l'origine de la génération de la force de contraction [40, 48]. L'hypertrophie compensatrice serait alors la conséquence d'un mécanisme d'adaptation. D'autres études plus récentes suggèrent au contraire une hypercontractilité liée à une augmentation de l'activité ATPasique, de la vitesse de raccourcissement des sarcomères et de la sensibilité au calcium, aboutissant à une augmentation de la force contractile associée à un défaut de relaxation [40, 48-50]. Ce mécanisme pathophysiologique a été reproduit avec des mutations dans le gène *MYBPC3* sur des modèles *in vitro* de cardiomyocytes [51]. Un autre mécanisme évoqué serait une altération du couplage excitation-contraction [52]. Plusieurs protéines impliquées dans le flux calcique cellulaire ont été directement impliquées dans le développement de la CMH (troponine C cardiaque, phospholamban ou junctophiline 2) [53]. Les protéines du filament fin du sarcomère, comme la troponine T cardiaque, la troponine I cardiaque et l'alpha-tropomyosine, de par leurs liens directs avec la troponine C, sont également très largement impliquées dans les mécanismes de contraction des sarcomères directement liés aux mouvements du calcium.

Relations génotype-phénotype

La variabilité d'expression de la maladie semble liée à l'association de plusieurs facteurs tels que l'âge, le sexe, la nature du gène et/ou de la mutation en cause. Plusieurs études ont été menées pour déterminer dans quelle mesure l'hétérogénéité génétique de la maladie pouvait rendre compte de l'hétérogénéité clinique ou phénotypique. Ces études sont difficiles à interpréter du fait de la grande diversité des mutations ne permettant pas de disposer de groupes homogènes pour les analyses.

Les premières études des relations entre génotype et phénotype ont ainsi pu être établies concernant les trois gènes le plus fréquemment impliqués dans la maladie [54, 55].

Dans les familles liées au gène de la chaîne lourde bêta de la myosine (*MYH7*), le phénotype varie considérablement selon les mutations [56]. Certaines mutations sont associées à un pronostic plus sévère (p.Arg403Gln), alors que d'autres sont associées à une évolution plus favorable, comme la p.Val606Met. Dans les familles liées au gène de la troponine T cardiaque (*TNNT2*), l'hypertrophie ventriculaire est modeste, mais les troubles rythmiques conduisent à une importante fréquence des morts subites avant l'âge de 30 ans. Dans les familles liées au gène de la protéine C cardiaque (*MYBPC3*), la pénétrance est souvent faible et le degré d'hypertrophie minime avant l'âge de 30 ans, l'âge d'apparition des symptômes est tardif et le pronostic apparaît favorable jusqu'à l'âge de 40 ans.

Il a été suggéré plus récemment que des patients avec des mutations dans les gènes du sarcomère présentaient un risque accru d'évènements cardiaques, en particulier d'évolution vers l'insuffisance cardiaque en comparaison avec les patients sans mutation identifiée ou avec une mutation dans un gène codant une protéine non sarcomérique [57-59].

Dans 5 à 8 % des familles, des doubles variants ont été identifiés (hétérozygotes composites, doubles hétérozygotes, homozygotes) [60] et l'analyse des phénotypes suggère un effet dose du gène sur la sévérité de la maladie [61].

Par ailleurs, l'influence de facteurs génétiques additionnels, ou gènes modificateurs, pouvant moduler l'influence de la mutation causale est probable. En dehors du fond génétique, d'autres facteurs environnementaux sont cependant nécessaires pour rendre compte de la variabilité observée au sein d'une même famille portant la même mutation (intrafamiliale, voire entre paires de jumeaux monozygotes).

■ Cardiomyopathie dilatée

La CMD est définie par l'existence d'une dilatation du VG, ou des deux ventricules, associée à une dysfonction systolique en l'absence de conditions anormales de charge (hypertension artérielle, valvulopathies) ou de coronaropathie pouvant être à l'origine de la dysfonction systolique [1, 2, 62].

Les causes de CMD peuvent être génétiques ou non génétiques. Toutefois, dans certaines circonstances, la prédisposition génétique interagit avec des facteurs extrinsèques et/ou environnementaux.

Diagnostic clinique

Les critères échocardiographiques de la CMD comprennent une fraction d'éjection du VG abaissée, inférieure à 45 %, et une dilatation du VG en fin de diastole, avec un diamètre supérieur à 117 % de la valeur cible corrigée pour l'âge et la surface corporelle [63]. La morbidité-mortalité de la CMD est importante et elle constitue la première cause de transplantation cardiaque. Les hommes sont plus souvent affectés que les femmes, ce qui conforte l'hypothèse du rôle des variants génétiques et de leur interaction avec l'environnement.

La CMD constitue l'une des causes principales d'insuffisance cardiaque. La mortalité à 5 ans est évaluée à 30-50 %. Le décès est le plus souvent en rapport avec une insuffisance cardiaque réfractaire, mais parfois dû à une mort subite par arythmie ventriculaire.

Formes génétiques de cardiomyopathie dilatée

L'analyse précise du phénotype permet de mettre en évidence qu'au sein même des formes familiales à transmission autosomique dominante, plusieurs entités peuvent être distinguées : la CMD isolée, la CMD associée à des troubles de conduction auriculoventriculaire, la CMD associée à des manifestations extracardiaques comme une myopathie (dystrophie musculaire d'Emery Dreifuss, myopathie de Duchenne et de Becker, certaines dystrophies des ceintures) [64] et la CMD se présentant sous des formes syndromiques (syndrome de Barth, maladies mitochondriales, etc.). D'autres pathologies peuvent être recherchées, telles que les erreurs innées du métabolisme (anomalies de l'oxydation des acides gras, déficits en carnitine, maladies de surcharge, mucopolysaccharidoses, anomalies de la phosphorylation oxydative) ou l'hémochromatose.

Diagnostiques différentiels et formes non génétiques de cardiomyopathie dilatée

Les causes de CMD sont multiples et les études familiales fondées sur les critères cliniques suggéraient que seulement 35 à 40 % des CMD étaient familiales, et par conséquent d'origine génétique. La plupart des CMD apparaissaient donc acquises et associées à de nombreuses autres situations pathologiques, ou restaient souvent « idiopathiques ».

De nombreuses causes non génétiques sont à rechercher, telles que les causes infectieuses (myocardites virales, bactériennes, parasitaires), les causes auto-immunes et inflammatoires (le lupus érythémateux disséminé, la sarcoïdose), les causes toxiques (intoxication alcoolique, amphétamines, cocaïne), les causes médicamenteuses (médicaments antinéoplasiques, médicaments psychiatriques), les causes endocriniennes (hypo- ou hyperthyroïdisme, maladies de Cushing ou Addison, phéochromocytome), la cardiomyopathie du péripartum.

Dans certaines situations, des effets combinés de différentes étiologies peuvent être observés, y compris des facteurs génétiques et environnementaux (mutation génétique et cardiomyopathie du péripartum, mutation génétique et myocardite, mutation génétique et médicament, etc.).

Aspects génétiques

Génétique clinique et épidémiologie

Les CMD sont caractérisées par une grande hétérogénéité clinique dans la pénétrance et l'expressivité qui semblent âge-dépendante, et dans les différents modes de transmission possibles. Les CMD familiales monogéniques représentent environ 25 à 35 % des cas [65]. Parmi les différents modes de transmission, les formes autosomiques dominantes prédominent nettement (> 60 %), mais des formes autosomiques récessives, récessives liée à l'X, mitochondriales, sont également observées. La prévalence est évaluée 1/2500 et la pénétrance apparaît dépendante de l'âge (évaluée à 72 % chez l'adulte). Le début de la maladie est significativement influencé par l'âge et le sexe, avec un début plus précoce chez l'homme [1]. Les signes cliniques apparaissent en général chez des patients entre 30 et 60 ans, mais des formes néonatales, pédiatriques et chez l'adolescent peuvent être observées. Une variabilité de l'expressivité de la maladie est également observée, puisque pour une même mutation génétique certains patients vont présenter une forme tardive et peu évolutive de la maladie alors que d'autres évoluent rapidement vers l'insuffisance cardiaque.

Génétique moléculaire

Avant le développement extensif de la génétique moléculaire, l'analyse de quelques gènes tels que *LMNA*, *MYH7* et *TNNT2* identifiait une cause génétique chez les cas index de l'ordre de 15 %. Avec le développement de l'analyse de l'exome et des grands panels de gènes, le spectre génétique des CMD s'est considérablement étendu avec l'identification d'une cinquantaine de gènes et de nombreuses mutations souvent privées [66]. Ces gènes peuvent être la cause de CMD isolée, mais également de formes syndromiques [65].

Les mutations affectent des protéines directement associées avec la contraction cardiaque et la régulation du métabolisme cardiaque [67]. Le spectre génétique implique les gènes codant des protéines sarcomériques, des protéines de la membrane nucléaire, des protéines des filaments intermédiaires, de la matrice extracellulaire, des canaux ioniques, du desmosome (Fig. 2). Certains de ces gènes n'ont pas encore été validés par des analyses de ségrégation familiale ou des tests fonctionnels.

Globalement, le taux d'identification de mutations causales dans la CMD est passé de 15 % avant le NGS à 50 %, voire 70 % d'identification de mutations [68]. La prévalence des gènes *LMNA* et *MYH7* est connue, de l'ordre de 10 % et 5 %, respectivement. Les mutations dans le gène *TTN* semblent constituer la cause principale de CMD, impliquées dans environ 20 à 25 % des cas [69, 70] (Tableau 1).

