



HAL
open science

Corrélation génotype-phénotype dans les cardiomyopathies hypertrophiques : étude d'une cohorte de 669 patients du laboratoire de génétique moléculaire de la Timone, Marseille

Victor Morel

► To cite this version:

Victor Morel. Corrélation génotype-phénotype dans les cardiomyopathies hypertrophiques : étude d'une cohorte de 669 patients du laboratoire de génétique moléculaire de la Timone, Marseille. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04221007

HAL Id: dumas-04221007

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04221007>

Submitted on 28 Sep 2023

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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Corrélation génotype-phénotype dans les cardiomyopathies hypertrophiques :
étude d'une cohorte de 669 patients du laboratoire de génétique moléculaire
de la Timone, Marseille**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 27 Septembre 2023

Par Monsieur Victor MOREL

Né le 13 décembre 1995 à Paris 14^{ème} (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de GÉNÉTIQUE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur NGUYEN PHONG Karine

Président

Monsieur le Professeur HABIB Gilbert

Assesseur

Madame le Docteur DE SANDRE-GIOVANNOLI Annachiara

Directeur

Monsieur le Docteur MILLAT Gilles

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Corrélation génotype-phénotype dans les cardiomyopathies hypertrophiques :
étude d'une cohorte de 669 patients du laboratoire de génétique moléculaire
de la Timone, Marseille**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 27 Septembre 2023

Par Monsieur Victor MOREL

Né le 13 décembre 1995 à Paris 14^{ème} (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de GÉNÉTIQUE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur NGUYEN PHONG Karine

Président

Monsieur le Professeur HABIB Gilbert

Assesseur

Madame le Docteur DE SANDRE-GIOVANNOLI Annachiara

Directeur

Monsieur le Docteur MILLAT Gilles

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Asseseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC	:	Pr. Gabrielle SARLON
➤ Développement DPC	:	Pr. Frédéric CASTINETTI Pr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur : **Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PASS - LAS	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Pr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Patrick DESSI
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Lily BLANC-PACCHIONI



ÉCOLE DE MEDECINE DENTAIRE

Directeur	:	Pr. Bruno FOTI
Directeurs adjoints	:	Pr. Michel RUQUET
	:	Pr. Anne RASKIN
Chargés de mission		
▪ Formation initiale	:	Pr. Michel RUQUET
▪ Recherche	:	Pr. Anne RASKIN
▪ Formation continue	:	Pr. Frédéric BUKIET
▪ Relations internationales	:	Pr. Hervé TASSERY
▪ Internat et diplômes d'études spécialisées	:	Pr. Virginie MONNET-CORTI
▪ Affaires générales	:	Dr. Alain TOSELLO

ÉCOLE DE MAIEUTIQUE

Directrice	:	Madame Carole ZAKARIAN
Chargés de mission		
▪ 1 ^{er} cycle	:	Madame Estelle BOISSIER
▪ 2 ^{ème} cycle	:	Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur	:	Pr. Laurent BENSOUSSAN
Directrice Adjointe	:	Pr. Valérie AGHABABIAN

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur	:	Pr. Sébastien COLSON
------------------	---	-----------------------------

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHIERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Daniëlle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUVE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PANUEL Michel
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
TRIGLIA Jean-Michel
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

EMERITAT**2020**

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

2020**2022**

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023
M. le Professeur	DEJOU Jacques	31/08/2023
M. le Professeur	HUE Olivier	31/08/2023

DOCTEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990		DOCTEURS HONORIS CAUSA
MM. les Professeurs		J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991		
MM. les Professeurs		J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992		
MM. les Professeurs		H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994		
MM. les Professeurs		G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995		
MM. les Professeurs		D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997		
MM. les Professeurs		C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998		
MM. les Professeurs		O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999		
MM. les Professeurs		J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000		
MM. les Professeurs		D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001		
MM. les Professeurs		P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002		
MM. les Professeurs		M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003		
M. le Professeur Sir		T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004		
M. le Professeur		M. DAKE (U.S.A.)
2005		
M. le Professeur		L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006		
M. le Professeur		A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007		
M. le Professeur		S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre Surnombre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BELIARD-LASSERRE Sophie
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTRAND Baptiste
BERTUCCI François
BEYER-BERJOT Laura
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BOISSIER Romain
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETTELE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CERMOLACCE Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric

COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAUMAS Aurélie
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle Surnombre
DEVILLIER Raynier
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAURE Alice
FELICIAN Olivier
FENOLLAR Florence
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane disponibilité
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GONZALEZ Jean- Michel
GAILLON Thomas
GRANEL/REY Brigitte
GRANDVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent

HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HOUVENAEGHEL Gilles
HRAIECH Sami
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIELLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas disponibilité
LOOSVELD Marie
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre disponibilité
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia
PAGANELLI Franck
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PESENTI Sébastien
PETIT Philippe
PHAM Thao

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VELLY Lionel
POINSO François	SCAVARDA Didier	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCHLEINITZ Nicolas	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VILLANI Patrick
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITON Jean-Michel
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	VITTON Véronique
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TAIEB David	VIVIER Eric
RICHERI Raphaëlle	THOMAS Pascal	XERRI Luc
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	ZIELESKIEWICZ Laurent
ROCH Antoine	TOSELLO Barthélémy	
ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROLL Patrice	TROPIANO Patrick	
ROSSI Dominique	<i>TSIMARATOS Michel détachement</i>	
ROSSI Pascal	TURRINI Olivier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
COLSON Sébastien
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GAUDRY Marine	ROMANET Pauline
APPAY Romain	GELSI/BOYER Véronique	SABATIER Renaud
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GOURIET Frédérique	SAULTIER Paul
BENYAMINE Audrey	GUERIN Carole	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOBOT Mickael	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BONINI Francesca	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUCRAUT Joseph	HABERT Paul	TOGA Isabelle
BOULAMERY Audrey	HAUTIER Aurélie	TOMASINI Pascale
BOULLU/CIOCCA Sandrine	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
BOUSSEN Salah Michel	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
BUFFAT Christophe	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CARRON Romain	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CASSAGNE Carole	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
CHAUDET Hervé	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CHRETIEN Anne-Sophie	LAGARDE Stanislas	
COZE Carole	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
CUNY Thomas	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAMBERT Isabelle	
DALES Jean-Philippe	LENOIR Marien	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle (<i>disponibilité</i>)	MAAROUF Adil	
DEHARO Pierre	MACAGNO Nicolas	
DELLIAUX Stéphane	MALISSEN Nausicaa	
DELTEIL Clémence	MAUES DE PAULA André	
DESPLAT/JEGO Sophie	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MORAND-HUGGET Aurélie	
DUONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOUGAIREDE Antoine	
FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile	
FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie	
FROMNOT Julien	ROBERT Philippe	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure
VILLA Milène

CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION

FORMATION ERGOTHERAPIE

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

FORMATION PODOLOGIE

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

FORMATION ORTHOPTIE

MONTICOLO Chloé

FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE

AUTHIER Guillaume
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MULLER Philippe
ROSTAGNO Stéphan

CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

CHAYS-AMANIA Audrey

CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS

GILSINN Amanda

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

SACHAU-CARCEL Géraldine

CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

APPAY Romain (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
 et Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

FAURE Alice (PU PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GONZALEZ Jean-Michel (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF) Retraite au 1/10/2022

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 JARROT Pierre-André (MCU PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH) Disponibilité

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 DEVILLIER Raynier (PU PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 LOOSVELD Marie (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)
 VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
 TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903*BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022*

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RHUMATOLOGIE 5001**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804*AMBROSI Pierre (PU-PH) Sumombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 HRAIECH Sami (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 BOISSIER Romain (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume
 BLANC Catheline
 CAORS Béatrice
 CHAULLET Karine
 ERCOLANO Bruno
 GRIFFON Patricia
 GIRAUDIER Anaïs
 GRIFFON Patricia
 HENRY Joannie
 HOUDANT Benjamin
 MIRAPEIX Sébastien
 MONTICOLO Chloé
 MULLER Philippe
 PAVE Julien
 PETITJEAN Aurélie
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

MAÏEUTIQUE 90

CLADY Emilie
 FREMONDIERE Pierre
 MATTEO Caroline
 MONLEAU Sophie
 MUSSARD-HASSLER Pascale
 REPELLIN David
 RIQUET Sébastien
 ZAKARIAN Carole

SCIENCES INFIRMIERES 92

COLSON Sébastien (PR)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 VILLA Milène (MAST)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01

CAMOIN Ariane (MCU-PH)
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)

CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)

ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02

FOTI Bruno (PU-PH)
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)
 LABORDE Gilles (MCU-PH)
 LAURENT Michel (MCU-PH)
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)

BALLESTER Benoît (MCF ASS)
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)

Madame le Professeur Nguyen,

Je vous remercie pour votre accompagnement depuis 3 ans maintenant. Merci d'avoir accepté de présider ce jury. Je tiens à exprimer ma sincère gratitude pour votre enseignement. Votre empathie et votre écoute m'ont profondément inspiré. J'ai beaucoup appris, non seulement sur le plan académique, mais aussi sur le plan humain, à vos côtés. J'espère pouvoir mettre en pratique ces leçons dans ma future carrière médicale.

Madame le Docteur De Sandre-Giovannoli,

Annachiara, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour toutes ces réunions pour orienter mon travail et merci pour vos critiques. Au-delà de cette thèse, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris lors de mon passage en génétique moléculaire. Merci pour votre gentillesse, votre accessibilité et votre sympathie.

Monsieur le Professeur Habib,

Merci de m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury. Je vous remercie d'avoir partagé votre expertise au cours des réunions hebdomadaires du centre de compétence des cardiomyopathies. Je suis très heureux de pouvoir y participer, et j'espère pouvoir y assister encore quelques années.

Monsieur le Docteur Millat,

Merci d'avoir accepté de venir jusqu'à Marseille pour siéger dans ce jury. Je vous remercie pour les échanges (virtuels) que nous avons pu avoir ces dernières années et (réels) lors de nos rencontres aux journées de la filière. Je suis certain que ce travail sera le début de nouveaux projets en collaboration avec votre équipe.

Maman, merci pour ton éducation et tout ce que je n'ai pas appris dans mes études.

Papa, merci pour ta rigueur scientifique, ta curiosité et l'esprit critique que tu nous as transmis. Merci d'avoir toujours été là en cas de besoin.

Theo, ça y est ! On y est ! Ca a été long mais on l'a fait ensemble. Merci d'être présent ce soir.

Vincent, merci pour ton soutien. La seule personne de la famille qui comprend mon métier, ça fait un gros plaisir.

Manou, Papy. Merci pour toutes ces années et merci pour ces 6 derniers mois. Voilà un nouvel ouvrage à ajouter à votre maigre collection. En espérant en écrire encore beaucoup. Merci d'avoir fait le chemin jusqu'à Marseille. Je vous aime fort.

Claire merci pour tout ce que tu nous as apporté. On t'aime.

Mamoune. Merci pour ce que tu as fait pour tous les 3. Depuis les premiers Wapiti magazines jusqu'à cette thèse, merci pour ta présence inconditionnelle.

Magali, Philippe, Clara et Ben. Voilà un nouveau médecin dans la famille ! Pas aussi utile que l'autre mais c'est déjà pas mal. Merci pour tout.

Table des matières

Introduction	2
Materiels et Méthodes	4
<i>Marseille Hypertrophic Cardiomyopathy Registry (MHyCaRe)</i>	4
<i>Méthode de Séquençage du Panel NGS</i>	5
<i>Interprétation de variants génétiques</i>	5
<i>Classification des patients</i>	7
<i>Collecte de données</i>	7
<i>Critères de jugements</i>	8
<i>Analyses statistiques</i>	9
Résultats	10
<i>Marseille Hypertrophic Cardiomyopathy Registry (MHyCaRe)</i>	10
<i>Données moléculaires</i>	13
<i>Corrélations génotype/phénotype : GEN+ versus GEN-</i>	16
<i>Corrélations génotype/phénotype : analyse gène-spécifique</i>	20
<i>Corrélations génotype/phénotype : évolution clinique</i>	23
Discussion	26
<i>Identification de nouveaux biomarqueurs prédictif de mutation sarcomérique</i>	27
<i>Pronostic rythmique des patients GEN+</i>	28
<i>Corrélation génotype/génotype gène-spécifique</i>	29
<i>Limites</i>	30
<i>Rendement diagnostique</i>	31
<i>La CMH, une maladie polygénique et multifactorielle ?</i>	33
Conclusion	34
Bibliographie	35
Annexes	41
Abréviations	48

Introduction

Avec une incidence de 1/500^{1,2}, la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est la maladie cardiaque primitive d'origine génétique la plus fréquente. Elle représente une des causes principales de mort subite du sujet jeune³.

La CMH se caractérise par une épaisseur myocardique maximale du ventricule gauche en télédiastole ≥ 15 mm, ou ≥ 13 mm chez les individus ayant des antécédents familiaux de CMH ou un test génétique positif, affectant au moins un segment myocardique⁴, identifiée par échocardiographie bidimensionnelle ou IRM.

La CMH est à différencier de toutes les autres causes d'hypertrophies du ventricule gauche (HVG) secondaires telles que la sténose aortique, l'hypertension artérielle, consécutives à des maladies systémiques, dues à des facteurs génétiques ou non. Le diagnostic des HVG secondaires est basé sur un faisceau d'arguments cliniques, échocardiographiques, et génétiques.

Compte tenu de ses étiologies diverses, la CMH nécessite un diagnostic moléculaire précis, bien qu'un test génétique négatif ne puisse exclure définitivement son origine génétique.

La principale cause monogénique de CMH résulte de mutations des gènes codant pour les protéines du sarcomère. On parle alors de CMH « sarcomérique »⁵. D'autres phénotypes de CMH⁶ englobent des mutations dans d'autres composants musculaires cardiaques, des gènes liés à des syndromes plus larges ou à des maladies de surcharge. En effet, certaines maladies syndromiques, métaboliques, infiltrantes et neuromusculaires peuvent induire une HVG, imitant l'apparence de la CMH sarcomériques. Cependant, ces troubles présentent des mécanismes physiopathologiques, des évolutions cliniques et des pronostics différents. Un aspect essentiel dans la démarche diagnostique réside dans le diagnostic différentiel, englobant les pathologies de surcharge telles que la maladie de Fabry, l'amylose et les maladies mitochondriales, qui bénéficient d'interventions thérapeutiques spécifiques, contrairement aux CMH sarcomériques⁷.

À l'ère de la génomique, un point central de la recherche sur la CMH réside dans l'analyse des corrélations génotype-phénotype. Un enjeu majeur serait de fournir

des caractéristiques cliniques et paracliniques propres à chaque gène chez les patients porteurs de CMH.

Cette compréhension revêt une importance primordiale dans divers domaines.

Le généticien clinicien pourrait identifier les patients les plus susceptibles d'avoir une origine génétique monogénique sous-jacente, déclenchant ainsi des explorations plus approfondies en cas de résultats moléculaires initialement négatifs. Une meilleure corrélation génotype/phénotype permettrait également de proposer un conseil génétique optimal tant sur des données d'hérédité que de pénétrance.

D'autre part, le biologiste pourrait identifier des indicateurs cliniques ou biologiques spécifiques liés à certains gènes. Cela permettrait d'orienter des analyses génétiques supplémentaires (par exemple rechercher de variants introniques profonds ou dans les régions promotrices). Identifier des signes cliniques spécifiques de certains gènes serait également utile dans l'interprétation des variants. En effet, la classification des variations moléculaires (recommandations ACMG-AMP⁸) retient comme critère de pathogénicité (PP4) la présence de « phénotype ou histoire familiale spécifique en faveur de la pathologie associée au gène comprenant le variant ». L'attribution de cet argument serait utile pour reclasser des variants de signification incertaine (VSI).

