



Forte incidence à la Réunion d'une mutation homozygote de la lamine responsable d'un phénotype lipodystrophique (Dunnigan) à haut risque d'arythmie ventriculaire maligne : étude rétrospective d'une cohorte de 40 patients

François Wiart

► **To cite this version:**

François Wiart. Forte incidence à la Réunion d'une mutation homozygote de la lamine responsable d'un phénotype lipodystrophique (Dunnigan) à haut risque d'arythmie ventriculaire maligne : étude rétrospective d'une cohorte de 40 patients. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-00994179

HAL Id: dumas-00994179

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00994179>

Submitted on 21 May 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université de Bordeaux 2 – Victor Segalen
U.F.R des sciences médicales**

Année 2014

Thèse N° 3011

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 4 avril 2014

Par

WIART François
Né le 25 décembre 1985 à Saint-Saulve (59)

LAMINOPATHIES ET MANIFESTATIONS CARDIAQUES

**FORTE INCIDENCE À LA RÉUNION D'UNE MUTATION
HOMOZYGOTE DE LA LAMINE RESPONSABLE D'UN PHÉNOTYPE
LIPODYSTROPHIQUE (DUNNIGAN) À HAUT RISQUE D'ARYTHMIE
VENTRICULAIRE MALIGNE**

ETUDE RÉTROSPECTIVE D'UNE COHORTE DE 40 PATIENTS

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Frédéric SACHER

Rapporteur de thèse

Monsieur le Docteur Gaël CLERICI

Jury

Monsieur le Professeur Raymond-Pierre ROUDAUT	Président
Monsieur le Professeur Pierre JAÏS	Juge
Madame le Professeur Blandine GATTA-CHERIFI	Juge
Monsieur le Docteur Philippe RITTER	Juge
Monsieur le Docteur Pierre BORDACHAR	Juge

REMERCIEMENTS OFFICIELS

A Monsieur le Professeur Raymond ROUDAUT

Vous me faites l'honneur de présider mon jury. Votre sens clinique et votre empathie envers les patients sont pour moi un exemple. Je souhaite également vous remercier pour votre implication pédagogique dans mon cursus. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Pierre JAÏS

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude.

A Madame le Professeur Blandine GATTA-CHERIFI

Il était important à mes yeux de pouvoir présenter ce travail à un endocrinologue et je vous remercie pour cela d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Permettez-moi de vous témoigner mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Philippe RITTER

Je te remercie de me faire l'honneur de juger mon travail. Je garde un excellent souvenir de mon passage au 3^{ème} Est. J'apprécie tes qualités de pédagogue, et tes qualités humaines. Merci pour tous ce que tu m'as transmis, pour ta disponibilité et ta gentillesse.

A Monsieur le Docteur Pierre BORDACHAR

Merci pour ton apprentissage de la stimulation et la défibrillation. J'aime ton dynamisme, et la détermination que tu mets dans ton travail et aussi sur le terrain. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur Frédéric SACHER

Merci pour ton aide et le temps que tu m'as accordé pour ce travail. La pertinence de tes remarques et ta rigueur scientifique sont pour moi un exemple. Merci aussi, pour ton implication dans la formation des internes, avec ces très redoutés (quand on est interne du service), mais très appréciés, staffs ECG du mercredi matin.

A Monsieur le Docteur Gaël CLERICI

Merci de m'avoir fait l'honneur d'être le rapporteur de cette thèse. Ta rigueur dans le travail et ta relation au patient sont pour un moi un exemple. Merci aussi pour tout ce que tu m'as appris, et pour ta patience envers moi qui débute la rythmologie. J'espère avoir la chance de poursuivre ma formation à tes côtés.

Je remercie également Monsieur le Docteur Stéphane SCHNEEBELI, pour l'aide que vous m'avez apportée, pour votre gentillesse et votre disponibilité. J'espère poursuivre cette collaboration pour améliorer la connaissance de cette maladie.

A Monsieur le Docteur Olivier GEOFFROY, pour son aide dans le recrutement et l'expertise rythmologique des patients de ce travail et pour son aide dans la réalisation de mon mémoire. J'apprécie la rigueur que tu mets dans ton travail et j'espère continuer à profiter de ton expérience en rythmologie.

A Madame Valérie AURILLAC, pour son aide précieuse dans l'analyse statistique.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

A toi Mélanie, merci pour tout. Merci pour ton soutien quotidien (surtout ces derniers temps), ta bonne humeur et tout ce qui fait que tu me rends la vie simple et belle. Merci surtout d'avoir tapé le numéro 6 et sacrifié une 206, pour moi... et tout ce qui a suivi...et va suivre...

Merci à toute ma famille...

Je dédie cette thèse à mes parents. Maman, Papa, merci pour votre amour, votre soutien inconditionnel, pour m'avoir fait partager votre passion de la médecine... bref, vous êtes géniaux, ne changez pas. Maman, merci pour ta relecture orthographique, je sais que la physiopathologie des laminopathies t'a passionné, je te mettrai quelques articles de côté...

A mes sœurs Caro et Juju, et mon frerot Titoune, je sais que vous pensez que je suis « awesome » mais vous l'êtes encore plus. Antoine, je compte sur toi pour envoyer du lourd le 7 juin !

A mes grands-parents, pour m'avoir toujours soutenu. Je suis fier d'avoir des grands-parents comme vous.

Et évidemment, à toute la team de Villereau et Saint-Amant. Spécial dédicace à Fred, pour être un thunderparrain et aussi pour tes cadeaux « bon pour » ...

A ma belle-famille, pour avoir été si accueillant avec moi. Brigitte, Hervé, merci d'avoir fait le déplacement pour m'encourager, et Jean-Pierre merci pour le stage dans ton cabinet.

A mes amis ...

Steph, Antoine et la petite Valentine, pour votre amitié infaillible. Stephi, je n'aurai pas eu ma P1 si tu n'avais pas été là pour me remettre dans le droit chemin ...

Paul, Manu, Thibaut, on a le même handicap avec le téléphone mais quand on se retrouve, rien ne change, c'est ça qui est bon.

Vincent, pour ton amitié depuis le premier jour de fac, quand tu m'as pris sous ton aile. Tu m'as fait l'honneur d'être ton témoin, et tu ne vas pas le regretter...

Keke, pour notre amitié solide et nos éternels duels au squash...Je te souhaite tout le bonheur possible avec Dede.

Aux autres Lillois, Louis, Nico, Chloé, Léo, Laurent, Coco, Meumeu, Vava, Yann, Marie-Laure et tous les autres...

A ceux de la Réunion, Adeline et Romain, Guillaume, les Charlottes, Tom, et tous les autres...

A mes anciens co-internes mais néanmoins amis, Claire et Math, Ludi, l'équipe des soins, Jérôme, Marianno, Thib, Gauthier, Tom, et les nombreux autres...

Enfin aux médecins et collègues de travail qui ont marqué mon cursus de médecine. Cédric, mon premier mentor lorsque je débute tout juste la cardiologie.

A toute l'équipe du service de cardiologie de Saint-Pierre : Au Docteur Catherine MIMRAN, parce que vous impressionnez par votre énergie, votre engagement pour ce service qui est un modèle de réussite, et vos qualités humaines. Merci de m'accueillir bientôt dans votre service.

A Christophe, pour ton sens clinique hors pair et ton humour, Guillaume et Nico Detis pour ma formation de rythmologue et ma perfection en baby-foot, et aussi à Nico, Bertrand, et Mélanie. Et évidemment à tout le personnel du service qui rend l'ambiance si agréable.

A ceux de la maison Haut-Lévêque : Nicolas, Arnaud, et Adlane au 3^{ème}, Benjamin, Lionel, Fred de l'équipe des soins, Marina et Florence au 2^{ème} Est, Xavier et Zak de la cardiopéd.

A Josette Lièvre, pour sa gentillesse et son aide dans tout mon cursus.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LA LITTERATURE	2
I. STRUCTURE ET RÔLES DE LA LAMINE	4
I-1 La lamina nucléaire	4
I-2 Structure du gène LMNA et des lamines A/C.....	6
I-3 Rôle de la lamine	7
II. PATHOLOGIES LIEES A DES MUTATIONS DANS LE GENE DE LA LAMINE A/C	8
II-1 Avec atteinte cardiaque primitive : Laminopathies du muscle strié.....	8
II-1.1 <i>Cardiomyopathie dilatée avec troubles de conduction (DCM-CD ou CMD1A)</i>	8
Généralités sur les cardiomyopathies dilatées (CMD)	8
Prévalence des laminopathies dans les CMD.....	9
L'atteinte cardiaque dans les laminopathies des muscles striés	10
Cardiomyopathie dilatée avec troubles de conduction (DCM-CD ou CMD1A)..	13
Diagnostic différentiel des cardiopathies dilatées associées à des troubles conductifs	14
II-1.2 <i>Dystrophie musculaire autosomique d'Emery-Dreifuss</i>	16
II-1.3 <i>Dystrophie musculaire des ceintures (LGMD1B)</i>	17
II-1.4 <i>Autres formes rares avec atteinte cardiaque primitive</i>	18
II-2 Laminopathies du tissu adipeux	19
II-2.1 <i>Lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan (FPLD)</i>	19
Généralités sur les syndromes lipodystrophiques	19
La lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan de type 2	20
II-2.2 <i>Dysplasie acromandibulaire (MAD A)</i>	22
II-3 Syndromes de vieillissement prématuré	23
II-3.1 <i>Syndrome de progéria de Hutchinson-Gilford (HGPS)</i>	23
II-3.2 <i>Dermopathie restrictive (DR)</i>	24
II-3.3 <i>Autres syndromes progéroïdes</i>	24
II-4 Laminopathies du nerf périphérique	24
II-4.1 <i>Maladie axonale de Charcot-Marie-Tooth (CMT2B1)</i>	24
III. PHYSIOPATHOLOGIE	26
III-1 Généralités	26
III-2 Physiopathologie des laminopathies des muscles striés	28
III-3 Physiopathologie de la lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan	29

IV. RELATION GENOTYPE-PHENOTYPE.....	31
IV-1 Relation génotype/phénotype dans les laminopathies des muscles striés.....	32
IV-2 Variabilité d'expression	34
IV-3 Phénotypes chevauchants	35
V. EVOLUTION ET RISQUE RYTHMIQUE DES LAMINOPATHIES DES MUSCLES STRIES.....	36
V-1 Risque d'arythmie ventriculaire maligne chez les laminopathies du muscle strié	36
V-2 Intérêt du défibrillateur automatique implantable en prévention primaire de la mort subite	37
V-3 Stratification du risque d'arythmie ventriculaire maligne.....	37
ETUDE CLINIQUE.....	40
I. BUTS DE L'ETUDE.....	40
II. PATIENTS ET METHODES.....	40
III. ANALYSE STATISTIQUE	42
IV. RESULTATS.....	42
IV-1 Démographie	42
IV-2 Génétique	43
IV-3 Phénotype	43
IV-4 Données métaboliques.....	45
IV-5 Données cardiologiques	46
A. Maladie coronarienne	46
B. Cardiomyopathie dilatée.....	47
C. Troubles conductifs et stimulation cardiaque anti-bradycardique	47
D. Troubles du rythme ventriculaire, mort subite et défibrillateur.....	49
IV-6 Comparaison homozygote et hétérozygote.....	52
IV-7 Facteurs prédictifs d'arythmie ventriculaire maligne	54
DISCUSSION.....	58
1. LE SYNDROME DE DUNNIGAN SUR L'ILE DE LA REUNION.....	59
2. RELATION GENOTYPE-PHENOTYPE.....	59
3. DUNNIGAN ET ATTEINTE CARDIAQUE.....	61
4. MORT SUBITE ET INDICATION DU DAI	64
5. LIMITES DE L'ETUDE.....	67
6. PERSPECTIVES.....	68
6.1 Suivi.....	68
6.2 Dépistage	68
6.3 Thérapeutiques.....	70
CONCLUSION	73
BIBLIOGRAPHIE.....	74

LISTE DES ABREVIATIONS :

BAV : bloc atrio-ventriculaire

BBG : bloc de branche gauche

CMD : cardiomyopathie dilatée

DAI : défibrillateur automatique implantable

DTDVG : diamètre télé-diastolique du ventricule gauche

EDMD : dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss

FA : fibrillation auriculaire

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

FDR : facteur de risque

FPLD : Lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan

FV : fibrillation ventriculaire

IMC : indice de masse corporelle

LGMD1B : dystrophie musculaire des ceintures de type 1B

LMNA : lamine A/C

TV : tachycardie ventriculaire

VG : ventricule gauche

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

REVUE DE LA LITTERATURE

Figure 1 : Mutations de LMNA responsables de phénotypes tissu-spécifiques

Source : Dauer et Worman. The Nuclear Envelope as a Signaling Node in Development and Disease. Dev Cell. 2009;17(5):626-638.

Figure 2 : Enveloppe nucléaire et lamina nucléaire

Source : Dauer et Worman. The Nuclear Envelope as a Signaling Node in Development and Disease. Dev Cell. 2009;17(5):626-638.

Figure 3 : Représentation du gène LMNA et des deux isoformes protéiques majoritaires codées par le gène (Lamines A et C)

Source : Bertrand et al. Laminopathies: one gene, several diseases. Biol Aujourd'hui. 2011;205(3):147-162.

Figure 4 : ECG typique d'une laminopathie des muscles striés

Source : Van Berlo et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? J Mol Med Berl Ger. 2005;83(1):79-83.

Figure 5 : IRM typique d'un patient porteur d'une laminopathie avec atteinte cardiaque

Source : Holmström et al. Late gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance of lamin A/C gene mutation related dilated cardiomyopathy. J Cardiovasc Magn Reson. 2011;13(1):30.

Figure 6 : Continuum phénotypique entre EDMD, DCM-CD et LGMD1B

Figure 7 : Patiente avec lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan

Source: Uptodate.com, section on lipodystrophic syndromes

Figure 8 : Syndrome de progéria de Hutchinson-Gilford

Source : DeBusk FL. The Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Report of 4 cases and review of the literature. J Pediatr. 1972;80(4):697-724.

Figure 9 : Panorama actuel des atteintes cardiaques observées dans les laminopathies

Figure 10 : Comparaison des phénotypes cardiaques de souris saines et porteuses d'une laminopathie (LmnaH222P/H222P) à 6 mois de vie

Source : Arimura et al. Mouse model carrying H222P-Lmna mutation develops muscular dystrophy and dilated cardiomyopathy similar to human striated muscle laminopathies. Hum Mol Genet. 2005;14(1):155-169.

Figure 11 : Hypothèse physiopathologique dans la FPLD

Source : Hegele RA. Molecular basis of partial lipodystrophy and prospects for therapy. Trends Mol Med. 2001;7(3):121-126.

Figure 12 : Répartition des mutations du gène LMNA en fonction du phénotype

Source : Bertrand et al. Laminopathies: one gene, several diseases. Biol Aujourd'hui. 2011;205(3):147-162.

Figure 13 : Relation génotype/phénotype dans les laminopathies

Source : Hegele R. LMNA mutation position predicts organ system involvement in laminopathies. Clin Genet. 2005;68(1):31-34.

RESULTATS ET DISCUSSION

Figure 1 : Plan de l'île de la Réunion

Figure 2 : Patientes avec phénotype typique de lipodystrophie partielle de Dunnigan

Source : Le Dour C et al. A homozygous mutation of prelamin-A preventing its farnesylation and maturation leads to a severe lipodystrophic phenotype: new insights into the pathogenicity of nonfarnesylated prelamin-A. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(5):E856 - 862.

Figure 3 : Scanner abdominal au niveau de la vertèbre L4

Source : Le Dour C et al. A homozygous mutation of prelamin-A preventing its farnesylation and maturation leads to a severe lipodystrophic phenotype: new insights into the pathogenicity of nonfarnesylated prelamin-A. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(5):E856 - 862.

Figure 4 : ECG d'une patiente homozygote

Figure 5 : Holter ECG de la même patiente homozygote

Figure 6 : ECG de la patiente P8 quelques mois avant la mort subite

Figure 7 : Tracés d'électrogrammes endocavitaires du DAI Bi-ventriculaire

Figure 8 : Gène LMNA avec 12 exons : l'épissage aboutit à la lamine C et A.

Figure 9 : Physiopathologie de la mutation p.T655fsX49

Source : Le Dour C et al. A homozygous mutation of prelamin-A preventing its farnesylation and maturation leads to a severe lipodystrophic phenotype: new insights into the pathogenicity of nonfarnesylated prelamin-A. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(5):E856 - 862.

TABLEAUX

REVUE DE LA LITTERATURE

Tableau 1 : Gènes associés à des cardiomyopathies dilatées

Source : Lakdawala et al. Dilated Cardiomyopathy. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013;6(1):228-237.

Tableau 2 : Gènes responsables de CMD avec troubles de conduction/arythmies.

Source : Mestroni et al. Genetics of dilated cardiomyopathy conduction disease. Prog Pediatr Cardiol. 2007;24(1):3- 13.

RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau 1 : Caractéristiques métaboliques de l'ensemble de la population.

Tableau 2 : Caractéristiques cardiologiques de l'ensemble de la population.

Tableau 3 : Caractéristiques des 5 patients ayant présenté une arythmie ventriculaire maligne

Tableau 4 : Comparaison des atteintes métaboliques et cardiologiques entre homozygotes et hétérozygotes, âgés de plus de 30 ans

Tableau 5 : Facteurs associés à la survenue d'arythmie ventriculaire maligne, sur l'ensemble de la population

Tableau 6 : Facteurs associés à la survenue d'arythmie ventriculaire maligne chez les patients homozygotes.

Tableau 7 : Facteurs associés à la survenue d'arythmie ventriculaire maligne chez les patients hétérozygotes.

ABSTRACT

Background : Mutations in lamin A/C cause a wide spectrum of phenotypes due to the variety of affected tissues (striated muscles, adipose tissue, nerve). Laminopathies of the striated muscle have a high risk of sudden cardiac death (SCD) requiring frequently the use of implantable cardioverter defibrillator (ICD). In laminopathies of the adipose tissue, the primitive cardiac involvement is exceptional.

Objectives : To describe the natural history and the cardiac phenotype in familial partial lipodystrophy Dunnigan (FPLD) due to a specific mutation in Reunion Island.

Methods : A retrospective observational study was conducted on 40 Reunion patients, with the heterozygous or homozygous p.T655fsX49 mutation in LMNA.

Results : Of the 40 patients belonging to 24 families, 28 (70%) were heterozygous and 12 (30%) homozygotes. In homozygous, the phenotype was particularly severe (lipoatrophy, hypertriglyceridemia, early diabetes) with a high prevalence of cardiac involvement : dilated cardiomyopathy (DCM) ($p = 0.01$), conduction disorders ($p = 0.0004$), supraventricular arrhythmias ($p=0.03$) and malignant ventricular arrhythmias (ventricular tachycardia or sudden death) ($p = 0.01$). Five patients (13%) had a malignant ventricular arrhythmia : 3 received appropriate ICD therapy for ventricular tachycardia, and 2 others died suddenly. The mean left ventricular ejection fraction (LVEF) was $41 \pm 16\%$. Four risk factors for malignant ventricular arrhythmias have been identified : LVEF $<45\%$ ($p = 0.001$), homozygous mutation ($p = 0.03$), complete atrio ventricular block ($p = 0.02$), QRS > 120 ms ($p = 0.006$). A malignant ventricular arrhythmia occurred only in patients with at least 2 risk factors.

Conclusions : The Reunion T655fx49 mutation in the homozygous state, responsible for a severe phenotype of FPLD, presents a high prevalence of cardiac involvement, similar to striated muscle laminopathies. The 4 risk factors will help to identify patients with a high risk of malignant ventricular arrhythmia and select patient who are most likely to benefit from an ICD.

INTRODUCTION

Les lamines A et C sont des protéines essentielles du cytosquelette et de l'enveloppe nucléaire codées par le gène des lamines A/C (LMNA) (1). Les mutations de ce gène sont responsables d'un ensemble de pathologies regroupées sous le nom de laminopathies.

Ces pathologies sont caractérisées par une grande hétérogénéité clinique incluant des syndromes dysmétaboliques tel que la lipodystrophie familiale partielle de Dunnigan, les syndromes de vieillissement prématuré et les atteintes des muscles striés avec atteinte cardiaque.

Lorsqu'il existe une atteinte cardiaque, le phénotype est relativement constant et associe fibrillation auriculaire, troubles de conduction, troubles du rythme ventriculaire graves, mort subite et cardiomyopathie dilatée. Le risque de mort subite est élevé et représente la première cause de décès chez ces patients (2–5).

Une étude a montré l'intérêt de l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention primaire, chez les patients porteurs d'une mutation du gène de la lamine avec phénotype cardiaque (6).

Dans la lipodystrophie partielle de Dunnigan (FPLD), les atteintes cardiaques sont essentiellement représentées par les cardiopathies ischémiques secondaires à une athérosclérose prématurée (7).

A la Réunion, une très grande population de lipodystrophie de Dunnigan a été découverte ces dernières années, liée à une même mutation dans le gène LMNA : p.T655fsX49. La particularité dans cette population, est le taux exceptionnellement important de mutations retrouvées à l'état homozygote. Des données suggèrent un risque d'atteinte cardiaque primitive chez ces patients homozygotes (8).

Notre étude a consisté à analyser les données de 40 patients porteurs de cette mutation spécifiquement réunionnaise, à l'état hétérozygote ou homozygote. Les principaux objectifs étaient de décrire l'évolution clinique de ces patients, d'étudier la relation phénotype/génotype, d'identifier des facteurs de risque d'arythmie ventriculaire maligne et d'évaluer la place du DAI dans cette population.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Les laminopathies sont un ensemble de pathologies liées à des mutations du gène de la lamine A/C, situé sur le bras long du chromosome 1 en 1q21.1-21.2.

Le spectre clinique (**figure 1**) regroupe actuellement plus de 10 pathologies distinctes :

- Atteinte du muscle strié périphérique et cardiaque :

- Dystrophie musculaire autosomique d'Emery-Dreifuss (A-EDMD) (9)
- Cardiomyopathie dilatée avec troubles de conduction (DCM-CD ou CMD1A) (10)
- Dystrophie musculaire des ceintures (LGMD1B) (11)
- Dystrophie musculaire congénitale (L-CMD) (12)
- Autres formes avec atteinte cardiaque primitive

- Syndromes lipodystrophiques :

- Lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan (FPLD2) (13)
- Dysplasie acromandibulaire (MAD) (14)
- Autres : Lipoatrophie généralisée, diabète insulino-résistant, papules leuco-mélanodermiques disséminées, stéatose hépatique et cardiomyopathie hypertrophique (LIRRLC) (15)

- Syndromes de vieillissement prématuré :

- Syndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) (16)
- Dermopathie restrictive (RD) (17)
- Autres syndromes progéroïdes :
 - Syndrome de Werner atypique (WRN-Like) (18)
 - Arthropathie, calcinose tendineuse et visage progéroïde (19)

- Neuropathie périphérique :

- Maladie axonale de Charcot-Marie-Tooth (CMT2B1) (20)

De nombreuses formes frontières sont individualisées rendant compte d'un continuum phénotypique. La première mutation du gène de la lamine A/C a été rapportée en 1999 par Bonne et al. (9) et concernait la laminopathie la plus fréquente : la forme dominante de la

dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss. Depuis, plus de 450 mutations différentes ont été rapportées et recensées dans la base de données **UMD-LMNA** (www.umd.be/LMNA/).

Le numéro OMIM est le 150 330 pour les laminopathies.

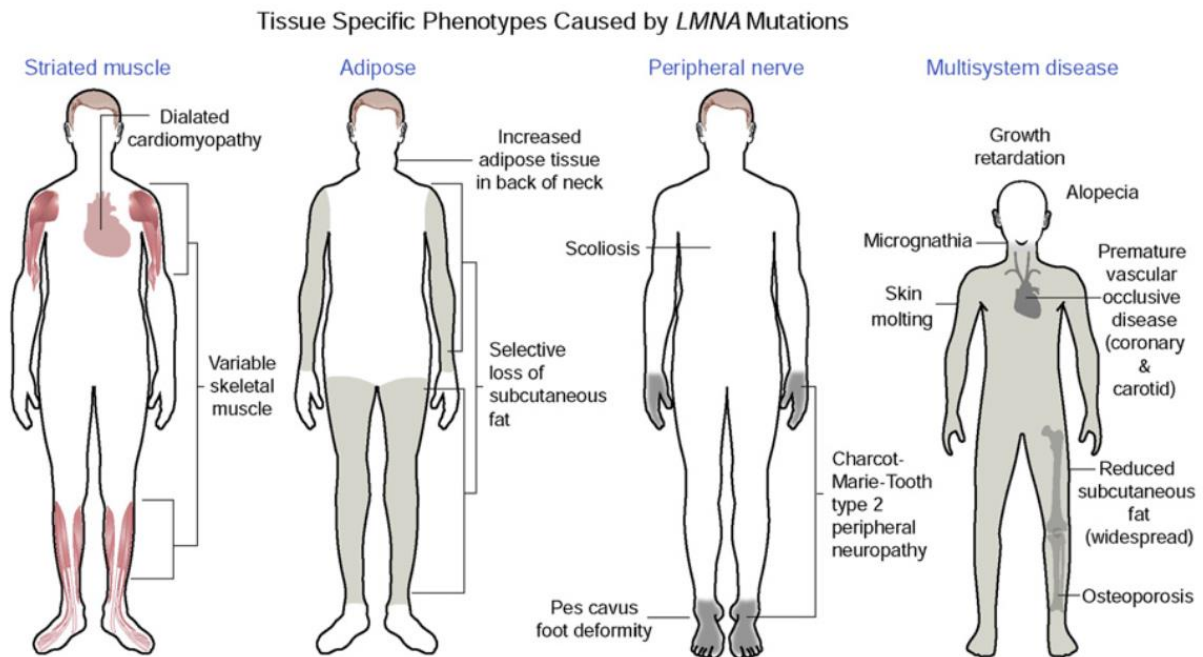


Figure 1 : Mutations de la lamine A/C responsables de phénotypes tissu-spécifiques

Les mutations du gène de la lamine A/C sont responsables de pathologies variées allant de l'atteinte d'un tissu spécifique (muscle strié, tissu adipeux, nerf périphérique) à des atteintes multisystémiques dans les syndromes de vieillissement prématuré. La majorité des mutations sont responsables de cardiopathies dilatées avec atteinte musculaire périphérique variable. D'après Dauer et Worman (21).

I. STRUCTURE ET RÔLES DE LA LAMINE

I-1 La lamina nucléaire

L'**enveloppe nucléaire** représente l'interface entre le nucléole et le reste de la cellule. Elle est constituée de 2 membranes phospho-lipidiques (membrane nucléaire interne et externe), et de pores nucléaires.

Deux réseaux de filaments intermédiaires entourent cette enveloppe :

- un réseau externe,
- et un réseau interne appelé **lamina nucléaire**.

Les lamines nucléaires sont les constituants majeurs du réseau filamentaire recouvrant la face interne de la membrane nucléaire : la lamina nucléaire (**figure 2**) (1).

Ces protéines de la famille des filaments intermédiaires de type V sont composées d'une partie centrale contenant des domaines en double hélice permettant leur dimérisation, flanquée de domaines globulaires N et C-terminaux constituant la tête et la queue de la protéine.

Chez l'homme, 3 gènes codent pour les lamines :

- LMNB1 (5q23.3-q31.1) pour la lamine B1,
- LMNB2 (19q13.3) pour les lamines B2 et B3,
- **LMNA** (1q21.2) **pour les lamines A et C** (isoformes majeurs) et AΔ10 et C2 (isoformes mineurs).