L'identification de plusieurs mutations causales chez un même patient avec CMD est devenue relativement fréquente depuis l'utilisation du séquençage haut débit (15–20 %), ces associations de variants pouvant se situer dans deux gènes différents (codominance) ou au sein du même gène (hétérozygote composite ou homozygote). La notion d'oligogénisme est devenue un modèle à considérer dans cette maladie. Le conseil génétique s'en trouve donc affecté, nécessitant des études de ségrégation familiales ayant pour objectif d'évaluer les effets respectifs de chaque gène/mutation sur le phénotype.

Pathophysiologie des cardiomyopathies dilatées

L'analyse du spectre génétique étendu conduit à penser que les mécanismes causaux impliqués dans le phénotype sont multiples, et peuvent être envisagés isolément ou de façon combinée. Certaines mutations affectent la structure des sarcomères et la force contractile de cellules cardiaques, alors que d'autres mutations affectent plutôt des mécanismes de régulation calcique et/ou énergétique [71–73]. Le gène *LMNA* quant à lui affecte la structure de la membrane interne des noyaux cellulaires.

Les mutations des gènes du sarcomère entraînent une déstabilisation du complexe ayant des conséquences sur le fonctionnement cardiaque avec altération de la fonction contractile

du sarcomère et diminution de la force produite. Ce mécanisme a été montré pour les gènes *MYH7* et *MYBPC3* [48]. Les gènes du filament fin (*TNNI3*, *TNNC2* et *TNNT2*, et *TPM1*), de par leur rôle majeur dans la régulation de la contraction cardiaque en modulant la sensibilité au calcium, agissent sur l'interaction entre actine et chaîne lourde de la myosine.

Le gène *TTN* codant la titine, protéine géante positionnée dans les sarcomères de la strie Z jusqu'à la bande M, et traversant les bandes I et A (Fig. 2), est actuellement décrit comme le gène majeur dans la CMD. De par sa localisation, cette protéine interagit ainsi avec les filaments épais et fins des sarcomères, et participe à l'assemblage et à la stabilité des sarcomères [29]. Les mutations avérées de ce gène sont pour 25 % d'entre elles des mutations non-sens et pour 75 % des mutations faux-sens. Les mutations *TTN* entraînent une diminution de la cohérence de ce complexe sarcomérique et une diminution de la contractilité des myofibrilles, en particulier quand elles sont situées dans la bande A [48].

Le gène *LMNA* codant les lamines A/C rend compte d'environ 6 à 8 % des cas de CMD, et de 25 à 30 % des cas de CMD associées à des troubles de conduction auriculoventriculaire [74]. Ces protéines de l'enveloppe interne de la membrane nucléaire jouent un rôle important dans la structure de la chromatine et l'expression des gènes. Les mutations *LMNA* identifiées dans la CMD sont souvent des mutations non-sens ; ainsi, c'est une absence partielle de cette protéine qui entraînerait une désorganisation chromatinienne conduisant à des anomalies de transcription et de traduction de nombreux autres gènes [67]. Des anomalies du cycle du calcium intracellulaire lors de la contraction ont également été décrites dans la CMD, en lien avec des mutations des gènes *RYR2* (récepteur de la ryanodine) et *PLN* (phospholamban).

Relations phénotype–génotype

Très peu de données sont disponibles concernant la corrélation entre la sévérité du phénotype et le gène/la mutation identifiée dans la CMD, probablement en raison de la grande hétérogénéité génétique de ce phénotype. Des différences marquées ont cependant été observées pour le gène *LMNA*.

La plupart des résultats concernent le gène *LMNA* dans lequel environ 500 mutations génétiques sont répertoriées. Les patients avec CMD porteurs de mutations du gène *LMNA* sont caractérisés par un pronostic plus péjoratif, en lien essentiellement avec une mort subite plus fréquente, à la fois par troubles conductifs et par hyperexcitabilité ventriculaire [75]. Ceci conduit à considérer précocement l'implantation d'un défibrillateur et d'un stimulateur cardiaque chez les patients avec mutation de ce gène [62]. Les anomalies ECG et les troubles du rythme (dysfonction sinusale, bloc de conduction auriculoventriculaire, blocs de branche, hémiblocs) sont présents chez 73 % des patients mutés dans *LMNA* contre 48 % pour *MYH7*. Soixante et un pour cent des patients mutés *LMNA* présentent des tachycardies supraventriculaires incluant de la fibrillation auriculaire [76, 77]. Le taux de transplantation cardiaque est également élevé chez les patients mutés dans *LMNA* (27 %).

■ Cardiomyopathie restrictive

Diagnostic clinique

Les CMR résultent d'une augmentation de la rigidité du myocarde et sont caractérisées par une altération du remplissage ventriculaire avec dysfonction diastolique par réduction du volume télédiastolique d'un ou des deux ventricules avec une fonction systolique conservée au moins dans les premières années d'évolution de la maladie [1, 2]. La présentation clinique est peu spécifique, mais à un stade évolué tous les signes cliniques de l'insuffisance cardiaque, hormis la cardiomégalie, sont retrouvés. La diminution de la compliance cardiaque entraîne une augmentation de la pression ventriculaire diastolique au regard du volume ventriculaire. D'autres organes peuvent alors être affectés par la surcharge barométrique ou volumique (poumons, foie).

Des signes d'angor, en cas d'amylose notamment, peuvent être observés. Les patients évoluent vers l'insuffisance cardiaque avec une issue souvent rapide et fatale [78]. Les manifestations thromboemboliques sont particulièrement fréquentes (un tiers des cas). Les troubles de conduction sont fréquents en cas d'amylose ou de sarcoïdose. Le pronostic dépend aussi de l'étiologie de la cardiomyopathie restrictive et est très sévère chez l'enfant.

Diagnostiques différentiels et formes non génétiques de cardiomyopathie restrictive

Le diagnostic différentiel avec la péricardite chronique constrictive est classique, mais parfois difficile, malgré l'apport de nouveaux outils diagnostiques.

Les formes non génétiques de CMR sont fréquentes et la biopsie endomyocardique reste essentielle dans le bilan étiologique. Parmi les causes non génétiques de CMR, l'amylose (AL ou sénile) et la sclérodémie, ainsi que des causes infiltratives comme la sarcoïdose sont retrouvées. De plus, les maladies carcinoides cardiaques ou les fibroses endomyocardiques dues à des syndromes d'hyperéosinophilie ou des leucémies à éosinophiles viennent compléter les causes possibles. Enfin, les CMR peuvent résulter d'effets iatrogènes de radiothérapie ou de certains médicaments comme les anthracyclines, le méthysergide, l'ergotamine, le busulfan ou la sérotonine.

Aspects génétiques

Génétique clinique et épidémiologie

En raison de leur diversité d'étiologie, il est difficile d'évaluer l'incidence des CMR, mais ce sont des cardiomyopathies rares dont la prévalence est estimée à 0,003 % et elles représentent moins de 5 % de tous les types de cardiomyopathies. La CMR représente environ 5 % des cardiomyopathies pédiatriques, avec un taux élevé de mortalité. Dans des formes familiales, la transmission est souvent autosomique dominante, mais des formes récessives et liées à l'X peuvent être observées. Une cause particulière de la CMR est l'hémochromatose, dont la transmission est autosomique récessive, et la prévalence estimée en Europe et aux États-Unis est de 1/1000, voire 1/200 dans des zones particulières comme la Bretagne. Le tableau clinique est particulier, comprenant des signes systémiques de surcharge en fer.

Génétique moléculaire

Le spectre précis des gènes impliqués dans les CMR n'est pas bien défini. Ceci est dû en partie à la faible prévalence de la maladie et à l'absence de cohortes importantes. Il semble cependant que des mutations dans les gènes du sarcomère jouent un rôle principal. En effet, il existe un chevauchement important des causes génétiques, entre celles de la CMR, et celles de la CMD et la CMH. Les mutations retrouvées concernent les gènes du sarcomère tels que *TNNI3*, *TNNT2*, *MYH7*, *ACTC1*, *TPM1*, *MYL3*, *MYL2*, et *MYBPC3* [79], de même que les gènes de la strie Z (*MYPN*, *TTN*, et *BAG3*) [80] et ceux des filaments intermédiaires (*DES*, *CRYAB*) [81] (Tableau 1).

Dans certaines cardiomyopathies de surcharge, telles que celles liées aux gènes *LAMP2*, ou *PRKAG2* mais également les gènes *TTR* (amylose), *GLA* (Fabry) ou *HFE* (hémochromatose), la cardiomyopathie peut se présenter sous forme restrictive. Le diagnostic génétique trouve alors ici toute son importance du fait de l'importance de l'identification de la cause pour une meilleure prise en charge thérapeutique.

Pathophysiologie des cardiomyopathies restrictives

La pathophysiologie des mutations conduisant au phénotype de CMR n'est pas élucidée. Concernant le gène *TNNI3*, toutes les mutations identifiées sont localisées dans le domaine C-terminal de la protéine contenant les sites de liaison au filament d'actine

et régulant la liaison du calcium à la troponine C. Les protéines mutantes s'incorporent dans les cardiomyocytes in vitro et conduisent à une augmentation de la sensibilité au calcium ayant pour conséquence un défaut de relaxation [48].