Enfin, une meilleure corrélation génotype/phénotype permettrait de prédire l'évolution de la maladie et aider le cardiologue. La CMH présente un risque substantiel de mort subite chez les sujets jeunes en raison de perturbations du rythme ventriculaire⁹. La gestion des arythmies ventriculaires est cruciale chez ces patients, nécessitant éventuellement l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention primaire^{10,11}. Dans un contexte de littérature controversée¹², il serait bénéfique d'identifier les gènes ayant le potentiel arythmogène le plus élevé. Cela permettrait de proposer une implantation précoce de DAI en prévention primaire de façon personnalisée et adaptée au risque du patient. Malgré le potentiel inhérent aux études de corrélation génotype-phénotype dans la CMH, peu ont réussi à dévoiler de telles associations^{13,14}.

Afin d'appréhender le plus largement possible la diversité génétique des HVG, les laboratoires de la Filière de Santé Maladies Rares CARDIOGEN proposent du séquençage de type nouvelle génération (NGS) par panel de gènes. Le centre de compétence des cardiomyopathies de Marseille suit des patients porteurs de CMH

depuis 2010. Notre laboratoire de génétique moléculaire propose depuis 2018 un séquençage élargi jusqu'à 65 gènes impliqués dans les cardiomyopathies.

Notre étude porte sur une série issue de 669 patients atteints de CMH ayant bénéficié d'un NGS entre 2018 et 2022 pour explorer leur pathologie au laboratoire de génétique moléculaire de la Timone, à Marseille. Nous avons nommé cette cohorte « Marseille Hypertrophic Cardiomyopathy Registry (MHyCaRe) ». En caractérisant les éléments cliniques, paracliniques et génétiques de ces patients, nous espérons établir de nouvelles corrélations génotype/phénotype.

Matériels et Méthodes

Marseille Hypertrophic Cardiomyopathy Registry (MHyCaRe)

MHyCaRe a été établi rétrospectivement à partir du registre des patients ayant bénéficié d'analyses génétiques au sein du laboratoire de génétique moléculaire de la Timone, Marseille.

- **Critères d'inclusion :**

Tout patient suspect de CMH, cas index, ayant bénéficié d'un séquençage NGS en panel de gènes « cardiomyopathies » au sein du laboratoire de génétique moléculaire de la Timone entre le 01/01/2018 et le 31/12/2022.

- **Critères d'exclusion :**

- Les patients dont les critères diagnostiques de CMH ne sont pas remplis
Comme nous l'avons évoqué, la CMH est définie par une épaisseur myocardique maximale du ventricule gauche en télédiastole ≥ 15 mm (≥ 2 déviations standards chez les enfants) ou ≥ 13 mm chez les individus ayant des antécédents familiaux de CMH ou un test génétique positif, affectant au moins un segment myocardique^{10,4}, identifiée par échocardiographie bidimensionnelle ou IRM.

- Les patients dont un apparenté a déjà bénéficié d'un séquençage pour CMH
- Les patients hautement suspects d'amylose cardiaque ou de maladie de Fabry, dont la demande de séquençage génétique était une demande ciblée *TTR* ou *GLA*.

Ainsi, sur un total de 669 patients ayant bénéficié du séquençage pour l'indication « CMH », seulement 602 ont été retenus dans notre cohorte.

A noter, les patients porteurs de variants dans des gènes de CMH syndromiques ont été exclus dans un second temps pour l'analyse de corrélation génotype / phénotype, pour n'étudier que les patients porteurs de CMH isolée. Les patients ayant eu un diagnostic *a posteriori* d'amylose non héréditaire ont également été exclus de notre analyse.

Méthode de Séquençage du Panel NGS

Le consentement éclairé a été recueilli auprès de chaque patient dans le cadre de la procédure standard des tests génétiques diagnostiques de notre laboratoire. L'ADN a été extrait du sang périphérique selon des procédures standards.

Le séquençage NGS a été réalisé à l'aide d'un panel conçu en interne comprenant les exons codants et les séquences introniques flanquantes des gènes associés aux cardiomyopathies héréditaires. Le panel a évolué selon les recommandations de la filière CARDIOGEN. Il comprenait initialement le séquençage complet de 65 gènes pour les patients atteints de CMH. Depuis juin 2021, le panel a été réduit à 16 gènes en tant qu'approche de première ligne, puis élargi à 71 gènes dont 65 sont présents dans notre kit de capture (**Matériels et Méthodes supplémentaires 1**). L'absence de 6 gènes prévus dans la liste Cardiogen est mentionnée dans les comptes rendus biologiques. Ce panel de deuxième intention est réalisé pour des patients sélectionnés après des réunions en équipe pluridisciplinaire clinique et biologique.

Interprétation de variants génétiques

Les variants génétiques ont été interprétés conformément aux recommandations ACMG-AMP⁸ (**Matériels et Méthodes supplémentaires 2**) et aux recommandations spécifiques des gènes *MYH7*¹⁵ et *FBN1*¹⁶.

Les variants Probablement Pathogènes (PP, classe 4 ACMG-AMP) et Pathogènes (P, classe 5 ACMG-AMP) ont été vérifiés par séquençage Sanger tandis que la présence des VSI est basée sur l'observation des « reads » (succession de bases lues par le séquenceur dans chaque cluster ou puits, selon la technologie utilisée) à l'aide de l'interface IGV (Integrative Genomics Viewer).

Les Variants de signification incertaine

Suite à une première interprétation biologique conduisant, jusqu'en 2021 à rendre tous les VSI (classe 3 ACMG-AMP) identifiés, nous les avons ré-interprétés *a posteriori*, lors de la création du registre MHyCare. Ils ont été retenus s'ils remplissaient ces conditions spécifiques :

(1) Le VSI est présent dans un gène dont l'association gène-maladie est modérée/forte/définitive selon le Clingen Gene Curation Expert Panel de 2019¹⁷ ou dans le gène *RBM20* (en raison des connaissances plus récentes sur ce gène)¹⁸.

(2) Le VSI a une association gène-maladie limitée selon Clingen Curation Expert Panel mais les arguments PM2 et PP3 sont concordants.

Les VSI n'ont pas été signalés s'ils étaient présents dans des gènes associés exclusivement à d'autres types de cardiomyopathies (cardiomyopathie dilatée, cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit) ou dans des gènes syndromiques (*ACAD9, FBN1, KRAS, LAMP2, PTPN11, RAF1, SOS1, TAZ*) lorsque le contexte clinique ne concordait pas.

Considérations particulières pour le critère ACMG-AMP : PP3/BP4 (logiciels de prédiction bio-informatique) :

Pour les variations faux-sens :

(1) *MYBPC3* : Nous avons utilisé les logiciels de prédiction bioinformatiques Cardioboost¹⁹ et STRUM^{20,21}. Nous appliquons PP3 lorsque l'un ou les deux algorithmes prédisent la pathogénicité, tandis que BP4 est appliqué uniquement si les deux algorithmes prédisent que le variant n'est pas pathogène en raison de la sensibilité relativement limitée de chaque algorithme indépendamment²¹.

(2) Pour les autres gènes : Nous avons utilisé les scores CADD (> 27) et REVEL (> 0,7) comme outils pour l'attribution de PP3. De plus, Cardioboost a été utilisé pour *ACTC1, DES, GLA, LAMP2, LMNA, MYH7, MYL2, MYL3, PLN, PRKAG2, PTPN11, SCN5A, TNNI3, TNNT2, TPM1*. Le critère PP3 est appliqué lorsque deux ou plus de ces outils de prédiction prédisent la pathogénicité.

Les variants d'épissage ont été prédits avec Splice-AI.

Considérations particulières pour le critère ACMG-AMP : PM1 (hot-spots mutationnels) :

Le critère PM1 a été appliqué aux variants présents dans les domaines protéiques suivants²² : MYH7 (résidus 167–931), MYBPC3 (485–502, 1248–1266), TNNT2 (79–179), MYL3 (143–180), CSRP3 (44–71).

Classification des patients

Les patients sont classés en trois groupes selon leur génotype :

- GEN+ s'ils portent ≥ 1 variant PP ou P (plus généralement appelés « mutations ») considéré comme causal de leur CMH,
- GEN-VSI s'ils portent uniquement des VSI (variant dont la causalité avec la maladie n'est pas établie)
- GEN- s'ils portent uniquement des variants bénins ou probablement bénins

Les patients avec une variation PP/P du gène *MYBPC3* ont été regroupés en *MYBPC3-tv* et *MYBPC3-ntv* en fonction du type de mutation et de l'effet supposé sur la protéine :

- Les mutations dites tronquantes (*MYBPC3-tv*) : sont suspectes d'entraîner une haploinsuffisance. Ce sont les mutations d'épissage, les décalages de cadre de lecture et les mutations non-sens.
- Les mutations dites non-tronquantes (*MYBPC3-ntv*). Ces variations correspondent aux mutations faux sens et aux insertions/délétions en phase (respectant le cadre de lecture).

Collecte de données

Toutes les informations cliniques ont été recueillies lors d'entretiens déclaratifs ou dans des comptes rendus médicaux lorsque disponibles dans le dossier patient informatisé (Axigate).

Évaluation échocardiographiques :

Tous les patients ont bénéficié d'une échocardiographie bidimensionnelle complète à l'aide d'un logiciel dédié (déformation bidimensionnelle ; EchoPACTM ; GE Healthcare, Chicago, IL, USA) pour évaluer la déformation myocardique du VG. Toutes les mesures étaient guidées par les recommandations de la Société

européenne de cardiologie^{11,23}. Les paramètres atriaux gauches étudiés : le volume de l'OG (ml) et le diamètre de l'oreillette gauche (dOG en mm) ont été mesurés. Pour l'analyse du ventricule gauche (VG) : le strain global longitudinal (%) du VG (GLS VG), la fraction d'éjection (%) du VG (FEVG) ont été mesurées. Le gradient d'obstruction (mmHg) a été mesuré en doppler continu ainsi que l'épaisseur maximale (mm) en coupe parasternale grand axe.

Les données d'épaisseur du VG, de GLS VG, de dOG et de FEVG ont été exclues des analyses statistiques si le patient était mineur (<18 ans) afin de maintenir la comparabilité des mesures entre les patients.

Évaluation par IRM myocardique

Si cela était possible, les patients ont bénéficié d'une IRM au moment du diagnostic de CMH puis lors du suivi : 1,5 Tesla (Siemens) ou 3 Teslas (Philips). Le rehaussement tardif (Late Gadolinium Enhancement, LGE), reflet de la fibrose cardiaque, a été quantifié à l'aide du logiciel ArgusTM Flow, et évalué par deux imageurs cardiaques indépendants. Le LGE était classé en quatre catégories : 0 = Absence, 1 = 5-15%, 2 = 15-25%, 3 = LGE > 25%.

L'évaluation de la fonction cardiaque et les mesures ont été guidées par les recommandations en vigueur²³. La présence d'un anévrisme ventriculaire gauche a également été notifiée.

Données biochimiques

Les dosages sériques de NT-ProBNP et Troponine T h.s, ont été mesurés et calculés selon les paramètres standards du laboratoire du Département de biochimie de l'Hôpital universitaire La Timone, à Marseille. Seules les valeurs basales de ces paramètres ont été incluses. Les dossiers de patients présentant des taux très anormalement élevés (NT-ProBNP > 4000 pg/mL et Troponine T h.s > 100 ng/L) ont été examinés pour garantir leur nature chronique (mesures prises en dehors d'une hospitalisation, d'un état de décompensation aiguë ou de chirurgie).

Critères de jugements

Le critère de jugement « arythmie ventriculaire » est un critère de jugement composite comprenant : mort subite cardiaque non récupérée, mort subite récupérée,

choc électrique interne approprié par DAI, arythmie ventriculaire soutenue (tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire) objectivée.

Le critère de jugement « insuffisance cardiaque » est un critère de jugement composite : fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 50%, NT-proBNP > 1800 pg/mL.

Le critère de jugement global : première occurrence d'un des critères composites arythmie ventriculaire ou insuffisance cardiaque, mortalité toutes causes confondues, présence de fibrillation auriculaire (FA), accident vasculaire cérébral (AVC), alcoolisation septale.

Les dates de mort subite cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, d'alcoolisation septale et de décès ont été rapportées lorsque disponibles.

La survenue de décès a été recherchée chez les patients perdus de vue grâce à la base de données de l'INSEE, sur le site internet <https://deces.matchid.io>.

Analyses statistiques

Les données de la cohorte d'étude ont été décrites dans un premier temps, puis selon le statut génétique des patients. Les gènes identifiés ont également été décrits ainsi que le type de variant pour les gènes *MYBPC3* (gain ou perte de fonction). Les variables continues ont été décrites par leur moyenne, écart-type, médiane, 1^{er} et 3^{ème} quartile, valeur minimum et maximum. Elles ont été comparées par le test de Wilcoxon. Les variables catégorielles ont été décrites par leur effectif et pourcentage. Elles ont été comparées par le test du chi-deux ou le test de Fisher, selon les conditions d'applications. En raison de la fréquence mineure des variants dans d'autres gènes l'analyse statistique gène-spécifique a été uniquement réalisée pour comparer : *MYBPC3* et *MYH7*.

Une analyse de survie avec estimation de Kaplan-Meier a été réalisée selon le rendement diagnostique puis selon le type de gène identifié. Le critère évalué était le critère composite d'arythmie ventriculaire comprenant la survenue d'une arythmie ventriculaire soutenue ou d'une mort subite récupérée ou d'un choc électrique interne inapproprié. Les courbes ont été comparées par le test du log-rank.

Enfin, une analyse multivariée a été réalisée pour identifier les facteurs prédictifs de résultats positifs aux tests génétiques. Les variables incluses dans le modèle ont été sélectionnées par une procédure pas à pas basée sur la minimisation du critère d'information d'Akaike (AIC).

Les tests ont été réalisés en situation bilatérale et ont été considérés comme statistiquement significatifs pour $p \leq 0,05$. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R (version 4.3.0).

Financement : Cette recherche n'a reçu aucun financement externe.

Déclaration du Comité d'éthique institutionnel : L'étude a été menée conformément aux lignes directrices de la Déclaration d'Helsinki. Elle a été enregistrée par le PADS-AP-HM (Portail d'Accès Aux Données de Santé, Direction de la Recherche Santé, Assistance Publique, Hôpitaux de Marseille) sous le numéro PADS23-162, évaluant cette étude comme exemptée d'évaluation du Comité d'éthique institutionnel conformément à la législation française.

Résultats

Marseille Hypertrophic Cardiomyopathy Registry (MHyCaRe)

Parmi les 669 patients ayant bénéficié d'un séquençage NGS en panel pour CMH, 602 ont été inclus dans MHyCaRe. Quarante-cinq patients ont été exclus en raison de critères diagnostiques de CMH non remplis, 7 n'étaient pas des cas index, 15 ont été exclus car un séquençage spécifique d'un gène avait été demandé (*TTR* n=10 et *GLA* n=5) (**Figure 1**).

Le **Tableau 1** résume les données des patients du MHyCaRe. 68% (411 sur 602) étaient de sexe masculin. L'âge médian au moment du diagnostic était de 53 ans (IQ, 38-63), et l'âge médian au moment du génotypage était de 58 ans (IQ, 46-67). 21% des patients avaient des antécédents familiaux de CMH, dont la plupart (60,3 %) avait un seul apparenté atteint ; dans 15,5% des cas il y avait un antécédent familial de mort subite, 30 % (175 sur 579) avaient de l'hypertension artérielle (HTA), 20,5 %

présentent de la fibrillation atriale (FA), 5 % avaient un trouble de la conduction intracardiaque de type bloc auriculo-ventriculaire, et 7,4 % avaient un bloc de branche. 30% des patients ont développé une CMH obstructive.