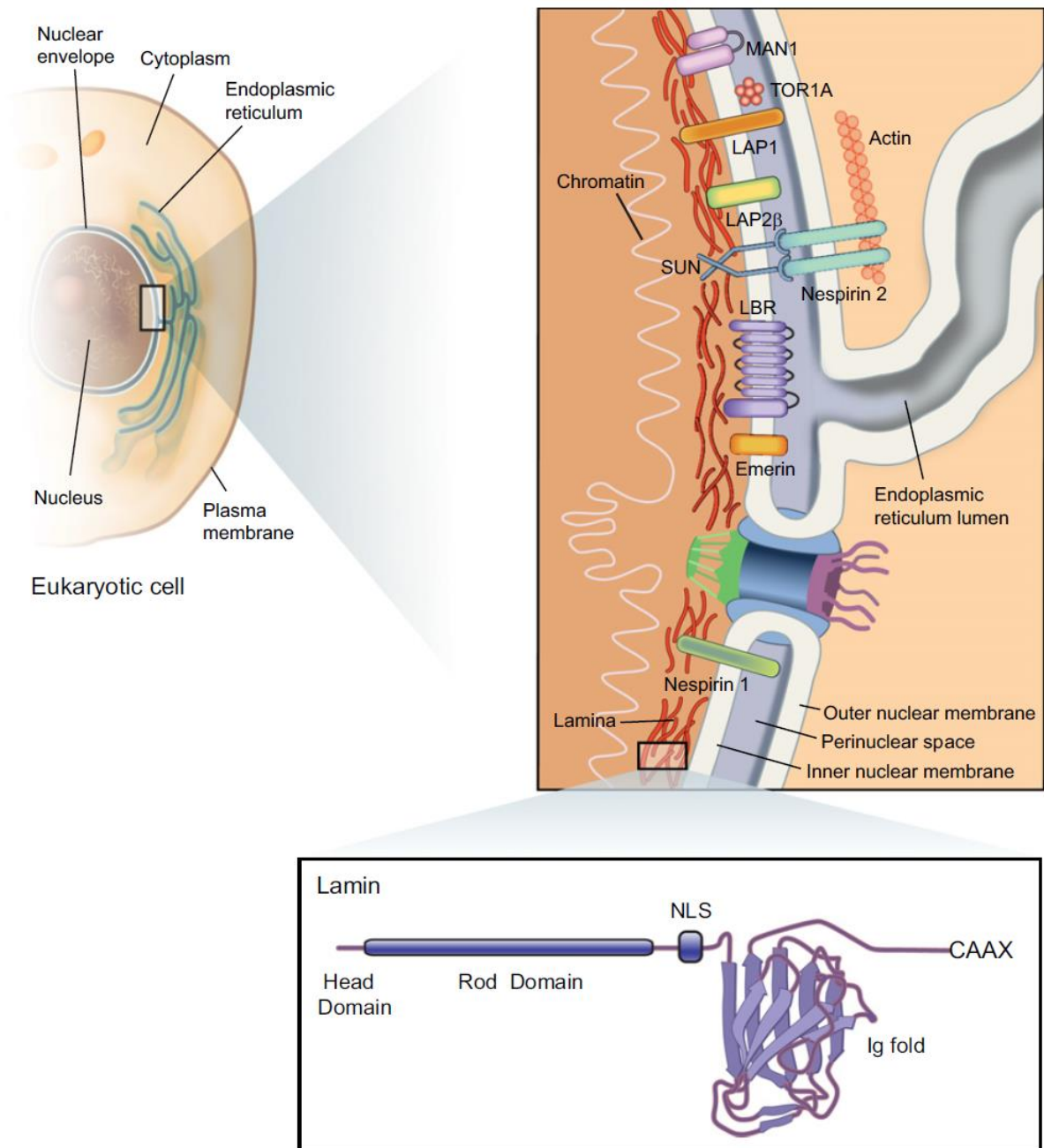


Figure 2 : Enveloppe nucléaire et lamina nucléaire

- *Schéma du haut* : La lamina nucléaire (en rouge) est un réseau de filaments intermédiaires à la surface de la membrane nucléaire interne, composée de protéines appelées lamines. Les lamines sont en interaction avec de nombreuses protéines de la membrane nucléaire (Emerine, Nesprine...) et avec le cytosquelette (actine) via le complexe SUN.

- *Schéma du bas* : structure des lamines avec un domaine conservé α -hélicoïdal (rod domain), un signal de localisation nucléaire (NLS), et un domaine immunoglobuline-like (Ig fold). D'après Dauer et Worman (21).

I-2 Structure du gène LMNA et des lamines A/C

Le gène LMNA, codant pour les lamines A et C, est constitué de 12 exons et se situe sur le bras long du chromosome 1 en position 1q21.2. Ce gène s'exprime dans tous les tissus différenciés.

Le gène LMNA, à partir de l'épissage alternatif de l'ARNm, code pour 2 isoformes majoritaires, les lamines A et C, et 2 isoformes minoritaires, les lamines C2 et A Δ 10. Les lamines A et C sont identiques à l'exception de leur partie C-Terminale (plus courte pour la lamine C) (**figure 3**).

La lamine C (572 acides aminés) est identique à la lamine A jusqu'au codon 566 mais est plus courte en raison de l'absence des exons 10,11 et 12.

La lamine A est initialement sous une forme immature, la prélamine A, et c'est après un processus de maturation post-traductionnelle (farnésylation puis coupure protéolytique par ZMPSTE24) que l'on obtient la lamine A mature (22).

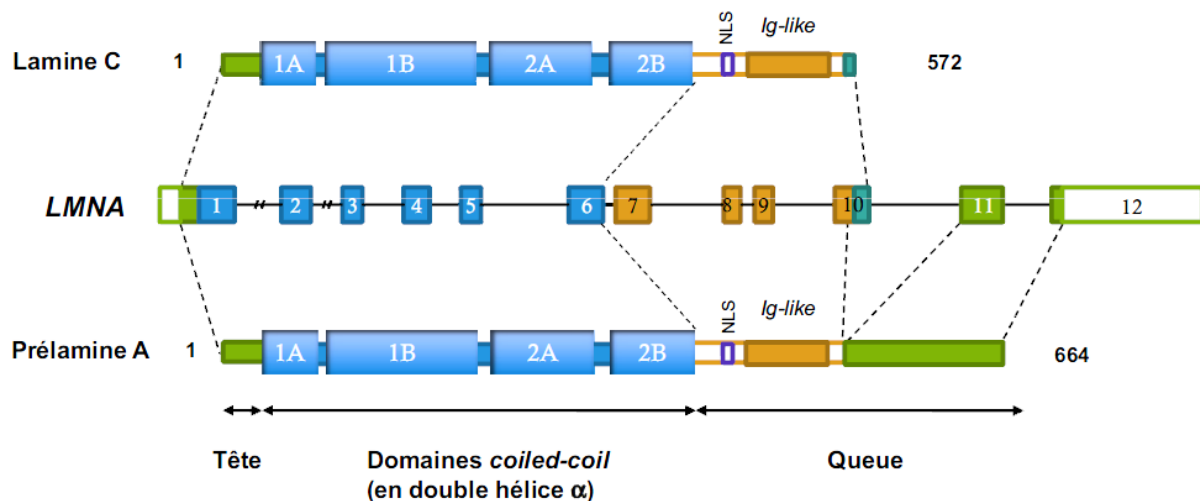


Figure 3 : Représentation du gène LMNA et des deux isoformes protéiques majoritaires codées par le gène (Lamines A et C)

La partie verte codée par une partie de l'exon 1 correspond à un domaine sans organisation particulière de la tête. Les parties en bleu correspondent aux 4 domaines structurés en hélice α , permettant la dimérisation des lamines. La queue des lamines comprend, le signal de localisation nucléaire (NLS) en violet, le domaine de structure similaire aux immunoglobulines (domaine *Ig-like*) en marron et la partie C terminale en vert, différente entre la lamine A et la lamine C. L'extrémité C-terminale de la lamine C provient de la transcription de la fin de l'exon 10, alors que l'extrémité C-terminale de la prélamine A correspond à la traduction des exons 11 et 12. D'après Bertrand et al. (23).

I-3 Rôle de la lamine

Dans le noyau, les lamines de type A, comme les lamines de type B, se dimérisent puis s'assemblent pour former la lamina nucléaire correspondant au nucléo-squelette, avec pour rôle principal le maintien de la structure de l'enveloppe nucléaire.

Mais les lamines A/C ne possèdent pas seulement ce rôle structural au sein du noyau. En effet, elles interagissent avec de nombreux composants nucléaires (protéines de la membrane interne du noyau, pores nucléaires permettant les transferts de molécules entre le cytoplasme et le noyau, facteurs transcriptionnels régulant l'expression des gènes, ADN et ses protéines associées telles que les histones, etc.) jouant ainsi un autre rôle, encore incomplètement élucidé, dans de nombreuses fonctions cellulaires (**figure 2**).

Les mécanismes physiopathologiques pour expliquer la grande variété des phénotypes liés aux laminopathies sont détaillés dans le chapitre correspondant.

II. PATHOLOGIES LIEES A DES MUTATIONS DANS LE GENE DE LA LAMINE A/C :

II-1 Avec atteinte cardiaque primitive : Laminopathies du muscle strié

Les laminopathies des muscles striés squelettique et cardiaque correspondent aux formes les plus fréquentes, soit 60% de l'ensemble des laminopathies.

Chez ces patients, l'atteinte cardiaque est quasi-constante et assez stéréotypée, avec initialement des troubles conductifs modérés (BAV 1^{er} degré) d'aggravation progressive et des arythmies atriales, puis l'évolution vers une cardiopathie dilatée et/ou la mort subite sur arythmie ventriculaire.

Selon qu'il existe une atteinte musculaire périphérique associée ou non, on distingue ces 3 syndromes :

Sans atteinte musculaire :

- Cardiomyopathie dilatée avec troubles de conduction (DCM-CD ou CMD1A)

Avec atteinte musculaire :

- Dystrophie musculaire autosomique d'Emery-Dreifuss (A-EDMD)
- Dystrophie musculaire des ceintures (LGMD1B)

II-1.1 Cardiomyopathie dilatée avec troubles de conduction (DCM-CD ou CMD1A)

Généralités sur les cardiomyopathies dilatées (CMD)

Les cardiomyopathies dilatées, maladies graves et première cause de greffe cardiaque, sont définies par une dilatation et une dysfonction systolique du ventricule gauche ou biventriculaire. Elles sont dans la majorité non associées à des troubles de conduction. Elles sont classées idiopathiques après exclusion d'une étiologie évidente (ischémique, valvulopathie, toxique, métabolique, infectieuse).

On sait actuellement qu'environ un tiers à la moitié des myocardiopathies dilatées idiopathiques sont d'origine familiale, mais une mutation génétique n'est retrouvée que dans environ 30 à 35% des patients avec antécédents familiaux (24–28). La transmission autosomique dominante est la plus fréquente (environ 60% des cas), mais tous les autres modes de transmission ont été identifiés (autosomiques récessifs, lié à l'X (10%) et mitochondrial) (29). Ces mutations ont majoritairement une pénétrance âge-dépendante avec une expression clinique variable.

Prévalence des laminopathies dans les CMD

Sur plus de 40 gènes responsables de CMD, la mutation du gène de la lamine A/C apparaît comme la 2^{ème} plus fréquente et représenterait 5 à 8% des CMD familiales (**tableau 1**) (24,26,30–34).

Récemment, l'étude de Herman et al., a révélé la présence d'une mutation du gène de la Titine (TTN), protéine du cytosquelette, dans près de 25% des CMD familiales et 18% des CMD sporadiques, correspondant à la mutation la plus fréquemment retrouvée (35).

Les autres gènes responsables de CMD codent essentiellement pour des protéines du cytosquelette (dystrophine, desmine, actine, troponine, titine...) mais d'autres structures peuvent être en cause : enveloppe nucléaire (LMNA), sarcomère, mitochondrie, réticulum sarcoplasmique, facteur de transcription, disque Z, canaux ioniques, activité gamma-sécrétase, ARN-binding (28).

Dans l'étude de Taylor et al., les laminopathies représenteraient 8% des CMD idiopathiques. Cette étude consistait à rechercher une mutation dans le gène LMNA chez 49 familles porteuses de CMD dont 40 étaient des formes familiales et 9 des formes sporadiques. Ils ont identifié une laminopathie dans 4 familles soit 8% des cas dont 3 formes familiales et une sporadique (5).

Dans la série de Parks et al, réalisée sur un plus large effectif de 324 patients atteints de CMD (dont 187 formes familiales), une mutation sur le gène de la lamine A/C était retrouvée chez 19 patients soit 5.9% des cas. Cela représentait 7.5% des formes familiales et 3.6% des formes sporadiques. Sur ces 19 patients mutés sur LMNA, 18 (95%) présentaient des troubles conductifs (32).

Lorsque la CMD est associée à des troubles conductifs, la prévalence d'une mutation de la lamine A/C s'élève à 33% (36).

Table 1. Dilated Cardiomyopathy—Selected Disease Genes

Gene, Protein	Class	Inheritance	Prevalence*	Conduction Disease	Skeletal Myopathy
<i>TTN</i> , Titin	Sarcomere	AD	15%–25%	–	Rare
<i>MYH7</i> , β -myosin heavy chain	Sarcomere	AD	4%–8%	–	Rare
<i>TNNI2</i> , cTroponin-T	Sarcomere	AD	3%–6%	–	–
<i>TPM1</i> , α -tropomyosin	Sarcomere	AD	2%–4%	–	–
<i>LMNA</i> , Lamin A/C	Nuclear lamina	AD, AR	4%–8%†	++	+/-
<i>EMD</i> , Emerin	Nuclear lamina	XL	<1%†	++	+++
<i>SCN5A</i> , Nav1.5	Ion channel	AD	1%–2%†	++	–
<i>DES</i> , Desmin	Intermediate filament	AD, AR	<1%	++	++/-
<i>ZNF9</i> , DM2	Nucleic acid-binding	AD	<1%	++	+++
<i>DMD</i> , Dystrophin	Dystrophin	XL	–	+	+++
<i>DSP</i> , Desmoplakin	Desmosome	AD, AR	1%–3%	–	–
<i>RBM20</i> , RNA binding motif 20	Spliceosome	AD	3%–6%	+/-	–
<i>BAG3</i> , BCL2-associated athanogene 3	Cochaperones	AD	2%–4%	–	+/-
<i>PLN</i> , Phospholamban	Calcium homeostasis	AD	<1%	–	–
<i>VCL</i> , Vinculin	Z-Disk	AD	–	–	–

AD indicates autosomal dominant; AR, autosomal recessive; and XL, X-linked.

Noncomprehensive list of DCM associated disease genes. Selected for inclusion were genes with strong data supporting pathogenesis or important associated phenotypes.

*Estimated based on limited studies.

†Prevalence higher ($\approx 30\%$) in setting of concomitant conduction disease or arrhythmias.

Tableau 1 : Gènes associés à des cardiomyopathies dilatées

Type de transmission (autosomique dominant ou récessif, lié à l’X), prévalence, structure impliquée et présentation clinique.

De Lakdawala et al. (37)

L’atteinte cardiaque dans les laminopathies des muscles striés

L’atteinte cardiaque chez ces patients suit un déroulement assez schématique avec une pénétrance âge-dépendante et quasi-complète. Elle débute vers la trentaine par des troubles conductifs modérés (BAV 1) et/ou des arythmies supraventriculaires (fibrillations auriculaires, flutter, syndrome tachycardie-bradycardie), puis les troubles de conduction s’aggravent avec l’âge et nécessite une stimulation cardiaque dans 50% des cas (4).

Dix à 15 ans après les premiers signes, la plupart des patients développent une cardiomyopathie dilatée (CMD). Cependant, presque 50% des patients présentent une mort subite sur trouble du rythme ventriculaire avant le stade d’insuffisance cardiaque symptomatique (2–5,38).

L’électrocardiogramme typique montre un BAV (1^{er} au 3^{ème} degré), une faible amplitude des ondes P, des QRS relativement fins, et parfois une arythmie atriale, un rabotage de l’onde R dans les précordiales.

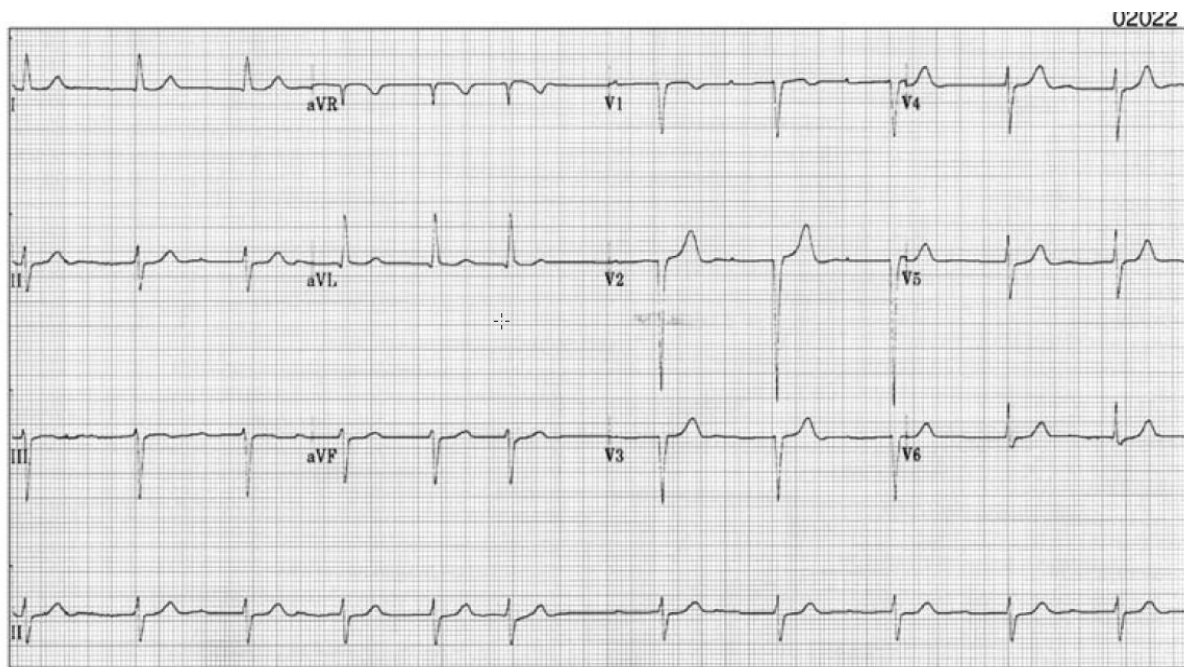


Figure 4 : ECG typique d'une laminopathie des muscles striés

BAV du 1^{er} degré avec faible amplitude des ondes P, complexes QRS fins avec aspect de rabottage de l'onde R dans les précordiales, et extrasystoles atriales.

De Van Berlo et al. (4)

➔ *Troubles conductifs*

L'étude électrophysiologique des troubles conductifs retrouve un **bloc atrio-ventriculaire de siège nodal** avec une conduction infra-hissienne généralement normale. L'étude histopathologique post-mortem retrouvent une fibro-dégénérescence du nœud atrio-ventriculaire (39).

Des cas de paralysie atriale ont été rapportés avec, à l'étude électrophysiologique, une absence totale de signal électrique atrial et l'impossibilité de stimuler l'oreillette (40).

Le microvoltage des ondes P serait secondaire à la fibrose des oreillettes.

➔ *Troubles du rythme supraventriculaire*

Ceux-ci sont très fréquents et concernent 50 à 60% des patients (41) et jusqu'à 80% chez les patients atteints de CMD ce qui est très nettement supérieur à ce qui est observé dans les CMD idiopathiques (5).

Ces arythmies sont essentiellement représentées par la fibrillation auriculaire (FA), initialement paroxystique puis évoluant vers une forme permanente. Concernant l'usage des

antiagrégants plaquettaires ou des anticoagulants chez les patients porteurs de laminopathies, bien qu'il n'existe aucune recommandation spécifique, une prophylaxie anticoagulante devrait être recommandée y compris chez les sujets jeunes et peu importe le score de CHA2DS2VASc. En effet, il a été montré que les patients porteurs d'une mutation sur le gène de la lamine A/C sont plus à risque de présenter des complications thromboemboliques veineuses et artérielles que les patients présentant une CMD idiopathique non liée à cette mutation, évoquant un mécanisme prothrombotique surajouté (42).

Par ailleurs, il n'est pas recommandé de pratiquer le dépistage d'une mutation de LMNA dans la FA, car peu rentable sur le plan coût/efficacité (43).

Il n'existe pas de données sur l'ablation de la fibrillation auriculaire chez ces patients, mais l'on peut présager d'un taux d'échec significatif compte tenu des phénomènes de fibrose atriale chez ces patients (44,45).

➔ *Arythmie ventriculaire*

Les arythmies ventriculaires sont fréquentes puisque dans la série de Van Berlo et al., la mort subite représente 46% des causes de décès et ce, que les patients soient porteurs ou non d'un pacemaker évoquant une origine rythmique ventriculaire (4).

Ces arythmies sont représentées essentiellement par des tachycardies ventriculaires dont le mécanisme le plus probable correspond à des macro-réentrées autour de zones de fibrose ventriculaire. Il est possible également que le dysfonctionnement de l'enveloppe nucléaire et la désorganisation du réseau de desmine puissent engendrer une instabilité électrique, et ainsi favoriser le déclenchement d'arythmie (46,47).

➔ *IRM cardiaque*

L'IRM cardiaque montre typiquement un rehaussement tardif linéaire au milieu de la paroi myocardique (médio-murale) à la base du septum interventriculaire de distribution non-coronaire. Ce rehaussement correspond à des zones de fibrose similaires à celles observées sur les autopsies. Ces zones de rehaussement apparaissent bien avant l'apparition d'une dilatation ou d'une dysfonction ventriculaire gauche.

Dans la série de Holmström et al., 88% des patients porteurs de laminopathie présentaient un réhaussement tardif ventriculaire gauche, et celui-ci était retrouvé chez tous les patients avec troubles conductifs, qu'il existe ou non une dysfonction VG ($p=0.01$) (48).

Devant une CMD, ces zones de rehaussement linéaire médio-mural à la base du VG et au niveau du septum interventriculaire ne sont pas discriminantes d'une laminopathie puisque ces anomalies sont retrouvées dans près d'un tiers des CMD idiopathiques (49).

Cet aspect a d'ailleurs montré un intérêt pronostic puisque dans l'étude d'Assomull et al., le rehaussement myocardique médio-mural (« mid-wall ») chez les patients porteurs de CMD idiopathiques était prédictif de la survenue de tachycardie ventriculaire et de mort subite (OR 5.2, $p = 0.03$) (50).

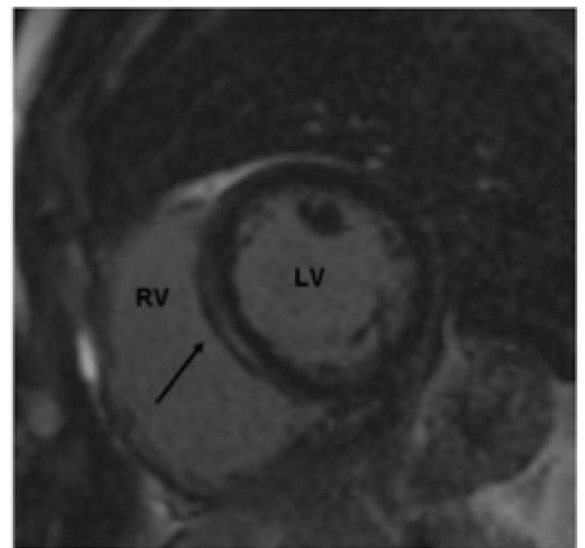
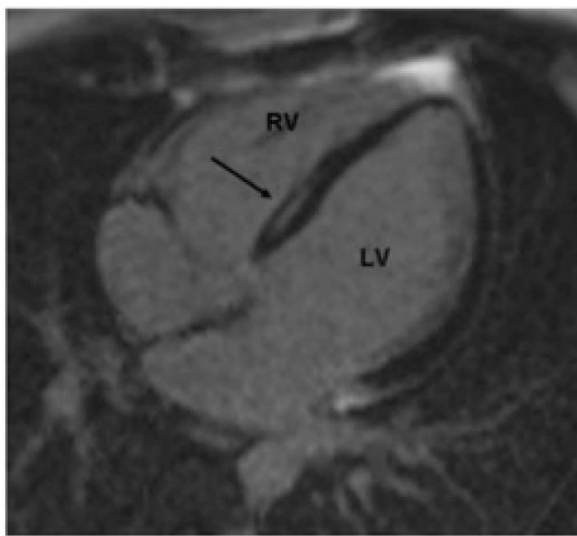


Figure 4 Myocardial late gadolinium enhancement (LGE) in the septal region evaluated with cardiovascular magnetic resonance (CMR). LGE CMR of a 32-year old male with lamin A/C mutation DCM. Four-chamber (a) and short axis (b) views of the heart show typical mid-myocardial and linear enhancement of the basal septum (arrows).

Figure 5 : IRM typique d'un patient porteur d'une laminopathie avec atteinte cardiaque
Réhaussement tardif myocardique au gadolinium dans la région médio-murale du septum interventriculaire.

De Holmström et al. (48)

Cardiomyopathie dilatée avec troubles de conduction (DCM-CD ou CMD1A)

En 1999, l'étude de 11 familles présentant une cardiomyopathie dilatée autosomique dominante avec des troubles de conduction, a permis d'identifier chez 5 des 11 familles des mutations à l'état hétérozygote sur le gène LMNA (10).

En comparaison avec des CMD idiopathiques non mutées sur LMNA, les cardiolaminopathies présentent une plus grande fréquence des troubles conductifs (85%

contre 10%) et des arythmies atriales et ventriculaires, avec une dilatation VG moins marquée voire absente (5).

Le pronostic est également plus sombre lié surtout au risque de mort subite très élevé (45 à 50% des causes de décès, avec ou sans pacemaker) ou à l'évolution vers une insuffisance cardiaque terminale, nécessitant fréquemment le recours à une greffe cardiaque (2,4).

Le traitement des CMD liées à une laminopathie ne diffère pas à celui des CMD idiopathiques, utilisant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les bêtabloquants, et les antagonistes de l'aldostérone. Aucune étude sur une thérapeutique médicamenteuse spécifique aux cardiolaminopathies n'a pour l'instant été réalisée chez l'homme.

Le risque d'arythmie ventriculaire maligne et de mort subite, ainsi que l'intérêt du défibrillateur automatique implantable est détaillé plus loin.

Diagnostic différentiel des cardiopathies dilatées associées à des troubles conductifs

Certaines pathologies auto-immunes comme la Sarcoidose ou la myocardite à cellules géantes peuvent présenter un tableau de CMD associé ou précédé de troubles conductifs. De même la maladie de Chagas, myocardite provoquée par le parasite *Trypanosoma cruzi*, peut avoir la même présentation (30).

Devant une présentation familiale, plusieurs autres gènes peuvent être responsables de tableaux similaires aux laminopathies (**tableau 2**). C'est le cas en particulier de la mutation SCN5A, codant pour un canal sodique voltage-dépendant. Cette mutation, connue pour être responsable de syndromes de Brugada, syndromes du QT long de type 3, et de troubles de conduction familiaux, a été rapportée également dans des CMD associées à des troubles conductifs et des arythmies (51). Les arythmies atriales et les troubles conductifs sont fréquents et surviennent avant le développement d'une CMD. Ces atteintes sembleraient plus précoces que dans les laminopathies. La prévalence de la mutation de SCN5A dans les CMD idiopathiques est évaluée à environ 2%, et environ 10% lorsqu'il existe des troubles conductifs associés (51–53).