Une étude récente portant sur les profils transcriptionnels associés à la CMR montre que certains groupes de gènes tels que des gènes des voies de la mort cellulaire, des gènes de l'homéostasie du calcium et des gènes de facteurs de transcription pourraient être spécifiques de la maladie [82]. Ce sont les premiers résultats de ce type et ils doivent être affinés pour mieux comprendre la physiopathologie de la maladie.

Dans le cas de l'amylose par mutation du gène *TTR*, les mutations augmenteraient la dissociation du tétramère en monomères favorisant la formation des dépôts amyloïdes. D'autres organes, comme le rein, sont également touchés par ces dépôts, pouvant conduire à une néphropathie [15].

Relations phénotype-génotype

Peu de relations phénotype-génotype ont été à ce jour établies pour la CMR. Toutefois, l'association de troubles de conduction doit faire évoquer le gène *TTR* ou celui de la desmine (*DES*).

■ Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit

Diagnostic clinique

La CAVD est une cardiomyopathie décrite pour la première fois dans sa forme clinique en 1982 et qui se caractérise par un remplacement progressif du tissu musculaire par du tissu adipeux et fibreux [83]. Dans les formes classiques, le VG n'est pas affecté au stade précoce, mais récemment la définition clinique de la CAVD a été complétée afin de couvrir un spectre clinique plus large incluant des sous-types à prédominance gauche ou biventriculaires [84].

La phase préclinique est plus ou moins longue, avec des lésions structurelles absentes ou minimales, ce qui en fait une maladie sous-diagnostiquée. Les signes cliniques apparaissent généralement entre la seconde et la quatrième décennie. Les lésions dysplasiques (fibrose, adipocytose) entraînent des troubles du rythme ventriculaire ; la mort subite peut alors être la première manifestation de la maladie. Toutefois, la présentation la plus fréquente est la présence de palpitations, de malaises avec ou sans perte de connaissance, ou de syncopes induites par l'effort chez un jeune adulte [85].

Le diagnostic clinique repose sur un ensemble d'examen comprenant l'ECG (conventionnel et haute amplification), l'échographie cardiaque, le Holter, l'épreuve d'effort, l'IRM. Le diagnostic final est posé par un faisceau d'arguments, et la présence de critères majeurs et mineurs [85]. Le pronostic des patients avec une CAVD dépend essentiellement de la sévérité des troubles du rythme et de la dysfonction ventriculaire.

Diagnostiques différentiels et bilan étiologique

Les diagnostics différentiels comportent les autres causes d'arythmies ventriculaires issues du ventricule droit, les autres causes de dysfonction segmentaire ou globale du ventricule droit (myocardite, infarctus, sarcoïdose). Le diagnostic de myopathie associée peut orienter vers des mutations du gène *DES* (desmine) qui ont été décrites comme pouvant mimer la CAVD.

Aspects génétiques

Génétique clinique et épidémiologie

La prévalence de la maladie est estimée entre 1/3000 et 1/5000 dans la population générale. Dans près de la moitié des cas (entre 30 % et 50 % en fonction de critères utilisés), les patients présentent une histoire familiale mais, du fait de la pénétrance incomplète, la prévalence est probablement sous-évaluée. La maladie est transmise selon un mode autosomique dominant,

même si de rares cas de transmission récessive ont été décrits dans un contexte de forme syndromique particulière appelée maladie de Naxos (avec cheveux laineux et hyperkératose palmoplantaire). La maladie présente une pénétrance plus forte (début plus précoce) chez l'homme que chez la femme, ce qui suggère l'influence de mécanismes hormonaux ou environnementaux dans le développement et l'évolution de la CAVD [85].

Génétique moléculaire

Bien que la première description de la CAVD ait été faite en 1982 à partir d'une cohorte de 24 patients [83], les premières causes moléculaires de la forme à transmission dominante n'ont quant à elles été identifiées qu'en 2002 [86].

La première caractérisation de la CAVD en tant que maladie liée à un défaut d'adhésion entre cellules a été suggérée par une étude de génétique moléculaire sur des patients atteints de la maladie de Naxos chez lesquels des mutations du gène *JUP* codant la plakoglobine, protéine majeure des desmosomes, ont été caractérisées. Par la suite, des mutations dans les autres gènes du complexe desmosomal ont été mises en cause comme responsables de la forme non syndromique autosomique dominante avec atteinte cardiaque droite isolée. Ces différentes protéines sont codées par les gènes *DSP* (desmoplakine), *PKP2* (plakophilin 2), *DSG2* (desmoglécine 2) *DSC2* (desmocolline 2) [87]. Par la suite, quelques autres gènes sans lien avec les jonctions intercellulaires et le complexe desmosomal ont été associés à la CAVD, tels que *TMEM43* (protéine transmembranaire 43), *TGFβ3* (facteur de croissance transformant bêta-3), *CTNNA3* (caténine alpha-3), *DES* (desmine), *LMNA* (lamine A/C), *TTN* (titine), *PLN* (phospholamban) et *SCN5A* (canal sodium) [85, 88] (Tableau 1).

Par criblage des gènes du desmosome, le rendement mutationnel chez les patients est de l'ordre de 50 %. Le gène le plus fréquemment muté est *PKP2* (10 % à 45 % des patients selon les cohortes), suivi de *DSP* (10 à 15 %), puis *DSG2* (7 à 10 %) et enfin *DSC2* (2 %). Quatre-vingts pour cent des patients mutés le sont dans les trois gènes majeurs *DSP*, *DSG2*, et *PKP2* [89]. Les gènes non desmosomaux représentent quant à eux un très faible taux de mutations non encore évalué.

Comme dans les autres cardiomyopathies, environ 5 % des patients sont porteurs de deux mutations (homozygote, hétérozygote composite ou codominance), avec pour conséquence une plus grande sévérité clinique.

Pathophysiologie des cardiomyopathies arythmogènes du ventricule droit

Du fait de la fonction des gènes impliqués, la principale hypothèse est un dysfonctionnement des desmosomes. Les desmosomes sont constitués de protéines formant un complexe macromoléculaire très organisé appartenant aux « jonctions d'ancrage » et ayant pour fonction de relier les cardiomyocytes au niveau des disques intercalaires. À l'intérieur de la cellule, les desmosomes représentent également un ancrage pour les protéines des filaments intermédiaires, créant un réseau indispensable à l'intégrité mécanique des cardiomyocytes et la transmission rapide du potentiel d'action entre les cellules. Les mutations faux-sens et non-sens identifiées chez les patients déstabilisent ce complexe et dissolvent les jonctions intercellulaires [90] (Fig. 2). D'une manière plus globale, des desmosomes anormaux conduisent à la rupture des jonctions intercellulaires, avec une apoptose des cardiomyocytes pouvant être à l'origine de la fibrose [85]. Une autre hypothèse découlant d'expérimentations sur des souris transgéniques évoque une mauvaise différenciation des cellules progénitrices cardiaques qui évolueraient en adipocytes [48]. D'autres expérimentations suggèrent que les mutations engendreraient une migration de la plakoglobine dans le noyau cellulaire avec activation de la fibrogenèse et l'adipogenèse.

Au final, une mutation pathogène sur l'un ou l'autre des composants du desmosome pourrait compromettre à la fois l'adhésion entre cardiomyocytes et les liens avec les filaments intermédiaires, conduisant à la mort des cellules qui sont remplacées par du tissu fibroadipeux. Le dysfonctionnement du disque intercalaire, asso-

cié à la formation de fibrose et à l'infiltration adipeuse, contribue à ralentir, voire stopper le couplage électrique entre les cellules du ventricule. Ceci conduit à des conditions favorables aux circuits réentrants et à l'apparition des arythmies.

Relations phénotype-génotype

Une importante cohorte de patients génotypés [91] rapporte que les patients mutés dans le *DSP* auraient une plus forte occurrence de dysfonction ventriculaire (40 %) et d'insuffisance cardiaque (13 %) que les patients mutés dans *PKP2*, la nature de la mutation ne semblant pas avoir d'effet sur la sévérité du phénotype. Le taux de doubles mutants se situe autour de 4 %. Ces patients doubles hétérozygotes ou hétérozygotes composites ont un risque plus élevé de développer une insuffisance cardiaque gauche, de même que des tachycardies ventriculaires soutenues et de la fibrillation ventriculaire, accroissant leur risque de mort subite (40 % versus 5,3 %) [89].

■ Non-compaction du ventricule gauche

Diagnostic clinique

La NCVG est une maladie hétérogène avec une symptomatologie clinique très variable pouvant aller de l'absence de symptômes jusqu'au développement d'une insuffisance cardiaque. Des accidents thromboemboliques et des arythmies pouvant entraîner une mort subite sont également rapportés.

Il s'agit d'une cause rare de cardiomyopathie supposée résulter de l'arrêt de l'embryogenèse normale du myocarde [92, 93]. Initialement décrite chez l'enfant, la NCVG était placée par l'Organisation mondiale de la santé dans le groupe des « cardiomyopathies non classées ». Toutefois, les recommandations américaines la considèrent maintenant comme une forme distincte de cardiomyopathie [2]. La classification européenne continue à la considérer dans les atteintes cardiaques « non classées », ce qui témoigne bien de la connaissance imparfaite de ce phénotype [1].