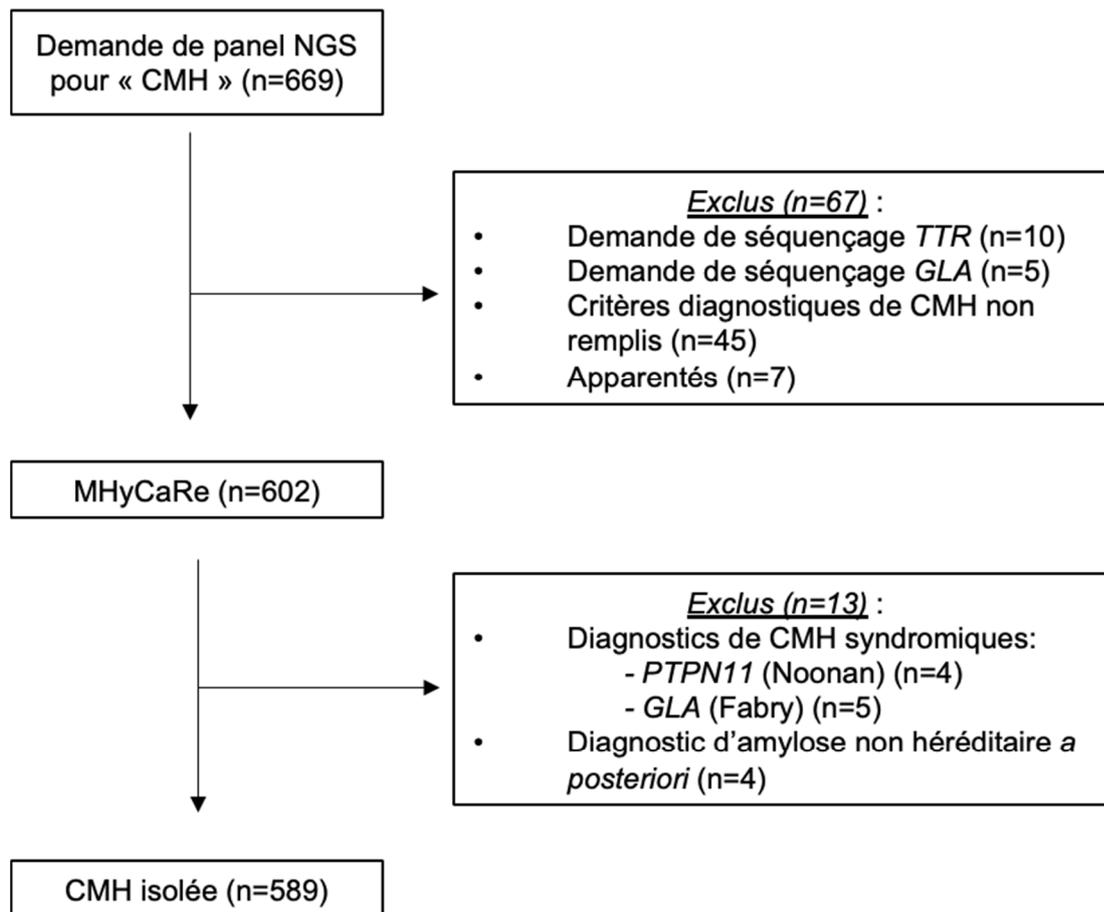


Figure 1: Flow chart de l'étude et de sélection de la cohorte MHyCaRe

Caractéristiques	MHyCaRe
Homme	411 (68.3%)
Age au diagnostic	
Moyenne[±SD]	49.4 [±18.8]
Médiane(Q1-Q3)	53 (38 - 63)
Min - Max	0 - 88
Age au test génétique	
Moyenne[±SD]	55.0 [±17.2]
Médiane(Q1-Q3)	58 (46 - 67)
Min - Max	0 - 91
Panel	
16 Gènes	209 (34.7%)
65 Gènes	393 (65.3%)
Génotype	
GEN -	375 (62.3%)
GEN-VSI	62 (10.3%)
GEN +	165 (27.4%)
≥ 2 PP/P	5 (3.0%)
1 PP/P + ≥ 1 VSI	6 (3.6%)
Histoire familiale de CMH (nombre d'apparenté)	121 (21.3%)
1	73 (60.3%)
2	22 (18.2%)
3	10 (8.3%)
4	4 (3.3%)
5	1 (0.8%)
6	1 (0.8%)
8	1 (0.8%)
Syncope inexplicée	65 (12.4%)
Histoire familiale de MS	84 (15.5%)
Hypertension artérielle	175 (30.2%)
CMH Obstructive	158 (30.1%)
Trouble de la conduction AV	26 (5.0%)
BAV I	18 (75.0%)
BAV II Mobitz Type 1	1 (4.2%)
BAV II Mobitz Type 2	1 (4.2%)
BAV 2:1	1 (4.2%)
BAV III	3 (12.5%)
Bloc de branche	38 (7.4%)
BBG	14 (37.8%)
BBD	11 (29.7%)
HBAG ou HBPG	5 (13.5%)
BBD + HBAG	4 (10.8%)
BBD incomplet	3 (8.1%)
Fibrillation auriculaire	107 (20.5%)

Tableau 1 : Caractéristiques de la cohorte MHyCaRe

MS: Mort Subite ; AV : Atrioventriculaire ; BBG : Bloc de branche gauche ; BBD : Bloc de branche droit ; HBAG : Hémibloc antérieur gauche ; HBPG : Hémibloc postérieur gauche

Données moléculaires

Un variant PP/P a été identifié chez 27,4% des patients testés (GEN+, n=165). 10,3% étaient porteurs uniquement de VSI (GEN VSI, n=62). 62% avaient des résultats de tests génétiques négatifs (GEN-, n=375). Parmi les 165 patients GEN+, 5 sujets portaient au moins 2 variants pathogènes/probablement pathogènes (3%, n=5/165), et six autres avaient un variant PP/P en association avec au moins un VSI (3,6%, n=6/165).

Un panel de 16 gènes a été réalisé chez 209 patients (34,7 %), et un panel de 65 gènes a été réalisé chez 393 patients (65,3 %). La proportion de variants PP/P identifiés variait légèrement entre les deux panels : 24 % (n=51/209) pour le panel de 16 gènes contre 29 % (n=114/393) pour le panel de 65 gènes (p=0,38) (**Données supplémentaires 1**).

Le rendement du diagnostic différait selon le sexe et l'âge (**Figures 2 A-F**), atteignant plus de 83 % de résultats positifs pour les femmes entre 10 et 19 ans.

Au total, nous avons identifié 171 variants causaux PP/P chez 165 patients, répartis dans 19 gènes (**Figure 3A**). 87% se trouvaient dans des gènes sarcomériques (n=149/171). La majorité d'entre eux étaient des variants de l'isoforme cardiaque de la protéine C (*MYBPC3* : 52,0 %, n=89/171), suivis par la chaîne lourde bêta de la myosine (*MYH7* 20,5 %, n=35/171), et les troponines I et T (*TNNI3* : 4,1 %, n=7/171 ; *TNNT2* : 3,5 %, n=6/171). Des variants dans des gènes syndromiques ont été identifiés, tels que *GLA* (maladie de Fabry) chez 5 patients du groupe GEN+ (2,9 %) et *PTPN11* (syndrome de Noonan) chez 4 patients (2,3 %).

La répartition par sexe est disponible dans les **données supplémentaires 2**.

Deux cas index avaient des variants PP/P dans *SCN5A*. Six gènes (*MYH6*, *NEBL*, *ACTN2*, *PRKAG2*, *DSC2*, *ANKRD1*) ne contenaient que des VSI (**Figure 3B**).

La plupart des variants PP/P étaient uniques (55 %, n=94/171). Vingt variants PP/P ont été observés chez deux cas index non apparentés. Sept ont été trouvés plus de 3 fois. Deux variants *MYBPC3* étaient récurrents : *MYBPC3* : c.1928-2A>G et c.2258dup sont survenus respectivement chez 6,7 % (11/165) et 4,8 % (8/165) des patients GEN+ (**Données supplémentaires 3-4**).

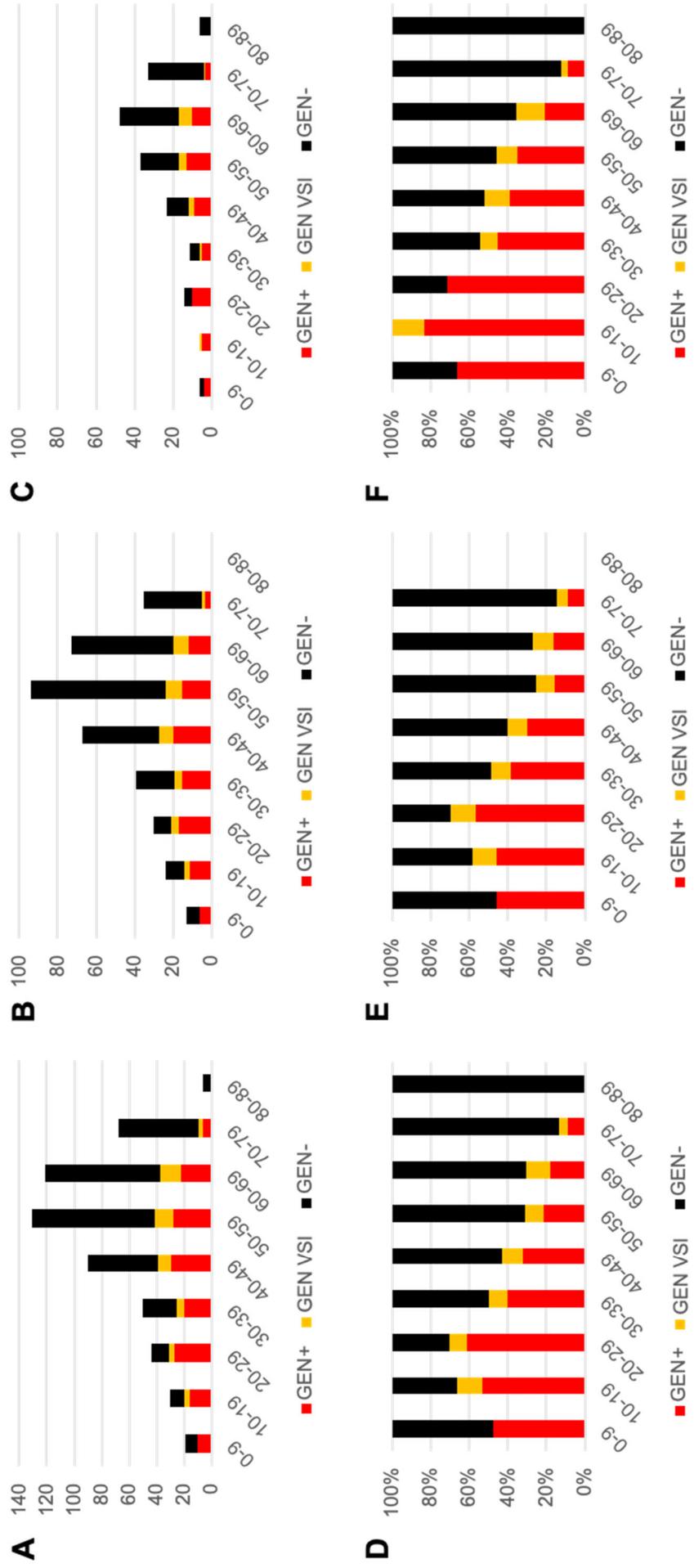
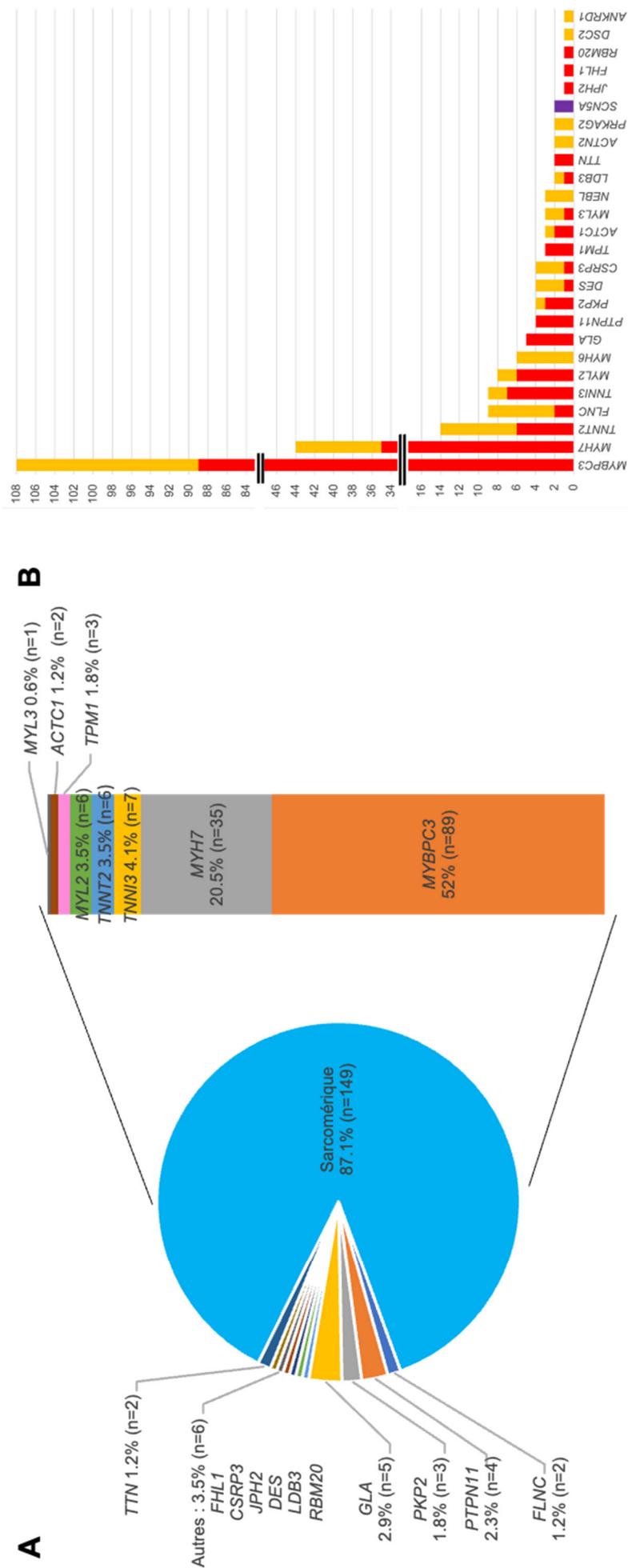


Figure 2: Distribution des patients et rendement diagnostique par âge et sexe

Rouge : GEN+ ; Jaune : GEN VS I; Noir : GEN-

A.B.C. Répartition des patients par catégorie d'âge (Effectif absolu). (Total(A), Hommes (B), Femmes (C))

D.E.F. Rendement diagnostique (en %) par catégorie d'âge. (Total(D), Hommes (E), Femmes (F))



Corrélations génotype/phénotype : GEN+ versus GEN-

Afin de ne retenir dans l'analyse que les patients atteints de CMH non syndromique, 13 patients ont été exclus de l'analyse (5 cas de Fabry, 4 de Noonan et 4 de diagnostics d'amylose non héréditaire diagnostiqués *a posteriori*) (**Figure 1**).

Quelques caractéristiques différaient entre les patients GEN+ (n=156) et GEN- (n=371) (**Tableau 2**). En moyenne, le diagnostic de CMH était plus précoce chez les GEN+ (39.9 ans (± 18.8) versus 53.7 ans (± 17.2) ; $p < 0.001$). Les patients atteints d'HTA étaient plus susceptibles d'obtenir un résultat génétique négatif (patients GEN+ avec HTA 17,8 % contre patients GEN- avec HTA 36,1% ; $p < 0,001$).