Table 2 Genes associated with DCM and arrhythmia/conduction disease	
Gene	Arrhythmia and conduction disease
<i>Structural genes : cytoskeleton/nucleoskeleton/desmosome</i>	
Lamin A/C	Atrial tachycardia, atrial fibrillation, ventricular tachycardia, AV block, pacemaker, sudden death
Emerin	Atrial or junctional tachy- or brady arrhythmias, atrial fibrillation, atrial standstill, atrial paralysis, pacemaker, sudden death
Desmin	AV and intraventricular CD, left bundle branch block
Dystrophin	Sinus tachycardia, atrial arrhythmias, AV block, right bundle branch block, prominent Q waves (I, aVL, V6 or II, III and aVF)
α -Sarcoglycan	Sudden death
α -Dystrobrevin	Atrial fibrillation, sudden death
Desmoplakin	premature ventricular contractions, ventricular tachycardia, right bundle branch block
<i>Ion channels genes</i>	
SCN5A	Sick sinus syndrome, atrial standstill, atrial fibrillation, progressive AV CD, intraventricular CD, ventricular arrhythmias, pacemaker
ABCC9	Ventricular tachycardia
<i>Signaling molecules</i>	
Presenilin	Atrial fibrillation, first degree AV block and left bundle branch block
EYA4	Sudden death
Phospholamban	Ventricular tachycardia, sudden death
<i>Storage disease</i>	
Danon/LAMP2	Pre-excitation syndromes including Wolff–Parkinson–White

Tableau 2 : Gènes responsables de CMD avec troubles de conduction/arythmies.
De Mestroni et al. (54)

II-1.2 Dystrophie musculaire autosomique d'Emery-Dreifuss

Clinique et paraclinique

La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss est caractérisée par une **triade clinique** associant :

1. Des rétractions musculaires et tendineuses précoces dès l'enfance, au niveau des talons d'Achille, des coudes, et de la colonne vertébrale.
2. Un déficit et une atrophie musculaire d'aggravation progressive initialement de localisation huméro-péronière, associé à des crampes précoces.
3. Une atteinte cardiaque qui conditionne le pronostic avec initialement des troubles conductif puis l'évolution vers une CMD ou une mort subite (55).

Il existe une variabilité d'expression inter et intra familiale constante, concernant l'âge d'apparition, la sévérité et la vitesse de progression de la maladie (55,56).

Sur le plan biologique, il existe une augmentation modérée de la créatine kinase (CK) en général inférieure à quelques centaines unités/L.

Les biopsies musculaires retrouvent une atteinte de type myopathique avec une prolifération locale du tissu conjonctif, une variation de la taille des fibres et occasionnellement de la nécrose au niveau des fibres.

L'EMG révèle une atteinte myogène et souvent une atteinte neurogène.

L'imagerie (scannographique ou IRM) retrouve des altérations dans les muscles soléaires et gastrocnémiens, mais sans corrélation avec la sévérité de l'atteinte clinique (57).

Aspect génétique

Le phénotype de dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (EDMD : Emery Dreifuss Myo Dystrophy), initialement décrit en 1966, était à transmission récessive liée à l'X, secondaire à une mutation sur le gène codant pour une protéine de l'enveloppe nucléaire : l'émerine (58,59).

C'est en 1999, avec l'étude d'une grande famille française atteint de dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss à transmission autosomique dominante, qu'une mutation du gène de la lamine A/C (LMNA) fût mise en évidence pour la première fois (9).

Depuis d'autres gènes ont été impliqués comme responsable de phénotype d'EDMD : les gènes SYNE 1 et 2 codant pour la Nesprine, le gène FHL1. L'ensemble de ces gènes codent pour des protéines de l'enveloppe nucléaire.

On distingue donc actuellement 3 formes de dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss :

- **Formes récessives lié à l'X** : EDMD 1 par mutation de l'émerine, EDMD 6 (mutation FHL1) avec phénotype cardiaque différent à type de cardiomyopathie hypertrophique.
- **Formes autosomiques dominantes** : avec la forme la plus fréquente, EDMD 2 liée à une mutation du gène de la lamine A/C (LMNA) qui correspond à 45% des patients ayant une forme à transmission autosomique dominante; Les mutations du gène SYNE 1 (EDMD 4) et SYNE 2 (EDMD 5) présentent le même type de transmission.
- **Formes autosomiques récessives** : EDMD 3, rares, également lié au gène LMNA.

II-1.3 Dystrophie musculaire des ceintures (LGMD1B)

Elle se caractérise par une faiblesse et une fatigabilité des muscles proximaux des ceintures (scapulo-humérale et pelvi-fémorale), qui apparaît en général avant l'âge de 20 ans et touche initialement la ceinture pelvienne aboutissant à une amyotrophie puis s'étend progressivement à la ceinture scapulaire dans la 3ème et 4ème décade. La raideur de nuque et du dos est absente, les rétractions articulaires sont absentes ou tardives, et une hypertrophie des mollets est parfois présente, ce qui distingue cette forme de l'EDMD (11).

L'atteinte cardiaque débute vers l'âge de 25 ans et est similaire à celle observée dans la DCM-CD ou l'EDMD (60,61).

Il existe manifestement un continuum entre ces trois pathologies (EDMD, DCM-CD, LGMD1B), objectivé par l'existence de chevauchements phénotypiques et l'association dans une même famille de patients avec des formes différentes (61).

Les mutations sont situées le long du gène de la lamine A/C, sans localisation préférentielle.

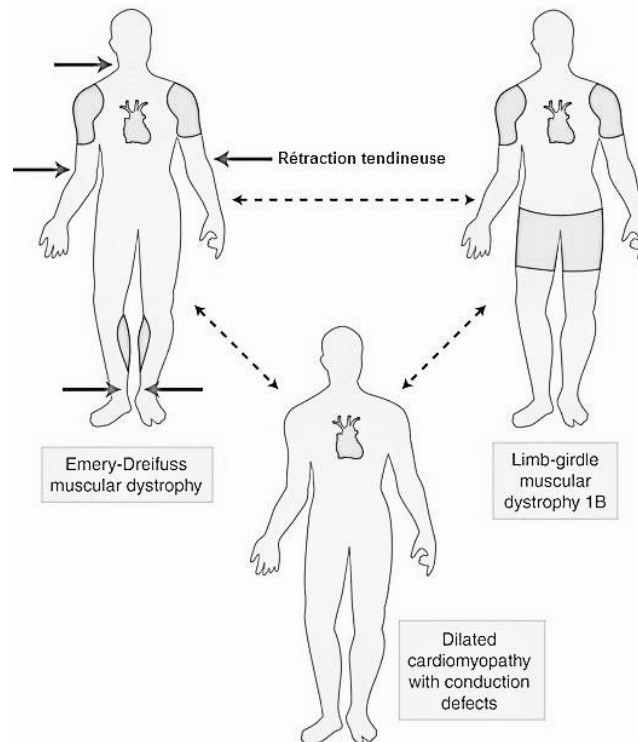


Figure 6 : Continuum phénotypique entre EDMD, DCM-CD et LGMD1B

II-1.4 Autres formes rares avec atteinte cardiaque primitive

A côté de ces formes maintenant bien caractérisées, il existe également d'autres atteintes plus rares qui ont été associées à une mutation du gène LMNA :

- Dystrophie musculaire congénitale (L-CMD) (12): mutation hétérozygote de novo de LMNA entraînant une dystrophie musculaire très sévère, précoce dans la 1^{ère} année de vie, évoluant rapidement vers le décès par insuffisance respiratoire.
- Myopathie des quadriceps et CMD (62).
- Anévrisme apical du VG et CMD (63).
- Non compaction du ventricule gauche : 1 cas décrit dans la littérature (64).
- Fibrillation auriculaire familiale (65).
- Syndrome cœur-main : cette entité a été observée chez 6 membres d'une famille slovaque présentant une forme similaire à la DCM-CD associée à une brachydactylie (66).

II-2 Laminopathies du tissu adipeux

Pour ces laminopathies, l'atteinte cardiaque est essentiellement secondaire au développement d'athérosclérose coronaire. Elles représentent 17% des cas de laminopathies.

II-2.1 *Lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan (FPLD)*

Généralités sur les syndromes lipodystrophiques

Les lipodystrophies représentent un groupe de maladies rares caractérisées par une absence généralisée ou partielle du tissu adipeux, plus ou moins associée à une hypertrophie de ce tissu adipeux dans d'autres sites. Elles sont classées en forme familiale ou acquise, généralisée ou partielle. La perte du tissu adipeux peut survenir dans l'enfance, à la puberté ou au début de l'âge adulte.

Les caractéristiques des patients avec syndrome lipodystrophique associent de façon variable :

- **Manifestations cliniques** : lipoatrophie, hypomastie, acanthosis nigricans (insulino-résistance), pseudo-hypertrophie musculaire, veines proéminentes.
- **Anomalies métaboliques** : insulino-résistance, diabète, hypertriglycémie, hypo-HDL.
- **Atteintes hépatiques** : hépatomégalie, stéatose hépatique, cirrhose.
- **Troubles endocriniens** : Hyperandrogénie avec hirsutisme, syndrome des ovaires polykystiques.
- Autres atteintes plus rares : cardiopathie primitive, retard mental.

Dans les lipodystrophies partielles d'origine familiale (FPLD), on distingue 3 types :

- FPLD type 1 (ou syndrome de Köbberling) dont la mutation génétique reste inconnue. Elle associe une lipoatrophie des extrémités et parfois un excès de graisse tronculaire (67).
- FPLD type 2 aussi connu sous le nom de syndrome de Dunnigan qui sera détaillé plus loin.

- FPLD type 3 est associé à des mutations du gène PPARG. Le phénotype est similaire au syndrome de Dunnigan à l'exception que l'accumulation de graisse dans le cou est inconstante. Les atteintes métaboliques semblent également plus sévères (68).

La lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan de type 2

C'est une maladie rare rapportée pour la première fois en 1974 par Dunnigan.

La présentation clinique est caractérisée par une distribution anormale du tissu adipeux sous cutané survenant en général **après la puberté**, avec une disparition progressive au niveau des membres, des fesses, et du tronc, contrastant avec une accumulation de graisse au niveau du cou et du visage, donnant un aspect « cushingoïde », au niveau du pubis et entre les muscles périphériques entraînant une pseudo-hypertrophie musculaire (en particulier aux mollets). Certaines caractéristiques anthropométriques sont également distinctives de la FPLD comme le diamètre bi-acromial (distance entre les 2 acromions) supérieur au diamètre bi-trochantérien (distance entre les 2 trochanters) chez la femme, donnant une allure athlétique. L'absorptiométrie biphotonique à rayons X confirme le faible pourcentage de masse grasse.

Ce phénotype est facilement discernable chez les femmes, chez qui l'apparence athlétique contrastant avec le faible niveau d'activité physique. L'association fréquente à une hyperandrogénie peut rendre le phénotype encore plus androïde (69).

Sur le plan endocrinien, les atteintes associent une hypertriglycémie en général sévère, une baisse du cholestérol HDL, et une insulino-résistance sévère évoluant vers un diabète dans la deuxième décennie (69,70). Les autres atteintes sont variables : stéatose hépatique, acanthosis nigricans, xanthomes, pancréatite, syndrome du canal carpien, troubles menstruels chez la femme (hyperandrogénisme et syndrome des ovaires polykystiques), baisse en leptine et adiponectine mais moins sévère que dans les lipodystrophies généralisées, augmentation des acides gras libres et de la protéine C réactive (71,72).

Les **complications dégénératives** du diabète, la pancréatite aiguë sur hypertriglycémie majeure, la cirrhose hépatique secondaire à une stéatose, et l'athérosclérose prématurée conduisant à une coronaropathie sont les principales causes de morbi-mortalité dans la FPLD (69,73). La sévérité des troubles semble être dépendante du

sexe, les femmes présentant une lipodystrophie et des anomalies métaboliques plus sévères entraînant un risque d'athérosclérose majeur (74).

Des signes musculaires ont été rarement décrits, à type de myalgies, de faiblesse musculaire voire de véritable dystrophie musculaire, de même que les atteintes cardiaques : fibrillation auriculaire, troubles de conduction, ou véritable cardiomyopathie dilatée (73,75–78).

Sur le plan génétique, la grande majorité des mutations dans la FPLD2 affecte la partie C-terminale de la lamine A/C, et 80% des cas présentent une substitution du même acide aminé, l'arginine en position 482, situé au niveau de l'exon 8 dans le domaine *Ig-like* de LMNA (7,13).

La transmission est autosomique dominante mais l'expressivité intra-familiale est variable.

Le traitement associe :

- Les **règles diététiques** : régime méditerranéen, apports lipidiques de moins de 30 % des calories totales journalière en favorisant des acides gras polyinsaturés.
- **Traitement antidiabétique** : aucun spécifique dans la lipodystrophie. La metformine est utilisée en 1^{ère} intention et une association à d'autres médicaments et à de l'insuline à forte dose est souvent nécessaire pour contrôler le diabète en raison de l'insulinorésistance majeure.
- **Traitement hypotriglycéridémiant** : il n'existe pas d'étude montrant une supériorité des statines ou des fibrates. L'effet bénéfique sur la fonction endothéliale peut faire préférer les statines.
- La **supplémentation en leptine** : des études ont montré un bénéfice dans la FPLD, chez les patients avec hypoleptinémie significative (< 7 ng/ml), en réduisant de façon significative les taux d'hémoglobine glyquée, de triglycérides sériques, du volume hépatique (réduction de la stéatose hépatique) et de l'apport calorique (via la sensation de satiété) (79,80).



Figure 7 : Patiente avec lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan

Source: Uptodate.com, section on lipodystrophic syndromes

II-2.2 Dysplasie acromandibulaire (MAD A)

C'est une affection rare à transmission autosomique récessive, caractérisée par un retard de croissance post-natal, un retard de fermeture des fontanelles, une acro-ostéolyse distale, une hypoplasie mandibulaire et claviculaire, des rétractions articulaires et une pigmentation cutanée mouchetée (hyper et hypo-pigmentation). Il existe des troubles métaboliques similaires à ceux observés dans le syndrome de Dunnigan avec une insulino-résistance constante et une lipoatrophie, responsable d'une athérosclérose précoce (14).

La mutation en cause est homozygote, de type faux-sens, et touche le domaine C-terminal des lamines A et C (R527H).

II-3 Syndromes de vieillissement prématuré

II-3.1 Syndrome de progéria de Hutchinson-Gilford (HGPS)

Il s'agit d'un syndrome extrêmement rare de vieillissement prématuré mortel. Les enfants naissent en bonne santé apparente, puis développent en quelques mois un retard de croissance sévère, une perte des cheveux, sourcils et cils progressive, une lipoatrophie généralisée, une peau atrophique et pour certains une ostéoporose généralisée (16). L'évolution est défavorable avec une athérosclérose généralisée responsable d'une mortalité précoce d'origine coronarienne avec une médiane de survie inférieure à 14 ans.

Ce syndrome apparaît de manière sporadique, et est lié à une mutation de novo hétérozygote principalement au niveau de l'exon 11 du gène LMNA (G608G). Celle-ci aboutit à la synthèse d'une lamine A tronquée toxique pour la cellule : la progérine (81).



Figure 8 : Syndrome de progéria de Hutchinson-Gilford

De Debusk et al. (82)

II-3.2 Dermopathie restrictive (DR)

Il s'agit d'une des laminopathies les plus sévères, caractérisée par un retard de croissance intra-utérin, des rétractions articulaires généralisées, une peau rigide et adhérente, et une ostéolyse claviculaire. L'évolution est rapidement létale en période néonatale sur détresse respiratoire (17).

Deux types de mutations ont été identifiés, une dans le gène LMNA et l'autre dans le gène ZMPSTE24.

II-3.3 Autres syndromes progéroïdes

Ils regroupent des syndromes assez similaires : le syndrome de Werner atypique et d'autres syndromes progéroïdes atypiques (15,17,18). Les premiers signes sont plus tardifs vers l'âge de 20 à 30 ans, et associent un vieillissement prématuré (sclérose cutanée, cheveux fins et grisonnant, cataracte précoce), une petite taille, un visage caractéristique en « bec d'oiseau », une voie aigue, et des troubles métaboliques (diabète, lipo-atrophie).

II-4 Laminopathies du nerf périphérique

II-4.1 Maladie axonale de Charcot-Marie-Tooth (CMT2B1)

Elle est caractérisée par une atteinte neurologique périphérique isolée responsable d'une fatigabilité et d'une atrophie musculaire distale aux quatre membres avec aréflexie, débutant dans l'enfance ou l'adolescence.

La transmission est autosomique récessive. Il s'agit d'une mutation R298C mise en évidence sur plusieurs familles consanguines nord africaines (20).

Le spectre clinique des mutations de LMNA est très large mais néanmoins la description clinique des différentes atteintes permet de faire ressortir un continuum entre celles-ci.

Cette idée est renforcée par la description récente de patients à phénotype chevauchant dont celui de Goizet et al. avec neuropathie axonale, dystrophie musculaire, atteinte cardiaque et leuconychie (83–85).

Du fait de la fréquence importante des atteintes cardiaques (primitives ou secondaires à une coronaropathie) dans les laminopathies (**figure 8**), un suivi cardiologique est donc indispensable et doit s'intégrer dans une démarche pluridisciplinaire, avec endocrinologue et neurologue.

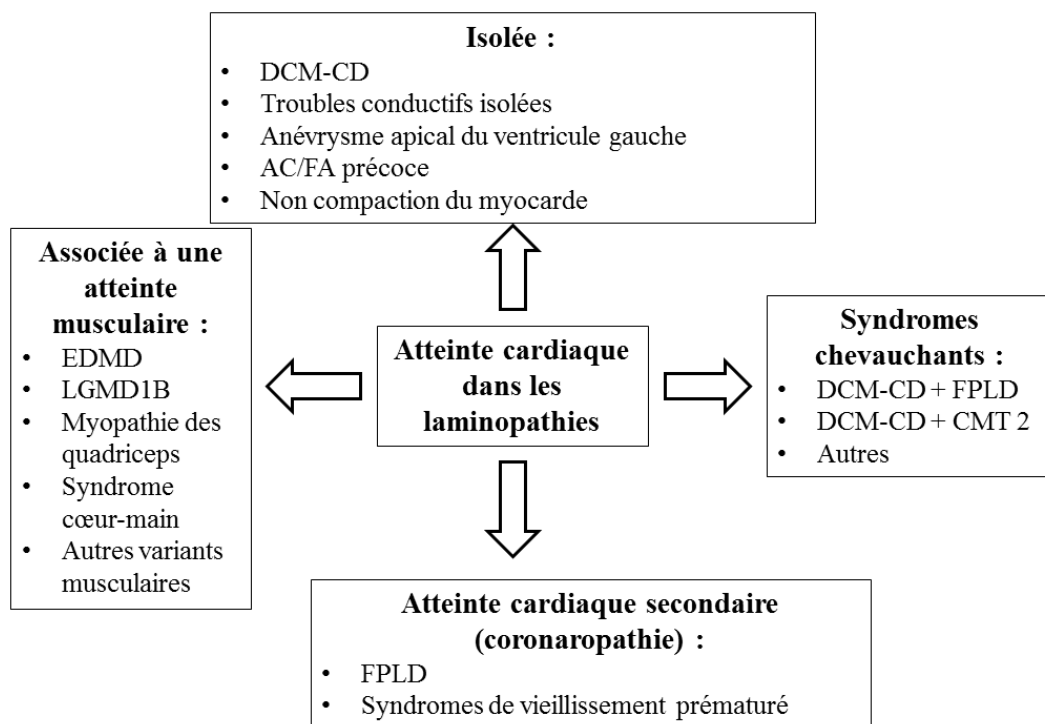


Figure 9 : Panorama actuel des atteintes cardiaques observées dans les laminopathies

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

III-1 Généralités

L'identification de mutations sur le gène de la lamine dans les cardiopathies dilatées pose le problème du lien existant entre lamine A/C et cardiomyopathie puisque la lamine n'est pas connue pour intervenir dans la transmission ou la génération de force entre les cardiomyocytes. Le fait que les mutations dans un gène codant pour des protéines d'expression ubiquitaire conduise à plusieurs pathologies atteignant des tissus spécifiques suggère que les protéines lamine A/C ont des fonctions multiples.

En 2005, Arimura et al. sont parvenus à créer un modèle de souris atteint de laminopathie des muscles striés. A partir d'une famille porteuse d'une dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss rapportée à la mutation non-sens H222P du gène LMNA, ils ont reproduit la mutation chez des souris et ont observé l'évolution naturelle. Après une période de maturation sexuelle normale, les souris développent à l'âge adulte des troubles locomoteurs, des cardiopathies dilatées hypokinétiques avec troubles de conduction et des morts subites. Ces troubles survenaient plus tôt chez les mâles que chez les femelles.

L'analyse histopathologique des myocytes révéla une **dégénérescence musculaire fibreuse** associée à une **distribution anormale de l'hétérochromatine** et à une **surexpression de protéines impliquées dans la dégénérescence cellulaire (figure 9)** (86).

A l'heure actuelle, trois hypothèses physiopathologiques prédominent pour expliquer la large variété des phénotypes liés aux mutations LMNA :

1) **L'hypothèse structurale**, est basée sur le rôle architectural primordial des lamine A/C au niveau du nucléosquelette, dans le maintien de l'intégrité de la cellule, et plus particulièrement dans les cellules soumises à des contraintes mécaniques. Ainsi, dans les cellules musculaires striées, une mutation conduirait à la fragilisation du noyau cellulaire et à la mort cellulaire.

2) **L'hypothèse de régulation génique** est basée sur les nombreuses interactions des lamines A/C avec des facteurs de transcription, la chromatine et les histones. Le défaut d'interaction avec ses partenaires protéiques et une dysrégulation des voies de signalisation, pourraient expliquer certaines atteintes des laminopathies (87). La modulation de certains gènes (facteurs épigénétiques) pourrait expliquer les phénomènes de pénétrance incomplète et de variabilité d'expression intra et interfamiliale pour une même mutation.

3) **L'hypothèse de toxicité cellulaire**, suggère que l'accumulation de lamines mutées présente un effet extrêmement toxique pour la survie des cellules.

Ces trois mécanismes peuvent en réalité coexister pour expliquer la physiopathologie des laminopathies.

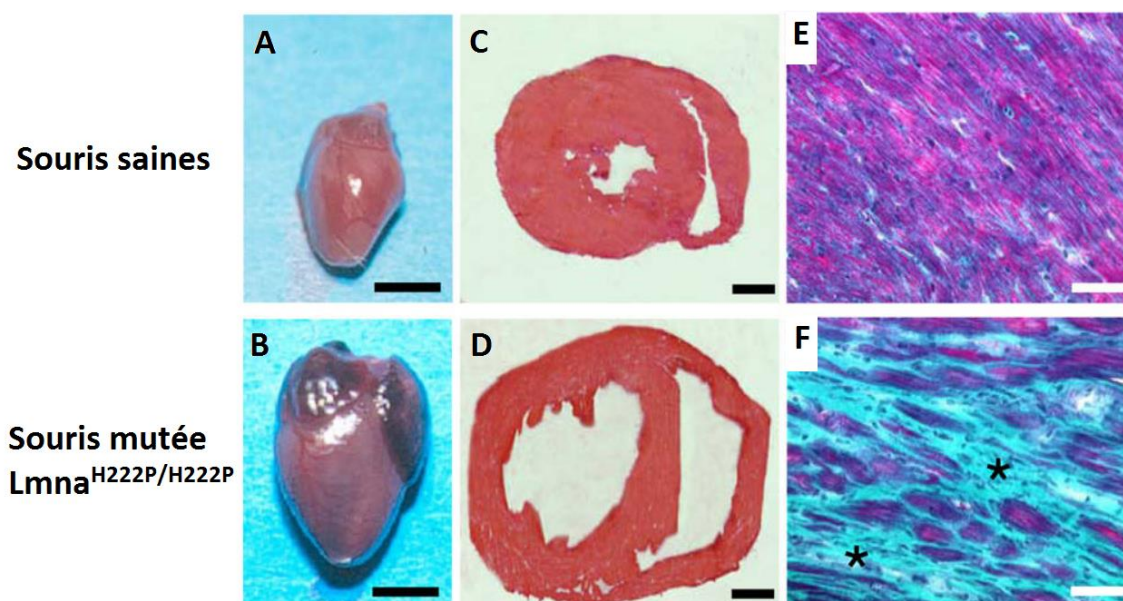


Figure 10 : Comparaison des phénotypes cardiaques de souris saines et porteuses d'une laminopathie ($Lmna^{H222P/H222P}$) à 6 mois de vie. De Arimura et al. (86)

A et B : Vue macroscopique révélant une dilatation des oreillettes et des ventricules du cœur de la souris mutée.

C et D : Coupes myocardiques transversales montrant la dilatation des 2 ventricules de la souris LMNA.

E et F : Coupes histologiques cardiaques retrouvant une dégénérescence extensive des myocytes et une fibrose massive du myocarde de la souris LMNA.

III-2 Physiopathologie des laminopathies des muscles striés

L'explication principale pour expliquer ces phénotypes musculaires repose sur **l'hypothèse structurale**.

Ainsi, dans les cellules musculaires striées soumises de manière répétée à des contractions, une mutation conduirait à une faiblesse mécanique de la lamina nucléaire et ainsi à la fragilisation du noyau cellulaire et à la mort cellulaire.

L'analyse moléculaire va dans ce sens, puisque les mutations responsables des laminopathies musculaires (squelettiques et cardiaques) ont la spécificité d'affecter particulièrement la structure tridimensionnelle des lamines A/C, entraînant ainsi une désorganisation du réseau de lamines et une fragilisation du noyau (88). Soit ces lamines mutées sont incapables de dimériser avec les autres protéines, entraînant ainsi une diminution quantitative de lamines A/C polymérisées (haploinsuffisance) sous forme de lamina nucléaire, soit à l'opposé ces lamines mutées assemblées aux lamines A/C sauvages déstabilisent l'ensemble de la lamina nucléaire par un effet dominant négatif.

Un modèle de souris *Lmna* +/-, constituant un modèle d'haploinsuffisance des lamines A/C, permet de soutenir l'hypothèse d'une diminution quantitative des lamines A/C. Ces souris n'expriment que 50% du taux normal de lamine A/C et développent des troubles conductifs et une cardiomyopathie dilatée (89).

Cette hypothèse permet d'expliquer en partie la physiopathologie des laminopathies des muscles striés mais n'explique pas pourquoi les cardiomyocytes spécialisés dans la conduction cardiaque sont touchés avant les cardiomyocytes contractiles.

En 2005, Mounkes et al. ont mis en évidence une diminution de l'expression d'un facteur de transcription important dans le développement du système de conduction cardiaque sur des modèles de souris porteuses d'une mutation sur le gène de la lamine (90).

Plus récemment, les modèles murins ont permis d'améliorer la compréhension de la physiopathologie. L'analyse transcriptomique réalisée sur les modèles de souris *Lmna*^{H222P/H222P} (avec phénotype d'EDMD) a mis en évidence **l'activation anormale des**

voies de signalisation MAP kinase (Erk et Jnk) et AKT/mTOR dans le coeur des souris avant même l'apparition des premiers signes de pathologie cardiaque (91,92). De façon intéressante, cette activation anormale a également été mise en évidence sur des tissus de cœurs humains explantés de patients atteints de DCM-CD (93).

Chez la souris, l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de ces deux voies de signalisation (Erk et Jnk) à un stade présymptomatique empêche le développement de la cardiopathie ou freine la progression chez des souris déjà symptomatique (86,93–97).

Ces observations renforcent l'hypothèse du rôle fondamental des lamines dans la **régulation des gènes et des voies de signalisation**, et l'implication majeure dans la physiopathologie des laminopathies des muscles striés.