La principale caractéristique anatomique de la NCVG, observée en échocardiographie transthoracique, est l'existence de trabéculations ventriculaires myocardiques nombreuses et profondes prédominant en général à l'apex du VG, associée à des récessus profonds intertrabulaires, un flux Doppler couleur à l'intérieur des récessus et en communication avec la cavité ventriculaire gauche [94].

Diagnostics différentiels et bilan étiologique

Parmi les formes « non isolées », la NCVG se retrouve fréquemment en association avec d'autres anomalies dans le cadre des maladies cardiaques congénitales et des maladies neuromusculaires. Le syndrome de Barth lié au gène *TAZ* associe une NCVG à d'autres atteintes, notamment une neutropénie et un déficit immunitaire. Des hypertrabéculations du VG peuvent être physiologiques chez l'athlète et les personnes d'origine africaine.

Aspects génétiques

Génétique clinique et épidémiologie

La NCVG touche préférentiellement les sujets jeunes ou d'âge moyen, avec une prédominance masculine. Sa prévalence varie considérablement entre les séries publiées ; plusieurs facteurs limitants, comme les critères diagnostiques, l'hétérogénéité des populations, et le caractère rétrospectif de plusieurs études expliquent qu'une estimation précise est difficile à réaliser. La prévalence rapportée, basée sur les signes échocardiographiques, se situe entre 0,014 et 1,26 % des cardiopathies de l'adulte. Cette prévalence semble nettement plus importante chez l'enfant, puisque la NCVG représenterait la troisième cause de cardiomyopathie

après les cardiopathies dilatées et hypertrophiques (9,5 % des cardiomyopathies pédiatriques) [93, 94].

Une grande variabilité dans la pénétrance et l'expressivité de la maladie est observée, à la fois entre familles différentes mais également au sein d'une même famille, et il est important de noter que l'aspect de NCVG peut s'observer dans des familles de CMH ou de CMD [95].

Génétique moléculaire

Plusieurs études ont montré que la NCVG est une maladie hétérogène. Les formes familiales sont transmises le plus souvent selon un mode autosomique dominant avec une pénétrance incomplète, mais des formes récessives et liées à l'X ont également été décrites. Les formes sporadiques sont fréquentes, tout en ayant possiblement un déterminisme génétique.

Le premier locus a été identifié dans une famille avec transmission lié au chromosome X [96] et contenant le gène *TAZ* (taffazine). Ce gène est connu pour être responsable du syndrome de Barth, caractérisé par une CMD et/ou une NCVG de début pédiatrique, associée à une myopathie, une neutropénie et un retard de croissance.

Des mutations ont ensuite été identifiées chez des patients associant une NCVG et une cardiopathie congénitale dans le gène *DTNA* (α -dystrobrevine), une protéine du cytosquelette assurant la liaison entre la matrice extracellulaire et le cytosquelette cellulaire.

Parmi les formes de transmission autosomique dominante, les mutations des gènes du sarcomère sont fréquemment rapportées. Le rendement mutationnel et le spectre des gènes est mal connu et variable selon les études (17–41 %) [97, 98]. Chez l'adulte, les mutations de *MYH7* semblent les plus fréquentes (13–16 %), suivies de *MYBPC3* (5–8 %) [97, 99]. Par la suite, des mutations du gène *LDB3*, puis *LMNA*, ont été décrites. Certains gènes de canaux ioniques, comme *SCN5A* ou *HCN4*, ont été rapportés dans des NCVG avec bradycardie [100]. Plus récemment, des cas de NCVG ont été rapportés de façon occasionnelle dans les gènes *FBN1* [101], *PKP2* [102] et *NKX2.5*. Toutes ces descriptions, dont certaines sont étayées par des études fonctionnelles, viennent élargir le spectre génétique de la NCVG (Tableau 1) (Fig. 2).

Enfin, des mutations dans les gènes du génome mitochondrial (ND1, tRNA, rRNA) ont été décrites chez des patients présentant une mitochondriopathie associée à une NCVG. Ceci suggère qu'un défaut de fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale pourrait faire partie de l'étiologie des NCVG.

Pathophysiologie des non-compactions du ventricule gauche

Le spectre génétique de la NCVG étant très étendu, les mécanismes pathogéniques évoqués sont nombreux et la pathophysiologie n'est pas résolue.

Il est actuellement estimé que la NCVG est la conséquence d'un arrêt prématuré de la morphogenèse cardiaque avant le stade final de compaction des parois du VG. Dans plusieurs modèles murins, une altération des voies de signalisation Notch aboutit au phénotype de non-compaction, suggérant que Notch pourrait être une voie impliquée dans la genèse de ce phénotype [103].

La plupart des gènes décrits dans la NCVG sont des gènes structuraux en relation avec la fonction contractile des cardiomyocytes. Il est difficile de déterminer comment ces variants génétiques conduisent à un phénotype qui se développe pendant la vie embryonnaire. Des mécanismes impliquant la stabilité cellulaire (membranes, cytosquelette, sarcomères, etc.) sont toutefois évoqués.

Dans le cas du gène *TAZ*, codant la taffazine, une perturbation de la chaîne respiratoire mitochondriale semble impliquée. Il est probable que de multiples mécanismes au niveau moléculaire et cellulaires soient impliqués dans la pathogenèse de cette maladie [94].

Relations phénotype–génotype

Actuellement, étant donné la rareté de la maladie, la variabilité phénotypique et l'importante hétérogénéité génétique, aucune corrélation entre les gènes/mutations et la sévérité de la maladie n'a été établie. En revanche, l'association d'autres atteintes cardiaques ou extracardiaques oriente vers des gènes particuliers.

■ Diagnostic moléculaire

L'introduction des techniques de séquençage à haut débit dans les laboratoires de génétique a bouleversé l'approche d'analyse moléculaire. Elles répondent aux besoins de séquençage que nécessite l'hétérogénéité de locus et allélique de ces maladies. Les nouvelles techniques de NGS permettent désormais de séquencer simultanément les différents gènes impliqués chez un nombre important de patients. Il en résulte une analyse moléculaire exhaustive, permettant d'identifier plus facilement les patients porteurs de plusieurs variants génétiques, de même que certaines mutations génomiques comme les variations du nombre de copies (copy number variations [CNV]). Ces technologies ont permis d'accroître le rendement diagnostique et ont rendu possible l'analyse de cardiomyopathies mal connues génétiquement comme les CMR et les NCVG. L'analyse systématique de tous ces gènes chez les patients a également permis de mettre en évidence un chevauchement génétique assez large dans les différents phénotypes [104].

Stratégies de séquençage

Le NGS est une technique de séquençage apparue en 2005, puis transférée dans les laboratoires hospitaliers de diagnostic moléculaire quelques années plus tard. Il permet de séquencer de façon simultanée un grand nombre de fragments d'acide désoxyribonucléique (ADN) ou d'acide ribonucléique (ARN) [6]. Les signaux issus du séquençage permettent, après un traitement bio-informatique, l'analyse des séquences d'un ou plusieurs patients sur un grand nombre de gènes. Il est possible, avec ces techniques, d'analyser soit tout le génome du patient, soit l'exome (toutes les séquences codantes des gènes), soit un/des panel(s) de gènes ciblés correspondant à la pathologie du patient (Fig. 3).

Interprétation des variants génétiques

La difficulté réside dans l'analyse des résultats issus de la production d'une grande quantité de variants génétiques. Plusieurs critères d'interprétation sont alors utilisés pour disposer d'un faisceau d'arguments en faveur ou non d'un effet pathogène. L'interprétation finale tient compte du mode de transmission de la pathologie, de la fréquence du variant identifié dans les bases de données en population générale, de la cohérence du gène en cause avec les données cliniques et paracliniques transmises au laboratoire.

Lorsqu'il s'agit d'évaluer la pathogénicité d'un variant génétique, plusieurs critères sont à prendre en compte [105, 106] : des critères concernant la maladie et le gène (mécanisme, incidence et prévalence la maladie, spectre des variants du gène, pénétrance de la mutation, transmission, statut du variant [hétérozygote, hémizyote, etc.], domaines protéiques fonctionnels, etc.). La fréquence du variant dans des bases de données (GnomAD) est importante à considérer puisqu'un variant ne peut être pathogène s'il est plus fréquent dans la population générale que le phénotype lui-même. Les autres outils concernent les bases de mutations spécifiques de maladie ou de gène (HGMD pro, UMD mutation database, LOVD), les algorithmes de prédiction de pathogénicité *in silico* pour les mutations faux-sens (GVGD[®], PolyPhen[®], MutationTaster[®], Sift[®], et CADD) et les mutations d'épissage (SpliceSiteFinderlike[®], MaxEntScan[®], NNSPLICE[®], GeneSplicer[®] et HumanSplicing Finder[®]), les données de la littérature en particulier les études fonctionnelles. Enfin, les données internes au laboratoire, liées à l'expérience dans la maladie et l'analyse des