Le groupe GEN+ était composé de 38.5% de femmes contre 29.9% dans le groupe GEN- ($p = 0,056$).

L'épaisseur maximale de la paroi du ventricule gauche différait légèrement ($p < 0,001$) à l'échocardiographie (21,1mm en moyenne pour le groupe GEN+ contre 19,3mm pour le groupe GEN-). L'implication apicale de l'hypertrophie était prédictive d'un résultat génétique négatif : 23,8 % des patients GEN- avaient une atteinte apicale, contre 12,7 % pour GEN+ ($p = 0,019$).

Des paramètres ne différaient pas entre les deux groupes, tels que le gradient maximal, la FEVG, le dOG, le GLS et l'index de masse cardiaque (estimation de la masse cardiaque indexée à la taille de l'individu).

La présence de fibrose, évaluée par le LGE en IRM, varie fortement selon le statut génétique. La plupart des patients GEN- n'avaient pas de fibrose (51,7 %) contre seulement 18,3 % chez les patients GEN+. Une fibrose étendue (estimée à > 15 %) a été trouvée chez 53,6 % des patients GEN+ et 21,8 % des patients GEN-. Les patients GEN-VSI semblent présenter un phénotype intermédiaire concernant la fibrose (**Figure 4A**).

Le taux sérique de NT-ProBNP était significativement plus élevé dans le groupe GEN+ par rapport au groupe GEN- (médiane 720 [IQ, 242-1605] contre 333 [IQ, 117-1000], $p < 0,001$). Le dosage de hs-cTnT était également augmenté dans le groupe GEN+ par rapport au groupe GEN- ($p = 0,01$) (**Figures 4B-C**).

	Total, N = 5891*	GEN+, N = 1561	VSI, N = 621	GEN-, N = 3711	Comparaison GEN+ versus GEN- p-value
Homme	399 (67.7%)	96 (61.5%)	43 (69.4%)	260 (70.1%)	0,056 ²
Age au diagnostic					<0,001³
Moyenne[±SD]	49.5 [±18.6]	39.9 [±18.8]	49.3 [±16.5]	53.7 [±17.2]	
Médiane(Q1-Q3)	53 (38 - 63)	42 (25 - 55)	53 (42 - 61)	56 (44 - 66)	
Min - Max	0 - 88	0 - 76	26573	0 - 88	
Histoire familiale de CMH	118 (21.3%)	63 (41.4%)	8 (14.0%)	47 (13.6%)	<0,001²
Syncope inexpliquée	63 (12.2%)	23 (16.7%)	7 (11.9%)	33 (10.3%)	0,057 ²
Histoire familiale de mort subite	84 (15.8%)	30 (21.3%)	5 (9.1%)	49 (14.5%)	0,071 ²
Hypertension artérielle	170 (30.0%)	27 (17.8%)	14 (24.1%)	129 (36.1%)	<0,001²
Trouble de la conduction AV	25 (4.9%)	3 (2.2%)	7 (12.5%)	15 (4.7%)	0,210 ²
Bloc de branche	37 (7.4%)	9 (6.8%)	3 (5.5%)	25 (8.0%)	0,663 ²
Fibrillation atriale	101 (19.7%)	26 (18.8%)	10 (18.9%)	65 (20.2%)	0,740 ²
Anévrisme	19 (3.6%)	6 (4.4%)	3 (5.8%)	10 (3.0%)	0,416 ⁴
CMH Obstructive	156 (30.1%)	40 (28.8%)	11 (21.2%)	105 (32.1%)	0,477 ²
Gradient (mmHg)* : Moy. [±DS]	19.3 [±27.2]	17.8 [±26.3]	-18.1 [±25.6]	20.1 [±27.9]	0,486 ¹
Médiane (Q1-Q3)	2 (2 - 30)	2 (2 - 25)	2 (2 - 25)	2 (2 - 30)	
Min - Max	2-140	2-120	2-95	2-140	
Épaisseur max. du VG (mm)* : Moy. [±DS]	19.8 [±4.1]	21.1 [±4.9]	19.8 [±4.1]	19.3 [±3.7]	<0,001¹
Médiane(Q1-Q3)	19 (17 - 22)	20 (18 - 24)	20 (17 - 22)	19 (17 - 21)	
Min - Max	13 - 40	14 - 38	13 - 31	13 - 40	
HVG massive	33 (6.0%)	16 (10.7%)	2 (3.8%)	15 (4.3%)	0,014⁴
Localisation					
Atteinte apicale	80 (20.3%)	13 (12.7%)	6 (16.2%)	61 (23.8%)	0,019²
Atteinte septale	316 (79.2%)	84 (82.4%)	29 (78.4%)	203 (78.1%)	0,367 ²
FEVG (%)* : Moy. [±SD]	66.3 [±8.7]	65.6 [±9.8]	66.6 [±6.8]	66.5 [±8.5]	0,729 ¹
Médiane(Q1-Q3)	67 (62 - 71)	68 (64 - 70)	65 (60 - 71)	68 (63 - 72)	
Min - Max	25 - 90	25 - 85	50 - 80	34 - 90	
FEVG < 50%	32 (6.0%)	12 (8.5%)	2 (3.8%)	18 (5.3%)	0,213 ⁴
dOG(mm)* : Moy. [±SD]	41.4 [±7.3]	42.5 [±8.1]	40.1 [±7.8]	41.1 [±6.9]	0,103 ¹
Médiane(Q1-Q3)	41 (36 - 45)	42 (37 - 47)	39 (35 - 45)	41 (36 - 45)	
Min - Max	19 - 77	26 - 77	23 - 60	19 - 71	
GLS (%) : Moy. [±SD]					0,951 ³
Moyenne[±SD]	-14.7 [±3.7]	-14.6 [±4.2]	-15.1 [±3.3]	-14.6 [±3.5]	
Médiane(Q1-Q3)	-15 (-17 - -12)	-15 (-17 - -12)	-15 (-17 - -13)	-15 (-17 - -12)	
Min - Max	-23 - -4	-23 - -4	-21 - -9	-22 - -6	
Index de masse cardiaque (g/m²)					0,454 ³
Moyenne[±SD]	92.4 [±28.3]	89.4 [±26.5]	96.9 [±29.2]	92.8 [±28.8]	
Médiane(Q1-Q3)	88 (73 - 105)	87 (74 - 99)	92 (74 - 116)	88 (73 - 106)	
Min - Max	40 - 236	42 - 236	57 - 188	40 - 226	

Tableau 2: Caractéristiques de la cohorte de patients porteurs de CMH isolée, en fonction de leur génotype

	Total, N = 589 ^{1*}	GEN+, N = 156 ¹	VSI, N = 62 ¹	GEN-, N = 371 ¹	Comparaison GEN+ versus GEN- p-value
Réhaussement tardif à l'IRM (LGE)					<0,001²
Absence	137 (41.0%)	15 (18.3%)	13 (31.7%)	109 (51.7%)	
<15%	93 (27.8%)	23 (28.0%)	14 (34.1%)	56 (26.5%)	
15-25%	70 (21.0%)	28 (34.1%)	12 (29.3%)	30 (14.2%)	
>25%	34 (10.2%)	16 (19.5%)	2 (4.9%)	16 (7.6%)	
NT-ProBNP : Moy. [±DS]	981.0 [±1,485.0]	1,483.6 [±2,079.3]	865.9 [±1,541.6]	783.9 [±1,064.5]	<0,001³
Médiane(Q1-Q3)	429 (135 - 1,233)	720 (242 - 1,605)	345 (80 - 973)	333 (117 - 1,000)	
Min - Max	5 - 12,884	6 - 12,884	17 - 8,389	5 - 6,512	
hs-cTnT : Moy. [±DS]	17.5 [±17.4]	22.2 [±25.6]	18.5 [±18.3]	19.6 [±10.9]	<0,01³
Médiane(Q1-Q3)	12 (8 - 21)	13.5 (8 - 27)	12.5 (8.75 - 21.5)	12 (8 - 18)	
Min - Max	3 - 177	3 - 177	3 - 92	3 - 61	
DAI	68 (11.9%)	37 (24.3%)	6 (10.0%)	25 (6.9%)	<0,001²
CEI	7 (10.6%)	5 (14.3%)	0 (0%)	2 (8.0%)	0,688 ⁴
CEI approprié	4 (66.7%)	4 (80.0%)	NA	0 (0.0%)	0,333 ⁴
Alcoolisation septale	37 (6.5%)	10 (6.6%)	3 (5.1%)	24 (6.7%)	0,946 ²
AVC	16 (2.8%)	6 (3.9%)	0 (0.0%)	10 (2.8%)	0,579 ⁴
TVNS	45 (23.4%)	40 (29.0%)	5 (9.3%)	26 (8.4%)	0,001⁴
TVS	15 (3.0%)	11 (8.0%)	2 (3.7%)	2 (0.6%)	<0,001⁴
Mort subite récupérée	10 (1.9%)	6 (4.3%)	2 (3.6%)	2 (0.6%)	0,011⁴
Mortalité toutes causes	17 (2.9%)	6 (3.8%)	1 (1.6%)	10 (2.7%)	0,578 ⁴
CDJ Arythmie ventriculaire	16 (3.3%)	11 (8.3%)	2 (3.9%)	3 (1.0%)	<0,001⁴
CDJ Insuffisance cardiaque	95 (21.5%)	36 (30.0%)	7 (15.6%)	52 (18.8%)	0,014²
CDJ global	198 (45.7%)	58 (48.7%)	17 (37.8%)	123 (45.7%)	0,583 ²
AHA_IIA	157 (33.3%)	61 (45.5%)	14 (29.2%)	82 (28.4%)	<0,001²
AHA_IIB	243 (62.6%)	95 (82.6%)	23 (54.8%)	125 (54.1%)	<0,001²

Tableau 2 (suite) : Caractéristiques de la cohorte de patients porteurs de CMH isolée, en fonction de leur génotype

¹ n (%) ² Pearson's Chi-squared test ³ Wilcoxon rank sum test ⁴ Fisher's exact test ; *Les données échographiques de 15 patients mineurs ont été exclues. ; FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche ; dOG : diamètre de l'Oreillette Gauche ; LGE : Late-Gadolinium Enhancement ; Rehaussement Tardif à l'IRM. ; NT-ProBNP (N : 0-125 pg/mL) ; hs-cTnT (N : 0-14 ng/L) ; DAI : Défibrillateur Automatique Implantable ; CEI : Choc électrique interne ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; TVNS : Tachycardie ventriculaire non soutenue ; TVS : Tachycardie ventriculaire soutenue ; AHA_IIA : Recommandation de pose de DAI en prévention primaire selon l'American Heart Association, grade IIA ; AHA_IIB : Recommandation de pose de DAI en prévention primaire selon l'American Heart Association, grade IIB ; CDJ Arythmie ventriculaire : Le critère de jugement « arythmie ventriculaire » : mort subite cardiaque non récupérée, mort subite récupérée, choc électrique interne approprié par DAI, arythmie ventriculaire soutenue (tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire) objectivée. ; CDJ Insuffisance cardiaque : Le critère de jugement « insuffisance cardiaque » : fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 50%, NT-proBNP > 1800 pg/mL. ; CDJ Global : Le critère de jugement global : première occurrence d'un des critères composites arythmique ventriculaire ou d'insuffisance cardiaque, mortalité toutes causes confondues, Présence de fibrillation atriale (FA), accident vasculaire cérébral (AVC), alcoolisation septale.

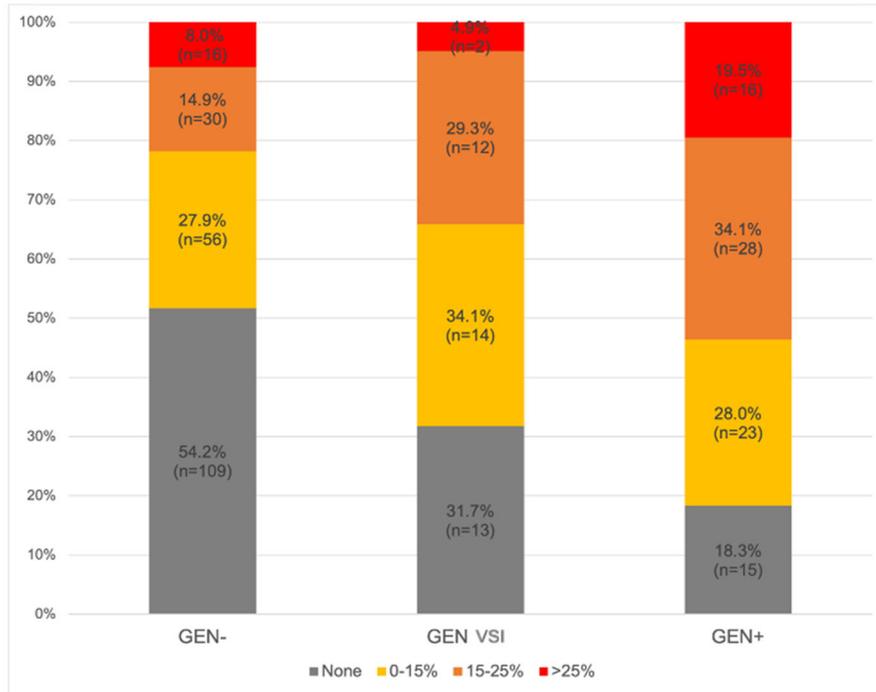
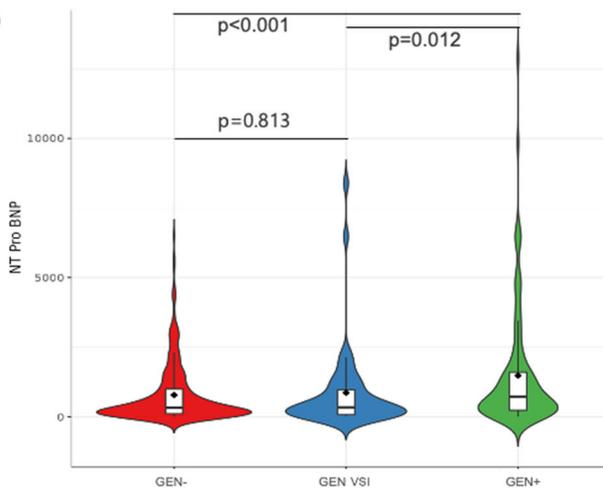
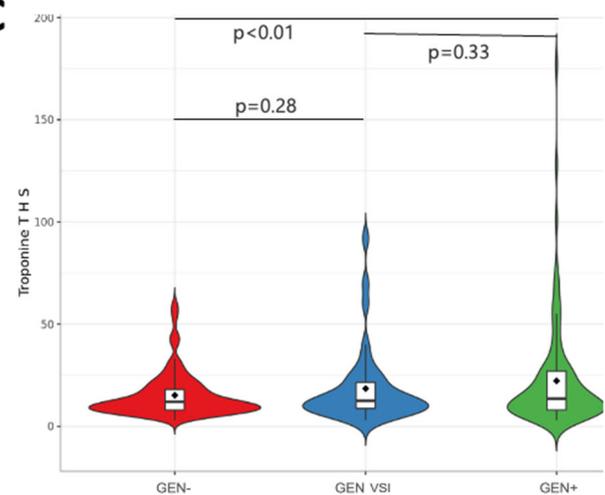
A**B****C**

Figure 4 : Taux de fibrose, de NT-ProBNP et de troponine T en fonction du génotype des patients

- Répartition des patients par catégorie de fibrose, en fonction du génotype (Le taux de fibrose est estimé par le réhaussement tardif (LGE) en IRM : 4 catégories : gris: LGE=0%; jaune: LGE 0-15%; orange : LGE 15-25%; rouge LGE > 25%)
- Taux basal de NT-ProBNP (N : 0-125 pg/mL) en fonction du génotype du patient . Stat. analysis : Wilcoxon rank sum test
- Taux basal de troponine T hs (N : 0-14 ng/L) en fonction du génotype du patient . Stat. analysis : Wilcoxon rank sum test

Des modèles multivariés ont été développés pour déterminer les caractéristiques associées à la présence de variations PP/P (**Tableau 3**). Le jeune âge au moment du diagnostic, les antécédents familiaux de CMH, un LGE > 15 %, la présence de TVNS et des taux plus élevés de NT-proBNP sont associés à la présence de variations PP/P, de façon indépendante.