Enfin, l'étude de Van Berlo et al., a montré le rôle essentiel des lamines A pour inhiber la prolifération des fibroblastes par l'intermédiaire du facteur de croissance TGF- β 1. En modulant l'effet du TGF- β 1, elles contrôlent la production de collagène. Cela explique l'augmentation de la fibrose dans les laminopathies (98).

III-3 Physiopathologie de la lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan

Dans la FPLD, 80% des cas présentent une substitution du même acide aminé, l'Arginine en position 482, situé dans le domaine Immunoglobuline-like (Ig-like) des lamines A/C.

Cette mutation à l'extrémité du domaine Ig-Like n'affecte pas la structure de la lamine, contrairement aux mutations retrouvées dans les atteintes des muscles striés, mais entraîne par contre une modification de charge électrique. Ces modifications de charge modifient l'interaction de la lamine avec ses partenaires protéiques et en particulier le facteur de transcription SREBP-1 (sterol response element binding proteins 1). Celui-ci est impliqué dans la différenciation du tissu adipeux et le stockage du glucose sous forme d'acide gras en réponse à l'insuline. Des travaux ont montré que la diminution d'affinité entre SREBP-1 et les lamines A/C, provoque une diminution de l'activation du récepteur PPAR γ , et ainsi une réduction de l'adipogénèse. Ceci expliquerait le phénotype lipodystrophique et

l'insulinorésistance sévère (**figure 10**). Ces observations renforcent l'idée que la lamine exerce un rôle dans la régulation génique, en plus de son rôle structural (7).

La mutation entraîne également l'accumulation de pré-Lamine A mutée qui exerce également une toxicité directe entraînant une dysfonction endothéliale et un stress oxydatif, participant au processus d'athérome précoce (99). L'accumulation de pré-Lamine A mutée empêcherait également le passage du facteur de transcription SREBP-1 dans le secteur intranucléaire.

La **physiopathologie** ensuite, similaire aux lipodystrophies généralisées, est liée à un défaut de stockage adipocytaire des triglycérides (TG) dans le tissu sous-cutané, expliquant la lipoatrophie. Le stockage excessif des TG dans le muscle et le foie, est lui responsable d'une lipotoxicité aboutissant à l'insulinorésistance et la stéatose hépatique. Le déficit en sécrétion endocrine adipocytaire explique la baisse de la leptine et l'adiponectine (100).

Les mécanismes expliquant les différences régionales de lipodystrophie restent inexpliqués, car aucune différence d'expression des lamines A et C n'a été notée entre les régions sous-cutanées abdominales et la région du cou (101).

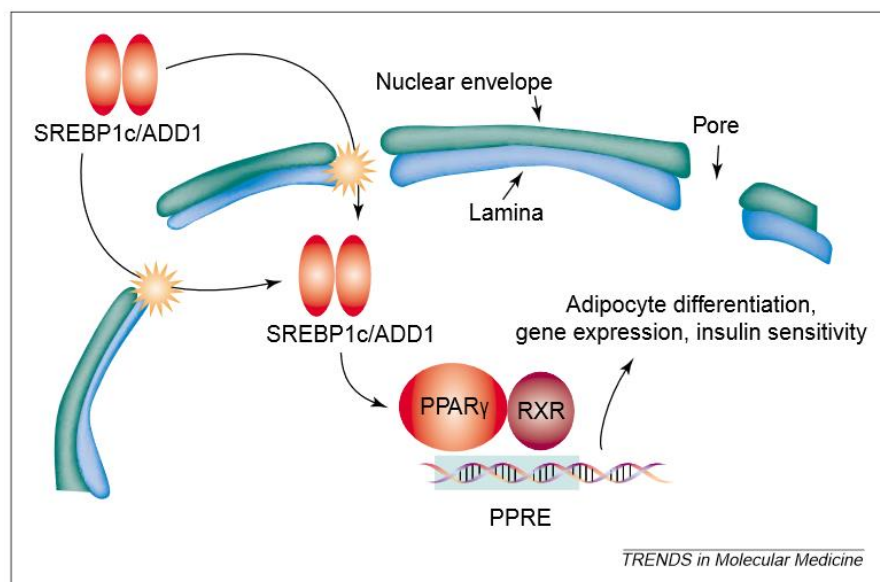


Figure 11 : Hypothèse physiopathologique dans la FPLD. De Hegele et al. (102).

Le défaut d'interaction avec les lamines A/C entraîne une diminution intranucléaire de SREBP1 avec comme conséquence la diminution d'activation du récepteur PPAR γ . Celui-ci est impliqué dans la différenciation adipocytaire et la sensibilité à l'insuline.

IV. RELATION GENOTYPE-PHENOTYPE

Actuellement plus de 2200 patients ont été étudiés dans le cadre des réseaux français et européens (Réseau français EMD et autres nucléopathies, Myo-cluster euromed) et plus de 450 mutations différentes ont été recensées sur la base de données UMD-LMNA (www.umd.be/LMNA/).

Elles sont réparties tout au long du gène (**figure 11**). Il s'agit de mutations faux-sens dans plus de 85% des cas mais tous les types de mutations ont été retrouvés. Près de 80% des mutations de LMNA conduisent à des laminopathies des muscles striés.

Dans les phénotypes musculaires et cardiaques : EDMD, LGMD1B, DCM-CD, qui représentent la majorité des patients (plus de 60 %), les mutations dans le gène de la lamine A/C sont réparties tout au long du gène. En effet, contrairement aux autres laminopathies, il n'y a pas de « point chaud » de mutation. Tous les types de mutation sont retrouvés (faux-sens, non-sens, délétions et insertions en phase et hors-phase, ainsi que des mutations affectant les sites d'épissage) mais les mutations faux-sens sont majoritaires.

Un grand nombre de mutations conduisant à des atteintes du muscle strié sont considérées comme des mutations altérant particulièrement la conformation de la protéine.

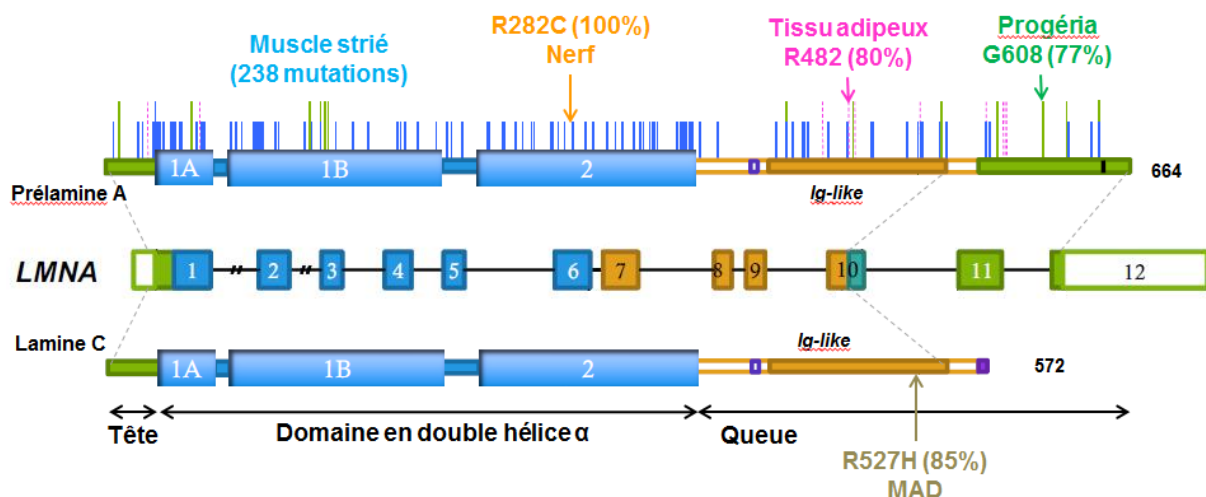


Figure 12 : Répartition des mutations du gène LMNA en fonction du phénotype.

Seules les mutations responsables d'une laminopathie des muscles striés sont réparties tout le long du gène.

De Bertrand et al. (23)

IV-1 Relation génotype/phénotype dans les laminopathies des muscles striés

Quelques études ont permis d'établir des corrélations génotype/phénotype dans les laminopathies des muscles striés.

Celle d'Hegele et al. (**figure 12**) a retrouvé que les mutations affectant le gène LMNA avant le signal de localisation nucléaire (NLS) sont responsables principalement de laminopathies des muscles striés alors que celles après la séquence NLS engendrent un phénotype de lipodystrophie ou de vieillissement prématuré. La région en amont de NLS correspond au domaine conservé avec la partie en double-hélice responsable de la structure et de l'intégrité du nucléosquelette. Celle en aval de NLS, interagit avec la chromatine et les facteurs de transcription (84). Ces travaux permettent de renforcer les hypothèses physiopathologiques.

Dans l'étude de Benedetti et al., une corrélation est mise en évidence entre le type de mutation, leur localisation et la sévérité de l'atteinte musculaire et cardiaque. Ainsi, les patients ayant une atteinte précoce présentent essentiellement des mutations conservant le cadre de lecture (faux-sens, délétion en phase) et ceux avec atteinte tardive sont principalement porteurs de mutations entraînant un codon STOP prématuré (mutation non-sens, insertion ou délétion avec décalage du cadre de lecture) et donc à une protéine tronquée. Ces résultats suggèrent que les phénotypes à présentation tardive sont liés à un mécanisme d'haploinsuffisance en raison d'une protéine non fonctionnelle, se manifestant plus tardivement par la persistance de 50% de lamines fonctionnelles. A l'inverse, les mutations conservant la protéine entière seraient responsables d'une désorganisation du réseau de lamine sans mécanisme de compensation : il s'agit d'un effet dominant négatif (103).

Enfin dans l'étude de Bertrand et al. réalisée sur l'ensemble de la base de donnée UMD-LMNA, les mutations entraînant un codon STOP prématuré, responsable d'un taux diminué en lamine A/C (haploinsuffisance), étaient plus fréquemment associées à des phénotypes avec atteintes cardiaques isolées (DCM-CD). Cette étude suggère que le myocarde apparaît plus sensible à la diminution du taux de lamine A/C par rapport aux muscles squelettiques périphériques (104).

Les mutations entraînant une haploinsuffisance (mutation non-sens, insertion ou délétion avec décalage du cadre de lecture) seraient également plus à risque d'arythmie ventriculaire maligne que les autres mutations (faux-sens) d'après l'étude de Van Rijsingen (105).

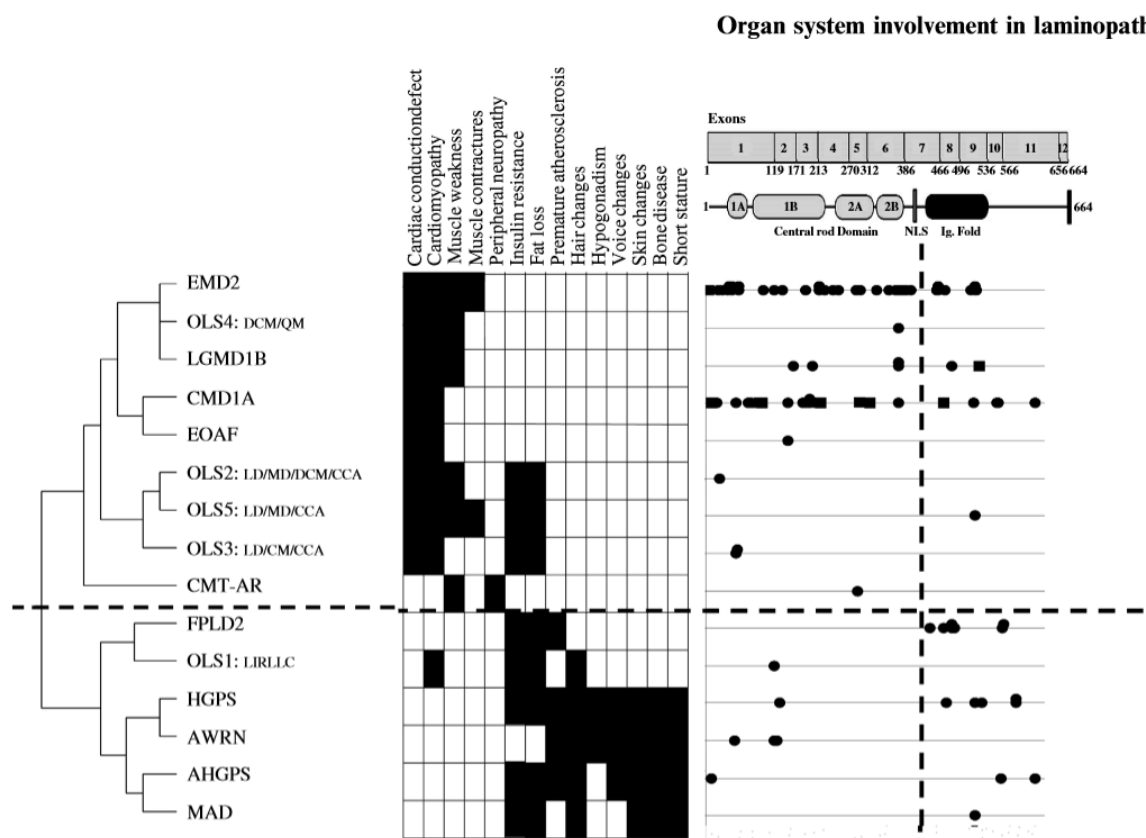


Fig. 1. Schematic diagram of laminopathy–*LMNA* phenotype–genotype association. The grid shows organ system involvement in laminopathies, with darkened cells indicating the presence of the subphenotype. The re-ordering of the diseases compared to Table 1 was the result of the hierarchical cluster analysis (HCA) that clustered the diseases based on similarities in organ system involvement. Horizontal dendrogram branch lengths are proportional to HCA correlation coefficient distances between the laminopathies. ‘Class 1’ and ‘class 2’ laminopathies are above and below the thick horizontal dashed line, respectively. *LMNA* cDNA sequence map is at the top right; thin vertical lines demarcate exon boundaries and the numbers refer to amino acid sequence. Lamin A/C protein structure has been indicated, together with the rod domain, nuclear localization signal (NLS) and immunoglobulin (Ig) fold. Circles and squares show positions of missense/in-frame deletion and missense/splicing mutations, respectively. For mutations, vertical position is collinear with the associated laminopathy, whereas horizontal position indicates linear distance from the cDNA transcription start site. Thick dashed vertical line divides mutations into those upstream or downstream of the NLS. There are, respectively, 54, 16, 6 and 15 mutations in the upper left, upper right, lower left and lower right quadrants formed by intersection of the two dashed lines.

Figure 13 : Relation génotype/phénotype dans les laminopathies.

Les mutations en amont du signal nucléaire NLS sont responsables en majorité de laminopathies des muscles striés. Celles en aval de NLS sont responsables de phénotypes lipodystrophiques ou de syndromes de vieillissement prématuré.
De Hegele (84)

IV-2 Variabilité d'expression

Il existe une **forte variabilité d'expression inter et intrafamiliale** pour une même mutation LMNA, essentiellement au sein des laminopathies des muscles striés.

Ainsi, une même mutation sur le gène LMNA peut se manifester dans différentes familles par un phénotype de dystrophie d'Emery-Dreifuss (EDMD), de dystrophie musculaire des ceintures (LGMD1B) (11) ou par une cardiomyopathie dilatée avec troubles de conduction sans atteinte musculaire (DCM-CD) (10) voire une lipodystrophie partielle de Dunnigan (13).

Cette variabilité clinique est également observée classiquement au sein d'une même famille, avec certains individus développant une atteinte musculaire et cardiaque de type EDMD ou LGMD1B, tandis que chez d'autres individus, seul le phénotype cardiaque se manifeste à l'âge adulte (2,56,61).

Pour une mutation donnée, on constate une large variabilité clinique qu'il s'agisse de l'âge de début, de la sévérité ou de l'évolution de la maladie que ce soit en intrafamilial ou interfamilial. De même, il existe un certain nombre de cas où une non-pénétrance de la mutation a été observée chez certains individus de familles atteintes (106).

Pour expliquer la variabilité de l'atteinte musculaire chez les individus porteurs d'une même mutation, l'effet de gènes modificateurs est fortement suspecté. Des analyses de liaison, réalisées sur l'une de ces familles, ont montré une liaison avec une région du chromosome 2 (107).

IV-3 Phénotypes chevauchants

La complexité des relations génotype/phénotype est encore augmentée par la présence de chevauchements phénotypiques chez certains patients.

En effet, plusieurs cas ont été décrits dans la littérature de patients présentant des phénotypes complexes obtenus par l'association variable de troubles métaboliques, d'atteinte musculaire périphérique et cardiaque, de syndrome de vieillissement prématuré, de manifestations cutanées, et d'atteinte du système nerveux périphérique.

Dans l'étude de Carboni et al., méta-analyse sur l'ensemble des syndromes chevauchants recensés, l'association d'une atteinte métabolique de type FPLD et d'une atteinte des muscles striés était la plus fréquente. Les mutations retrouvées, dans ce type de syndrome chevauchant, conservent le cadre de lecture et donc une protéine entière. Ce n'est donc pas l'haploinsuffisance (diminution quantitative de lamine A/C) qui est ici responsable de l'atteinte cardiaque mais plutôt un effet toxique de la lamine mutée.

V. EVOLUTION ET RISQUE RYTHMIQUE DES LAMINOPATHIES DES MUSCLES STRIES

V-1 Risque d'arythmie ventriculaire maligne chez les laminopathies du muscle strié

La méta-analyse de Van Berlo publiée en 2005 est particulièrement intéressante puisqu'elle décrit l'évolution d'une large population de 299 patients porteurs de laminopathies des muscles striés (avec phénotype cardiaque isolé et/ou atteinte musculaire) (4). Il ressort que :

- La pénétrance de la mutation est importante et dépendante de l'âge : 92% des patients de plus de 30 ans présentaient soit un trouble de conduction soit une arythmie supraventriculaire et 18% des patients de moins de 10 ans.
- 28% des patients étaient porteurs d'un pacemaker avec une prévalence croissante avec l'âge : 0% avant l'âge de 10 ans, 3% entre 10 et 20 ans, 12% entre 20 et 30 ans, et 44% après l'âge de 30 ans.
- La mortalité est importante avec 25 % de décès dans la population, à un âge moyen de 46 ans.
- La mort subite représente la première cause de décès avec 46 % des causes de décès contre 12% pour l'insuffisance cardiaque.
- Le fait d'être porteur d'un pacemaker ne protège pas de la mort subite puisque le taux de mort subite est similaire entre les patients porteurs ou non d'un stimulateur cardiaque (46 vs 54%) suggérant une origine rythmique ventriculaire.

Le risque de mort subite est identique que l'atteinte cardiaque soit isolée ou associée à une atteinte musculaire et est largement supérieur à celui de la population générale.

Van Berlo et al. ont suggéré de réaliser une étude électrophysiologique avant l'implantation d'un pacemaker. En effet, l'implantation d'un stimulateur cardiaque ne prévient pas la mort subite chez les patients porteurs de laminopathie qui meurent souvent à un âge jeune avant l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque.

V-2 Intérêt du défibrillateur automatique implantable en prévention primaire de la mort subite

L'intérêt du défibrillateur automatique implantable sera démontré par l'étude de Meune et al. en 2006. Sur 19 patients atteints d'une laminopathie des muscles striés et ayant une indication à la pose d'un stimulateur cardiaque, un défibrillateur a été implanté en prévention primaire.

Sur un suivi de 34 mois, 9 patients sur 19 (47%) ont présenté une arythmie ventriculaire grave traitée dont 6 (32%) qui ont reçu un choc approprié sur fibrillation ventriculaire. Le risque de mort subite est présent avant même l'altération de la fonction ventriculaire gauche puisque la FEVG moyenne des patients de l'étude était de 58% +/- 12. Aucun facteur, que ce soit la FEVG, ou l'induction d'une TV ou FV en stimulation ventriculaire programmée n'était revenu prédictif de la survenue d'une arythmie ventriculaire.

Ils proposaient alors la pose d'un défibrillateur en prévention primaire lorsqu'il existe une indication de stimulation cardiaque (6).

V-3 Stratification du risque d'arythmie ventriculaire maligne

La difficulté reste pour les patients sans dysfonction ventriculaire ni troubles conductifs significatifs, qui présentent également un risque de mort subite.

Plusieurs études ont analysé les facteurs de risque d'arythmie ventriculaire ou de mort subite dans les laminopathies des muscles striés.

Pasotti et al., sur une cohorte de 94 patients, identifiaient les mutations du site d'épissage et le sport en compétition comme facteurs prédictifs de mort subite cardiaque (3).

En 2012, Van Rijsingen et al. ont cherché à déterminer les facteurs prédictifs d'arythmie ventriculaire maligne (définie comme mort subite récupérée ou non, et thérapies appropriées du DAI) sur une large cohorte européenne multicentrique de 269 patients porteurs d'une laminopathie. Sur un suivi moyen de 43 mois, 48 patients (18%) ont présenté un 1^{er} épisode d'arythmie ventriculaire maligne : 11 ont été ressuscités avec succès, 25 ont reçu une thérapie appropriée du DAI, et 12 ont présenté une mort subite.

Les facteurs de risque indépendants d'arythmie ventriculaire étaient : une tachycardie ventriculaire non soutenue (TVNS), une FEVG < 45%, le sexe masculin, et une mutation non faux-sens (mutation non-sens, insertion ou délétion avec décalage du cadre de lecture). Les arythmies ventriculaires malignes survenaient uniquement chez les patients avec au moins 2 facteurs de risque avec un risque cumulatif pour chaque facteur de risque additionnel.

Ils proposaient de discuter de l'intérêt du DAI chez les patients avec au moins 2 facteurs de risque (105).

Sur la même cohorte, le rôle de l'âge et du sexe avait été évalué et montrait que la pénétrance de l'atteinte cardiaque était âge-dépendante et quasiment complète à l'âge de 70 ans. La présence d'une FEVG < 45% était significativement plus élevée chez les hommes ($p < 0.001$) ainsi que les arythmies ventriculaires malignes (26% vs 8%, $p < 0.001$) et l'insuffisance cardiaque terminale (28% vs 14%, $p = 0.006$). Il n'y avait pas de différence entre les sexes concernant la prévalence des blocs auriculo-ventriculaires, des arythmies atriales et des TVNS. La mortalité chez les hommes était plus élevée que chez les femmes (OR 2.2, IC 95% 1.2 à 4.3) en raison des résultats mentionnés ci-dessus (108).

Anselme et al. ont réalisé une étude sur un plus petit effectif mais avec une analyse prospective. Sur 47 patients inclus, 21 (45%) étaient implantés d'un DAI lorsqu'il existait un trouble conducteur significatif. Ceux-ci étaient définis soit par une indication à un pacemaker, soit par un PR > 240 ms avec BBG ou TVNS. En analyse univariée, la présence de troubles conductifs significatifs ressortait comme le seul facteur associé à un risque d'arythmie ventriculaire maligne (OR 5.20 ; IC95% 1.14-23.53).

Enfin dans la dernière étude en date, de Hasselberg et al., l'intérêt de l'IRM cardiaque est évalué. Sur 41 patients inclus, 21 (51%) ont présenté une arythmie ventriculaire.

L'allongement de l'intervalle PR était le meilleur facteur prédictif d'arythmie ventriculaire ($p < 0.001$) et cet allongement était corrélé avec une diminution du strain longitudinal au niveau du septum interventriculaire. L'intervalle PR était plus long chez les patients avec fibrose septale comparé à ceux sans fibrose (320 ± 66 vs. 177 ± 40 ms, $p < 0.001$).

A l'IRM, la présence d'une fibrose myocardique (révélée par rehaussement tardif) au niveau du septum interventriculaire était corrélée à la survenue d'une arythmie ventriculaire ($p = 0.007$). Aucun rehaussement tardif n'était constaté chez les patients indemnes d'arythmie

ventriculaire. La diminution du strain septal était corrélée également au risque d'arythmie ventriculaire ($p < 0.001$).

La fibrose localisée dans le septum interventriculaire pourrait être le mécanisme des troubles conductifs, et des arythmies ventriculaires par macro-réentrée (109).

Dans cette étude, les TVNS étaient considérées comme une arythmie ventriculaire, ce qui peut limiter les résultats.

D'autres études sont nécessaires pour définir la place de l'IRM dans la stratification du risque rythmique.

Sur les résultats de l'étude de Meune et al., même si il n'existe aucune recommandation, il semble légitime donc de proposer un défibrillateur dès lors qu'il existe une indication à une stimulation cardiaque définitive.

A la lumière des études récentes, d'autres critères pourraient permettre de stratifier le risque rythmique, comme dans les cardiopathies hypertrophiques.

Aucune de ces études n'a inclus de patients avec syndrome lipodystrophique. L'objectif de notre étude est d'étudier ces patients en particulier, porteur d'une lipodystrophie partielle de Dunnigan et de rechercher des facteurs associés à la survenue d'une arythmie ventriculaire maligne.

ETUDE CLINIQUE

I. BUTS DE L'ETUDE

Les buts de cette étude sont de :

- Recenser les patients porteurs de la mutation réunionnaise p.T655fsX49 de LMNA responsable du syndrome de lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan, confirmé par l'analyse génétique.
- Décrire l'évolution naturelle de ces patients et en particulier l'atteinte cardiaque.
- Etudier la relation entre le génotype hétérozygote ou homozygote et le phénotype.
- Rechercher des facteurs de risque qui seraient prédictifs d'arythmie ventriculaire maligne ou de mort subite.
- Définir la place du défibrillateur automatique implantable (DAI) et proposer une prise en charge spécifique et systématisée de ces patients.

II. PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, menée sur tous les patients originaires de l'île de la Réunion (Océan Indien, France) dont la mutation p.T655fsX49 sur le gène de la lamine A/C a été diagnostiquée à l'état hétérozygote ou homozygote. Les diagnostics génétiques ont été faits entre 2003 et 2013, par 2 prélèvements génétiques distincts, essentiellement à l'initiative des médecins endocrinologues. Les patients étaient suivis systématiquement au CHU de Saint-Pierre par le service d'endocrinologie. Le suivi cardiologique était réalisé par un cardiologue de ville et/ou un rythmologue au CHU de Saint-Pierre.

Le recueil de données a été obtenu en croisant plusieurs bases de données : le logiciel d'informatisation des dossiers patients (crossway), les dossiers médicaux d'endocrinologie et de cardiologie, les comptes rendus des consultations de cardiologie réalisées en ville.

Nous avons collecté les données sociodémographiques, génétiques, cliniques (signes fonctionnels cardiaques, morphotypes), les données para cliniques (métaboliques,

électrocardiographiques, échographiques et l'analyse des mémoires internes de défibrillateur) et les antécédents familiaux (morts subites).

Evaluation endocrinologique :

L'évaluation clinique des patients était réalisée par un endocrinologue expérimenté pour rechercher les signes spécifiques du syndrome de Dunnigan, puis classé en lipodystrophie partielle ou généralisée. Sur le plan métabolique, les prélèvements étaient réalisés après 12h de jeûne : glycémie, HDL cholestérol et cholestérol total, triglycérides, peptide C, insulinémie pour rechercher une insulino-résistance, dosage en leptine et adiponectine. La stéatose hépatique était recherchée par échographie abdominale. La mesure de l'épaisseur de la graisse sous-cutanée abdominale était réalisée par scanner abdominopelvien à la hauteur de L4, afin de quantifier la sévérité de la lipoatrophie.

Evaluation cardiologique :

Le bilan et suivi cardiologique étaient réalisés soit par un cardiologue en ville soit un cardiologue hospitalier spécialisé en rythmologie. Le bilan comprenait au minimum une échocardiographie, un électrocardiogramme (ECG) et de façon variable un Holter ECG et un test d'ischémie. Les patients implantés d'un DAI étaient suivis de façon systématique tous les 6 mois par un rythmologue du CHU de Saint-Pierre.