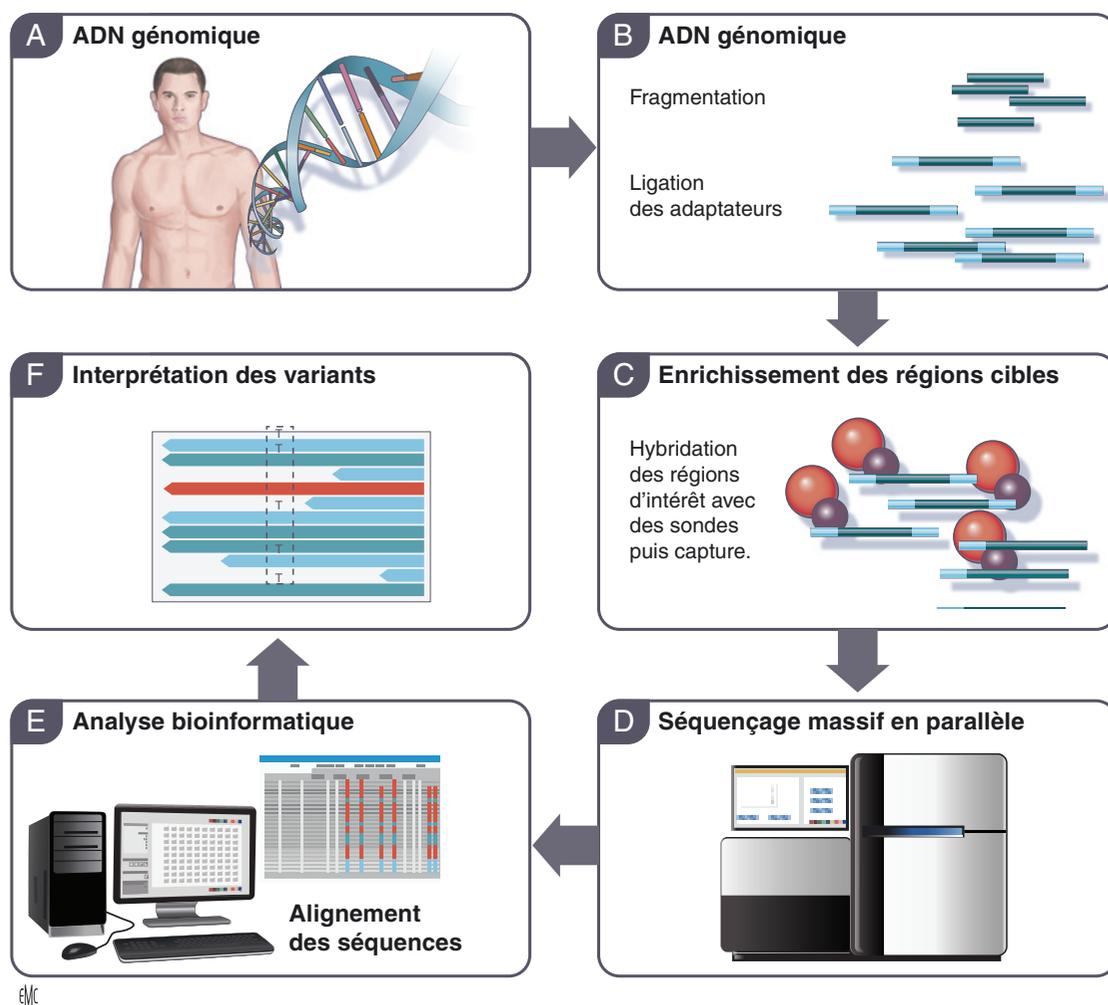


Figure 3. Étapes du déroulement du séquençage à haut débit (d'après [6]).

- A.** Extraction de l'acide désoxyribonucléique (ADN) du patient (à partir d'un prélèvement de sang le plus souvent).
B. Construction de la librairie (fragmentation de l'ADN et marquage de chaque patient par un index).
C. Capture des régions d'intérêts avec des sondes spécifiques.
D. Séquençage haut débit.
E. Analyse bio-informatique par alignements des séquences générées et annotations des variants.
F. Visualisation et interprétation d'un variant par alignement des fichiers.

gènes, et surtout les analyses de ségrégation familiale quand elles sont possibles.

Classification des variants génétiques

Les variants sont classés dans des catégories en fonction de leur probabilité d'être pathogènes ou non [105].

Les variants pathogènes (classe 5) sont les variants connus (littérature, bases de mutants) et validés pour être causaux de la maladie, ou encore les variants nouveaux possédant tous les critères de pathogénicité (localisation protéique, nature du variant, ségrégation familiale). Pour les variants identifiés pour la première fois, la nature du variant est un argument fort ; les variants de type non-sens, insertion/délétion hors phase de lecture, mutation de sites canoniques d'épissage (+/-1 ou 2 des introns), codons d'initiation ou CNV, conduisant à une protéine tronquée ou un mécanisme d'haplo-insuffisance sont considérés comme pathogènes.

Les variants probablement pathogènes (classe 4) sont les variants qui présentent un faisceau d'arguments en faveur d'un effet pathogène, mais dont les arguments sont moins forts. Il s'agit en général de nouveaux variants, inconnus des bases de données et non retrouvés dans d'autres familles de phénotype similaire. Les arguments retenus sont alors la fréquence très rare

dans les grandes bases de données en population, la conservation de l'acide aminé au sein des espèces, la localisation fonctionnelle dans la protéine, la ségrégation familiale ou le caractère « de novo ».

Dans le cas des variants de signification inconnue/incertaine (classe 3), les arguments de pathogénicité sont soit contradictoires, soit insuffisants pour conclure si le variant est bénin ou pathogène. Il s'agit habituellement de nouveaux variants, avec lesquels il n'y a pas de données de la littérature ou d'analyses fonctionnelles, des fréquences alléliques basses ne permettant pas de le classer en polymorphisme et un effet non connu.

Les variants probablement non pathogènes (classe 2) sont prédits bénins pour des raisons de fréquence allélique dans des groupes ethniques particuliers (faisant suspecter un possible polymorphisme), de position dans la séquence protéique (régions répétées ou dont le rôle fonctionnel n'est pas certain), de conservation d'acide aminé au sein d'espèces éloignées, de corrélation avec le phénotype clinique ou de ségrégation avec les autres membres atteints de la famille.

Les variants bénins ou polymorphismes (classe 1) sont les variants dont les arguments sont en défaveur d'un effet pouvant expliquer le développement de la maladie. La plupart du temps, il s'agit de variants présentant une fréquence allélique supérieure à celle attendue en tenant compte de la prévalence de la maladie et de l'hétérogénéité génétique de celle-ci. Les variants introniques

(en dehors des sites canoniques d'épissage) et variants synonymes (ne modifiant pas les acides aminés) sont en l'état actuel des connaissances et dans le cadre du diagnostic considérés bénins, excepté si des tests fonctionnels ont permis de démontrer leur pathogénicité.

Il est toutefois important de bien distinguer variant pathogène et variant causal de la maladie. Dans certains cas, le variant identifié possède des critères de probable pathogénicité, mais ne semble pas causal dans le développement du phénotype considéré. Il s'agit alors d'évènements fortuits qui se rencontrent essentiellement dans les analyses d'exomes ou panels très étendus de gènes.

■ Conseil génétique

Les recommandations internationales récentes intègrent le test génétique dans la stratégie diagnostique des cardiomyopathies [107, 108]. L'intégration du test génétique dans la pratique clinique est utilisée dans différentes situations cliniques (Fig. 4), mais avec le plus haut niveau de recommandations dans deux situations : le bilan étiologique d'une cardiomyopathie et la surveillance familiale. La prescription du test génétique ainsi que le conseil génétique qui encadre ce test nécessitent une expertise particulière et souvent une organisation particulière sous forme de consultations pluridisciplinaires, associant divers professionnels de santé formés pour prendre en charge les implications médicales mais également non médicales, en particulier psychologiques, socio-professionnelles et parfois éthiques du résultat du test génétique tout en respectant le cadre législatif du test génétique. Les équipes spécialisées en France sont identifiées sur le site web du centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires.

Chez un patient présentant une cardiomyopathie (propositus ou cas index), la demande de test génétique est accompagnée d'un formulaire de consentement éclairé (signé par le généticien et le patient) et de renseignements cliniques indispensables à une prise en charge adaptée par le laboratoire de génétique moléculaire. Ces renseignements doivent comporter l'âge de début, le tableau clinique (type d'atteinte cardiaque, troubles rythmiques associés), les antécédents familiaux, et être accompagnés d'un arbre généalogique de la famille faisant figurer les liens de parenté entre individus (consanguinité, remariages).

Quatre situations distinctes peuvent se présenter.

Diagnostic du cas index

La demande concernant le diagnostic du cas index d'une famille c'est-à-dire la première personne de la famille qui consulte pour une cardiomyopathie. Ce patient « cas index » va alors être utilisé pour identifier l'anomalie génétique en cause dans sa famille et c'est chez lui que les analyses exhaustives de criblage de gènes sont réalisées. L'impact médical est d'abord lié à l'utilisation du test génétique en tant qu'outil du bilan étiologique visant à approfondir la cause de la cardiomyopathie et ne pas passer à côté d'une cause rare (maladie de Fabry, syndrome de Barth, maladie de Danon, etc.) qui peut alors bénéficier d'une prise en charge différente, y compris parfois thérapeutique (indication précoce de défibrillateur dans la laminopathie, enzymothérapie substitutive dans la maladie de Pompe ou de Fabry). L'impact médical est ensuite lié à l'utilisation du résultat génétique au bénéfice de la famille en tant qu'outil permettant de guider la surveillance médicale des apparentés (cf. infra).

Diagnostic d'un apparenté atteint

La demande concerne le diagnostic d'un patient apparenté présentant la maladie. Dans ce cas, le test génétique est ciblé, et consiste à rechercher directement l'anomalie identifiée chez le cas index et confirmer l'origine génétique de la maladie. Ces patients apparentés peuvent également être très utiles pour confirmer ou infirmer la pathogénicité d'une mutation identifiée.