	OR¹	95% IC¹	p-value
Age au diagnostic	0,94	0,91 – 0,97	0,001
CMH familiale	13,0	3,73 – 53,0	< 0,001
HTA	0,72	0,17 – 2,84	0,647
Atteinte apicale	0,28	0,06 – 1,04	0,073
HVG massive	0,20	0,03 – 1,13	0,084
Fibrose à l'IRM : LGE (%)			
Entre 0 et 15 %	3,30	0,83 – 14,8	0,098
Supérieure à 15%	7,06	1,63 – 35,7	0,012
TVNS	6,44	1,29 – 34,9	0,025
NT-ProBNP	1,00 *	1,00 – 1,00*	0,012
Troponine T h.s	1,00	0,97 – 1,04	0,976

Tableau 3 : Modèle multivarié prédictif de la présence de variant PP/P

*NT-ProBNP : (OR = 1.00083 IC = 1.00032-1.00155)

Corrélations génotype/phénotype : analyse gène-spécifique

Les données spécifiques par génotype sont décrites dans le **Tableau 4**, regroupées selon le gène impliqué : *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, gènes du filament fin (*TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*, *ACTC1*) et autres diagnostics moléculaires (*FHL1*, *CSRFP3*, *JPH2*, *DES*, *LDB3*, *RBM20*, *FLNC*).

	Total, N = 156 ¹	MYBPC3, N = 89 ¹	MYH7, N = 35 ¹	MYL2, N = 6 ¹	Filament fin N = 17 ¹	Autres N = 9 ¹	MYBPC3 versus MYH7 p-value
Homme	96 (61.5%)	53 (59.6%)	23 (65.7%)	3 (50.0%)	9 (52.9%)	8 (88.9%)	0,547 ² 0,294 ³
Age au diagnostic							
Moyenne[±DS]	39.9 [±18.8]	41.7 [±17.6]	36.2 [±21.2]	45.0 [±17.9]	37.8 [±21.9]	36.6 [±16.7]	
Médiane(Q1-Q3)	42 (25 - 55)	42 (26 - 56)	44 (21 - 51)	49 (34 - 59)	33 (18 - 58)	32 (21 - 54)	
Min - Max	0 - 76	0 - 76	0 - 70	18 - 64	0 - 73	18 - 61	
Histoire familiale de CMH	63 (41.4%)	40 (46.0%)	11 (32.4%)	3 (50.0%)	6 (37.5%)	3 (33.3%)	0,220 ²
Syncope inexplicquée	23 (16.7%)	12 (14.8%)	5 (16.1%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)	2 (40.0%)	>0,999 ²
Hypertension artérielle	27 (17.8%)	17 (19.3%)	6 (18.2%)	1 (16.7%)	2 (12.5%)	1 (11.1%)	>0,999 ²
Trouble de la conduction AV	3 (2.2%)	2 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	>0,999 ²
Bloc de branche	9 (6.8%)	6 (7.7%)	1 (3.3%)	1 (16.7%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0,671 ²
Fibrillation atriale	26 (18.8%)	14 (16.5%)	5 (18.5%)	2 (33.3%)	3 (18.8%)	2 (50.0%)	0,775 ²
Anévrisme	6 (4.4%)	1 (1.2%)	2 (7.1%)	2 (33.3%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0,159 ²
CMH Obstructive	40 (28.8%)	21 (25.9%)	13 (41.9%)	1 (20.0%)	3 (18.8%)	2 (33.3%)	0,112 ²
Gradient (mmHg)* : Moy. [±DS]	17.8 [±26.3]	15.2 [±23.0]	22.3 [±27.9]	8.4 [±7.7]	22.5 [±39.9]	35.0 [±40.4]	0,268 ³
Médiane (Q1-Q3)	2 (2 - 25)	2 (2 - 20)	6 (2 - 34)	6 (2 - 12)	2 (2 - 17)	23 (13 - 52)	
Min - Max	2 - 120	2 - 100	2 - 100	2 - 20	2 - 120	2 - 80	
Épaisseur maximale du VG(mm)*							0,305 ³
Moyenne [±DS]	21.1 [±4.9]	21.4 [±5.0]	20.4 [±4.6]	20.2 [±2.5]	22.8 [±5.5]	18.6 [±2.5]	
Médiane(Q1-Q3)	20 (18 - 24)	20 (17 - 25)	19 (17 - 23)	21 (19 - 22)	21 (19 - 27)	19 (18 - 20)	
Min - Max	14 - 38	14 - 38	14 - 34	16 - 23	15 - 33	15 - 23	
HVG massive	16 (10.7%)	10 (11.5%)	2 (6.5%)	0 (0.0%)	4 (25.0%)	0 (0.0%)	0,730 ²
Localisation							
Atteinte apicale	13 (12.7%)	7 (12.1%)	4 (18.2%)	1 (20.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0,483 ²
Atteinte septale	84 (82.4%)	51 (87.9%)	16 (72.7%)	4 (80.0%)	10 (83.3%)	3 (60.0%)	0,171 ²
FEVG (%)* : Moy. [±DS]	65.6 [±9.8]	65.4 [±10.1]	67.2 [±9.5]	69.0 [±8.0]	64.8 [±6.5]	60.4 [±17.7]	0,301 ³
Médiane(Q1-Q3)	68 (64 - 70)	68 (64 - 70)	70 (65 - 75)	71 (66 - 74)	65 (64 - 70)	65 (62 - 70)	
Min - Max	25 - 85	25 - 85	40 - 80	55 - 77	50 - 75	30 - 75	
FEVG < 50%	12 (8.5%)	8 (9.5%)	2 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (14.3%)	> 0,999 ²
Diamètre de l'OG(mm)* : Moy.[±DS]	42.5 [±8.1]	42.8 [±8.8]	42.7 [±6.7]	39.2 [±7.3]	43.1 [±6.0]	39.4 [±8.0]	0,784 ³
Médiane(Q1-Q3)	42 (37 - 47)	41 (36 - 47)	43 (37 - 49)	38 (37 - 44)	46 (38 - 47)	41 (39 - 45)	
Min - Max	26 - 77	29 - 77	31 - 55	29 - 48	32 - 50	26 - 46	
GLS (%) Moy.[±SD]	-14.6 [±4.2]	-14.3 [±4.5]	-14.9 [±4.2]	-16.0 [±3.3]	-15.2 [±2.7]	-13.8 [±2.8]	0,578 ³
Médiane(Q1-Q3)	-15 (-17 - -12)	-15 (-18 - -11)	-15 (-18 - -12)	-17 (-18 - -13)	-16 (-16 - -13)	-14 (-16 - -12)	
Min - Max	-23 - -4	-23 - -4	-22 - -7	-20 - -12	-20 - -11	-16 - -11	

Tableau 4 : Caractéristiques de la cohorte de patients porteurs de CMH isolée, à génotype positif

	Total, N = 156 ¹	MYBPC3, N = 89 ¹	MYH7, N = 35 ¹	MYL2, N = 6 ¹	Filament fin N = 17 ¹	Autres N = 9 ¹	MYBPC3 versus MYH7 p-value
Index de masse cardiaque (g/m²)							0,620 ³
Moyenne[±DS]	89.4 [±26.5]	89.7 [±28.9]	86.3 [±26.3]	79.5 [±25.6]	93.7 [±19.3]	93.8 [±22.4]	
Médiane(Q1-Q3)	87 (74 - 99)	87 (73 - 98)	86 (67 - 101)	81 (70 - 91)	93 (82 - 100)	89 (83 - 100)	
Min - Max	42 - 236	43 - 236	42 - 130	47 - 109	64 - 134	72 - 125	
Réhaussement tardif à l'IRM (LGE)							0,878 ²
Absence	15 (18.3%)	7 (15.2%)	3 (18.8%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	2 (33.3%)	
<15%	23 (28.0%)	13 (28.3%)	5 (31.3%)	0 (0.0%)	4 (36.4%)	1 (16.7%)	
15-25%	28 (34.1%)	16 (34.8%)	4 (25.0%)	2 (66.7%)	4 (36.4%)	2 (33.3%)	
>25%	16 (19.5%)	10 (21.7%)	4 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (16.7%)	
NT-ProBNP : Moy. [±DS]	1,483.6 [±2,079.3]	1,561.3 [±2,447.0]	1,285.0 [±1,515.8]	1,186.9 [±1,171.1]	1,376.6 [±1,099.0]	2,022.8 [±1,936.5]	0,423 ³
Médiane(Q1-Q3)	720 (242 - 1,605)	500 (174 - 1,650)	964 (286 - 1,404)	889 (532 - 1,362)	1,048 (654 - 1,595)	1,926 (341 - 3,229)	
Min - Max	6 - 12,884	6 - 12,884	14 - 6,278	53 - 3,098	335 - 4,029	13 - 4,605	
hs-cTnT : Moy. [±DS]	22.2 [±25.6]	22.8 [±28.1]	18.9 [±15.4]	31.5 [±16.0]	17.8 [±8.3]	32.2 [±53.7]	0,736 ³
Médiane(Q1-Q3)	14 (8 - 27)	11 (8 - 27)	15 (9 - 22)	26 (24 - 34)	16 (12 - 23)	7 (7 - 14)	
Min - Max	3 - 177	3 - 177	5 - 61	19 - 55	7 - 33	5 - 128	
DAI	37 (24.3%)	28 (31.8%)	2 (6.3%)	1 (16.7%)	6 (35.3%)	0 (0.0%)	0,001²
CEI	5 (14.3%)	4 (14.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	NA	>0,999 ²
CEI approprié	4 (80.0%)	3 (75.0%)	NA	NA	1 (100.0%)	NA	
Alcoolisation septale	10 (6.6%)	6 (6.7%)	3 (9.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0,697 ²
AVC	6 (3.9%)	3 (3.4%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)	>0,999 ²
TVNS	40 (29.0%)	30 (36.1%)	3 (10.3%)	1 (16.7%)	6 (37.5%)	0 (0.0%)	0,009²
TVS	11 (8.0%)	9 (10.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (12.5%)	0 (0.0%)	0,114 ²
Mort subite récupérée	6 (4.3%)	5 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0,323 ²
Mortalité toutes causes	6 (3.8%)	3 (3.4%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0,620 ²
CDJ Arythmie ventriculaire	11 (8.3%)	9 (10.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0,114 ²
CDJ Insuffisance cardiaque	36 (30.0%)	22 (30.6%)	6 (24.0%)	1 (20.0%)	3 (23.1%)	4 (80.0%)	0,615 ²
CDJ composite Overall	58 (48.7%)	33 (44.6%)	12 (54.5%)	3 (50.0%)	6 (50.0%)	4 (80.0%)	0,471 ²
AHA_IIA	61 (45.5%)	37 (45.7%)	11 (40.7%)	3 (50.0%)	7 (46.7%)	3 (60.0%)	0,823 ²
AHA_IIB	95 (82.6%)	61 (84.7%)	15 (75.0%)	4 (100.0%)	9 (69.2%)	6 (100.0%)	0,327 ²

Tableau 4 (suite) : Caractéristiques de la cohorte de patients porteurs de CMH isolée, à génotype positif

Filament fin : TNNI2, TNNI3, TPM1, ACTC1 ; Autres : FHL1, CSRP3, JPH2, DES, LDB3, RBM20, FLNC

¹ n (%) ² Fisher's exact test ³ Wilcoxon rank sum test ⁴ Les données échographiques de 15 patients mineurs ont été exclues. ; FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche ; OG : Oreillette Gauche ; LGE : Late-Gadolinium Enhancement ; Rehaussement Tardif à l'IRM. ; NT-Pro BNP (N : 0-125 pg/mL) ; hs-cTnT (0-14 ng/L) ; DAI : Défibrillateur Automatique Implantable ; CEI : Choc électrique interne ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; TVNS : Tachycardie ventriculaire non soutenue ; TVS : Tachycardie ventriculaire soutenue ; AHA_IIA_IIB : Recommandation de pose de DAI en prévention primaire selon l'American Heart Association, grade IIA ou IIB ; CDJ Arythmie ventriculaire : mort subite cardiaque non récupérée, mort subite récupérée, choc électrique interne approprié par DAI, arythmie ventriculaire soutenue (tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire) objectivée. ; CDJ Insuffisance cardiaque : fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 50%, NT-proBNP > 1800 pg/mL. ; CDJ Global : première occurrence d'un des critères composites arythmique ventriculaire ou d'insuffisance cardiaque, mortalité toutes causes confondues, Présence de fibrillation atriale (FA), accident vasculaire cérébral (AVC), alcoolisation septale.

L'analyse statistique n'a été réalisée que pour comparer les patients porteurs de variants dans les gènes *MYBPC3* et *MYH7* en raison de la fréquence minoritaire des autres gènes. Aucun des paramètres analysés ne diffère de manière significative entre ces patients hormis la présence de TVNS. La TVNS est 3.5 fois plus fréquente chez les patients mutés pour la protéine C cardiaque ($p=0,039$). Quelques caractéristiques semblent être différentes chez les porteurs de variants dans *MYL2* ($n=6$). Ces patients sont plus âgés, plus susceptibles de développer une fibrillation atriale et un anévrisme du VG. Le taux de troponine T est également plus élevé. Toutefois, aucune analyse statistique n'a été réalisée en raison du faible effectif ($n=6$).

Les données spécifiques à *MYBPC3* sont décrites en **données supplémentaires 4-5** et comparées en fonction du mécanisme physiopathologique de la mutation. Nous avons comparé les mutations *MYBPC3*-tv (variations tronquantes : mutations d'épissage, décalage de cadre de lecture, non-sens) et les mutations *MYBPC3*-ntv (variations non tronquantes : faux-sens et insertions/délétions en phase) de *MYBPC3*. Ces deux groupes ne différaient pas en termes de caractéristiques cliniques et paracliniques.

Corrélations génotype/phénotype : évolution clinique

La durée médiane de suivi depuis le diagnostic de CMH était de 3,6 (IQ, 1,5-8,6) ans, la durée médiane de suivi depuis la date au diagnostic moléculaire était de 1,3 (IQ, 0,6-2,4) ans (données non présentées dans les figures).

Concernant la prédiction du risque rythmique, les patients GEN+ semblent plus à même de présenter un évènement rythmique estimé par l'outil de prédiction proposé par les recommandations AHA 2020 (recommandations de grade IIA et grade IIB) (**Tableau 2**).

24% des patients GEN+ ont bénéficié d'une pose de DAI et 10,8 % d'entre eux ont eu un choc électrique interne (CEI) approprié par DAI. En comparaison, 6,9 % des patients GEN- ont subi une implantation de DAI et aucun d'entre eux n'a eu une thérapie appropriée ($p<0,001$).

Au total, 16 patients (3.3%) ont présenté le critère de jugement composite d'arythmie ventriculaire : Mort subite récupérée (n=10), un CEI approprié (n=4) et une arythmie ventriculaire soutenue (n=2). On observe une différence significative entre le groupe GEN+ (n=11, 8,3 %) et le groupe GEN- (n=3, 1,0 %) dans la survenue de ce critère de jugement composite (Log-rank test, $p < 0,001$) et notamment en termes d'occurrence de tachycardie ventriculaire soutenue ($p < 0,001$) et de mort subite récupérée ($p = 0,011$) (**Tableau 2 et Figure 5**).