Le diagnostic de CMD était défini par une FEVG < 45% et/ou un diamètre télé-diastolique du ventricule gauche > 56 mm. Les tachycardies ventriculaires non soutenues (TVNS) étaient définies par plus de 3 battements ventriculaires consécutifs, à plus de 120/min, et d'une durée de moins de 30 secondes. Une arythmie ventriculaire maligne était définie par : une tachycardie ventriculaire soutenue, une fibrillation ventriculaire, une thérapie appropriée du DAI, ou une mort subite.

L'indication du DAI en prévention primaire était portée par l'équipe de rythmologie du CHU de Saint-Pierre, sur le critère habituel de dysfonction ventriculaire gauche avec FEVG < 35%, mais également dès qu'il existait une indication à une stimulation cardiaque définitive sans considérer la FEVG. Chez les patients porteurs d'un pacemaker, celui-ci était remplacé systématiquement par un défibrillateur. Cette attitude était motivée par les résultats de l'étude de Meune et al., qui suggéraient l'intérêt du DAI dans la prévention des morts subites des laminopathies dès lors qu'il existait une indication à une stimulation cardiaque (6).

III. ANALYSE STATISTIQUE

Les résultats sont présentés en moyenne $\pm$ écart-type, pourcentages, et valeurs extrêmes. Les données quantitatives ont été comparées par un test de Fisher exact, les données qualitatives par un test de Wilcoxon Mann-Whitney.

Une analyse de régression univariée de Cox a été utilisée pour identifier les facteurs prédictifs de survenue d'arythmie ventriculaire maligne. Les variables significatives ($p < 0.05$) sur l'analyse univariée ont été incluses dans le modèle multivarié. Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel SAS. Une valeur de p inférieure à 0.05 était considérée comme statistiquement significative.

IV. RESULTATS

IV-1 Démographie

La population comprend 40 patients, répartis en 23 familles, chez qui la mutation p.T655fsX49 sur le gène LMNA a été retrouvée.

Parmi eux, 23 patients sont propositus, c'est-à-dire définis comme les premiers individus de leur famille sur lequel le diagnostic a été posé. Les 17 autres ont donc été dépistés par enquête familiale. Le diagnostic est porté en moyenne à l'âge de 39 ± 15 ans (14-65), essentiellement sur le morphotype particulier de ces patients et l'association avec un diabète insulino-résistant précoce.

La majorité des sujets était de sexe féminin ($n = 36$; 90%), ce qui est classique dans les FPLD en raison du sous-diagnostic des hommes où le phénotype peut ressembler à une musculature normale. L'âge moyen de la population est de 43 ± 15 ans en juillet 2013.

Le suivi moyen des patients depuis le diagnostic de la maladie est de 40 ± 21 mois.

Au niveau géographique, la majorité des patients habitent à Saint-Joseph ($n = 25$; 62 %) situé dans le sud de l'île de la Réunion (**figure 1**).

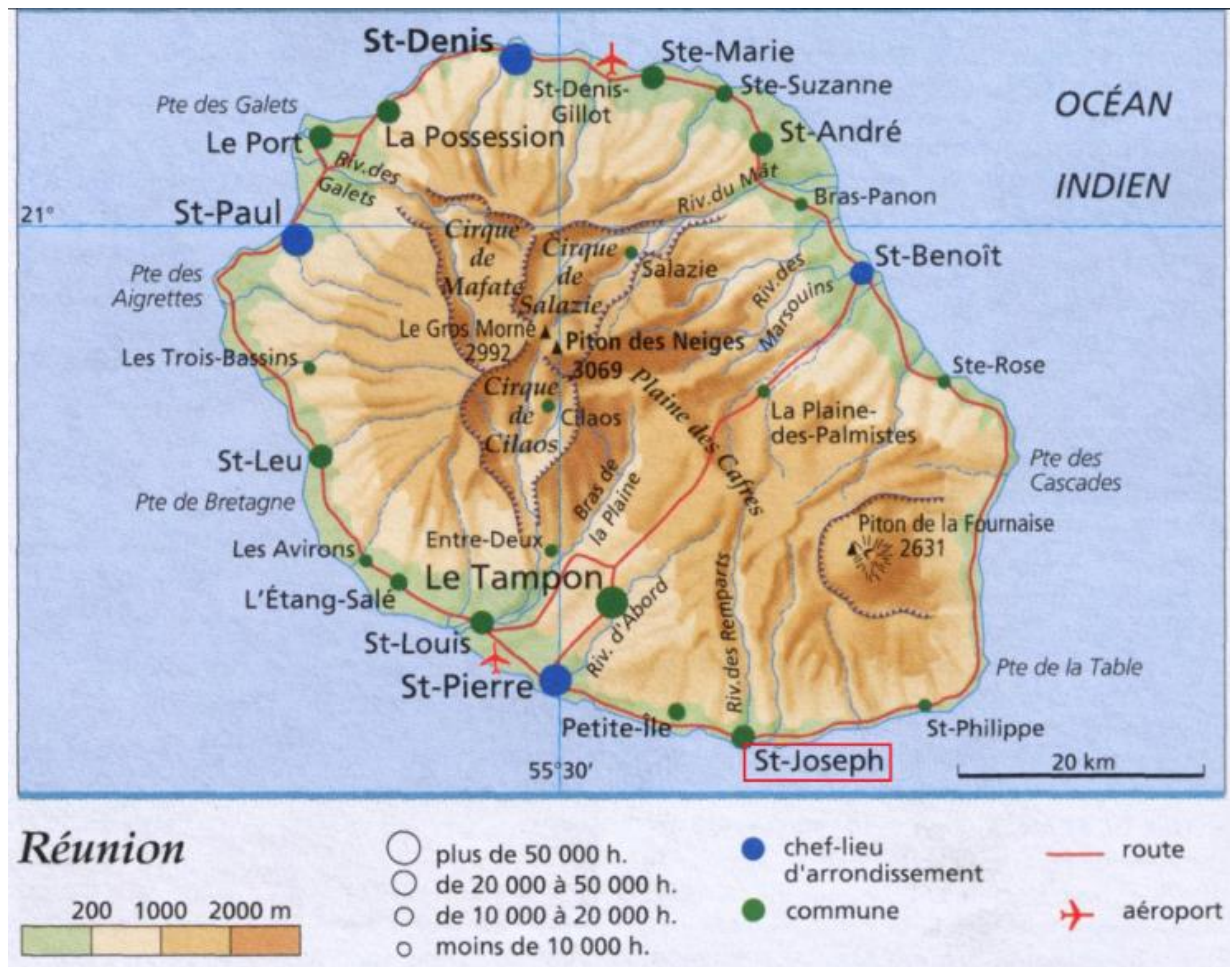


Figure 1 : Plan de l'île de la Réunion. Saint-Joseph est situé à la pointe sud de l'île.

IV-2 Génétique

Tous les patients étaient donc porteurs de la mutation p.T655fsX49 dans l'exon 11, réalisée par l'insertion d'un acide aminé G entraînant un décalage dans le cadre de lecture aboutissant à l'expression d'une prélamine-A mutée, avec 48 acides aminés aberrants.

Vingt-huit patients (70%) étaient porteurs de la mutation à l'état hétérozygote et 12 (30%) à l'état homozygote.

IV-3 Phénotype

Vingt-sept patientes (68%) présentaient un phénotype de lipodystrophie partielle de Dunnigan classique, associant une lipoatrophie des membres, du tronc et de l'abdomen avec accumulation de graisse facio-cervicale, et une hypertrophie des mollets (**figure 2**). Ces

signes apparaissaient au moment de la puberté. Un phénotype lipodystrophique était retrouvé chez tous les patients homozygotes à l'exception d'un (un jeune garçon de 19 ans dépisté par dépistage familial).

Quatre autres (10%) présentaient une forme plus sévère avec lipoatrophie généralisée sans lipohypertrophie faciotronculaire. Ces 4 patientes étaient toutes homozygotes.

Chez la majorité des hommes (3 sur 4), le phénotype était normal.

Un acanthosis nigricans, signe d'insulinorésistance, était noté chez 33 % (n= 13) des patients.

Aucune atteinte musculaire ni rétraction tendineuse, similaire aux laminopathies des muscles striés, n'a été relevée. Le dosage de la créatine phospho kinase (CPK) était également normal chez tous les patients à l'exception du patient masculin homozygote porteur d'une CMD sévère. Celui-ci ne présentait aucune atteinte musculaire.

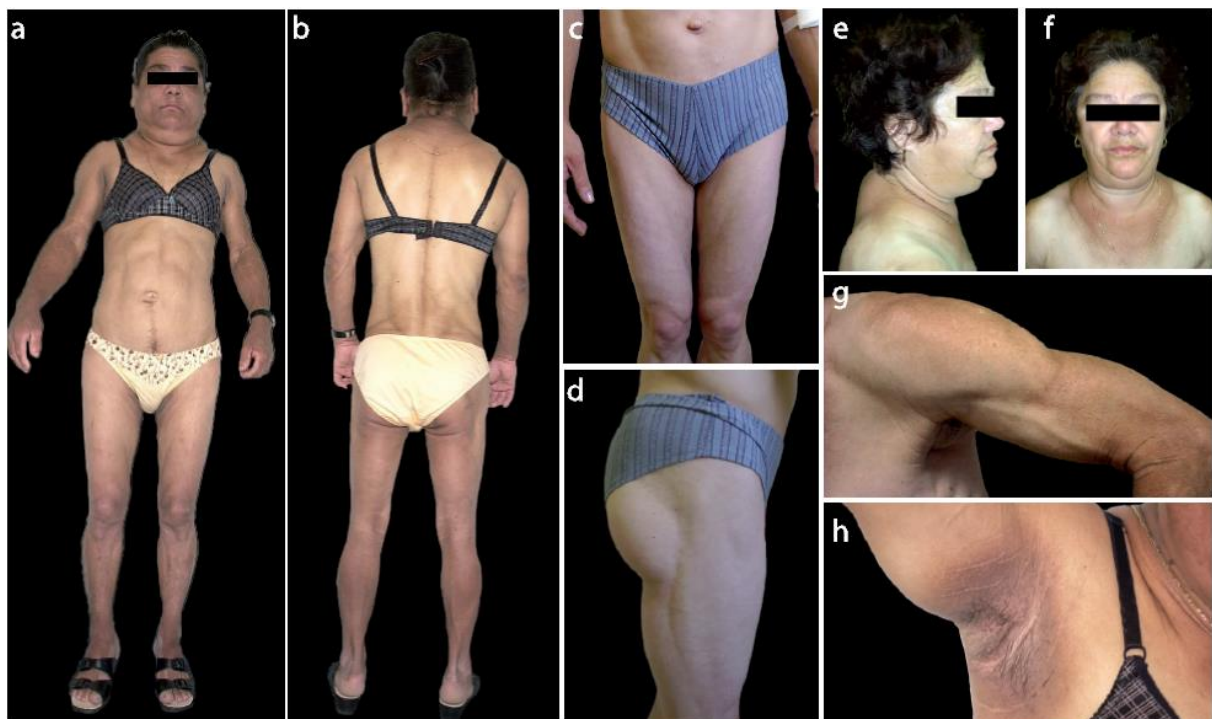


Figure 2 : Patientes avec phénotype typique de lipodystrophie partielle de Dunnigan : lipoatrophie des membres, du tronc et de l'abdomen (a,b,d,g) avec accumulation de graisse facio-cervicale (a,e,f) et au niveau du pubis (c). Acanthosis nigricans (h). De Le Dour et al. (8).

IV-4 Données métaboliques

Tableau 1: Caractéristiques métaboliques de l'ensemble de la population.

Caractéristiques métaboliques (n= 40)	
Phénotype	
FPLD classique	27 (68%)
Lipoatrophie généralisée	4 (10%)
Morphotype normal	9 (22%)
IMC (Kg/m ²)	23.7 ± 4.6 (17-37)
Epaisseur du tissu graisseux sous-cutané au scanner au niveau de L4 (mm) (figure 3)	15 ± 14 (1-55)
Troubles métaboliques	
Diabète	22 (55%)
Age de début du diabète (années)	37 ± 12 (19-65)
Insulinorésistance sans diabète	11 (28%)
Hypertriglycémie (> 2.5 mmol/l)	20 (50%)
Hypertriglycémie sévère > 10 mmol/l	4 (15%)
HypoHDL (< 1.30 mmol/l)	14 (35%)
HyperLDL (> 4 mmol/l)	8 (20%)
HTA	14 (35%)
Hormones d'origine adipocytaire	
Leptine (ng/ml)	8.1 ± 7 (1.4-28.4)
Adiponectine (µg/ml)	3.7 ± 2 (1.1-8.6)
Atteintes associées au syndrome de Dunnigan :	
Hyperandrogénie	4 (10%)
Acanthosis nigricans	13 (33%)
Ovaire polykystique	4 (10%)
Stéatose hépatique	14 (35%)

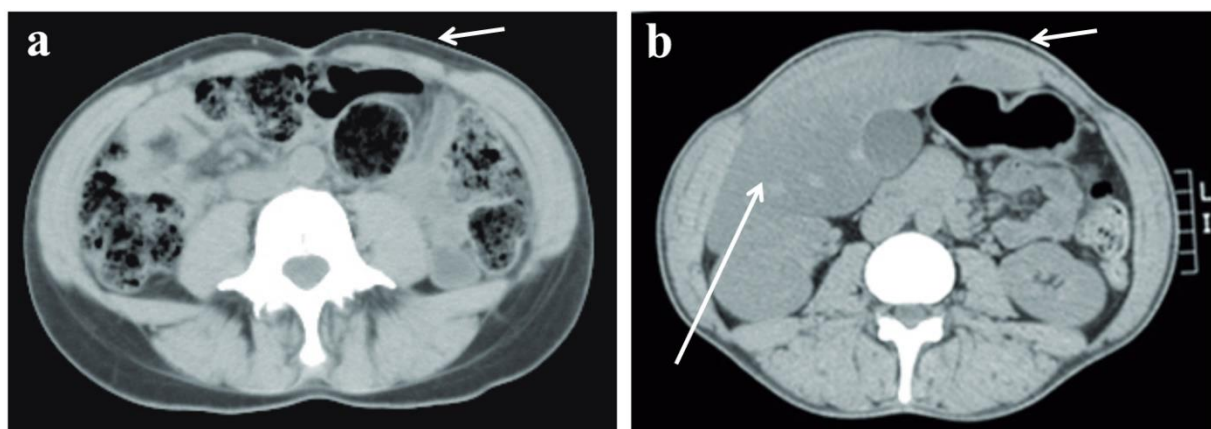


Figure 3 : Scanner abdominal au niveau de la vertèbre L4 : Comparaison de l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané entre un sujet contrôle (A) et une patiente avec FPLD (B), à âge et IMC équivalent. Lipoatrophie sous-cutanée et hépatomégalie chez sujet avec FPLD (B).

De Le Dour et al. (8).

IV-5 Données cardiologiques

Tableau 2 : Caractéristiques cardiologiques de l'ensemble de la population.

Caractéristiques cardiologiques (n= 40)	
Symptômes	
Syncope	0
NYHA ≥ 2	5 (13%)
Mort subite familiale	10 (25%)
Troubles conductifs	
Total	10 (25%)
BAV 1 ^{er} degré	6 (15%)
BAV 2 ^{ème} degré	4 (11%)
BAV 3 ^{ème} degré	3 (8%)
QRS > 120 ms	5 (13%)
BBG	4 (11%)
ECG	
PR (ms)	165 $\pm$ 50 (114-340)
QRS (ms)	96 $\pm$ 18 (70-144)
QTc (ms)	402 $\pm$ 28 (340-478)
Arythmie supraventriculaire	6 (15%)
Fibrillation atriale	6 (15%)
Tachycardie atriale	1 (3%)
Flutter atrial	1 (3%)
TVNS	8 (20%)
Arythmies ventriculaires malignes	5 (13%)
TV	3 (2%)
Mort subite non récupérée	2 (5%)
Echocardiographie	
FEVG < 45%	5 (13%)
FEVG (%)	62 $\pm$ 12 (25-74)
DTDVG (mm)	45.8 $\pm$ 4 (37-54)
Coronaropathie	5 (13%)
Pacemaker	2 (5%)
Défibrillateur automatique implantable	5 (13%)

A. Maladie coronarienne

Cinq patients (13%) ont présenté des complications coronariennes (4 avec lésions monotronculaires dont 3 traitées par angioplastie, et 1 patiente avec lésions tritronculaires relevant d'un traitement médical) à un âge moyen de 48 ± 3 ans. Ces 5 patients avaient un diabète évoluant depuis plus de 15 ans (20 ans en moyenne) au moment du diagnostic de coronaropathie.

La majorité des patients (92%) ayant un diabète évoluant depuis plus de 10 ans, avait bénéficié d'un test d'ischémie.

Par ailleurs, une anomalie de trajet inter-aortico-pulmonaire de l'artère coronaire droite a été retrouvée fortuitement chez un homme, totalement asymptomatique.

B. Cardiomyopathie dilatée

Cinq patients (13%) étaient porteurs d'une CMD, définie par une FEVG <45%, dont 4 étaient homozygotes. Sur les 5 CMD, 3 présentaient une cardiopathie ischémique. Un de ces patients, avait présenté un infarctus inférieur avec une FEVG initialement peu altérée à 55%, puis la FEVG s'était altérée progressivement jusqu'à 30% sans progression de la coronaropathie, évoquant une participation non-ischémique.

L'origine coronarienne avait été éliminée chez les 2 autres CMD.

Il n'existe pas de dilatation ventriculaire chez ces 5 patients puisque le DTDVG moyen était de 52 mm (49-54).

C. Troubles conductifs et stimulation cardiaque anti-bradycardique

Chez 10 patients (25%), on constate un trouble de conduction (BAV 1, 2 et 3^{ème} degré ou QRS > 120 ms) (**figure 4 et 5**).

Une indication de stimulation cardiaque définitive a été retenue chez 2 patients (5%) pour BAV complet, à l'âge de 46 et 47 ans.

Un patient hétérozygote avec un BAV 1 à 200 ms et BAV 2 mobitz 1, n'a pas été implanté en raison d'une exploration électrophysiologique ne retrouvant pas de trouble infra-hissien.

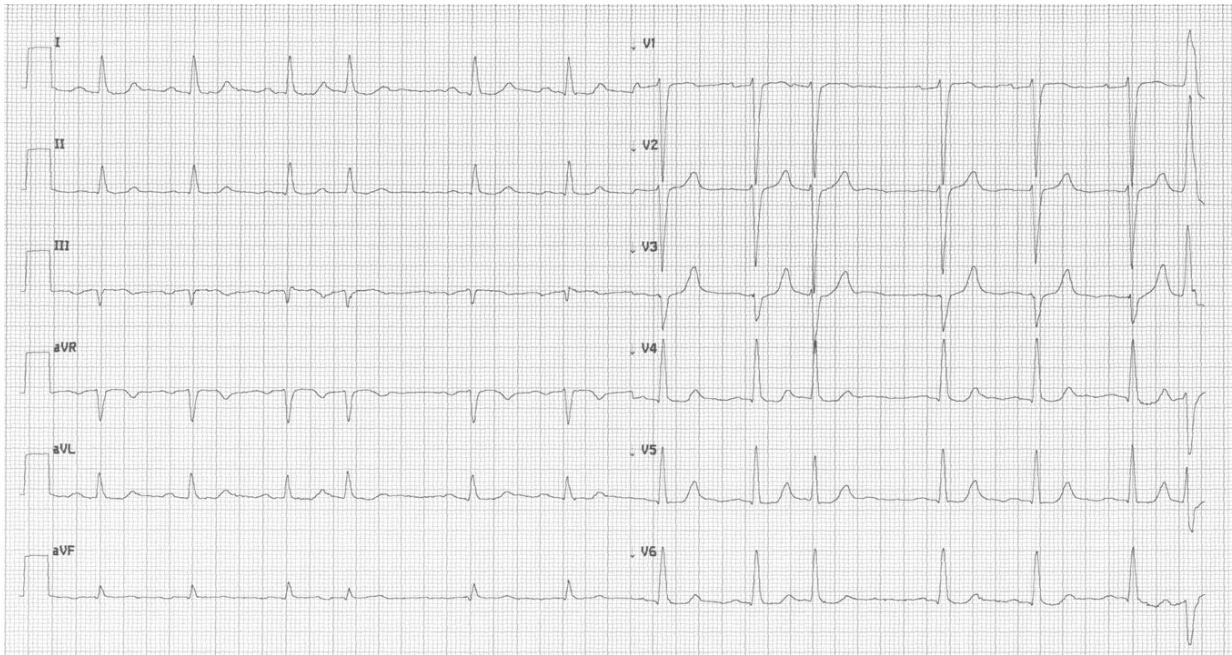


Figure 4 : ECG d'une patiente homozygote : sinusal avec BAV du 1^{er} degré à 210 ms, QRS élargis à 118 ms avec rabotage de l'onde R de V1 à V3. Présence d'une extrasystole atriale (ESA) et d'une extrasystole ventriculaire (ESV) de type retard droit sur la fin du tracé.

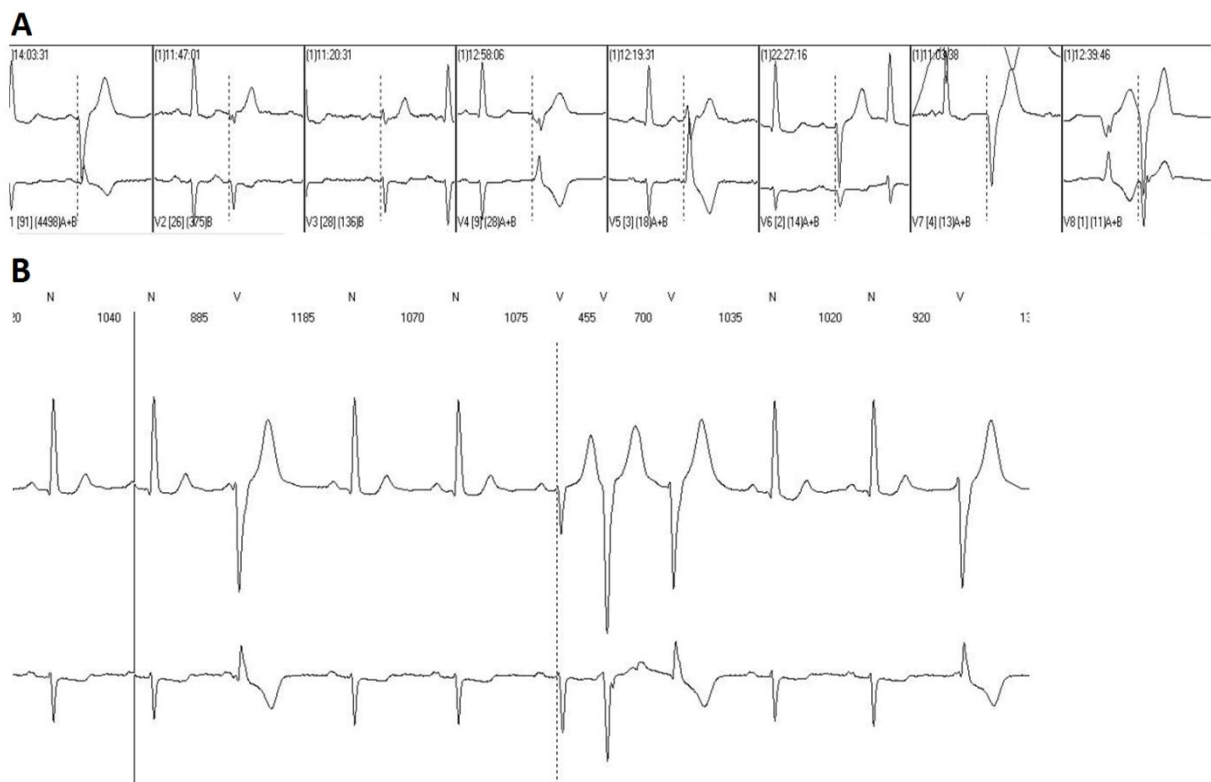


Figure 5 : Holter ECG de la même patiente homozygote :

A : Extrasystoles ventriculaires nombreuses de morphologies différentes

B : Triplet ventriculaire

D. Troubles du rythme ventriculaire, mort subite et défibrillateur

Un DAI a été implanté chez 5 patients (13%), en prévention primaire à chaque fois. Les indications d'implantation du DAI étaient :

- pour 3 patientes, des troubles conductifs avec indication à une stimulation cardiaque définitive : 2 étant déjà porteuses d'un pacemaker pour BAV complet, le diagnostic de laminopathie ayant été fait secondairement, et une avec un BAV 2 mobitz 1.
- pour 2 patients, l'indication était la présence d'une FEVG inférieure à 35%.

Cinq patients (13%) ont présenté un épisode d'arythmie ventriculaire maligne (**tableau 3**) : 3 ont présenté une tachycardie ventriculaire traitée par le DAI et 2 autres non porteuses de DAI sont mortes subitement. L'âge moyen de survenue d'un premier événement était de 48 ± 8 ans, la plus jeune avait 39 ans.

Deux de ces 5 patients étaient porteur d'une cardiopathie ischémique.

Ces 5 patients, ayant présenté une arythmie ventriculaire maligne, avaient tous des troubles conductifs, 2 avaient un BAV complet et 3 des BBG complets.

Tableau 3 : Caractéristiques des 5 patients ayant présenté une arythmie ventriculaire maligne.

Patient	Mutation	Trouble de conduction	TSV	FEVG	TVNS	Coronaropathie	DAI et indication	Suivi avec DAI (mois)	Arythmie ventriculaire maligne	Age de l'AVM (années)
P8 Fam 3	Homo-zygote	BBG complet	0	25%	oui	Coronaires normales	0		Mort subite	39
P16 Fam 6	Homo-zygote	BBG complet	0	40%	oui	Dobu normale	0		Mort subite	42
P20 Fam 7	Homo-zygote	BAV 3	FA	67%	oui	Scinti normale	DAI pour BAV 3	31	TV	53
P32 Fam 21	Homo-zygote	BAV 1 + BBG	FA	30%	oui	IDM inférieur	DAI pour FEVG<35	56	TV	57
P24 Fam 11	Hétéro-zygote	BAV 3	FA	45%	oui	IDM et lésions bitronculaires	DAI pour BAV 3	14	TV	52

Scinti = scintigraphie myocardique ; Dobu = échocardiographie de stress à la dobutamine ; IDM = infarctus du myocarde ; OAP = œdème aigu du poumon ; TSV = tachycardie supraventriculaire ; AVM = arythmie ventriculaire maligne.

Les 2 patientes décédées d'une mort subite, avaient une FEVG inférieure à 45%. L'une avec une FEVG à 25%, ayant refusé initialement, devait être implantée d'un DAI une semaine plus tard (**Figure 6** : ECG de cette patiente) et la deuxième, avec une FEVG à 40% n'avait pas d'indication formelle au DAI. Celle-ci est décédée dans des circonstances moins précises ne permettant pas d'affirmer l'origine rythmique.

Sur les 3 patients ayant présenté une tachycardie ventriculaire, 2 ont été traités par une stimulation anti-tachycardique (ATP), et le 3^{ème} était traité par ATP puis choc électrique interne (**figure 7**).

Chez les patients porteurs d'un DAI, aucun choc inapproprié n'est survenu ni aucune autre complication mécanique.