Diagnostic prédictif ou présymptomatique

La demande concerne un apparenté ne présentant pas encore la maladie. Il s'agit dans ce cas d'un diagnostic prédictif utile du fait de l'expression très souvent retardée des cardiomyopathies (pénétrance liée à l'âge). Le test génétique est ciblé afin de rechercher directement l'anomalie identifiée chez le cas index. L'apparenté qui ne présente pas la mutation familiale est rassuré et peut stopper la surveillance médicale, alors que l'apparenté qui présente la mutation doit bénéficier d'une surveillance cardiologique régulière afin de débiter la prise en charge dès qu'elle est appropriée. La prescription de test prédictif doit être réalisée par des médecins œuvrant au sein d'une équipe multidisciplinaire déclarée comme telle auprès de l'agence de Biomédecine (Décret n° 2008-321 du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales).

Diagnostic prénatal et préimplantatoire

La dernière situation est celle de la procréation et du souhait d'un couple de ne pas transmettre la maladie. Différentes options peuvent être discutées, dont celle du diagnostic prénatal (DPN) ou plus récemment du diagnostic préimplantatoire. Le DPN est autorisé en France pour les maladies d'une particulière gravité et incurables, et encadré par la loi (Code de la santé publique - Article L2131-1). Les commissions pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) accèdent rarement à la demande de DPN des couples pour des cardiomyopathies. Toutefois, après avis favorable du CPDPN, il peut être réalisé au cas par cas, et notamment dans des formes particulièrement sévères de la maladie, sur la base des antécédents familiaux ou la présence de mutation(s) connue(s) pour leurs effets très délétères. Le diagnostic préimplantatoire dans le cadre d'aide médicale à la procréation peut également être accepté. Le clinicien organisant le DPN doit contacter ce laboratoire pour organiser les modalités de prélèvements et d'acheminement des échantillons : prélèvements du fœtus (villosités chorales ou liquide amniotique), ainsi que le prélèvement des deux parents. Le diagnostic préimplantatoire dans le cadre d'une fécondation in vitro consiste à sélectionner et implanter un œuf non porteur de la mutation. Il peut se discuter dans le cadre des cardiomyopathies et l'encadrement légal est similaire à celui du DPN.

■ Conclusion et perspectives

L'identification des bases génétiques dans les cardiomyopathies héréditaires a permis d'importantes avancées dans la compréhension des mécanismes à l'origine de leur développement, même s'il n'existe pas encore de thérapies permettant d'en éviter l'apparition ou d'en arrêter l'évolution. L'une des implications cliniques de la génétique moléculaire est qu'elle permet d'évaluer la pertinence des critères diagnostiques conventionnels, en réanalyant a posteriori les familles génotypées. Ceci ouvre la voie à une révision des critères diagnostiques de la maladie, afin d'identifier des critères à la fois sensibles et spécifiques. Le test génétique présente par ailleurs un impact clinique important sur la prise en charge du patient ou de la famille, d'une part en tant qu'outil du diagnostic étiologique chez le patient, et d'autre part en tant que test prédictif chez l'apparenté afin de guider au mieux la surveillance dans la famille (l'identification précoce des apparentés sains porteurs de mutations, à risque de développer la maladie, permet de mieux anticiper leur prise en charge clinique). Plus rarement, le test génétique peut être utilisé en tant qu'outil des options de procréation afin d'éviter la transmission de la maladie.

Les nouvelles techniques de génétique moléculaire ont permis d'augmenter de façon considérable le taux d'identification de mutation causale chez les patients et conjointement d'apporter un diagnostic plus exhaustif concernant la présence de plusieurs mutations chez un même individu. Des mécanismes mutationnels tels que les variations du nombre de copies d'un gène (CNV), qui nécessitaient des techniques particulières pour être décelés,

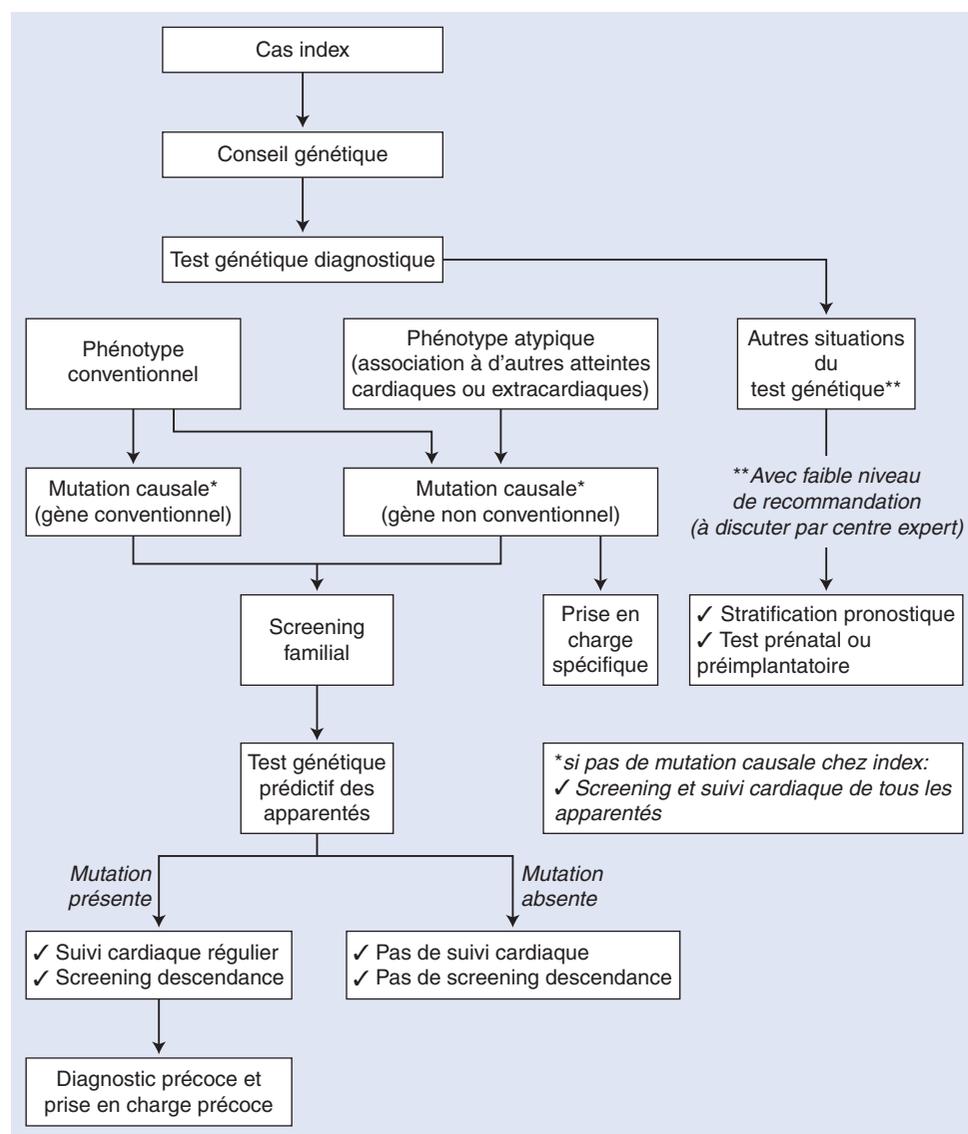


Figure 4. Arbre décisionnel. Indications du test génétique dans les cardiomyopathies et prise en charge clinique.

sont désormais identifiables de façon simultanée aux mutations ponctuelles. Il faut toutefois garder en mémoire que ces tests génétiques doivent être interprétés de façon individualisée, selon les familles, en l'état actuel des connaissances médicales et scientifiques au moment de leur réalisation. En effet, bien que présents chez les patients, certains variants ne permettent pas de conclure à un effet causal direct sur la maladie. Il est probable que de nouveaux mécanismes mutationnels non encore élucidés permettront dans un avenir proche d'apporter une réponse diagnostique à certaines familles. Quoi qu'il en soit, ce sont la précision du diagnostic clinique et l'élimination des diagnostics différentiels qui déterminent le succès des recherches génétiques et évitent de confondre les effets d'une mutation sur un phénotype similaire mais d'étiologie distincte.

En l'état actuel des connaissances, seulement environ 50 % des familles avec cardiomyopathie ont une réponse génétique vis-à-vis de leur maladie. Malgré leur exhaustivité et leur sensibilité, la négativité des tests génétiques chez la moitié des patients, y compris dans des formes familiales, doit faire réfléchir sur les autres étiologies possibles. Les analyses d'exomes n'ont permis d'identifier que de rares nouveaux gènes, et il faut donc envisager que des mutations pathogènes puissent être présentes dans des régions géniques non analysées ou non interprétables avec les connaissances actuelles (régions régulatrices des gènes, régions introniques).