L'arythmogénicité semblait être associée aux mutations de la protéine C cardiaque et du filament fin. Plus d'un tiers de ces patients présentaient des TVNS. Les arythmies ventriculaires soutenues sont survenues chez 10,5 % des patients porteurs de mutation *MYBPC3* et chez 12,5 % des patients atteints de CMH associée au filament fin. En comparaison, les autres patients du groupe GEN+ n'ont présenté aucun épisode d'arythmie ventriculaire soutenue. Le critère composite d'arythmie ventriculaire a été atteint chez 10,8 % des patients *MYBPC3* et 14,3 % des patients atteints de CMH associée aux filaments fins. Aucun autre patient GEN+ n'a présenté le critère de jugement rythmique au cours de leur suivi (**Figure 5**).

30% des patients GEN+ ont présenté le critère composite de défaillance cardiaque, contre 18,8 % des patients GEN- ($p = 0,014$). La survenue du critère composite global (n=198), le décès toutes causes confondues (n=17), la fibrillation atriale (n=101) et l'alcoolisation septale (n=37) ne différaient pas entre les deux groupes (**Tableau 2**).

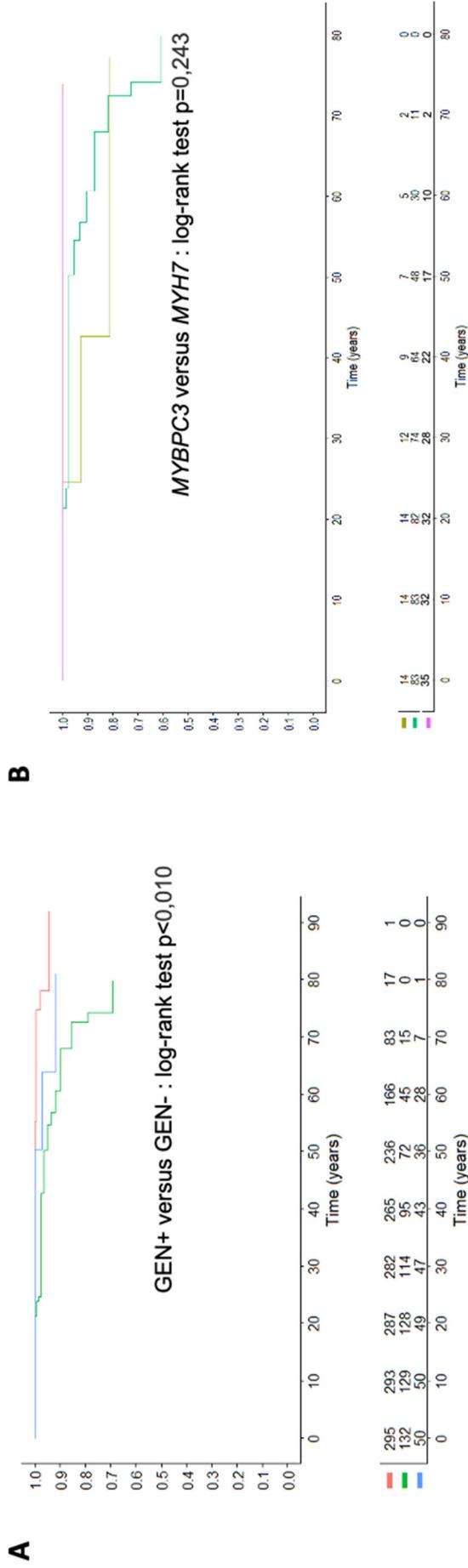


Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier comparant les patients en fonction de leur génotype et du temps écoulé avant la survenue du critère de jugement arythmie ventriculaire

Abscisse : Temps en années à partir de la naissance du patient

A. Comparaison en fonction du groupe du patient (vert : GEN+ ; bleu : GEN-VSI ; rouge : GEN-)

B. Comparaison en fonction du génotype du patient (vert : MYBPC3 ; jaune : filament fin ; rose : autres gènes dont MYH7)

Discussion

Nous décrivons des caractéristiques cliniques et paracliniques des patients porteurs de variants génétiques de classe PP/P (GEN +) et établissons des corrélations génotype/phénotype. Le groupe de patients GEN+ semble développer une CMH plus précocement et a plus souvent une histoire familiale de CMH. Ces patients ont tendance à avoir des taux sériques de NT-ProBNP et de Troponine T plus élevés que les patients GEN- et davantage de fibrose myocardique (LGE > 15%). Ils présentent plus de troubles du rythme ventriculaire soutenu et non soutenu, et de mort subite. La présence d'hypertension artérielle et d'atteinte apicale sont plutôt en faveur d'un panel génétique négatif.

Ces paramètres pourraient s'avérer précieux à la fois pour le généticien clinicien et le biologiste pour identifier les patients les plus susceptibles de porter un variant génétique pathogène. Des scores de prédiction de tests génétiques ont été développés pour les patients atteints de CMH, notamment les scores de prédiction de CMH TORONTO²⁴ et MAYO²⁵. Ils intègrent des caractéristiques échocardiographiques, l'âge au moment du diagnostic, l'absence d'hypertension, les antécédents familiaux de CMH, les antécédents familiaux de mort subite, ainsi que l'épaisseur de l'hypertrophie en tant que marqueurs prédictifs pour le diagnostic moléculaire. Dans notre série de patients, ces paramètres étaient également associés à la présence de mutation, hormis la présence de mort subite familiale. La variation de l'épaisseur moyenne de la paroi du VG (21.1 mm versus 19.3 mm $p < 0.001$) est minime entre nos 2 groupes de patients et ne semble pas pertinente d'un point de vue clinique (précision limitée des mesures en ETT et en IRM). Nous avons donc préféré inclure le critère « HVG massive » défini comme une HVG > 30 mm dans notre analyse multivariée.

En 2021²⁶, la première étude utilisant des algorithmes d'apprentissage automatique sur des données cliniques et d'imagerie cardiaque pour prédire la positivité du génotype chez les patients atteints de CMH a été réalisée. Elle intégrait des paramètres cliniques et d'imagerie cardiaque (dont le LGE) mais aucun paramètre biologique. Notre étude confirme ces résultats et propose également d'intégrer le dosage de NT-ProBNP et de troponine T h.s comme biomarqueurs prédictifs de génotype positif.

Identification de nouveaux biomarqueurs prédictif de mutation sarcomérique

Nous démontrons que les taux basaux de ces deux marqueurs diffèrent de manière significative entre les groupes GEN+ et GEN-. Ces paramètres pourraient faire l'objet d'évaluations plus poussées afin d'être potentiellement intégrés aux scores de prédiction de génotype positif existants.

- **Troponine T hs**

Les niveaux sériques de troponine T cardiaque h.s ont déjà été étudiés chez les patients atteints de CMH. Ce marqueur aurait un intérêt pronostique. Un taux élevé est associé à la survenue d'évènements tels que le décès d'origine cardiovasculaire, les admissions non planifiées pour insuffisance cardiaque et la dysfonction systolique²⁷⁻²⁹. Ces études n'incluent pas le statut mutationnel des patients. Contrairement à nos observations, dans la cohorte de patients de Neubauer *et al.*³⁰, le taux sérique de Troponine T hs ne variait pas entre les groupes GEN+ et GEN-.

L'analyse multivariée que nous avons réalisée montre que le taux sérique de TnTc-hs n'est pas associé à la positivité du test génétique de façon indépendante des autres paramètres. Certains auteurs ont d'ailleurs montré que ce biomarqueur est corrélé à la masse VG et au LGE en IRM cardiaque^{31,32}.

- **NT-ProBNP**

Nous observons également que le taux sérique de NT-ProBNP est significativement plus élevé chez les patients du groupe GEN+. Cette différence est indépendante des autres paramètres étudiés dans notre analyse multivariée.

Une étude récente du registre NHLBI HCM³⁰ a démontré que le taux de NT-proBNP augmentait chez les patients présentant des mutations génétique, ceux ayant une fonction systolique du VG réduite ainsi que ceux présentant un gradient moyen sous aortique au repos ≥ 30 mm Hg.

Il a été démontré que parmi les sujets porteurs de mutations génétiques, le taux est significativement plus élevé chez les patients cliniquement atteints en comparaison aux porteurs sains³³.

Ce biomarqueur est efficace comme outil pour le dépistage des parents au premier degré des patients atteints de CMH³⁴.

Gawor *et al.* ont prouvé que le taux sérique de NT-proBNP circulant est corrélé à la masse du VG, l'indice de masse du VG et au réhaussement tardif en IRM dans une cohorte de CMH³⁵.

Ainsi, ce dosage pourrait avoir un rôle double : pronostique^{36,37} et diagnostique³⁴.

Pronostic rythmique des patients GEN+

Le groupe de patient GEN+ présente un pronostic rythmique défavorable.

Les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) sur les arythmies ventriculaires de 2022¹¹ incluent la présence de mutations sarcomériques et un LGE > 15 % comme deux critères indépendants dans l'algorithme décisionnel pour l'implantation de DAI en prévention primaire. Or, dans notre analyse multivariée, nous observons que la présence de fibrose est associée de façon indépendante des autres paramètres à la présence de mutation.

En raison du nombre limité d'événements rythmiques graves dans notre cohorte nous ne pouvons pas vérifier l'indépendance de ces deux paramètres vis-à-vis du pronostic rythmique.

De plus, nous avons identifié d'autres critères associés au groupe GEN+, qui sont intégrés aux recommandations de l'American Heart Association (AHA) de 2020¹⁰ sur le risque rythmique des CMH. Ces critères, tels que la survenue de TVNS, une HVG massive et une mort subite familiale avant l'âge de 50 ans, sont utilisés dans le calcul des scores de risque pour la prévention primaire de la pose d'un DAI.

Nous pouvons donc nous demander si la survenue d'événements rythmiques graves est liée principalement à ces différents paramètres. La présence de mutation sarcomérique ne serait alors qu'un facteur confondant, non indépendant.

Le groupe de travail de l'ESC 2023⁴ sur les cardiomyopathies hypertrophiques ne recommande plus l'utilisation de la présence de variant(s) sarcomérique(s) pour guider les décisions relatives à l'implantation d'un DAI en prévention primaire chez les personnes présentant un score de risque de mort subite faible ou intermédiaire.

La réalisation d'une étude axée sur le pronostic à long terme des patients atteints de CMH pourrait permettre de valider l'inclusion du critère "variant sarcomérique (probablement-)pathogène" en tant que paramètre indépendant dans la stratification rythmique.

Corrélation génotype/génotype gène-spécifique

Nous n'avons pas pu identifier de critères cliniques/paracliniques spécifiques permettant d'établir une corrélation génotype-phénotype plus précise. Nous bénéficions de l'une des plus grandes cohortes de patients porteurs de CMH ayant bénéficié d'un séquençage NGS élargi¹³. Malgré cela, le nombre de variants dans des gènes autres que *MYBPC3* et *MYH7* reste faible. Il est impossible de réaliser des analyses statistiques en raison de la taille limitée des échantillons.

- **MYBPC3 et MYH7**

La comparaison des patients *MYBPC3* et *MYH7* a permis d'identifier des caractéristiques cliniques connues comme étant associées à l'un ou l'autre gène. Des études récentes^{38,39} montrent que les patients avec des mutations *MYBPC3* sont moins souvent obstructifs. Nos résultats sont cohérents avec cette constatation : 41,9% des cas index avec mutations *MYH7* présentaient une CMHO contre 25,9% des patients *MYBPC3* ($p=0,112$).

Il est connu que les patients atteints de CMH avec des mutations *MYBPC3* ont une FEVG plus faible et ont plus fréquemment une dysfonction systolique du VG (FEVG < 50 %) que les patients avec des mutations *MYH7*³⁸. Nous n'avons pas observé cela dans notre cohorte.

Il a également été démontré que les mutations *MYH7* sont moins arythmogènes que *MYBPC3*³⁹. Les patients porteurs de mutations *MYBPC3* ont montré une arythmogénicité plus élevée que les patients porteurs de mutations *MYH7* (TVNS : 36,1 % contre 10,3 % ($p<0,009$)). Cependant, la survenue du critère de jugement composite rythmique n'était pas différente entre les deux groupes de patients (Log-rank test, $p=0,243$).

Christian et al.¹² ont mené une revue systématique de la littérature et une méta-analyse montrant que les patients *MYH7* développent une CMH 8,2 ans plus tôt que ceux avec des mutations *MYBPC3*. Dans notre étude, l'âge moyen au diagnostic n'était pas significativement différent entre ces deux groupes (*MYBPC3* : 41,7 ans ($\pm 17,6$) contre *MYH7* : 36,2 ans ($\pm 21,2$) ($p = 0,2$)).

Concernant notre étude en sous-groupe sur les variants *MYBPC3*, nous ne retrouvons pas de différence clinique significative chez les patients porteurs de variants tronquants ou non-tronquants. Ce résultat est concordant avec les observations de Helms⁴⁰.

- **Filament fin**

Les mutations touchant les protéines du filament fin sont une cause moins fréquente de CMH. Elles sont responsables de 5-15% des CMH génétiques⁴¹, 10,3% des CMH dans notre cohorte (n=17/165). Certaines études les associent à un pronostic péjoratif. Des auteurs estiment que ce sous-groupe de CMH aurait une morbi-mortalité supérieure en termes d'évolution restrictive, d'insuffisance cardiaque^{42,43} et de survenue de mort subite⁴⁴. Ces observations restent contestées dans la littérature scientifique⁴⁵. Dans notre étude, nous remarquons que ces patients présentent régulièrement des troubles du rythme ventriculaire soutenus ou non. Notre faible échantillon de patients (n=17) ne nous permet pas d'extrapoler ces résultats. Une nouvelle étude incluant des apparentés atteints ou la réalisation d'une cohorte multicentrique pourrait nous permettre de répondre à cette question.

Limites

Notre étude présente une limite importante en raison de son caractère rétrospectif. Les données telles que les troubles de la conduction, les troubles du rythme, les niveaux de NT-ProBNP et de troponine ont été recueillies *a posteriori*, ce qui rend difficile l'établissement de leur relation temporelle par rapport au diagnostic moléculaire. Par conséquent, utiliser ces données pour prédire *a priori* un test génétique positif peut s'avérer complexe. Toutefois, l'objectif principal de ce travail est d'identifier des signes (cliniques, échographiques, biologiques) spécifiques d'un gène muté pour réaliser des corrélations génotype/phénotype. Les mutations étant constitutionnelles, les individus GEN+ en sont porteurs dès la naissance. Il n'y a donc pas de biais de temporalité.

Concernant le suivi des patients et la survenue d'évènements rythmiques, notre période de suivi au sein du Centre de Compétence des Cardiomyopathies de Marseille est relativement courte. Le temps médian de suivi depuis l'entrée dans notre centre (estimée par la date du test génétique) est de 1,3 ans. Par conséquent, l'étude des évènements rares, tels que la survenue d'évènement rythmique grave nécessiterait un suivi plus long.

Concernant la survenue d'insuffisance cardiaque, nous avons établi un critère de jugement composite. Nous avons étudié la survenue d'une FEVG < 50 % et un taux de NT-ProBNP > 1800 pg/mL. Ce choix était motivé par l'absence de données de classification NYHA de chaque patient. Nous avons donc utilisé le NT-ProBNP comme critère intermédiaire pour témoin de l'insuffisance cardiaque chronique des patients. Le taux normal de NT-ProBNP est < 900 pg/ml pour les individus < 75 ans et < 1800 pg/ml pour ceux > 75 ans. En fixant le seuil à 1800 pg/mL, nous dépassons ces normes, élevant ainsi la suspicion diagnostique d'insuffisance cardiaque chronique. Le seuil de FEVG < 50 % est couramment utilisé pour désigner une CMH au stade "end-stage"⁴⁶.