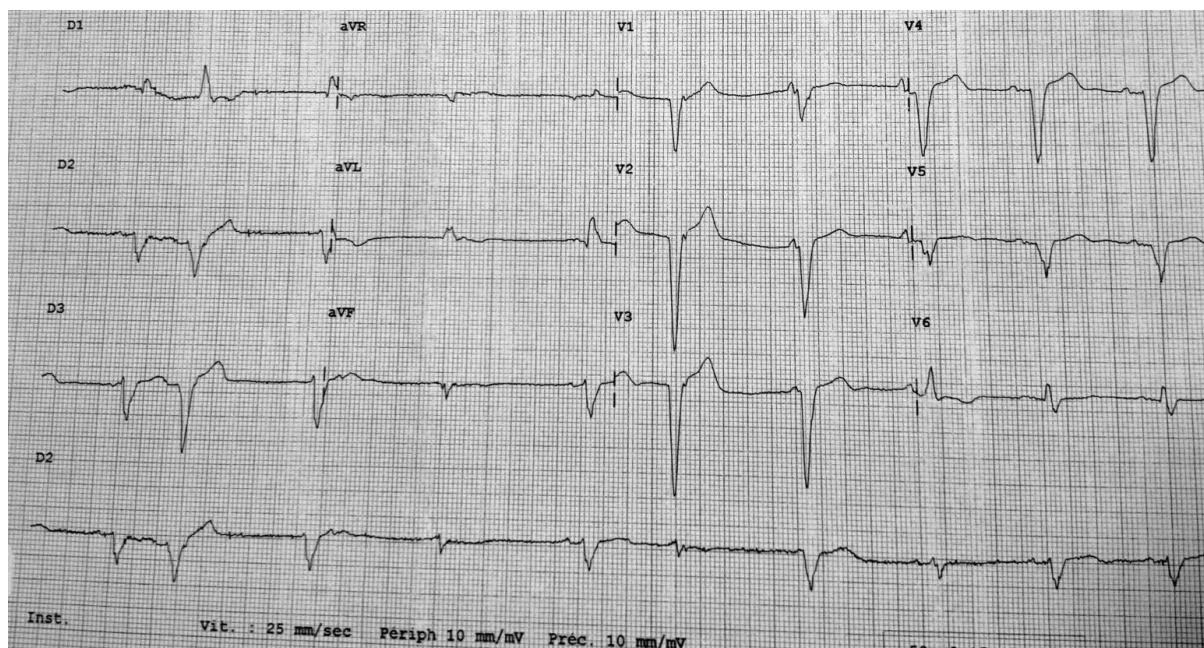


Figure 6 : ECG de la patiente P8 quelques mois avant la mort subite. Rythme sinusal avec BBG complet à 148 ms, ESV multiples et ESA, PR normal.

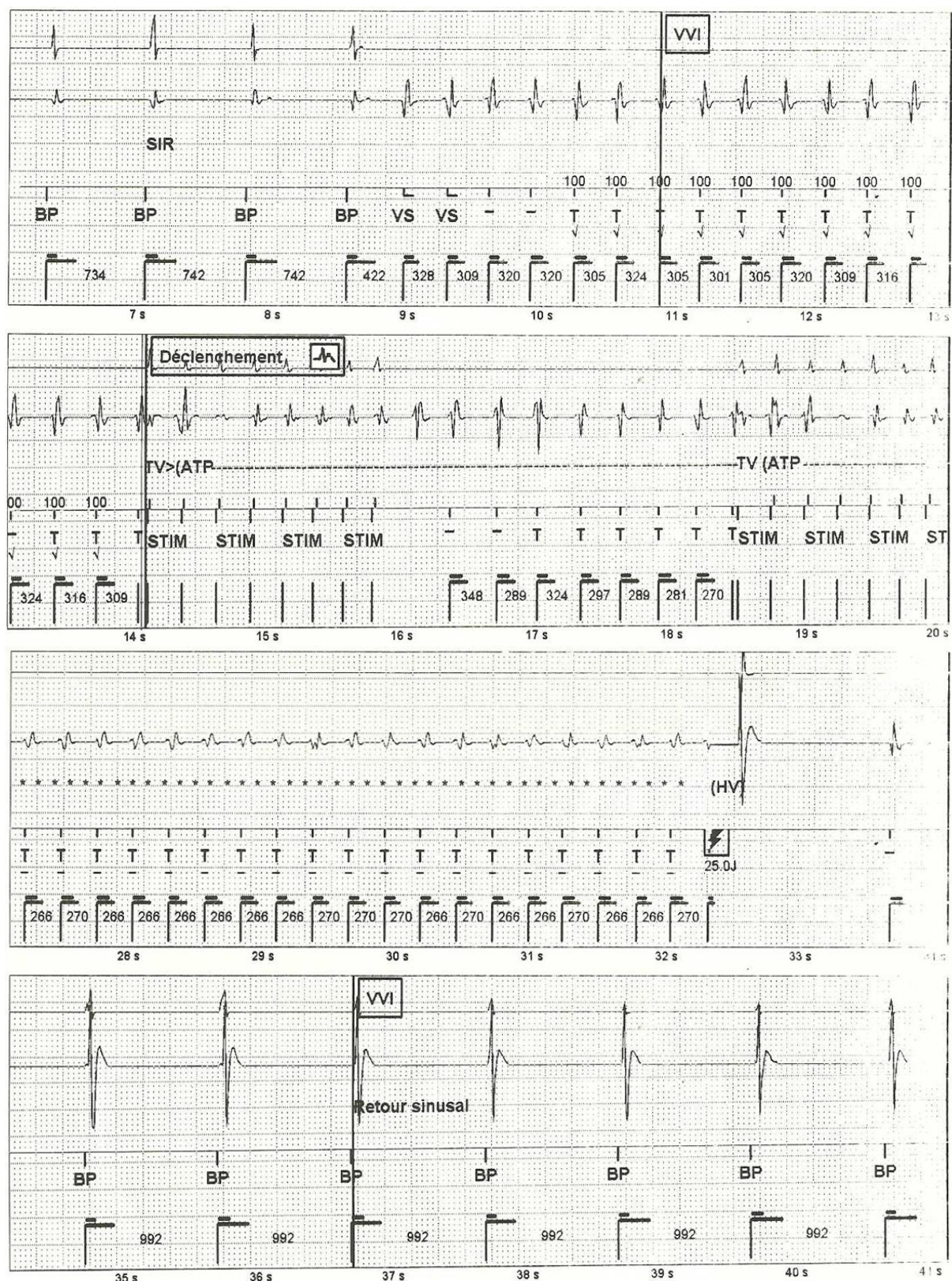


Figure 7 : Tracés d'électrogrammes endocavitaires du DAI Bi-ventriculaire Saint-Jude Medical Promote (pas de sonde atriale car FA permanente) du patient 32. Initiation d'une tachycardie ventriculaire avec échec de 2 ATP, et accélération du cycle de la TV, puis arrêt de la TV sur choc électrique interne de 25 joules. A noter, patient en BAV complet sous-jacent suite à une ablation de la jonction atrio-ventriculaire.

IV-6 Comparaison homozygote et hétérozygote

Tableau 4 : Comparaison des atteintes métaboliques et cardiologiques entre homozygotes et hétérozygotes, âgés de plus de 30 ans.

Caractéristiques (n=30)	Homozygote (n= 8)	Hétérozygote (n= 22)	p-value
Femme	7 (87%)	20 (91%)	ns
Age (années)	48 ± 8	49 ± 13	ns
Age au diagnostic (années)	43 ± 9	46 ± 13	ns
Lipodystrophie	8 (100%)	18 (82%)	ns
FPLD classique	5 (62%)	18 (82%)	ns
Lipoatrophie généralisée	3 (37%)	0	0.01
IMC (Kg/m ²)	20 ± 2.2	25.4 ± 4.0	0.002
Epaisseur du tissu graisseux sous-cutané abdominal au niveau de L4 (mm)	3.3 ± 4	21.4 ± 15	0.003
Hormones d'origine adipocytaire			
Leptine (ng/ml)	2.1 ± 0.7	11.2 ± 7.5	0.0001
Adiponectine (µg/ml)	3.9 ± 1.8	3.0 ± 1.3	ns
Troubles métaboliques			
Diabète	7 (87%)	14 (64%)	ns
Age de début du diabète (années)	29 ± 8	42 ± 11	0.02
Insulinorésistance sans diabète	1 (12%)	5 (23%)	ns
Hypertriglycémie (> 2.5 mmol/l)	8 (100%)	10 (45%)	0.01
Hypertriglycémie sévère > 10 mmol/l	6 (75%)	0	<0.0001
HypoHDL (< 1.30 mmol/l)	3 (37%)	10 (45%)	ns
HyperLDL (> 4 mmol/l)	3 (37%)	5 (24%)	ns
HTA	3 (37%)	10 (45%)	ns
Hyperandrogénie	0	2 (9%)	ns
Acanthosis nigricans	3 (37%)	5 (24%)	ns
Ovaire polykystique	0	3 (14%)	ns
Stéatose hépatique	4 (50%)	7 (32%)	ns
Mort subite familiale	4 (50%)	4 (18%)	ns (0.16)
Troubles conductifs	7 (87%)	3 (14%)	0.0004
BAV 1 ^{er} degré	4 (50%)	2 (9%)	0.03
BAV 2 ^{ème} degré	2 (25%)	1 (4%)	ns
BAV 3 ^{ème} degré	2 (25%)	1 (4%)	ns
QRS > 120 ms	5 (62%)	0	0.0004
BBG	4 (50%)	0	0.002
Arythmies supraventriculaires	4 (50%)	2 (9%)	0.03
TVNS	7 (87%)	1 (4%)	0.0001
Arythmies ventriculaires malignes	4 (50%)	1 (4%)	0.01
TV soutenue	2 (25%)	1 (4%)	ns
Mort subite	2 (25%)	0	0.06
Echocardiographie			
FEVG < 45%	4 (50%)	1 (4%)	0.01
FEVG (%)	46 ± 16	66 ± 6	0.002
DTDVG (mm)	50 ± 2	45 ± 3	0.0003
Coronaropathie	3 (37%)	2 (9%)	ns (0.1)
Pacemaker	1 (12%)	1 (4%)	ns
Défibrillateur automatique implantable	4 (50%)	1 (4%)	0.01

Nous avons choisi de comparer les patients âgés de plus de 30 ans, pour avoir 2 groupes appariés pour l'âge. En effet les patients homozygotes étaient en moyenne plus jeunes (39 ans contre 45 ans, avec 36% des homozygotes âgés de moins de 30 ans contre 19% des hétérozygotes). La pénétrance dans cette maladie est dépendante de l'âge, ce qui justifie cet ajustement.

L'analyse de ces données permet de faire ressortir chez les patients homozygotes (**Tableau 4**):

- Des troubles métaboliques plus sévères et plus précoces :
 - Un âge de début du diabète plus précoce (29 ans contre 42 ans ; $p = 0.03$)
 - Des hypertriglycémies très sévères à plus de 10 mmol/l uniquement chez les homozygotes (75% contre 0% ; $p = 0.0002$)
- Un phénotype lipodystrophique plus marqué avec:
 - des formes de lipoatrophie généralisée uniquement retrouvées chez les homozygotes (37% contre 0% ; $p = 0.01$)
 - une très faible épaisseur du tissu graisseux sous-cutané abdominal (3.3 mm contre 21.4 mm ; $p = 0.02$)
- Un dosage de leptine, hormone sécrétée par le tissu adipeux, effondré (2.1 contre 11.2 ng/ml ; $p = 0.001$)
- Des atteintes cardiaques plus fréquentes concernant:
 - les troubles conductifs (87% contre 14% ; $p = 0.001$)
 - les arythmies supraventriculaires (50% contre 9% ; $p = 0.03$)
 - les TVNS (87% contre 4% ; $p = 0.0001$)
 - les cardiopathies dilatées avec FEVG < 45% (50% contre 4% ; $p = 0.04$) sans différence significative sur la fréquence des coronaropathies (37% contre 9% ; $p = 0.1$)
- un risque d'événement rythmique grave (TV ou mort subite) plus important (50% contre 4% ; $p = 0.04$)

IV-7 Facteurs prédictifs d'arythmie ventriculaire maligne

Tableau 5 : Facteurs associés à la survenue d'arythmie ventriculaire maligne, sur l'ensemble de la population.

Caractéristiques (n=40)	Sans événement (n= 35)	Arythmie ventriculaire maligne (n= 5)	p-value
TVNS	3 (9%)	5 (100%)	<0.0001
Troubles conductifs	5 (14%)	5 (100%)	0.0004
BAV 1 ^{er} degré	4 (11%)	2 (40%)	0.15
BAV 2 ^{ème} degré	2 (6%)	2 (40%)	0.07
BAV 3 ^{ème} degré	1 (3%)	2 (40%)	0.04
QRS > 120 ms	2 (6%)	3 (60%)	0.01
QRS (ms)	92	139	0.005
BBG	1 (3%)	3 (60%)	0.004
Echocardiographie			
FEVG < 45%	1 (3%)	4 (80%)	0.0003
FEVG (%)	65 ± 7	41 ± 16	0.008
NYHA ≥ 2	1 (3%)	4 (80%)	0.0003
Homozygote	8 (23%)	4 (80%)	0.02
< 30 ans	4 (11%)	0	
≥ 30 ans	4 (11%)	4 (80%)	0.003
Hormones d'origine adipocytaire			
Leptine (ng/ml)	8.9 ± 7.3	1.9 ± 0.3	0.06
Leptine < 4 ng/l	8/22 (36%)	3/3 (100%)	0.05
Adiponectine (µg/ml)	3.7 ± 2.1	3.2 ± 1.5	ns
Arythmies supraventriculaires	3 (9%)	3 (60%)	0.02
Femme	32 (91%)	4 (80%)	ns
Age (années)	42 ± 16	50 ± 7	ns
Mort subite familiale	8 (23%)	2 (40%)	ns
Coronaropathie	3 (9%)	2 (40%)	ns (0.1)
Lipodystrophie			
FPLD classique	23 (66%)	4 (80%)	ns
Lipoatrophie généralisée	0	1 (20%)	ns
Troubles métaboliques			
Diabète	17 (49%)	5 (100%)	0.06
Durée d'évolution du diabète (années)	13 ± 11	19 ± 8	ns
Hypertriglycéridémie	15 (43%)	5 (100%)	0.05
Hypertriglycéridémie sévère > 10 mmol/l	4 (11%)	2 (40%)	ns

Les **facteurs associés à la survenue d'une arythmie ventriculaire maligne (tableau 5)** étaient :

- Tachycardie ventriculaire non soutenue (p<0.0001)
- FEVG < 45% (p=0.0003),
- Troubles conductifs (p=0.0004) : BAV complet (p= 0.04), QRS > 120 ms (p=0.01), BBG (p=0.004).
- Stade NYHA ≥ 2 (p= 0.0003)

- Mutation à l'état homozygote ($p= 0.02$) et en analysant que les patients âgés de plus de 30 ans (pour avoir 2 groupes appariés par l'âge) l'association est encore plus forte ($p=0.003$).
- Arythmies supraventriculaires ($p= 0.02$)
- Hypoleptinémie sévère $< 4\text{ng/ml}$ ($p= 0.05$)

Chez les patients ayant présenté une arythmie ventriculaire, la leptinémie était en moyenne plus basse ($1.9 \pm 0.3 \text{ ng/ml}$ contre 8.9 ± 7.3 , $p= 0.06$).

L'existence d'antécédents familiaux de mort subite et d'antécédents personnels de coronaropathie n'étaient pas associés à un risque d'événement rythmique.

Au sein des patients homozygotes (tableau 6), en raison du faible effectif, aucune association significative n'a été mise en évidence, mais des tendances semblent exister avec la présence de TVNS (100% vs 37%, $p= 0.08$), d'une FEVG $< 45\%$ (75% vs 12%, $p= 0.07$), de troubles conductifs (100% vs 37%, $p=0.08$). Les patients homozygotes étaient en moyenne plus âgés dans le groupe ayant présenté un événement rythmique (49 ± 7 contre 35 ± 15 ; $p=0.15$), ce qui est dans la logique d'une pénétrance âge-dépendante.

Tableau 6 : Facteurs associés à la survenue d'arythmie ventriculaire maligne chez les patients homozygotes.

(n=12)	Sans événement (n= 8)	Arythmie ventriculaire maligne (n= 4)	p-value
Age	35 ± 15	49 ± 7	0.12
TVNS	3 (37%)	4 (100%)	0.08
Troubles conductifs	3 (37%)	4 (100%)	0.08
BAV 3 ^{ème} degré	1 (12%)	1 (25%)	ns
BBG	1 (12%)	3 (75%)	0.07
FEVG $< 45\%$	1 (12%)	3 (75%)	0.07
NYHA ≥ 2	1 (12%)	3 (75%)	0.07
Arythmies supraventriculaires	2 (25%)	2 (50%)	ns
Coronaropathie	2 (25%)	1(25%)	ns
Hormones d'origine adipocytaire			
Leptine (ng/ml)	2.0 ± 0.8	1.7 ± 0.1	ns

Chez les patients hétérozygotes (tableau 7), malgré le faible effectif et la survenue d'un événement rythmique malin chez une seule patiente, une association statistiquement significative a été mise en évidence sur les mêmes critères : TVNS, BAV complet, FEVG < 45%, NYHA ≥ 2 .

De façon intéressante, cette patiente présentait une hypoleptinémie sévère à 2.3 ng/ml, comparé aux autres patients hétérozygotes (11.3 ± 6.9 en moyenne ; $p=0.12$).

Le très faible effectif ne permet évidemment aucune conclusion.

Tableau 7 : Facteurs associés à la survenue d'arythmie ventriculaire maligne chez les patients hétérozygotes.

(n=28)	Sans événement (n= 27)	Arythmie ventriculaire maligne (n= 1)	p-value
TVNS	0	1	0.04
BAV 3 ^{ème} degré	0	1	0.04
FEVG < 45%	0	1	0.04
NYHA ≥ 2	0	1	0.04
Arythmies supraventriculaires	1 (4%)	1	0.07
Coronaropathie	1 (4%)	1	0.07
Hormones d'origine adipocytaire (n=17)			
Leptine (ng/ml)	11.5 ± 6.9 (3.7-28.4)	2.3	0.12
Leptine < 4 ng/l	1/16 (6%)	1	0.12

Sur l'ensemble de la population, après analyse univariée par régression logistique de Cox, les facteurs suivants étaient prédictifs d'arythmie ventriculaire maligne :

- La **mutation homozygote** (Odds Ratio (OR) = 13.5, ICOR (intervalles de l'Odds Ratio à 95%) entre 1.3 et 138.6 ; $p = 0.03$)
- Le **QRS supérieur à 120 ms** (OR = 24.75, ICOR entre 2.5 et 244.1 ; $p = 0.006$)
- Le **BAV du 3^{ème} degré** (OR = 22.67, ICOR entre 1.6 et 328.9 ; $p = 0.02$)
- La **FEVG < 45%** (OR= 136, ICOR entre 7.0 et >999.999 ; $p = 0.001$) avec un intervalle d'Odds ratio très large en raison du faible effectif.

Après analyse univariée, le facteur TVNS n'est pas retrouvé de façon significative associé à un risque rythmique ventriculaire.

En analyse multivariée, 2 facteurs sont retrouvés comme prédictifs d'arythmie ventriculaire maligne :

- Le QRS supérieur à 120 ms (OR = 33.8, ICOR entre 2.2 et 525.3 ; p = 0.01)
- Le BAV du 3^{ème} degré (OR = 34.8, ICOR entre 1.3 et 943.6 ; p = 0.03)

Le faible effectif de la population limite l'analyse des autres facteurs : homozygote, TVNS, FEVG < 45%.

En considérant les 4 facteurs identifiés par l'analyse univariée, à savoir la mutation homozygote, le QRS > 120 ms, le BAV du 3^{ème} degré, et la FEVG < 45%, on retrouve les constatations suivantes :

- Tous les patients (n=5) ayant présenté une arythmie ventriculaire maligne, présentaient au moins 2 des 4 facteurs de risque. Ces 5 patients présentaient tous soit un QRS > 120 ms soit un BAV complet (**tableau 3**).
- Parmi les patients indemnes d'événement rythmique (n= 35), seules 2 patientes avaient 2 facteurs de risque ou plus :
 - Une patiente de 56 ans avec les 4 FDR, était appareillée d'un DAI, et n'a pour l'instant présenté que des arythmies ventriculaires non soutenues,
 - La 2^{ème} patiente, âgée de 47 ans, avec 2 FDR (Homozygote et QRS > 120ms) présente une hyperexcitabilité ventriculaire importante avec ESV retard droit et TVNS (les tracés ECG et Holter ECG précédents, **figure 4 et 5**, sont ceux de cette patiente). La FEVG est modérément altérée à 50%. La patiente a refusée pour l'instant l'implantation d'un DAI.

Chez cette patiente, une IRM cardiaque a été réalisée mais ne montre aucune zone de rehaussement tardif. La qualité de cette IRM était cependant médiocre.

DISCUSSION

Les mutations du gène LMNA, codant pour les lamines A et C, protéines de la lamina nucléaire, sont responsables de plus de dix pathologies extrêmement variées, allant de l'atteinte d'un tissu de manière isolée (muscle strié, tissu adipeux, nerf périphérique) à des atteintes multisystémiques.

Le risque de mort subite est élevé chez les patients avec atteinte des muscles striés, et connu depuis plusieurs années (2–5,38). La place du défibrillateur est maintenant reconnue, dès lors qu'il existe une indication à une stimulation cardiaque définitive (6,110).

Dans la lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan (FLPD), l'atteinte cardiaque est essentiellement secondaire à l'athérosclérose accélérée et seules de rares cas d'atteinte cardiaque primitive ont été décrits.

Cette étude, réalisée chez les patients porteurs de la mutation p.T655fsX49 dans l'exon 11 du gène LMNA, spécifique à l'île de la Réunion, est responsable d'un phénotype de FLPD. Nous reportons ici, le plus grand registre de syndrome de Dunnigan à l'état homozygote.

Nous mettons en évidence chez ces patients homozygotes une forte incidence d'arythmie ventriculaire maligne, de CMD et de troubles conductifs, habituellement retrouvés dans les laminopathies des muscles striés.

Nous avons identifié 4 facteurs de risque, cliniques et génétique, d'arythmie ventriculaire maligne : mutation homozygote, BAV complet (3^{ème} degré), QRS > 120 ms et FEVG < 45%.

Ces résultats pourraient permettre d'optimiser la sélection des patients nécessitant d'un défibrillateur automatique implantable (DAI).

Nous proposons l'implantation prophylactique d'un DAI chez les patients présentant au moins 2 des 4 facteurs de risque identifiés ou lorsqu'il existe une indication de stimulation cardiaque.

1. Le syndrome de Dunnigan sur l'île de la Réunion.

La prévalence à la Réunion de syndrome de Dunnigan lié à cette mutation p.T655fsX49 est exceptionnellement élevée, estimée à plus de 1 habitant sur 5000 contre 1 pour 1 million en France métropolitaine (111). Ces patients porteurs de la même mutation seraient issus d'un seul et même ancêtre d'origine française arrivé sur l'île de la Réunion au 17^{ème} siècle (8,100).

Ce taux également exceptionnel de patients homozygotes (30% de l'ensemble des patients) est lié à une population à faible brassage favorisant la consanguinité. En effet, la majorité des patients (65%) vivent à Saint-Joseph, ville du sud « sauvage » de la Réunion, longtemps isolée en raison d'un accès routier difficile.

2. Relation génotype-phénotype

Notre étude met en évidence une sévérité du phénotype et des atteintes métaboliques beaucoup plus prononcées chez les patients homozygotes.

En comparant avec la forme « classique » de syndrome de Dunnigan, liée à la mutation R482 dans l'exon 8, on observe chez les hétérozygotes une forme atténuée avec une lipoatrophie et une hypertriglycémie moins sévère. La prévalence du diabète est comparable mais l'âge de survenue est plus tardif (42 ans contre 30 ans)(69,112).

Plusieurs observations ont également noté ces formes de FPLD modérées, liées à des mutations hétérozygotes sur l'exon 11 (112,113). Une hypothèse pour expliquer cette différence, serait que l'exon 8 affecte les 2 formes A et C de la lamine, alors que l'exon 11 n'intervient que dans la synthèse de la lamine de type A (**figure 7**) (112).

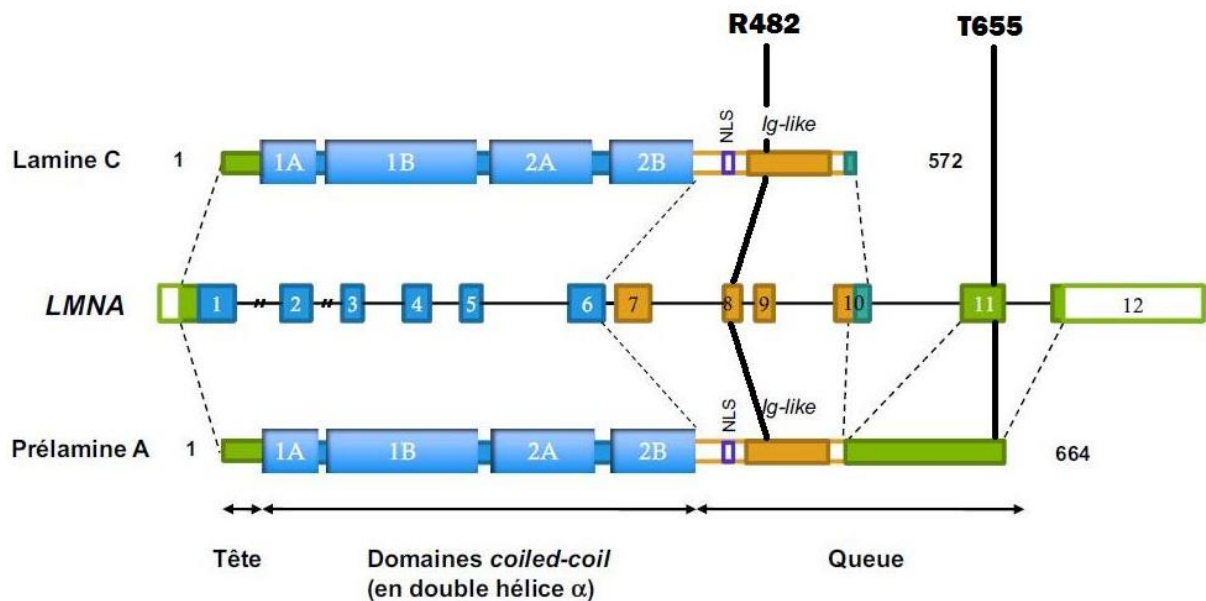


Figure 7 : Gène LMNA avec 12 exons : l'épissage aboutit à la lamine C et A.

L'exon 8 code pour les 2 formes A et C de la lamine ; l'exon 11 ne code que pour la prélamine A.

Inversement, chez les patients homozygotes, les atteintes métaboliques semblent plus sévères que chez les FPLD classiques avec une hypertriglycémie parfois majeure à plus de 10 mmol/l chez 50% des patients, une lipoatrophie plus sévère (sur les données de l'épaisseur du tissu graisseux sous-cutané abdominal au scanner) avec 36% des homozygotes présentant une forme lipoatrophique généralisée.

On constate également, chez les homozygotes, des taux de leptine effondrés (2.1 contre 11.2 ; $p=0.001$). Cette hormone sécrétée par le tissu adipeux, régule les réserves de graisse dans l'organisme. Des hypoleptinémies aussi sévères sont retrouvées dans les syndromes de lipodystrophie généralisée (114).

On retrouve comme dans la littérature, une variabilité d'expression clinique importante entre les individus, avec notamment chez les hommes des formes plus atténuées (74).

Cependant, la pénétrance qui est dépendante de l'âge semble être complète, puisque la totalité des patients âgés de plus de 50 ans ($n=12$) ont développé un diabète.