Un autre aspect résultant de ces études a été de montrer le très important chevauchement génétique entre des phénotypes cardiaques au départ considérés comme distincts [1, 2, 4]. En effet, il

est désormais entendu que certains gènes, en particulier ceux des protéines du sarcomère, sont impliqués dans tous les sous-types de cardiomyopathies. Il est désormais nécessaire de rechercher quel est l'impact de ces mutations sur les mécanismes ou facteurs sous-jacents qui affectent la biochimie, l'électrophysiologie, la structure et la fonction des cardiomyocytes pour aboutir à

“ Points essentiels

- Les cardiomyopathies sont des maladies hétérogènes cliniquement et génétiquement.
- L'analyse génétique peut identifier la cause dans environ 50 % des formes.
- Il existe un chevauchement important des gènes dans les différents sous-types morphologiques.
- Entre 5 % et 20 % des patients (variable selon le sous-type morphologique considéré) possèdent plus d'un variant potentiellement pathogène, ce qui aggrave l'expression de la maladie et impacte le conseil génétique.
- L'intégration du test génétique dans la pratique clinique est principalement recommandée dans deux situations : le bilan étiologique d'une cardiomyopathie et la surveillance familiale.

des phénotypes cliniques particuliers. C'est la compréhension de la pathogenèse de ces maladies qui permettra de rechercher de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées afin de retarder, voire prévenir l'apparition des signes cliniques. Plusieurs axes de recherche sont en cours dans ce sens, tentant soit de bloquer une voie pathogénique, soit de corriger le défaut génétique, par inhibition de l'expression de l'allèle mutant ou par correction directe de la mutation.

Déclaration de liens d'intérêts : Pascale Richard déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Philippe Charron : a eu au cours des trois dernières années les liens suivants, ayant donné lieu à rémunération, avec une société commerciale : honoraires pour avis ponctuel d'expert ou pour communication orale lors de symposium avec les laboratoires Amicus, Boehringer, MyoKardia, Novartis, Sanofi, Servier, Shire ; subvention de recherche attribuée à son institution (pas en propre) des laboratoires Sanofi et Shire.

Flavie Ader : communication orale rémunérée aux Assises de génétique lors d'un symposium Roche Diagnostic, Application de la capture ciblée Nimbelgen® pour le diagnostic moléculaire des Cardiomyopathies Symposium NIMBLEGEN, congrès des 8^e Assises de génétique médicale, 4-6 février 2016, Lyon, France ; communication orale rémunérée au User Meeting Heidelberg, Roche Diagnostic, 5-6 octobre 2017-Heidelberg, Allemagne.



■ Références

- [1] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;**29**:270-6.
- [2] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;**113**:1807-16.
- [3] Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF. Demographics and epidemiology of sudden deaths in young competitive athletes: from the United States National Registry. *Am J Med* 2016;**129**:1170-7.
- [4] Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol* 2013;**10**:531-47.
- [5] Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011;**364**:1643-56.
- [6] Ho CY, Charron P, Richard P, Girolami F, Van Spaendonck-Zwarts KY, Pinto Y. Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: state of the art. *Cardiovasc Res* 2015;**105**:397-408.
- [7] Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2871-86.
- [8] McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. *Circ Res* 2017;**121**:722-30.
- [9] Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nature Reviews Cardiology* 2013;**10**:531-47.
- [10] Maron BJ, Maron MS. A discussion of contemporary nomenclature, diagnosis, imaging, and management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;**118**:1897-907.
- [11] Dubourg O, Mansencal N, Charron P. Recommendations for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy in 2014. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;**108**:151-5.
- [12] Forleo C, D'Erchia AM, Sorrentino S, Manzari C, Chiara M, Iacoviello M, et al. Targeted next-generation sequencing detects novel gene-phenotype associations and expands the mutational spectrum in cardiomyopathies. *PLoS One* 2017;**12**:e0181842.
- [13] Blair E, Redwood C, Ashrafian H, Oliveira M, Broxholme J, Kerr B, et al. Mutations in the gamma(2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2001;**10**:1215-20.
- [14] Towbin JA, Jefferies JL. Cardiomyopathies due to left ventricular non-compaction, mitochondrial and storage diseases, and inborn errors of metabolism. *Circ Res* 2017;**121**:838-54.
- [15] Galant NJ, Westermark P, Higaki JN, Chakrabarty A. Transthyretin amyloidosis: an under-recognized neuropathy and cardiomyopathy. *Clin Sci* 2017;**131**:395-409.
- [16] Aoki Y, Niihori T, Inoue S, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet* 2016;**61**:33-9.
- [17] Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995;**92**:785-9.
- [18] Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1249-54.
- [19] Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;**107**:2227-32.
- [20] Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:705-15.
- [21] Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Millaire A, et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation* 1997;**96**:214-9.
- [22] Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;**338**:1248-57.
- [23] Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease. *Am J Med* 2004;**116**:63-5.
- [24] Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990;**62**:999-1006.
- [25] Bonne G, Carrier L, Bercovici J, Craud C, Richard P, Hainque B, et al. Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995;**11**:438-40.
- [26] Watkins H, Conner D, Thierfelder L, Jarcho JA, MacRae C, McKenna WJ, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995;**11**:434-7.
- [27] Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995;**332**:1058-64.
- [28] Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter SB, et al. Results of clinical genetic testing of 2912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med* 2015;**17**:880-8.
- [29] Gigli M, Begay RL, Morea G, Graw SL, Sinagra G, Taylor MR, et al. A review of the giant protein Titin in clinical molecular diagnostics of cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med* 2016;**3**:21.
- [30] Walsh R, Buchan R, Wilk A, John S, Felkin LE, Thomson KL, et al. Defining the genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy: re-evaluating the role of non-sarcomeric genes. *Eur Heart J* 2017;**38**:3461-8.
- [31] Bezzina CR, Lahrouchi N, Priori SG. Genetics of sudden cardiac death. *Circ Res* 2015;**116**:1919-36.
- [32] Morita H, Rehm HL, Menesses A, McDonough B, Roberts AE, Kucherlapati R, et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med* 2008;**358**:1899-908.
- [33] Millat G, Bouvagnet P, Chevalier P, Dauphin C, Jouk PS, Da Costa A, et al. Prevalence and spectrum of mutations in a cohort of 192 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Med Genet* 2010;**53**:261-7.
- [34] Ross SB, Bagnall RD, Ingles J, Van Tintelen JP, Semsarian C. Burden of recurrent and ancestral mutations in families with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;**10**:e001671.
- [35] Marian AJ, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2001;**33**:655-70.
- [36] Forissier JF, Carrier L, Farza H, Bonne G, Bercovici J, Richard P, et al. Codon 102 of the cardiac troponin T gene is a putative hot spot for mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1996;**94**:3069-73.
- [37] Walsh R, Rutland C, Thomas R, Loughna S. Cardiomyopathy: a systematic review of disease-causing mutations in myosin heavy chain 7 and their phenotypic manifestations. *Cardiology* 2010;**115**:49-60.