Rendement diagnostique

Nous présentons les données moléculaires de 602 patients porteurs de CMH ayant bénéficié de séquençage génétique. Nos résultats nous permettent de discuter de l'utilité d'un panel de diagnostic large de 65 gènes par rapport à un panel de 16 gènes dans cette indication.

- **Interet d'un panel large**

La plupart des publications scientifiques sont basées sur un panel sarcomérique de 8 gènes^{9,11} (*MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNT2, TNNI3, TPM1, ACTC1*). Dans notre étude, nous démontrons l'intérêt d'un panel plus large comprenant *FLNC, DES, JPH2, CSRP3 et ACTN2*, qui sont des gènes liés à la CMH et codant des protéines non-sarcomériques⁴⁷.

D'autres gènes absents des panels de 16 gènes pourraient être considérés pour inclusion en raison de la fréquence des variants dans notre cohorte. *PTPN11* a été identifié chez 4 patients pour lesquels le syndrome de Noonan n'était initialement pas suspecté. Le diagnostic n'a été établi qu'après l'identification de variants pathogènes et la réévaluation des présentations cliniques des patients.

Au total, 14 variants PP/P n'auraient pas pu être identifié avec le panel 16 gènes seul. Les laboratoires de la filière CARDIOGEN, s'efforcent de mettre à jour régulièrement leurs listes de gènes par indication, de façon à ce qu'elles répondent au mieux à l'état des connaissances scientifiques et aux besoins du conseil génétique.

- **Enjeux d'un panel large**

Nous observons que les 171 variants causaux sont répartis dans seulement 19 gènes.

Comme le souligne Mazzarotto dans une revue de littérature en 2020¹³, ces dernières années un nombre croissant de gènes est associé à la CMH. Cependant, seulement quelques-uns remplissent les critères pour être utilisé en diagnostic médical. L'incertitude entourant la pathogénicité de ces « gènes de signification incertaine » (GSI) pose un défi aux laboratoires de génétique moléculaire pour établir des listes diagnostiques de gènes. Selon les recommandations de l'ACMG-AMP, les variants présent dans des GSI ne peuvent être classés comme PP/P.

Augmenter le nombre de gènes dans un panel en y intégrant des GSI conduit *de facto* à une augmentation des VSI.

L'identification de VSI peut avoir des conséquences psychologiques pour les patients du fait de leur incertitude inhérente et ils peuvent parfois être mal interprétés par des médecins non qualifiés en génétique⁴⁸. L'intérêt clinique d'étendre plus ou moins les listes de gènes explorés en diagnostic est actuellement débattu.

Dans notre étude, la répartition des patients GEN+, GEN VSI et GEN- n'a pas différé de manière significative avec l'un ou l'autre des panels. Le taux de patients GEN+ n'a pas significativement augmenté en fonction du panel utilisé. Il est peu probable qu'un panel de 65 gènes soit utile dans le diagnostic moléculaire des CMH. Ces données sont concordantes avec des publications sur de grandes cohortes de patients⁴⁹.

Notre panel 65 gènes a permis d'identifier 6 gènes porteurs uniquement de VSI : *MYH6, NEBL, ACTN2, PRKAG2, DSC2* et *ANKRD*.

La stratégie diagnostique des laboratoires du consortium Cardiogen consiste à ne signaler que les VSI pour lesquels nous disposons de critères de pathogénicité concordants dans les gènes impliqués dans la CMH mais qui n'atteignent pas la classe 4 (PP) sur la base des critères ACMG-AMP. Cette approche contribue à limiter l'augmentation des VSI malgré un séquençage élargi.

- **Données additionnelles**

L'ACMG⁵⁰ a proposé des recommandations pour la notification des données secondaires dans le séquençage clinique de l'exome et du génome. Elles sont basées sur leur pertinence médicale pour la prise en charge des patients. L'ACMG a ainsi

dressé une liste de 81 gènes dont les variants PP/P devraient être rapportés, incluant la grande majorité des gènes impliqués dans les cardiomyopathies héréditaires hypertrophiques, dilatées ou arythmogènes Certains de ces gènes sont présents dans notre panel élargi, malgré leur implication non établie dans la CMH (*DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *FBN1*, *LMNA*, *PKP2*, *RYR2*, *SCN5A*, *TMEM43* et *TTN*). Ainsi, nous avons signalé 2 variants PP/P considérés comme des données additionnelles dans *SCN5A*. Des variants de la titine et de la plakophiline 2 ont également été rapportés. Ces protéines sont généralement spécifiques d'autres types de CM. Chez nos patients, ces mutations étaient associées à un second variant spécifique des CMH. Ces variants multiples pourraient expliquer l'expressivité variable et la pénétrance incomplète dans certaines familles.

La CMH, une maladie polygénique et multifactorielle ?

Nous avons identifié 5 individus avec un oligogénisme (≥ 2 variants PP/P) et 6 patients avec un variant PP/P et ≥ 1 VSI (6.7% des GEN+). Ces cas mettent en évidence la complexité des cardiomyopathies. Jusqu'à présent, le modèle physiopathologique accepté est un modèle monogénique autosomique dominant mendélien dans la plupart des cas. Ici, nous observons la présence probable de gènes modificateurs à pénétrance incomplète.

Au-delà des gènes majeurs de la CMH, un nombre croissant d'auteurs proposent des modèles non-mendéliens alternatifs pour expliquer l'hypertrophie ventriculaire gauche. Des études GWAS^{51,52} suggèrent des scores de risque polygénique pour expliquer les CMH. De même, en 2023⁵³, une autre étude a démontré une base génétique commune entre l'épaisseur du muscle cardiaque dans la cohorte UK Biobank et la CMH. En 2018⁵⁴, notre équipe avait analysé 200 patients atteints de CMH en exome. Nous avons montré que plus de 87% des patients présentaient au moins un variant génétique candidat rare dans un gène cardiaque. Les données de GWAS, combinées à nos observations de 2018 nous poussent à repenser le modèle moléculaire monogénique d'héritabilité de la CMH. Il existerait un fond génétique qui modulerait la pénétrance et l'expression d'une ou plusieurs mutations conductrices mendéliennes. Ce schéma pourrait apporter des réponses à certaines interrogations sur la CMH : le rendement moléculaire dépasse rarement les 50% dans la littérature scientifique¹⁴ ; les phénotypes cardiaques sont plus sévères

chez les patients porteurs de plusieurs variations PP/P⁵⁵ ; de nombreux patients ont un panel génétique négatif malgré une histoire familiale de CMH. Il est possible que ce fond génétique, en l'absence de mutation conductrice forte, prédispose au développement d'une HVG. Des facteurs environnementaux⁵⁶ ou des comorbidités^{57,58} auraient pour conséquence le développement d'une hypertrophie secondaire, mimant une CMH. Cette hypothèse est confortée par des études sur des jumeaux⁵⁹ dont l'évolution de la CMH parfois est différente.

Conclusion

Ainsi, nous rapportons l'une des plus larges cohortes de patients porteurs de CMH ayant bénéficié d'un séquençage NGS élargi. Nous démontrons l'intérêt d'un panel large qui permet une augmentation de diagnostic moléculaire sans augmentation du nombre de VSI.

Nous démontrons que les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients sont différentes en fonction de leur statut de porteur ou non de mutation. A côté des paramètres bien connus comme prédictifs d'un génotype positif, que nous confirmons dans notre cohorte (tels que l'âge de survenue précoce, la fibrose myocardique ou la présence de trouble du rythme ventriculaire), l'élévation des marqueurs biochimiques Troponine T h.s et en particulier de NT-ProBNP semblent être des paramètres à prendre en compte lors de l'orientation vers un test génétique.

Nous confirmons les observations connues concernant *MYBPC3* et *MYH7* mais une corrélation génotype/phénotype gène-spécifique plus précise n'a pas pu être établie.

Les premiers résultats issus de la cohorte MHyCaRe fournissent donc des perspectives prometteuses pour effectuer un suivi longitudinal de ces patients et identifier de nouvelles corrélations génotype-phénotype.

Bibliographie

1. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995;92(4):785-789. doi:10.1161/01.cir.92.4.785
2. de Marvao A, McGurk KA, Zheng SL, et al. Phenotypic Expression and Outcomes in Individuals With Rare Genetic Variants of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(11):1097-1110. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.017
3. D'Ascenzi F, Valentini F, Pistori S, et al. Causes of sudden cardiac death in young athletes and non-athletes: systematic review and meta-analysis: Sudden cardiac death in the young. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2022;32(5):299-308. doi:10.1016/j.tcm.2021.06.001
4. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. Published online August 25, 2023:ehad194. doi:10.1093/eurheartj/ehad194
5. Barefield DY, Alvarez-Arce A, Araujo KN. Mechanisms of Sarcomere Protein Mutation-Induced Cardiomyopathies. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(6):473-484. doi:10.1007/s11886-023-01876-9
6. Pieroni M, Ciabatti M, Saletti E, et al. Beyond Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy: How to Diagnose and Manage Phenocopies. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(11):1567-1585. doi:10.1007/s11886-022-01778-2
7. Sweet ME, Mestroni L, Taylor MRG. Genetic Infiltrative Cardiomyopathies. *Heart Fail Clin*. 2018;14(2):215-224. doi:10.1016/j.hfc.2017.12.003
8. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
9. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Maron MS. How Hypertrophic Cardiomyopathy Became a Contemporary Treatable Genetic Disease With Low Mortality: Shaped by 50 Years of Clinical Research and Practice. *JAMA Cardiol*. 2016;1(1):98-105. doi:10.1001/jamacardio.2015.0354
10. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142(25):e533-e557. doi:10.1161/CIR.0000000000000938

11. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262
12. Monda E, Limongelli G. Integrated Sudden Cardiac Death Risk Prediction Model For Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2023;147(4):281-283. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063019
13. Mazzarotto F, Olivotto I, Boschi B, et al. Contemporary Insights Into the Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy: Toward a New Era in Clinical Testing? *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(8):e015473. doi:10.1161/JAHA.119.015473
14. Christian S, Cirino A, Hansen B, et al. Diagnostic validity and clinical utility of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2022;9(1):e001815. doi:10.1136/openhrt-2021-001815
15. Kelly MA, Caleshu C, Morales A, et al. Adaptation and validation of the ACMG/AMP variant classification framework for MYH7-associated inherited cardiomyopathies: recommendations by ClinGen's Inherited Cardiomyopathy Expert Panel. *Genet Med*. 2018;20(3):351-359. doi:10.1038/gim.2017.218
16. Muiño-Mosquera L, Steijns F, Audenaert T, et al. Tailoring the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology Guidelines for the Interpretation of Sequenced Variants in the FBN1 Gene for Marfan Syndrome: Proposal for a Disease- and Gene-Specific Guideline. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(6):e002039. doi:10.1161/CIRCGEN.117.002039
17. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, et al. Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(2):e002460. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002460
18. Dai J, Li Z, Huang W, et al. RBM20 Is a Candidate Gene for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2021;37(11):1751-1759. doi:10.1016/j.cjca.2021.07.014
19. Zhang X, Walsh R, Whiffin N, et al. Disease-specific variant pathogenicity prediction significantly improves variant interpretation in inherited cardiac conditions. *Genetics in Medicine*. 2021;23(1):69-79. doi:10.1038/s41436-020-00972-3
20. Quan L, Lv Q, Zhang Y. STRUM: structure-based prediction of protein stability changes upon single-point mutation. *Bioinformatics*. 2016;32(19):2936-2946. doi:10.1093/bioinformatics/btw361

21. Thompson AD, Helms AS, Kannan A, et al. Computational prediction of protein subdomain stability in MYBPC3 enables clinical risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy and enhances variant interpretation. *Genet Med*. 2021;23(7):1281-1287. doi:10.1038/s41436-021-01134-9
22. Walsh R, Mazzarotto F, Whiffin N, et al. Quantitative approaches to variant classification increase the yield and precision of genetic testing in Mendelian diseases: the case of hypertrophic cardiomyopathy. *Genome Med*. 2019;11(1):5. doi:10.1186/s13073-019-0616-z
23. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
24. Gruner C, Ivanov J, Care M, et al. Toronto hypertrophic cardiomyopathy genotype score for prediction of a positive genotype in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(1):19-26. doi:10.1161/CIRCGENETICS.112.963363
25. Bos JM, Will ML, Gersh BJ, Kruisselbrink TM, Ommen SR, Ackerman MJ. Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(6):727-737. doi:10.1016/j.mayocp.2014.01.025
26. Liang LW, Fifer MA, Hasegawa K, Maurer MS, Reilly MP, Shimada YJ. Prediction of Genotype Positivity in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Using Machine Learning. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2021;14(3):e003259. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003259
27. Kubo T, Kitaoka H, Yamanaka S, et al. Significance of high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1252-1259. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.055
28. Moreno V, Hernández-Romero D, Vilchez JA, et al. Serum levels of high-sensitivity troponin T: a novel marker for cardiac remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2010;16(12):950-956. doi:10.1016/j.cardfail.2010.07.245
29. Kubo T, Ochi Y, Baba Y, et al. Elevation of high-sensitivity cardiac troponin T and left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3593-3600. doi:10.1002/ehf2.12852
30. Neubauer S, Kolm P, Ho CY, et al. Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(19):2333-2345. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1057

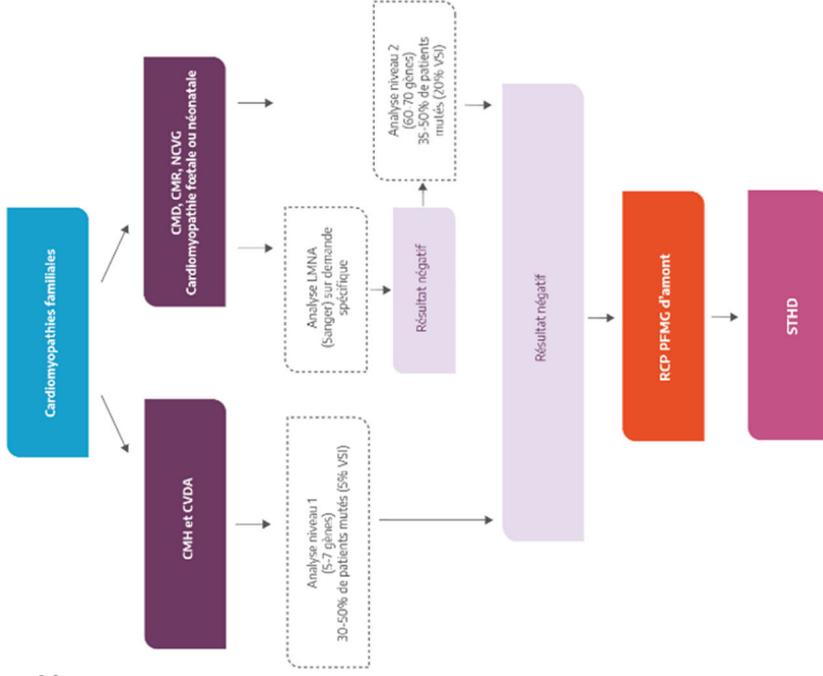
31. Hasler S, Manka R, Greutmann M, et al. Elevated high-sensitivity troponin T levels are associated with adverse cardiac remodelling and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14285. doi:10.4414/smw.2016.14285
32. Chevalier C, Wendner M, Suling A, et al. Association of NT-proBNP and hs-cTnT with Imaging Markers of Diastolic Dysfunction and Focal Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Life*. 2022;12(8):1241. doi:10.3390/life12081241
33. Ho JE, Shi L, Day SM, et al. Biomarkers of cardiovascular stress and fibrosis in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Open Heart*. 2017;4(2):e000615. doi:10.1136/openhrt-2017-000615
34. Fernandes F, Arteaga-Fernandez E, Antunes M de O, et al. Plasma Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing as a Screening Method for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure*. 2012;18(7):564-568. doi:10.1016/j.cardfail.2012.04.005
35. Gawor M, Śpiewak M, Kubik A, et al. Circulating biomarkers of hypertrophy and fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed by cardiac magnetic resonance. *Biomarkers*. 2018;23(7):676-682. doi:10.1080/1354750X.2018.1474261
36. Tesic M, Seferovic J, Trifunovic D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is related with coronary flow velocity reserve and diastolic dysfunction in patients with asymmetric hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*. 2017;70(4):323-328. doi:10.1016/j.jjcc.2017.02.008
37. Georgiopoulos G, Figliozzi S, Pateras K, et al. Comparison of Demographic, Clinical, Biochemical, and Imaging Findings in Hypertrophic Cardiomyopathy Prognosis: A Network Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2023;11(1):30-41. doi:10.1016/j.jchf.2022.08.022
38. Beltrami M, Fedele E, Fumagalli C, et al. Long-Term Prevalence of Systolic Dysfunction in MYBPC3 Versus MYH7-Related Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. Published online July 6, 2023:e003832. doi:10.1161/CIRCGEN.122.003832
39. Norrish G, Kadirrajah V, Field E, et al. Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy Caused by Beta-Myosin Heavy Chain Variants Is Associated With a More Obstructive but Less Arrhythmogenic Phenotype Than Myosin-Binding Protein C Disease. *Circ Genom Precis Med*. Published online June 30, 2023:e004118. doi:10.1161/CIRCGEN.123.004118
40. Helms AS, Thompson AD, Glazier AA, et al. Spatial and Functional Distribution of MYBPC3 Pathogenic Variants and Clinical Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(5):396-405. doi:10.1161/CIRCGEN.120.002929