3. Dunnigan et atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque dans la FPLD est habituellement liée aux complications coronariennes secondaires à l'athérosclérose accélérée. Ce phénomène est favorisé par les troubles métaboliques sévères (diabète insulino-résistant précoce, hypertriglycémie, hypo-HDL, hyperandrogénie secondaire au syndrome des ovaires polykystiques, HTA) mais également par une dysfonction endothéliale secondaire à l'accumulation toxique dans les cellules de pré-Lamine A mutée (99).

Cependant, quelques cas de syndromes chevauchants associant une FPLD à une atteinte cardiaque primitive et parfois une dystrophie musculaire ont été rapportés dans la littérature. Dans la méta-analyse de Carboni et al., l'association d'une atteinte métabolique et d'une atteinte des muscles striés squelettiques et cardiaques correspond au syndrome chevauchant le plus fréquemment rencontré (85).

Il s'agit, pour la majorité, de mutations au niveau de l'exon 1, affectant la partie aminotermine, mais également au niveau de l'exon 3 codant pour la partie α -hélicoïdale, et au niveau de l'exon 9 (partie C-Termine, Ig-like) (70,75–77,115). Aucune atteinte cardiaque primitive n'a été rapportée avec la mutation classique R482 sur l'exon 8 à l'état hétérozygote.

Deux cas de mutation R482 à l'état homozygote ont été rapportés récemment dans une population Hutterite à forte endogamie, vivant au Canada. Ces patients présentent un phénotype de FPLD associé à une dystrophie musculaire d'Emery Dreifuss. Un des patients a présenté une fibrillation atriale persistante à l'âge de 19 ans, et l'autre était indemne d'atteinte cardiaque. Aucune CMD ou arythmie ventriculaire n'a été relevée mais ces patients étaient jeunes, âgés de moins de 30 ans (116).

Dans notre étude, après 30 ans, le risque de développer une atteinte cardiaque chez les patients homozygotes est significativement supérieur aux hétérozygotes (87% contre 18%, $p=0.003$). Cela concerne les troubles conductifs (87% vs 14%, $p=0.0004$), les troubles du rythme supraventriculaire (50% vs 9%, $p=0.03$), le développement d'une cardiopathie dilatée (50% contre 4% ; $p=0.01$) sans qu'il n'existe de différence sur la fréquence des coronaropathies (37% contre 9% ; $p=0.1$). Le risque d'arythmie ventriculaire maligne est également supérieur, affectant, après l'âge de 30 ans, 50% des patients homozygotes contre 4% des hétérozygotes ($p=0.01$).

Le phénotype cardiaque est très similaire à celui observé dans les laminopathies des muscles striés avec une fréquence également comparable pour les troubles conductifs, les troubles du rythme supraventriculaire et ventriculaire, et les CMD (3–5).

La physiopathologie de l'atteinte cardiaque dans les laminopathies est peu comprise. L'atteinte sélective des muscles striés serait expliquée par le rôle crucial des lamines A/C dans l'architecture cellulaire (hypothèse structurale) via ses nombreuses interactions aux protéines du cytosquelette. Une mutation entrainerait une moindre résistance du noyau cellulaire dans les cellules à hautes contraintes mécaniques telles que les myocytes et cardiomyocytes, entraînant une destruction du noyau et la mort cellulaire (117,118).

L'autre hypothèse pour expliquer l'atteinte cardiaque chez nos patients homozygotes serait un phénomène de toxicité cellulaire direct. En 2011, l'étude de Le Dour et al. s'est intéressée justement à cette mutation p.T655fsX49 à l'état homozygote (8). Cinq de nos 12 patients homozygotes étaient communs.

Cette étude a permis de pointer pour la première fois, le rôle toxique de la prélamine A non-farnésylée. Les patients mutés expriment une prélamine-A avec 48 acides aminés aberrants en position C-terminale, empêchant la maturation en Lamine A (**figure 8**).

Il existerait un effet cumulatif avec chez les hétérozygotes, la persistance de la moitié de lamine A mature. Chez les homozygotes, l'expression exclusive de prélamine A mutée est responsable d'une toxicité directe sur la cellule. En effet, l'analyse cellulaire met en évidence des dysmorphies nucléaires, une augmentation du stress oxydatif et une sénescence prématurée.

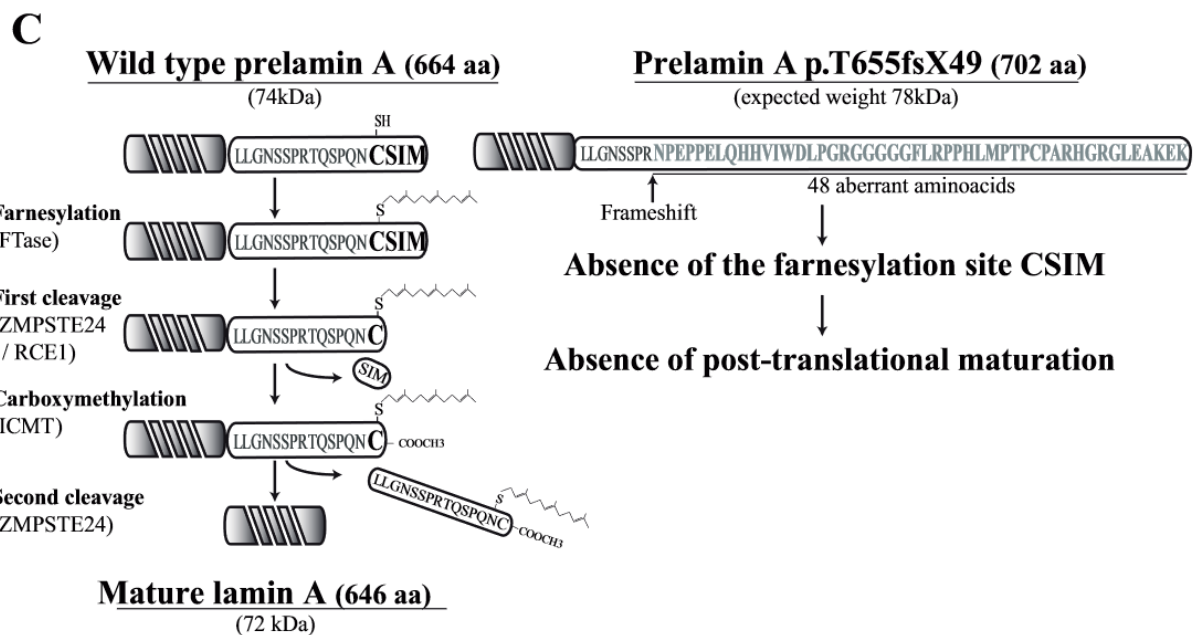


Figure 8 : Physiopathologie de la mutation p.T655fsX49. De Le Dour et al. (8)
Synthèse d'une prélamine A mutée avec 48 acides aminés aberrants, empêchant le processus de farnésylation puis de maturation.

Chez la souris, il a été montré que l'expression d'une pré-lamine A non-farnésylée induit des cardiomyopathies (119). Toujours sur le modèle murin, l'absence totale de lamine A mature n'induit aucune anomalie (120). Le phénotype sévère des patients homozygotes de notre étude serait donc lié à l'effet toxique de la prélamine A mutée plutôt qu'à l'absence de lamine A mature.

L'utilisation d'inhibiteurs de la farnésyltransférase pourrait donc être une piste de traitement.

Ce phénomène de toxicité cellulaire directe a déjà été prouvé comme responsable de la Progeria de Hutchinson, syndrome de vieillissement prématuré. En effet, dans cette maladie, la mutation engendre la synthèse d'une prélamine A, cette fois-ci farnésylée mais non maturée, appelée Progérine, responsable d'une sénescence cellulaire accélérée (16,121).

4. Mort subite et indication du DAI

Le principal résultat de cette étude est la mise en évidence d'un risque d'arythmie ventriculaire maligne (TV soutenue ou mort subite) chez les patients homozygotes significativement supérieur aux hétérozygotes, respectivement de 33% et 4% ($p=0.02$). Cela représente 50% des patients homozygotes de plus de 30 ans.

Ces patients homozygotes semblent présenter un risque rythmique similaire aux laminopathies des muscles striés. En effet, dans celles-ci, le risque de mort subite est bien connu et correspond à 46% des causes de décès (4,5).

Meune et al. ont démontré l'intérêt du DAI en prévention primaire de la mort subite dans les laminopathies du muscle strié. Chez des patients, implantés d'un DAI lorsqu'il existait une indication à une stimulation cardiaque définitive, 42% ont reçu un choc électrique approprié sur arythmie ventriculaire sur un suivi moyen de 34 mois. La FEVG moyenne était de 58% suggérant un risque de mort subite et d'arythmie avant même l'altération de la fonction ventriculaire gauche (6).

Ils proposaient d'implanter un DAI à la place d'un pacemaker lorsqu'il existait une indication de stimulation cardiaque. Néanmoins, on observe que certains patients sans dysfonction ventriculaire ni trouble conducteur sévère, sont sujets également aux morts subites.

Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs prédictifs d'arythmie ventriculaire maligne dans les laminopathies de muscles striés.

La plus grande, réalisée sur une large cohorte européenne, a permis d'identifier 4 facteurs de risque d'arythmie ventriculaire maligne : la présence de TVNS, une FEVG $<45\%$, le sexe masculin, et la présence d'une mutation autre que faux-sens. Ils proposaient l'implantation d'un DAI en présence de 2 facteurs de risque (105). Les mutations non faux-sens (non-sens, insertion ou délétion avec décalage du cadre de lecture) responsables de codons STOP prématurés provoquent la synthèse d'une protéine tronquée non fonctionnelle. Ceci expliquerait les formes plus sévères chez ces patients.

Anselme et al. ont retrouvé sur une étude de plus petit effectif, 1 seul facteur prédictif : les troubles conductifs significatifs. Ceux-ci étaient définis soit par une indication à un pacemaker soit par un PR > 240 ms avec BBG ou TVNS (110).

Enfin la dernière étude, de Hasselberg et al., suggère l'intérêt potentiel de l'IRM cardiaque dans la stratification du risque rythmique. Dans cette étude, le BAV du 1^{er} degré et la présence d'un rehaussement tardif au gadolinium au niveau du septum interventriculaire, étaient associés à un risque d'arythmie ventriculaire. Cependant, les tachycardies ventriculaires non soutenues étaient considérées comme arythmie ventriculaire, limitant les résultats de cette étude (109).

Ces différentes études n'incluaient que les formes de laminopathies à phénotype cardiaque ou musculaire. Aucune n'a étudié les syndromes lipodystrophiques tels que la FPD.

Dans notre étude, en analyse univariée, 4 facteurs associés à un risque d'arythmie ventriculaire maligne ont été identifiés : la mutation à l'état homozygote, le QRS supérieur à 120 ms, le BAV complet (3^{ème} degré) et la FEVG inférieure à 45%.

En analyse multivariée, 2 facteurs ont été identifiés comme indépendamment associés à un risque rythmique : le QRS supérieur à 120 ms et le BAV complet (3^{ème} degré).

Le manque de puissance lié au petit échantillon ne permet pas d'identifier la mutation homozygote et la FEVG < 45% comme facteur prédictif.

Dans notre étude, tous les patients (n=5) ayant présenté un événement rythmique malin, avaient au moins 2 des 4 facteurs identifiés (Mutation homozygote, BAV complet, QRS>120 ms, FEVG <45%).

Parmi les patients indemnes d'arythmie ventriculaire (n= 35), seulement 2 patientes (6%) avaient 2 facteurs de risque ou plus. Ces 2 patientes présentaient toutes une hyperexcitabilité ventriculaire avec tachycardies ventriculaires non soutenues, pouvant laisser présager d'arythmie soutenue dans l'avenir.

Nous avons observé également que chez l'unique patiente hétérozygote à avoir présenté une arythmie ventriculaire (tachycardie ventriculaire), le phénotype était particulièrement ressemblant aux patients homozygotes. Le taux de leptine était particulièrement bas à 2.3ng/ml contre 11.3 chez les autres hétérozygotes (p=0.12). Chez celle-ci, la présence d'un BAV complet avait motivé l'implantation d'un DAI. La tachycardie ventriculaire est survenue alors même que la FEVG était peu altérée à 45%. Une atteinte primitive surajoutée à celle ischémique n'est donc pas exclue chez cette patiente.

Cette observation est très intéressante, et pourrait signifier que certains hétérozygotes peuvent avoir une expression de la maladie beaucoup plus sévère. La variabilité d'expression clinique d'une même mutation a déjà été largement décrite dans les laminopathies mais les mécanismes physiopathologiques sont pour l'instant peu connus (2,56,61). La participation de gènes modificateurs est fortement suspectée.

Le dosage de la leptine pourrait être un marqueur permettant d'identifier les hétérozygotes à risque de développer une atteinte cardiaque. Cela nécessite d'être étudié sur un plus grand effectif.

Par ailleurs, l'âge moyen de survenue d'une première arythmie ventriculaire maligne était de 48 ± 8 ans (39-57 ans), ce qui est comparable aux laminopathies des muscles striés où en effet la pénétrance du phénotype cardiaque augmente avec l'âge (3). Ces patients nécessitent donc une surveillance étroite après l'âge de 30 ans.

Dans notre étude, la sensibilité de la combinaison de 2 FDR (sur les 4) était de 100%, avec une spécificité de 94%. En comparaison, les facteurs de risque reconnus par les sociétés savantes (American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology) dans les CMD (FEVG $\leq 35\%$ associée à un stade NYHA à 2 ou 3) ont une sensibilité de 36% et une spécificité de 91% (122).

Les indications actuelles du DAI en prévention primaire dans les CMD idiopathiques sont la présence d'une FEVG $\leq 35\%$ associée à un stade NYHA à II ou III (122). En considérant ces recommandations, il s'avère que 3 des 5 patients de notre étude ayant présenté une arythmie ventriculaire n'avait pas d'indication au DAI car leurs FEVG étaient supérieur à 35% (40,45 et 67%).

Il semble donc raisonnable sur ces données, d'élargir les indications du DAI dans notre population. Nous proposons l'implantation d'un DAI aux patients avec 2 facteurs de risque ou plus, ou à ceux ayant une indication à une stimulation cardiaque.

Compte tenu d'une dégradation tardive de la FEVG chez ces patients et du risque de stimulation délétère du ventricule droit (soit par BAV complet soit par BAV du 1^{er} degré très long), une thérapie de resynchronisation cardiaque, associée au DAI, doit être considérée d'emblée (123,124).

Notre étude renforce l'idée que la stratification du risque rythmique, dans les CMD idiopathiques ou familiales, sera de plus en plus basée sur une approche multiparamétrique, à l'instar des cardiomyopathies hypertrophiques.

Ainsi, de nouveaux critères pourraient apparaître dans les recommandations, dans la stratification du risque des CMD idiopathiques tels que : l'indication à un stimulateur cardiaque, la présence de TVNS, la présence d'un rehaussement tardif ventriculaire à l'IRM cardiaque, ainsi que le diagnostic génétique (LMNA, SCN5A, Desmine, Desmosome) (5,6,37,48,125,126).

5. Limites de l'étude

Il existe plusieurs limites dans notre étude qui doivent être prise en compte. La plus importante est le biais de recrutement dans la mesure où seuls les patients avec des phénotypes évidents ont été dépistés. Ceci aurait pour conséquence de sélectionner les formes les plus sévères, et de surestimer la pénétrance de cette mutation.

De même, de nombreux patients hétérozygotes n'ont pas été inclus dans l'étude, en raison de l'absence de confirmation par un test génétique. Il s'agit par exemple des parents et des enfants des patients homozygotes, qui sont par définition au moins hétérozygotes.

Il est possible qu'en sélectionnant les hétérozygotes les plus sévères, la différence de sévérité entre homozygotes et hétérozygotes soit minimisée.

Une autre limite concerne le diagnostic de mort subite dont l'origine rythmique ne peut être affirmée de façon certaine en l'absence de documentation électrocardiographique. Ceci peut surestimer le diagnostic de mort subite.

6. Perspectives

6.1 Suivi

Notre étude permet d'identifier les patients à risque rythmique, ce qui permet de proposer un suivi individualisé. Nous recommandons chez tous les patients homozygotes et hétérozygotes un bilan cardiologique initial au dépistage avec au minimum un ECG et une ETT, puis un suivi annuel avec au minimum un ECG pour dépister l'apparition d'un trouble conducteur.

En raison du risque rythmique majeur, les patients homozygotes âgés de plus de 30 ans nécessitent une surveillance rapprochée, avec notamment des Holter ECG répétés, de même pour les patients hétérozygotes avec au moins 1 des facteurs de risque rythmique.

Une expertise d'un rythmologue est souhaitable en présence de 2 facteurs de risque sur les 4 identifiés dans notre étude, pour envisager l'implantation d'un DAI.

Chez les hétérozygotes, le dosage de la leptine pourrait être intéressant pour identifier des sujets à risque de développer un phénotype cardiaque. En raison, d'une expressivité clinique variable de la mutation, ces patients doivent avoir un suivi cardiologique similaire aux patients homozygotes, après l'âge de 30 ans.

6.2 Dépistage

Ces dernières années ont permis de mettre à jour la responsabilité importante de la génétique dans les cardiomyopathies dilatées. Les études récentes, suggèrent que plus de 40% des CMD sont d'origine héréditaire (28).

Une évaluation cardiaque non-invasive (ECG et ETT) des apparentés au 1^{er} degré des patients porteurs d'une CMD peut permettre le dépistage d'une affection asymptomatique chez un apparenté dans plus de 50% des cas (127). En effet, la prévalence des CMD familiales est sous-estimée par l'interrogatoire, car certains apparentés peuvent présenter des atteintes sub-cliniques (dilatation VG, troubles conductifs mineurs).

Dans certaines études, les mutations apparaissent de novo dans plus de 50% des cas si bien que l'absence d'histoire familiale de CMD ne permet pas d'exclure le diagnostic de laminopathie (5,56). Ainsi une origine génétique serait aussi fréquente dans les CMD sporadiques que dans les formes familiales (25).

Les mutations du gène de la lamine A/C représentent l'une des mutations les plus fréquemment retrouvée dans les CMD sporadiques ou familiales, soit environ 5 à 8% des cas (24,26,30–34), derrière les mutations de la Titine (TTN), protéine du sarcomère qui représentent environ 25% des sujets (35).

Le dernier consensus de 2011 de la *Heart Rhythm Society* (HRS) et de l'*European Heart Rhythm Association* (EHRA), recommande le dépistage génétique chez les patients porteurs d'une CMD avec des troubles conductifs et/ou une histoire familiale de mort subite (classe I) et/ou une CMD familiale (classe IIa). Le test génétique est limité au gène LMNA ou au gène SCN5A, car ils présentent un intérêt pronostic pour identifier les patients à haut risque rythmique et un intérêt thérapeutique pour adapter les indications du DAI (128).

Devant une CMD idiopathique, Taylor et al. ont retrouvé que la présence d'une atteinte musculaire, de troubles conductifs, d'arythmie supraventriculaire, d'une faible dilatation du VG ou d'une élévation des CPK-MM, étaient prédictifs d'une mutation du gène LMNA (5).

De la même manière, devant un tableau de lipodystrophie, le dépistage d'une mutation de LMNA, peut permettre d'identifier des patients à risque de développer une atteinte cardiaque. L'atteinte cardiaque primitive est en effet exceptionnelle dans les autres lipodystrophies d'origine héréditaire (100).

Dépistage des apparentés

Dans le syndrome de Dunnigan lié à la mutation réunionnaise, nous recommandons le dépistage systématique des apparentés du 1^{er} degré associant :

- une expertise endocrinologique pour l'évaluation du morphotype et la recherche de troubles métaboliques (bilan lipidique et glycémique).
- une évaluation cardiologique comportant au minimum un ECG, une ETT, et un holter ECG.

- une consultation de génétique associée au dépistage de la mutation.

La maladie s'exprimant après la puberté, l'évaluation endocrinologique et cardiologique n'est pas nécessaire dans l'enfance. La surveillance n'est évidemment pas nécessaire en l'absence de mutation.

Chez les patients où la mutation est retrouvée, nous proposons de réaliser le bilan initial suivant :

- Appréciation de la gravité de la lipodystrophie : mesures des plis cutanés, mesure de l'épaisseur du tissu graisseux sous-cutané par scanner ou IRM abdominale, dosage de la leptine et l'adiponectine.
- Recherche de complications du syndrome de Dunnigan : échographie abdominale (recherche de stéatose ou cirrhose hépatique), recherche de goitre.
- Recherche de complications athéromateuses : test d'ischémie et doppler des troncs supra-aortique si diabète évoluant depuis plus de 5 ans.
- Bilan cardiologique avec ECG, ETT et Holter ECG pour dépistage d'une atteinte cardiaque primitive.
- Recherche d'une atteinte musculaire associée : dosage des CPK, consultation de neurologie.

6.3 Thérapeutiques

Ces dernières années, un intérêt grandissant s'est porté aux laminopathies. De nombreux mécanismes physiopathologiques commencent à émerger et laisse entrevoir des possibilités thérapeutiques.

Dans la lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan

Dans la FPLD, la thérapie de supplémentation en leptine a montré un bénéfice dans la réduction des complications métaboliques (hypertriglycémie, stéatose hépatique et insulino-résistance) chez les patients avec une hypoleptinémie sévère (< à 4ng/ml) à modérée (inférieure à 7 ng/ml) (79,80).

Le bénéfice reste modéré par rapport à celui obtenu dans la lipodystrophie généralisée (114).

Ce traitement pourrait avoir un effet bénéfique chez nos patients homozygotes, qui avaient en moyenne une hypoleptinémie sévère à 2.1 ± 0.7 ng/ml.

Une étude a également montré dans la FPLD, le rôle toxique de l'accumulation sur la membrane nucléaire de pré-Lamine A mutée farnésylée. Celle-ci est responsable d'une dysfonction endothéliale et d'une sénescence prématurée. La pravastatine, en inhibant la farnésylation de la prélamine-A, préviendrait l'altération des cellules endothéliales (99). C'est pourquoi, même en cas d'hypertriglycémie isolée, les statines sont favorisées chez ces patients.

Une piste théoriquement intéressante, est l'utilisation des anti-diabétiques de type Thiazoladinedione (TZD), puisqu'une des hypothèses physiopathologiques dans la FPLD est la baisse de stimulation du récepteur PPAR γ , récepteur impliqué dans la différenciation adipocytaire et la sensibilité à l'insuline. Les TZD (Pioglitazone et Rosiglitazone), sont des agonistes sélectifs du récepteur PPAR γ , et pourrait rétablir l'adipogénèse (129). A ce jour, une seule étude a étudié ces molécules dans la FPLD, avec des bénéfices modérés (130). Les effets secondaires potentiellement graves de ces molécules (hépatotoxicité) limitent pour l'instant leur utilisation.

Dans les laminopathies des muscles striés

Dans les laminopathies à phénotype cardiaque, il a été montré sur des modèles de souris mutées sur LMNA développant une CMD, une activation anormale des voies de signalisation Erk et Jnk. Chez la souris, l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de ces deux voies de signalisation à un stade présymptomatique empêche le développement de la cardiopathie ou freine la progression chez des souris déjà symptomatique (86,93–97).

Sur une autre étude au protocole identique, le Selumetinibe était utilisé comme inhibiteur de la voie de signalisation ERK 1/2 avec des résultats comparables (amélioration de la fonction cardiaque, diminution de la fibrose myocardique, et amélioration de la survie des souris). Le Selumetinibe est une molécule qui a été utilisée avec sécurité dans des essais cliniques pour le traitement de certains cancers. Cette molécule pourrait donc être proposée à l'avenir chez les patients atteints de laminopathies (93).

Ces découvertes sont majeures puisque le pronostic reste extrêmement sombre, malgré l'utilisation des DAI, avec l'évolution vers une insuffisance cardiaque terminale nécessitant le recours très fréquemment à la greffe cardiaque.

Dans notre étude

Enfin, spécifiquement chez les patients homozygotes de notre cohorte, l'utilisation d'inhibiteurs de la farnésyltransférase pourrait être une piste de traitement. Cette molécule pourrait permettre de prévenir l'accumulation de pré-lamine A non-farnésylée dont le rôle toxique a été montré chez les patients homozygotes mais également chez la souris où cela induit des cardiomyopathies (8,119).

Des modèles murins sont nécessaires avant d'envisager l'utilisation de ces molécules chez l'homme.

C'est le cas dans la Progeria, où suite à des résultats encourageant sur modèle murin, un essai thérapeutique a été lancé en Europe chez des patients atteints de Progeria de Hutchinson-Gilford (www.afm-telethon.fr/la-recherche/essais-therapeutiques/projets-et-essais-en-cours/progeria). En effet, chez la souris, l'utilisation d'inhibiteurs des enzymes conduisant à la production de pré-lamine A farnésylée (progérine), permet d'améliorer le phénotype et la durée de vie des animaux (131).

CONCLUSION

Les mutations du gène de la lamine A/C sont à l'origine de pathologies extrêmement variées, pouvant toucher un tissu de manière sélective (muscles striés, nerfs, tissu adipeux) ou bien de manière systémique dans les syndromes de vieillissement prématuré. La complexité des relations phénotype-génotype est sous-tendue par une physiopathologie complexe.

Dans les laminopathies du muscle strié, le risque d'arythmie ventriculaire et de mort subite est élevé et nécessite fréquemment le recours à l'implantation d'un DAI dès lors qu'il existe une indication de stimulation cardiaque définitive.

Dans la forme classique de lipodystrophie de Dunnigan, liée à la mutation R482, les atteintes cardiaques sont secondaires à l'athérosclérose prématurée, et aucune atteinte cardiaque similaire aux laminopathies des muscles striés n'a été rapportée.

Notre étude a permis d'identifier une incidence importante d'arythmies ventriculaires malignes chez les patients porteurs de la mutation réunionnaise T655fx49 de LMNA à l'état homozygote. Cette mutation est responsable d'un phénotype de lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan avec des formes plus sévères chez les homozygotes. La prévalence de cette mutation sur l'île de la Réunion est exceptionnellement élevée, de même pour le taux d'homozygotie.

En raison du risque rythmique chez ces patients, un suivi cardiologique annuel avec ECG doit être réalisé chez l'ensemble de ces patients après l'âge de 30 ans, pour dépister un trouble conducteur débutant.

Nous avons identifié 4 facteurs de risque potentiels (Mutation homozygote, BAV complet, QRS > 120ms, FEVG < 45%), qui pourront permettre de faciliter l'identification des patients à haut risque d'arythmie ventriculaire maligne.