- [38] Blair E, Redwood C, de Jesus Oliveira M, Moolman-Smook JC, Brink P, Corfield VA, et al. Mutations of the light meromyosin domain of the beta-myosin heavy chain rod in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 2002;**90**:263–9.
- [39] Richard P, Isnard R, Carrier L, Dubourg O, Donatien Y, Mathieu B, et al. Double heterozygosity for mutations in the beta-myosin heavy chain and in the cardiac myosin binding protein C genes in a family with hypertrophic cardiomyopathy. *J Med Genet* 1999;**36**:542–5.
- [40] Lowey S. Functional consequences of mutations in the myosin heavy chain at sites implicated in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Trends Cardiovasc Med* 2002;**12**:348–54.
- [41] Marston S, Copeland O, Gehmlich K, Schlossarek S, Carrier L, Carrier L. How do MYBPC3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy? *J Muscle Res Cell Motil* 2012;**33**:75–80.
- [42] Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 2017;**121**:749–70.
- [43] Schwartz K. Familial hypertrophic cardiomyopathy. Nonsense versus missense mutations. *Circulation* 1995;**91**:2865–7.
- [44] Vignier N, Schlossarek S, Fraysse B, Mearini G, Krämer E, Pointu H, et al. Nonsense-mediated mRNA decay and ubiquitin-proteasome system regulate cardiac myosin-binding protein C mutant levels in cardiomyopathic mice. *Circ Res* 2009;**105**:239–48.
- [45] Flavigny J, Souchet M, Sébillon P, Berrebi-Bertrand I, Hainque B, Mallet A, et al. COOH-terminal truncated cardiac myosin-binding protein C mutants resulting from familial hypertrophic cardiomyopathy mutations exhibit altered expression and/or incorporation in fetal rat cardiomyocytes. *J Mol Biol* 1999;**294**:443–56.
- [46] Carrier L, Schlossarek S, Willis MS, Eschenhagen T. The ubiquitin-proteasome system and nonsense-mediated mRNA decay in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2010;**85**:330–8.
- [47] Kimura A. Molecular genetics and pathogenesis of cardiomyopathy. *J Hum Genet* 2016;**61**:41–50.
- [48] Dadson K, Hauck L, Billia F. Molecular mechanisms in cardiomyopathy. *Clin Sci* 2017;**131**:1375–92.
- [49] Tyska MJ, Hayes E, Giewat M, Seidman CE, Seidman JG, Warshaw DM. Single-molecule mechanics of R403Q cardiac myosin isolated from the mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 2000;**86**:737–44.
- [50] Teekakirikul P, Padera RF, Seidman JG, Seidman CE. Hypertrophic cardiomyopathy: translating cellular cross talk into therapeutics. *J Cell Biol* 2012;**199**:417–21.
- [51] Carrier L, Mearini G, Stathopoulou K, Cuello F. Cardiac myosin-binding protein C (MYBPC3) in cardiac pathophysiology. *Gene* 2015;**573**:188–97.
- [52] Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001;**104**:557–67.
- [53] Landstrom AP, Ackerman MJ. Beyond the cardiac myofibril: hypertrophic cardiomyopathy-associated mutations in genes that encode calcium-handling proteins. *Curr Mol Med* 2012;**12**:507–18.
- [54] Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Bonne G, et al. Genotype-phenotype correlations in familial hypertrophic cardiomyopathy. A comparison between mutations in the cardiac protein-C and the beta-myosin heavy chain genes. *Eur Heart J* 1998;**19**:139–45.
- [55] Watkins H. Genotype: phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1998;**19**:10–2.
- [56] Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, Levi T, McKenna W, Seidman CE, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;**326**:1108–14.
- [57] Fujita T, Fujino N, Anan R, Tei C, Kubo T, Doi Y, et al. Sarcomere gene mutations are associated with increased cardiovascular events in left ventricular hypertrophy: results from multicenter registration in Japan. *JACC Heart Fail* 2013;**1**:459–66.
- [58] Li Q, Gruner C, Chan RH, Care M, Siminovitch K, Williams L, et al. Genotype-positive status in patients with hypertrophic cardiomyopathy is associated with higher rates of heart failure events. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;**7**:416–22.
- [59] Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ, Nistri S, Bos JM, Zachara E, et al. Myofibrillar protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2008;**83**:630–8.
- [60] Burns C, Bagnall RD, Lam L, Semsarian C, Ingles J. Multiple gene variants in hypertrophic cardiomyopathy in the era of next-generation sequencing. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;**10**:e001666.
- [61] Richard P, Charron P, Leclercq C, Ledeuil C, Carrier L, Dubourg O, et al. Homozygotes for a R869G mutation in the beta-myosin heavy chain gene have a severe form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2000;**32**:1575–83.
- [62] Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastakis 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* 2016;**37**:1850–8.
- [63] Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:2996–3010.
- [64] Stöllberger C, Leitner S, Kopsa W, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and neuromuscular disorders in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Acta Cardiol* 2004;**59**:425–30.
- [65] Tayal U, Prasad S, Cook SA. Genetics and genomics of dilated cardiomyopathy and systolic heart failure. *Genome Med* 2017;**9**:20.
- [66] Araco M, Merlo M, Carr-White G, Sinagra G. Genetic bases of dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med* 2017;**18**:123–30.
- [67] Cho KW, Lee J, Kim Y. Genetic variations leading to familial dilated cardiomyopathy. *Mol Cells* 2016;**39**:722–7.
- [68] Meder B, Haas J, Keller A, Heid C, Just S, Borries A, et al. Targeted next-generation sequencing for the molecular genetic diagnostics of cardiomyopathies. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;**4**:110–22.
- [69] Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012;**366**:619–28.
- [70] Franaszczyk M, Chmielewski P, Truszkowska G, Stawinski P, Michalak E, Rydzanicz M, et al. Titin truncating variants in dilated cardiomyopathy - prevalence and genotype-phenotype correlations. *PLoS One* 2017;**12**:e0169007.
- [71] McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013;**123**:19–26.
- [72] McNally EM, Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. *Circ Res* 2017;**121**:731–48.
- [73] Bollen IAE, Schuldt M, Harakalova M, Vink A, Asselbergs FW, Pinto JR, et al. Genotype-specific pathogenic effects in human dilated cardiomyopathy. *J Physiol* 2017;**595**:4677–93.
- [74] Wang X, Zabell A, Koh W, Tang WH. Lamin A/C cardiomyopathies: current understanding and novel treatment strategies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;**19**:21.
- [75] van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij 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* 2005;**83**:79–83.
- [76] Akinrinade O, Ollila L, Vattulainen S, Tallila J, Gentile M, Salmenperä P, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in Finnish patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015;**36**:2327–37.
- [77] 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* 2017;**106**:127–39.
- [78] Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 2017;**121**:819–37.
- [79] Ruan YP, Lu CX, Zhao XY, Liang RJ, Lian H, Routledge M, et al. Restrictive cardiomyopathy resulting from a troponin I type 3 mutation in a Chinese family. *Chin Med Sci J* 2016;**31**:1–7.
- [80] Gu Q, Mendsaikhan U, Khuchua Z, Jones BC, Lu L, Towbin JA, et al. Dissection of Z-disc myopalladin gene network involved in the development of restrictive cardiomyopathy using system genetics approach. *World J Cardiol* 2017;**9**:320–31.
- [81] Brodehl A, Gaertner-Rommel A, Klauke B, Grewe SA, Schirmer I, Peterschröder A, et al. The novel α B-crystallin (CRYAB) mutation p.D109G causes restrictive cardiomyopathy. *Hum Mutat* 2017;**38**:947–52.
- [82] Rindler TN, Hinton RB, Salomonis N, Ware SM. Molecular characterization of pediatric restrictive cardiomyopathy from integrative genomics. *Sci Rep* 2017;**7**:39276.
- [83] Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982;**65**:384–98.

- [84] Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* 2007;**115**:1710–20.
- [85] Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2017;**376**:61–72.
- [86] Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bauce B, Rossi V, et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2002;**71**:1200–6.
- [87] Lahtinen AM, Lehtonen E, Marjamaa A, Kaartinen M, Heliö T, Porthan K, et al. Population-prevalent desmosomal mutations predisposing to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2011;**8**:1214–21.
- [88] Poloni G, De Bortoli M, Calore M, Rampazzo A, Lorenzon A. Arrhythmogenic right-ventricular cardiomyopathy: molecular genetics into clinical practice in the era of next generation sequencing. *J Cardiovasc Med* 2016;**17**:399–407.
- [89] Fressart V, Duthoit G, Donal E, Probst V, Deharo JC, Chevalier P, et al. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice. *Europace* 2010;**12**:861–8.
- [90] Calore M, Lorenzon A, De Bortoli M, Poloni G, Rampazzo A. Arrhythmogenic cardiomyopathy: a disease of intercalated discs. *Cell Tissue Res* 2015;**360**:491–500.
- [91] Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JD, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J* 2015;**36**:847–55.
- [92] Ritter M, Oechslin E, Sütsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc* 1997;**72**:26–31.
- [93] Sandhu R, Finkelhor RS, Gunawardena DR, Bahler RC. Prevalence and characteristics of left ventricular noncompaction in a community hospital cohort of patients with systolic dysfunction. *Echocardiography* 2008;**25**:8–12.
- [94] Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet* 2015;**386**:813–25.
- [95] Stollberger C, Finsterer J. Noncompaction in healthy subjects, dilated and hypertrophic cardiomyopathy, and neuromuscular disorders is the same entity. *Iran J Pediatr* 2015;**25**:e511.
- [96] Bleyl SB, Mumford BR, Thompson V, Carey JC, Pysker TJ, Chin TK, et al. Neonatal, lethal noncompaction of the left ventricular myocardium is allelic with Barth syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;**61**:868–72.
- [97] Klaassen S, Probst S, Oechslin E, Gerull B, Krings G, Schuler P, et al. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation* 2008;**117**:2893–901.
- [98] Probst S, Oechslin E, Schuler P, Greutmann M, Boyé P, Knirsch W, et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;**4**:367–74.
- [99] Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J* 2011;**32**:1446–56.
- [100] Milano A, Vermeer AM, Lodder EM, Barc J, Verkerk AO, Postma AV, et al. HCN4 mutations in multiple families with bradycardia and left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:745–56.
- [101] Parent JJ, Towbin JA, Jefferies JL. Fibrillin-1 gene mutations in left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2016;**37**:1123–6.
- [102] Ramond F, Janin A, Di Filippo S, Chanavat V, Chalabreysse L, Roux-Buisson N, et al. Homozygous PKP2 deletion associated with neonatal left ventricle noncompaction. *Clin Genet* 2017;**91**:126–30.
- [103] MacGrogan D, Luxán G, de la Pompa JL. Genetic and functional genomics approaches targeting the Notch pathway in cardiac development and congenital heart disease. *Brief Funct Genomics* 2014;**13**:15–27.
- [104] Van Tintelen JP, Pieper PG, Van Spaendonck-Zwarts KY, Van Den Berg MP. Pregnancy, cardiomyopathies, and genetics. *Cardiovasc Res* 2014;**101**:571–8.
- [105] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;**17**:405–24.
- [106] Walsh R, Thomson KL, Ware JS, Funke BH, Woodley J, McGuire KJ, et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med* 2017;**19**:192–203.
- [107] Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;**31**:2715–26.
- [108] 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). *Heart Rhythm* 2011;**8**:1308–39.

Pour en savoir plus

Centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires.
www.cardiogen.aphp.fr

P. Richard (pascale.richard@aphp.fr).
F. Ader.

Unité fonctionnelle de cardiogénétique et myogénétique moléculaire et cellulaire, Service de biochimie métabolique, AP-HP, Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix, 83, boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Inserm, UMR_S 1166, UPMC université Paris 06, Institute for Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), Paris, France.

P. Charron.

CESP, Inserm U1018, Service de génétique, Hôpital Ambroise Paré, Université de Versailles Saint Quentin, Boulogne-Billancourt, France.

AP-HP, Centre de référence maladies cardiaques héréditaires, ICAN, Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix, Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Richard P, Ader F, Charron P. Génétique des cardiomyopathies héréditaires. EMC - Cardiologie 2018;13(3):1-19 [Article 11-023-B-20].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)