Nous proposons l'implantation prophylactique d'un DAI aux patients présentant au moins 2 des 4 facteurs de risque d'arythmie identifiés, ou à ceux ayant une indication à une stimulation cardiaque définitive.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lin F, Worman HJ. Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and nuclear lamin C. *J Biol Chem.* 5 août 1993;268(22):16321 - 16326.
2. Bécane HM, Bonne G, Varnous S, Muchir A, Ortega V, Hammouda EH, et al. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* nov 2000;23(11 Pt 1):1661 - 1666.
3. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 7 oct 2008;52(15):1250 - 1260.
4. Van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med Berl Ger.* janv 2005;83(1):79 - 83.
5. Taylor MRG, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol.* 5 mars 2003;41(5):771 - 780.
6. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, Bonne G, Pinto YM, Duboc D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med.* 12 janv 2006;354(2):209 - 210.
7. Cao H, Hegele RA. Nuclear lamin A/C R482Q mutation in canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Genet.* 1 janv 2000;9(1):109 - 112.
8. Le Dour C, Schneebeli S, Bakiri F, Darcel F, Jacquemont M-L, Maubert M-A, et al. A homozygous mutation of prelamin-A preventing its farnesylation and maturation leads to a severe lipodystrophic phenotype: new insights into the pathogenicity of nonfarnesylated prelamin-A. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2011;96(5):E856 - 862.
9. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Bécane HM, Hammouda EH, Merlini L, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet.* mars 1999;21(3):285 - 288.
10. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med.* 2 déc 1999;341(23):1715 - 1724.
11. Muchir A, Bonne G, van der Kooi AJ, van Meegen M, Baas F, Bolhuis PA, et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb

- girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). *Hum Mol Genet.* 22 mai 2000;9(9):1453- 1459.
12. Quijano-Roy S, Mbieleu B, Bönnemann CG, Jeannet P-Y, Colomer J, Clarke NF, et al. De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol.* août 2008;64(2):177- 186.
 13. Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, Evans R, Niermeijer MF, Singh BM, et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet.* févr 2000;24(2):153- 156.
 14. Novelli G, Muchir A, Sangiuolo F, Helbling-Leclerc A, D'Apice MR, Massart C, et al. Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. *Am J Hum Genet.* août 2002;71(2):426- 431.
 15. Caux F, Dubosclard E, Lascols O, Buendia B, Chazouillères O, Cohen A, et al. A new clinical condition linked to a novel mutation in lamins A and C with generalized lipoatrophy, insulin-resistant diabetes, disseminated leukomelanodermic papules, liver steatosis, and cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2003;88(3):1006- 1013.
 16. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, Glynn MW, Singer J, Scott L, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature.* 15 mai 2003;423(6937):293- 298.
 17. Navarro CL, De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Boccaccio I, Boyer A, Geneviève D, et al. Lamin A and ZMPSTE24 (FACE-1) defects cause nuclear disorganization and identify restrictive dermopathy as a lethal neonatal laminopathy. *Hum Mol Genet.* 15 oct 2004;13(20):2493- 2503.
 18. Chen L, Lee L, Kudlow BA, Dos Santos HG, Sletvold O, Shafeghati Y, et al. LMNA mutations in atypical Werner's syndrome. *Lancet.* 9 août 2003;362(9382):440- 445.
 19. Caux F, Dubosclard E, Lascols O, Buendia B, Chazouillères O, Cohen A, et al. A new clinical condition linked to a novel mutation in lamins A and C with generalized lipoatrophy, insulin-resistant diabetes, disseminated leukomelanodermic papules, liver steatosis, and cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2003;88(3):1006- 1013.
 20. De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, Vallat J-M, Tazir M, Kassouri N, et al. Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet.* mars 2002;70(3):726- 736.
 21. Dauer WT, Worman HJ. The Nuclear Envelope as a Signaling Node in Development and Disease. *Dev Cell.* 17 nov 2009;17(5):626- 638.
 22. Navarro CL, Cau P, Lévy N. Molecular bases of progeroid syndromes. *Hum Mol Genet.* 15 oct 2006;15 Spec No 2:R151- 161.
 23. Bertrand AT, Chikhaoui K, Ben Yaou R, Bonne G. [Laminopathies: one gene, several diseases]. *Biol Aujourd'hui.* 2011;205(3):147- 162.

24. Hershberger RE, Parks SB, Kushner JD, Li D, Ludwigsen S, Jakobs P, et al. Coding sequence mutations identified in MYH7, TNNT2, SCN5A, CSRP3, LBD3, and TCAP from 313 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci.* mai 2008;1(1):21- 26.
25. Hershberger RE, Norton N, Morales A, Li D, Siegfried JD, Gonzalez-Quintana J. Coding sequence rare variants identified in MYBPC3, MYH6, TPM1, TNNC1, and TNNI3 from 312 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* avr 2010;3(2):155- 161.
26. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MRG, Towbin JA. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy—A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail.* mars 2009;15(2):83- 97.
27. Lakdawala NK, Funke BH, Baxter S, Cirino AL, Roberts AE, Judge DP, et al. Genetic Testing for Dilated Cardiomyopathy in Clinical Practice. *J Card Fail.* avr 2012;18(4):296- 303.
28. Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 19 avr 2011;57(16):1641- 1649.
29. Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A, Micić S, et al. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol.* juill 1999;34(1):181- 190.
30. Lakdawala NK, Givertz MM. Dilated Cardiomyopathy With Conduction Disease and Arrhythmia. *Circulation.* 2 août 2010;122(5):527- 534.
31. Van Tintelen JP, Hofstra RMW, Katerberg H, Rossenbacker T, Wiesfeld ACP, du Marchie Sarvaas GJ, et al. High yield of LMNA mutations in patients with dilated cardiomyopathy and/or conduction disease referred to cardiogenetics outpatient clinics. *Am Heart J.* déc 2007;154(6):1130- 1139.
32. Parks SB, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Ludwigsen S, Peterson A, et al. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* juill 2008;156(1):161- 169.
33. Perrot A, Hussein S, Ruppert V, Schmidt HHJ, Wehnert MS, Duong NT, et al. Identification of mutational hot spots in LMNA encoding lamin A/C in patients with familial dilated cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* janv 2009;104(1):90- 99.
34. Millat G, Bouvagnet P, Chevalier P, Sebbag L, Dulac A, Dauphin C, et al. Clinical and mutational spectrum in a cohort of 105 unrelated patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Med Genet.* nov 2011;54(6):e570- e575.
35. Herman DS, Lam L, Taylor MRG, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 16 févr 2012;366(7):619- 628.
36. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, Grasso M, Negri A, Diegoli M, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol.* 20 mars 2002;39(6):981- 990.

37. Lakdawala NK, Winterfield JR, Funke BH. Dilated Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 1 févr 2013;6(1):228- 237.
38. Van Berlo JH, Duboc D, Pinto YM. Often seen but rarely recognised: cardiac complications of lamin A/C mutations. *Eur Heart J.* mai 2004;25(10):812- 814.
39. Otomo J, Kure S, Shiba T, Karibe A, Shinozaki T, Yagi T, et al. Electrophysiological and histopathological characteristics of progressive atrioventricular block accompanied by familial dilated cardiomyopathy caused by a novel mutation of lamin A/C gene. *J Cardiovasc Electrophysiol.* févr 2005;16(2):137- 145.
40. Marshall TM, Huckell VF. Atrial paralysis in a patient with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* févr 1992;15(2):135- 140.
41. Boriani G, Gallina M, Merlini L, Bonne G, Toniolo D, Amati S, et al. Clinical relevance of atrial fibrillation/flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a long-term longitudinal study. *Stroke J Cereb Circ.* avr 2003;34(4):901- 908.
42. Van Rijsingen IAW, Bakker A, Azim D, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, et al. Lamin A/C mutation is independently associated with an increased risk of arterial and venous thromboembolic complications. *Int J Cardiol.* 13 oct 2012;
43. Brauch KM, Chen LY, Olson TM. Comprehensive Mutation Scanning of LMNA in 268 Patients With Lone Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 15 mai 2009;103(10):1426- 1428.
44. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA J Am Med Assoc.* 5 févr 2014;311(5):498- 506.
45. McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damal K, et al. Atrial Fibrillation Ablation Outcome Is Predicted by Left Atrial Remodeling on MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 20 déc 2013;
46. Frock RL, Chen SC, Da D-F, Frett E, Lau C, Brown C, et al. Cardiomyocyte-Specific Expression of Lamin A Improves Cardiac Function in *Lmna*^{-/-} Mice. *PLoS ONE.* 15 août 2012;7(8):e42918.
47. Van Tintelen JP, Tio RA, Kerstjens-Frederikse WS, van Berlo JH, Boven LG, Suurmeijer AJH, et al. Severe Myocardial Fibrosis Caused by a Deletion of the 5' End of the Lamin A/C Gene. *J Am Coll Cardiol.* 26 juin 2007;49(25):2430- 2439.
48. Holmström M, Kivistö S, Heliö T, Jurkko R, Kaartinen M, Antila M, et al. Late gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance of lamin A/C gene mutation related dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13(1):30.
49. McCrohon JA, Moon JCC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJS, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 8 juill 2003;108(1):54- 59.

50. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 21 nov 2006;48(10):1977- 1985.
51. McNair WP, Ku L, Taylor MRG, Fain PR, Dao D, Wolfel E, et al. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. *Circulation.* 12 oct 2004;110(15):2163- 2167.
52. McNair WP, Sinagra G, Taylor MRG, Di Lenarda A, Ferguson DA, Salcedo EE, et al. SCN5A mutations associate with arrhythmic dilated cardiomyopathy and commonly localize to the voltage-sensing mechanism. *J Am Coll Cardiol.* 24 mai 2011;57(21):2160- 2168.
53. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA J Am Med Assoc.* 26 janv 2005;293(4):447- 454.
54. Mestroni L, Miyamoto SD, Taylor MRG. Genetics of dilated cardiomyopathy conduction disease. *Prog Pediatr Cardiol.* nov 2007;24(1):3- 13.
55. Sanna T, Dello Russo A, Toniolo D, Vytopil M, Pelargonio G, De Martino G, et al. Cardiac features of Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by lamin A/C gene mutations. *Eur Heart J.* déc 2003;24(24):2227- 2236.
56. Bonne G, Mercuri E, Muchir A, Urtizberea A, Bécane HM, Recan D, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamin A/C gene. *Ann Neurol.* août 2000;48(2):170- 180.
57. Carboni N, Mura M, Marrosu G, Cocco E, Marini S, Solla E, et al. Muscle imaging analogies in a cohort of patients with different clinical phenotypes caused by LMNA gene mutations. *Muscle Nerve.* avr 2010;41(4):458- 463.
58. Bione S, Maestrini E, Rivella S, Mancini M, Regis S, Romeo G, et al. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet.* déc 1994;8(4):323- 327.
59. Emery AE, Dreifuss FE. Unusual type of benign x-linked muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 1966;29(4):338- 342.
60. Van der Kooi AJ, Ledderhof TM, de Voogt WG, Res CJ, Bouwsma G, Troost D, et al. A newly recognized autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with cardiac involvement. *Ann Neurol.* mai 1996;39(5):636- 642.
61. Brodsky GL, Muntoni F, Miocic S, Sinagra G, Sewry C, Mestroni L. Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. *Circulation.* 8 févr 2000;101(5):473- 476.
62. Charniot J-C, Desnos M, Zerhouni K, Bonnefont-Rousselot D, Albertini J-P, Salama JZ, et al. Severe dilated cardiomyopathy and quadriceps myopathy due to lamin A/C gene mutation: a phenotypic study. *Eur J Heart Fail.* mai 2006;8(3):249- 256.

63. Forissier J-F, Bonne G, Bouchier C, Duboscq-Bidot L, Richard P, Wisniewski C, et al. Apical left ventricular aneurysm without atrio-ventricular block due to a lamin A/C gene mutation. *Eur J Heart Fail.* déc 2003;5(6):821 - 825.
64. Hermida-Prieto M, Monserrat L, Castro-Beiras A, Laredo R, Soler R, Peteiro J, et al. Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular noncompaction associated with lamin A/C gene mutations. *Am J Cardiol.* 1 juill 2004;94(1):50 - 54.
65. Beckmann BM, Holinski-Feder E, Walter MC, Haserück N, Reithmann C, Hinterseer M, et al. Laminopathy presenting as familial atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 19 nov 2010;145(2):394 - 396.
66. Renou L, Stora S, Yaou RB, Volk M, Sinkovec M, Demay L, et al. Heart-hand syndrome of Slovenian type: a new kind of laminopathy. *J Med Genet.* oct 2008;45(10):666 - 671.
67. Jackson SN, Howlett TA, McNally PG, O'Rahilly S, Trembath RC. Dunnigan-Kobberling syndrome: an autosomal dominant form of partial lipodystrophy. *QJM Mon J Assoc Physicians.* janv 1997;90(1):27 - 36.
68. Vantyghem M-C, Balavoine A-S, Douillard C, Defrance F, Dieudonne L, Mouton F, et al. How to diagnose a lipodystrophy syndrome. *Ann Endocrinol.* juin 2012;73(3):170 - 189.
69. Haque WA, Oral EA, Dietz K, Bowcock AM, Agarwal AK, Garg A. Risk factors for diabetes in familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety. *Diabetes Care.* mai 2003;26(5):1350 - 1355.
70. Decaudoain A, Vantyghem M-C, Guerci B, Hécart A-C, Auclair M, Reznik Y, et al. New metabolic phenotypes in laminopathies: LMNA mutations in patients with severe metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2007;92(12):4835 - 4844.
71. Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y, Garg A. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2002;87(5):2395.
72. Hegele RA, Kraw ME, Ban MR, Miskie BA, Huff MW, Cao H. Elevated serum C-reactive protein and free fatty acids among nondiabetic carriers of missense mutations in the gene encoding lamin A/C (LMNA) with partial lipodystrophy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 janv 2003;23(1):111 - 116.
73. Van der Kooi AJ, Bonne G, Eymard B, Duboc D, Talim B, Van der Valk M, et al. Lamin A/C mutations with lipodystrophy, cardiac abnormalities, and muscular dystrophy. *Neurology.* 27 août 2002;59(4):620 - 623.
74. Vigouroux C, Magré J, Vantyghem MC, Bourut C, Lascols O, Shackleton S, et al. Lamin A/C gene: sex-determined expression of mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy and absence of coding mutations in congenital and acquired generalized lipoatrophy. *Diabetes.* nov 2000;49(11):1958 - 1962.
75. Araújo-Vilar D, Lado-Abeal J, Palos-Paz F, Lattanzi G, Bandín MA, Bellido D, et al. A novel phenotypic expression associated with a new mutation in LMNA gene, characterized by partial lipodystrophy, insulin resistance, aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* juill 2008;69(1):61 - 68.

76. Subramanyam L, Simha V, Garg A. Overlapping syndrome with familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety and cardiomyopathy due to amino-terminal heterozygous missense lamin A/C mutations. *Clin Genet.* juill 2010;78(1):66- 73.
77. Garg A, Speckman RA, Bowcock AM. Multisystem dystrophy syndrome due to novel missense mutations in the amino-terminal head and alpha-helical rod domains of the lamin A/C gene. *Am J Med.* mai 2002;112(7):549- 555.
78. Vantyghem MC, Pigny P, Maurage CA, Rouaix-Emery N, Stojkovic T, Cuisset JM, et al. Patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type due to a LMNA R482W mutation show muscular and cardiac abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2004;89(11):5337- 5346.
79. Simha V, Subramanyam L, Szczepaniak L, Quittner C, Adams-Huet B, Snell P, et al. Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2012;97(3):785- 792.
80. Park JY, Javor ED, Cochran EK, DePaoli AM, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Metabolism.* avr 2007;56(4):508- 516.
81. De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, Navarro C, Amiel J, Boccaccio I, et al. Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science.* 27 juin 2003;300(5628):2055.
82. DeBusk FL. The Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Report of 4 cases and review of the literature. *J Pediatr.* avr 1972;80(4):697- 724.
83. Goizet C. A new mutation of the lamin A/C gene leading to autosomal dominant axonal neuropathy, muscular dystrophy, cardiac disease, and leuconychia. *J Med Genet.* 1 mars 2004;41(3):29e- 29.
84. Hegele R. LMNA mutation position predicts organ system involvement in laminopathies. *Clin Genet.* juill 2005;68(1):31- 34.
85. Carboni N, Politano L, Floris M, Mateddu A, Solla E, Olla S, et al. Overlapping syndromes in laminopathies: a meta-analysis of the reported literature. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol Ed Gaetano Conte Acad Study Striated Muscle Dis.* mai 2013;32(1):7- 17.
86. Arimura T, Helbling-Leclerc A, Massart C, Varnous S, Niel F, Lacène E, et al. Mouse model carrying H222P-Lmna mutation develops muscular dystrophy and dilated cardiomyopathy similar to human striated muscle laminopathies. *Hum Mol Genet.* 1 janv 2005;14(1):155- 169.
87. Hutchison CJ. Lamins: building blocks or regulators of gene expression? *Nat Rev Mol Cell Biol.* nov 2002;3(11):848- 858.
88. Wiesel N, Mattout A, Melcer S, Melamed-Book N, Herrmann H, Medalia O, et al. Laminopathic mutations interfere with the assembly, localization, and dynamics of nuclear lamins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 8 janv 2008;105(1):180- 185.

89. Wolf CM, Wang L, Alcalai R, Pizard A, Burgon PG, Ahmad F, et al. Lamin A/C haploinsufficiency causes dilated cardiomyopathy and apoptosis-triggered cardiac conduction system disease. *J Mol Cell Cardiol.* févr 2008;44(2):293- 303.
90. Mounkes LC, Kozlov SV, Rottman JN, Stewart CL. Expression of an LMNA-N195K variant of A-type lamins results in cardiac conduction defects and death in mice. *Hum Mol Genet.* 1 août 2005;14(15):2167- 2180.
91. Muchir A, Pavlidis P, Decostre V, Herron AJ, Arimura T, Bonne G, et al. Activation of MAPK pathways links LMNA mutations to cardiomyopathy in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J Clin Invest.* mai 2007;117(5):1282- 1293.
92. Choi JC, Muchir A, Wu W, Iwata S, Homma S, Morrow JP, et al. Temsirolimus activates autophagy and ameliorates cardiomyopathy caused by lamin A/C gene mutation. *Sci Transl Med.* 25 juill 2012;4(144):144ra102.
93. Muchir A, Reilly SA, Wu W, Iwata S, Homma S, Bonne G, et al. Treatment with selumetinib preserves cardiac function and improves survival in cardiomyopathy caused by mutation in the lamin A/C gene. *Cardiovasc Res.* 1 févr 2012;93(2):311- 319.
94. Muchir A, Kim Y, Reilly SA, Wu W, Choi JC, Worman HJ. Inhibition of extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling has beneficial effects on skeletal muscle in a mouse model of Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by lamin A/C gene mutation. *Skelet Muscle.* 2013;3(1):17.
95. Wu W, Shan J, Bonne G, Worman HJ, Muchir A. Pharmacological inhibition of c-Jun N-terminal kinase signaling prevents cardiomyopathy caused by mutation in LMNA gene. *Biochim Biophys Acta.* août 2010;1802(7-8):632- 638.
96. Muchir A, Wu W, Worman HJ. Mitogen-activated protein kinase inhibitor regulation of heart function and fibrosis in cardiomyopathy caused by lamin A/C gene mutation. *Trends Cardiovasc Med.* oct 2010;20(7):217- 221.
97. Wu W, Muchir A, Shan J, Bonne G, Worman HJ. Mitogen-activated protein kinase inhibitors improve heart function and prevent fibrosis in cardiomyopathy caused by mutation in lamin A/C gene. *Circulation.* 4 janv 2011;123(1):53- 61.
98. Van Berlo JH, Voncken JW, Kubben N, Broers JLV, Duisters R, van Leeuwen REW, et al. A-type lamins are essential for TGF-beta1 induced PP2A to dephosphorylate transcription factors. *Hum Mol Genet.* 1 oct 2005;14(19):2839- 2849.
99. Bidault G, Garcia M, Vantyghem M-C, Ducluzeau P-H, Morichon R, Thiyagarajah K, et al. Lipodystrophy-Linked LMNA p.R482W Mutation Induces Clinical Early Atherosclerosis and In Vitro Endothelial Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* sept 2013;33(9):2162- 2171.
100. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* 18 mars 2004;350(12):1220- 1234.
101. Lelliott CJ, Logie L, Sewter CP, Berger D, Jani P, Blows F, et al. Lamin expression in human adipose cells in relation to anatomical site and differentiation state. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2002;87(2):728- 734.

102. Hegele RA. Molecular basis of partial lipodystrophy and prospects for therapy. *Trends Mol Med*. 1 mars 2001;7(3):121- 126.
103. Benedetti S, Menditto I, Degano M, Rodolico C, Merlini L, D'Amico A, et al. Phenotypic clustering of lamin A/C mutations in neuromuscular patients. *Neurology*. 18 sept 2007;69(12):1285- 1292.
104. Bertrand AT, Chikhaoui K, Yaou RB, Bonne G. Clinical and genetic heterogeneity in laminopathies. *Biochem Soc Trans*. déc 2011;39(6):1687- 1692.
105. Van Rijsingen IAW, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooi AJ, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 31 janv 2012;59(5):493- 500.
106. Vytopil M, Benedetti S, Ricci E, Galluzzi G, Dello Russo A, Merlini L, et al. Mutation analysis of the lamin A/C gene (LMNA) among patients with different cardiomyopathic phenotypes. *J Med Genet*. déc 2003;40(12):e132.
107. Granger B, Gueneau L, Drouin-Garraud V, Pedergnana V, Gagnon F, Ben Yaou R, et al. Modifier locus of the skeletal muscle involvement in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Hum Genet*. févr 2011;129(2):149- 159.
108. Van Rijsingen IAW, Nannenberg EA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, et al. Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail*. avr 2013;15(4):376- 384.
109. Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, Berge KE, Leren TP, Bundgaard H, et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 20 sept 2013;
110. Anselme F, Moubarak G, Savouré A, Godin B, Borz B, Drouin-Garraud V, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. *Heart Rhythm [Internet]*. [cité 18 août 2013]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527113006619>
111. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med*. févr 2000;108(2):143- 152.
112. Garg A, Vinatierthan M, Weatherall PT, Bowcock AM. Phenotypic heterogeneity in patients with familial partial lipodystrophy (dunnigan variety) related to the site of missense mutations in lamin a/c gene. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2001;86(1):59- 65.
113. Mory PB, Crispim F, Freire MBS, Salles JEN, Valério CM, Godoy-Matos AF, et al. Phenotypic diversity in patients with lipodystrophy associated with LMNA mutations. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. sept 2012;167(3):423- 431.
114. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med*. 21 févr 2002;346(8):570- 578.

115. Van der Kooi AJ, Bonne G, Eymard B, Duboc D, Talim B, Van der Valk M, et al. Lamin A/C mutations with lipodystrophy, cardiac abnormalities, and muscular dystrophy. *Neurology*. 27 août 2002;59(4):620- 623.
116. Wiltshire KM, Hegele RA, Innes AM, Brownell AKW. Homozygous lamin A/C familial lipodystrophy R482Q mutation in autosomal recessive Emery Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord NMD*. mars 2013;23(3):265- 268.
117. Broers JLV, Peeters EAG, Kuipers HJH, Endert J, Bouten CVC, Oomens CWJ, et al. Decreased mechanical stiffness in LMNA-/- cells is caused by defective nucleocyto-skeletal integrity: implications for the development of laminopathies. *Hum Mol Genet*. 1 nov 2004;13(21):2567- 2580.
118. Lammerding J, Schulze PC, Takahashi T, Kozlov S, Sullivan T, Kamm RD, et al. Lamin A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction. *J Clin Invest*. févr 2004;113(3):370- 378.
119. Davies BSJ, Barnes RH 2nd, Tu Y, Ren S, Andres DA, Spielmann HP, et al. An accumulation of non-farnesylated prelamin A causes cardiomyopathy but not progeria. *Hum Mol Genet*. 1 juill 2010;19(13):2682- 2694.
120. Fong LG, Ng JK, Lammerding J, Vickers TA, Meta M, Côté N, et al. Prelamin A and lamin A appear to be dispensable in the nuclear lamina. *J Clin Invest*. mars 2006;116(3):743- 752.
121. De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, Navarro C, Amiel J, Boccaccio I, et al. Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science*. 27 juin 2003;300(5628):2055.
122. European Heart Rhythm Association, Heart Rhythm Society, Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*. 5 sept 2006;48(5):e247- 346.
123. Barsheshet A, Moss AJ, McNitt S, Jons C, Glikson M, Klein HU, et al. Long-term implications of cumulative right ventricular pacing among patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. févr 2011;8(2):212- 218.
124. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, Schuger C, Daubert J, McNitt S, et al. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol*. avr 2005;16(4):359- 365.
125. Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Merlo M, Pivetta A, Vitrella G, et al. Are nonsustained ventricular tachycardias predictive of major arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy on optimal medical treatment? *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. mars 2008;31(3):290- 299.

126. Iles L, Pfluger H, Lefkovits L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM, et al. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 15 févr 2011;57(7):821- 828.
127. Baig MK, Goldman JH, Caforio AL, Coonar AS, Keeling PJ, McKenna WJ. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol*. janv 1998;31(1):195- 201.
128. 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*. août 2011;8(8):1308- 1339.
129. Maraldi NM, Capanni C, Mattioli E, Columbaro M, Squarzoni S, Parnaik WK, et al. A pathogenic mechanism leading to partial lipodystrophy and prospects for pharmacological treatment of insulin resistance syndrome. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2007;78 Suppl 1:207- 215.
130. Arioglu E, Duncan-Morin J, Sebring N, Rother KI, Gottlieb N, Lieberman J, et al. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med*. 15 août 2000;133(4):263- 274.
131. Varela I, Pereira S, Ugalde AP, Navarro CL, Suárez MF, Cau P, et al. Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nat Med*. juill 2008;14(7):767- 772.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance. Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

RÉSUMÉ

Contexte : Les mutations du gène de la lamine A/C sont responsables d'un large spectre de phénotypes en raison de la diversité des tissus atteints (muscle strié, tissu adipeux, nerf). Les laminopathies du muscle strié présentent un risque important de mort subite nécessitant fréquemment le recours au défibrillateur automatique implantable (DAI). Dans les laminopathies du tissu adipeux, l'atteinte cardiaque primitive est exceptionnelle.

Objectifs : Décrire l'histoire naturelle et les atteintes cardiaques dans la lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan (FPLD) liée à une mutation uniquement présente à la Réunion.

Méthodes : Une étude observationnelle rétrospective a été conduite sur 40 patients, originaires de l'île de la Réunion, porteurs de la mutation T655fx49 sur l'exon 11 de LMNA à l'état hétérozygote ou homozygote.

Résultats : Des 40 patients appartenant à 24 familles, 28 (70%) étaient hétérozygotes et 12 (30%) homozygotes. Chez les homozygotes, le phénotype était particulièrement sévère (hypertriglycémie, lipoatrophie, diabète précoce) avec une forte prévalence des atteintes cardiaques : cardiomyopathie dilatée (CMD) ($p=0.01$), troubles conductifs ($p=0.0004$), arythmies supraventriculaires ($p=0.03$) et arythmies ventriculaires malignes (TV ou mort subite) ($p=0.01$). Cinq patients (13%) ont présenté une arythmie ventriculaire maligne : 3 ont reçu une thérapie appropriée du DAI sur tachycardie ventriculaire, et les 2 autres sont morts subitement. La FEVG moyenne de ces 5 patients était de 41 ± 16 %. En analyse univariée, 4 facteurs prédictifs d'arythmie ventriculaire maligne ont été identifiés : FEVG $< 45\%$ ($p=0.001$), mutation homozygote ($p=0.03$), BAV type 3 ($p=0.02$), QRS > 120 ms ($p=0.006$). Une arythmie ventriculaire maligne est survenue uniquement chez des patients avec au moins 2 facteurs de risque.

Conclusions : La mutation réunionnaise T655fx49 à l'état homozygote est responsable d'un phénotype sévère de FPLD associé à des atteintes cardiaques fréquentes, similaire aux laminopathies des muscles striés. Les 4 facteurs de risque permettront d'identifier les patients à haut risque rythmique et ainsi sélectionner au mieux les candidats au DAI.

TITRE EN ANGLAIS

High incidence of homozygous lamin A/C mutation, in Reunion Island, responsible for lipodystrophy syndrome (Dunnigan) with high risk of malignant ventricular arrhythmias.

DISCIPLINE

Cardiologie

MOTS CLÉS

Lamine – Homozygote – Lipodystrophie - Mort subite - Arythmies ventriculaires - Défibrillateur automatique implantable

UFR DES SCIENCES MÉDICALES

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen

146, rue Léo Saignat - 33 076 BORDEAUX CEDEX