41. Keyt LK, Duran JM, Bui QM, et al. Thin filament cardiomyopathies: A review of genetics, disease mechanisms, and emerging therapeutics. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9. Accessed August 23, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.972301>
42. Coppini R, Ho CY, Ashley E, et al. Clinical phenotype and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with thin-filament gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):2589-2600. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.059
43. Kubo T, Gimeno JR, Bahl A, et al. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(25):2419-2426. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.061
44. Kokado H, Shimizu M, Yoshio H, et al. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by a Lys183 deletion mutation in the cardiac troponin I gene. *Circulation*. 2000;102(6):663-669. doi:10.1161/01.cir.102.6.663
45. Van Driest SL, Ellsworth EG, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of thin filament mutations in an outpatient referral population with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;108(4):445-451. doi:10.1161/01.CIR.0000080896.52003.DF
46. Marstrand P, Han L, Day SM, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Systolic Dysfunction: Insights From the SHaRe Registry. *Circulation*. 2020;141(17):1371-1383. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044366
47. Walsh R, Offerhaus JA, Tadros R, Bezzina CR. Minor hypertrophic cardiomyopathy genes, major insights into the genetics of cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(3):151-167. doi:10.1038/s41569-021-00608-2
48. Burke W, Parens E, Chung WK, Berger SM, Appelbaum PS. The Challenge of Genetic Variants of Uncertain Clinical Significance : A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2022;175(7):994-1000. doi:10.7326/M21-4109
49. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med*. 2015;17(11):880-888. doi:10.1038/gim.2014.205
50. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, et al. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2023;25(8):100866. doi:10.1016/j.gim.2023.100866
51. Harper AR, Goel A, Grace C, et al. Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. *Nat Genet*. 2021;53(2):135-142. doi:10.1038/s41588-020-00764-0

52. Tadros R, Francis C, Xu X, et al. Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. *Nat Genet.* 2021;53(2):128-134. doi:10.1038/s41588-020-00762-2
53. Aung N, Lopes LR, van Duijvenboden S, et al. Genome-Wide Analysis of Left Ventricular Maximum Wall Thickness in the UK Biobank Cohort Reveals a Shared Genetic Background With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med.* 2023;16(1):e003716. doi:10.1161/CIRCGEN.122.003716
54. Nguyen K, Roche S, Donal E, et al. Whole Exome Sequencing Reveals a Large Genetic Heterogeneity and Revisits the Causes of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation: Genomic and Precision Medicine.* 2019;12(5):e002500. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002500
55. Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation.* 2003;107(17):2227-2232. doi:10.1161/01.CIR.0000066323.15244.54
56. Butters A, Lakdawala NK, Ingles J. Sex Differences in Hypertrophic Cardiomyopathy: Interaction With Genetics and Environment. *Curr Heart Fail Rep.* 2021;18(5):264-273. doi:10.1007/s11897-021-00526-x
57. Orenes-Piñero E, Hernández-Romero D, Jover E, Valdés M, Lip GYH, Marín F. Impact of polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system on hypertrophic cardiomyopathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(4):521-530. doi:10.1177/1470320311405247
58. Lopes LR, Losi MA, Sheikh N, et al. Association between common cardiovascular risk factors and clinical phenotype in patients with hypertrophic cardiomyopathy from the European Society of Cardiology (ESC) EurObservational Research Programme (EORP) Cardiomyopathy/Myocarditis registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022;9(1):42-53. doi:10.1093/ehjqcco/qcac006
59. Repetti GG, Kim Y, Pereira AC, et al. Discordant clinical features of identical hypertrophic cardiomyopathy twins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(10):e2021717118. doi:10.1073/pnas.2021717118

Annexes

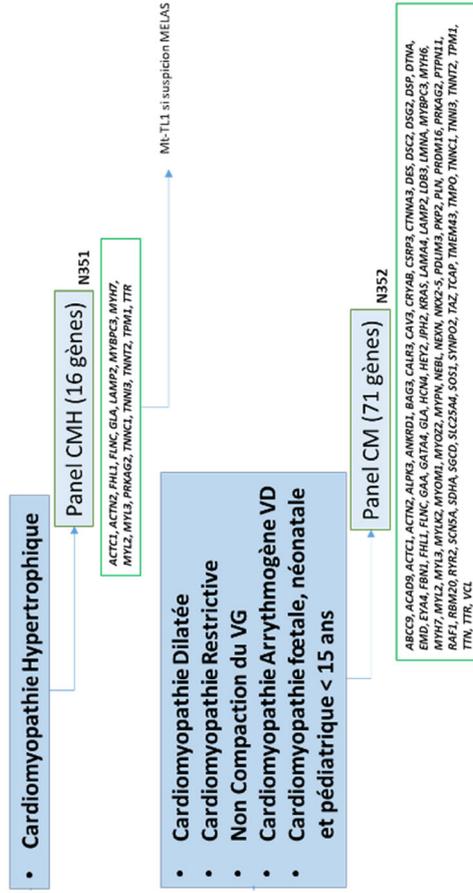
C



A

ABCC9	BAG3	DSC2	FBN1	HCN4	LMNA	MYLK2	NX2-5	PTPN11	TAZ	TNNT2
ACAD9	CAV3	DSG2	FHL1	JPH2	MYBPC3	MYOM1	PDLIM3	RAF1	TCAP	TPM1
ACTC1	CRYAB	DSP	FLNC	KRAS	MYH6	MYOZ2	PKP2	RBM20	TMEM43	TTN
ACTN2	CSRP3	DTNA	GAA	LAMA4	MYH7	MYPN	PLN	RYR2	TMPO	TTR
ALPK3	CTNNA3	EMD	GATA4	LAMP2	MYL2	NEBL	PRDM16	SCN5A	TNNC1	VCL
ANKRD1	DES	EYA4	GLA	LDB3	MYL3	NEXN	PRKAG2	SOS1	TNNI3	

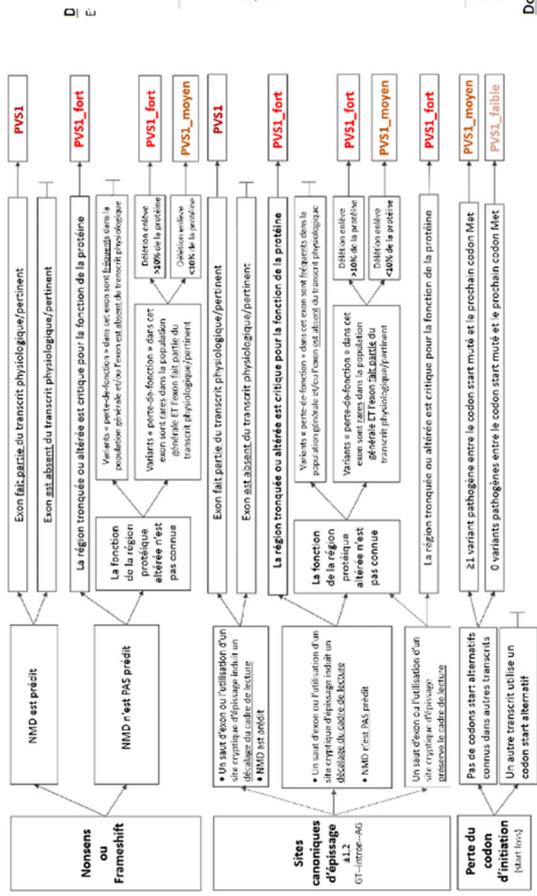
B



Matériels et Méthodes supplémentaires 1 : Stratégie diagnostique recommandée par la filière nationale de santé maladies rares CARDIOGEN

- Panel 65 gènes proposé par notre laboratoire en première intention entre 2018 et 2021, en seconde intention depuis 2021
- Stratégie diagnostique recommandée par CARDIOGEN depuis 2021
- Stratégie diagnostique recommandée pour les cardiomyopathies familiales depuis la mise en place du Plan France Médecine Génomique 2025 pour Séquençage génomique à Très Haut Débit, d'après <https://pfm2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/cardiomyopathies-familiales>

Données computationnelles et prédictives :
Variant tronquant, site canonique d'épissage (+/-1,2)



Données de ségrégation:

Variant de novo chez un patient sans antécédent familial

Le phénotype est...	Points par Cas Index	
	Confirmé de novo	Supporté de novo
... très spécifique pour le gène	2	1
... compatible pour le gène mais pas très spécifique	1	0,5
... compatible pour le gène mais pas très spécifique + une hétérozygotie parentique*	0,5	0,25
... n'est pas compatible avec le gène	0	0

*maximum : 1 point par variant

D

E

4 points PS2_très_fort
2 points PS2
1 point PM6
0,5 points PM6_faible

Données alléliques :

Un variant observé en trans avec un variant pathogène (pour une pathologie à transmission autosomique récessive).

Classification/Zygote du variant en face	Points par Cas Index	
	Confirmé en trans	Phase Inconnue
Pathogène (classe 3) Problème parentique (classe 4)	1	0,5 0,25
Variant de Signification Incertaine (classe 2) (maximum 0,5 point par variant)	0,25	0
Variant homozygote (maximum 1 point par variant)	0,5	

Tous les variants doivent être suffisamment rares (PMG attribué)

2+ points PM3_fort
1 point PM3
0,5 points PM3_faible

Co-occurrence du variant avec un variant pathogène en trans dans le même gène (pour les maladies AD et liées à l'X) ou en cis dans le même gène. Co-occurrence du variant avec un variant pathogène dans un autre gène impliqué dans la même pathologie.

BP2
 BP5

Données cliniques et épidémiologiques :

Variant absent des bases de données de populations contrôlées (ou très faible fréquence si récessif)

Fréquence allélique trop importante par rapport à la fréquence de la pathologie

Fréquence allélique > 5% (ou définie par le laboratoire). Critère à lui seul en faveur du caractère bénin du variant

Prévalence du variant chez les individus atteints significativement supérieure à celle des contrôles pour maladies dominantes (utiliser PM3 pour maladies récessives)

• études cas-contrôle avec Odds Ratio > 3, borne inférieure de l'intervalle de confiance excluant 1

• le variant est présent chez différents patients non-apparentés ET le variant est très rare dans la population générale (BS1 n'est pas attribué)

Phénotype ou histoire familiale spécifique en faveur de la pathologie associée au gène comprenant le variant.

PS4
 PS4_moyen
 PS4_faible
 PP4_moyen
 PP4

Données de ségrégation:

Variant de novo chez un patient sans antécédent familial

Le phénotype est...	Points par Cas Index	
	Confirmé de novo	Supporté de novo
... très spécifique pour le gène	2	1
... compatible pour le gène mais pas très spécifique	1	0,5
... compatible pour le gène mais pas très spécifique + une hétérozygotie parentique*	0,5	0,25
... n'est pas compatible avec le gène	0	0

*maximum : 1 point par variant

4 points PS2_très_fort
2 points PS2
1 point PM6
0,5 points PM6_faible

Variant à l'origine du même changement d'acide aminé qu'un variant pathogène connu, sauf si le nouveau variant a un possible effet sur l'épissage ... d'un changement d'acide aminé différent à la même position qu'un variant faux-sens pathogène connu.

Matériels et Méthodes supplémentaires 2 : Outil d'aide à l'interprétation biologique des variants génétiques, selon les critères de classification ACMG-AMP, d'après le groupe de travail NGS-Diag version 2 (https://anpgm.fr/media/documents/BP-NGSdiag_001_interpretation_Variants_v2.pdf)

	Panel 65 gènes (n = 393)	Panel 16 gènes (n = 209)	n	p-value
GEN+	114 (29%)	51 (24%)	165	-
GEN VSI	42 (11%)	20 (9.6%)	62	-
GEN-	237 (60%)	138 (66%)	375	0.38

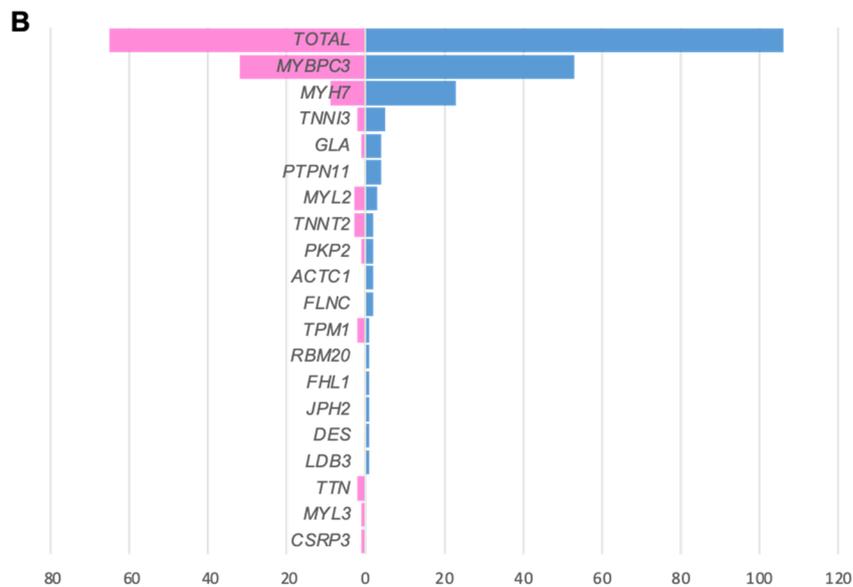
Données supplémentaires 1 : Rendement diagnostique par panel

Effectif absolu (Effectif relatif en %)

p-value : Pearson's Chi-squared test

A

Gene	Total	Homme	Femme
FLNC	2	2	0
PTPN11	4	4	0
MYH7	35	23	9
MYBPC3	89	53	32
TNNT2	6	2	3
TNNI3	7	5	2
PKP2	3	2	1
GLA	5	4	1
TPM1	3	1	2
LDB3	1	1	0
DES	1	1	0
JPH2	1	1	0
MYL2	6	3	3
CSRP3	1	0	1
FHL1	1	1	0
ACTC1	2	2	0
RBM20	1	1	0
MYL3	1	0	1
TTN	2	0	2
TOTAL	171	106	65
Cas index	165	104	61

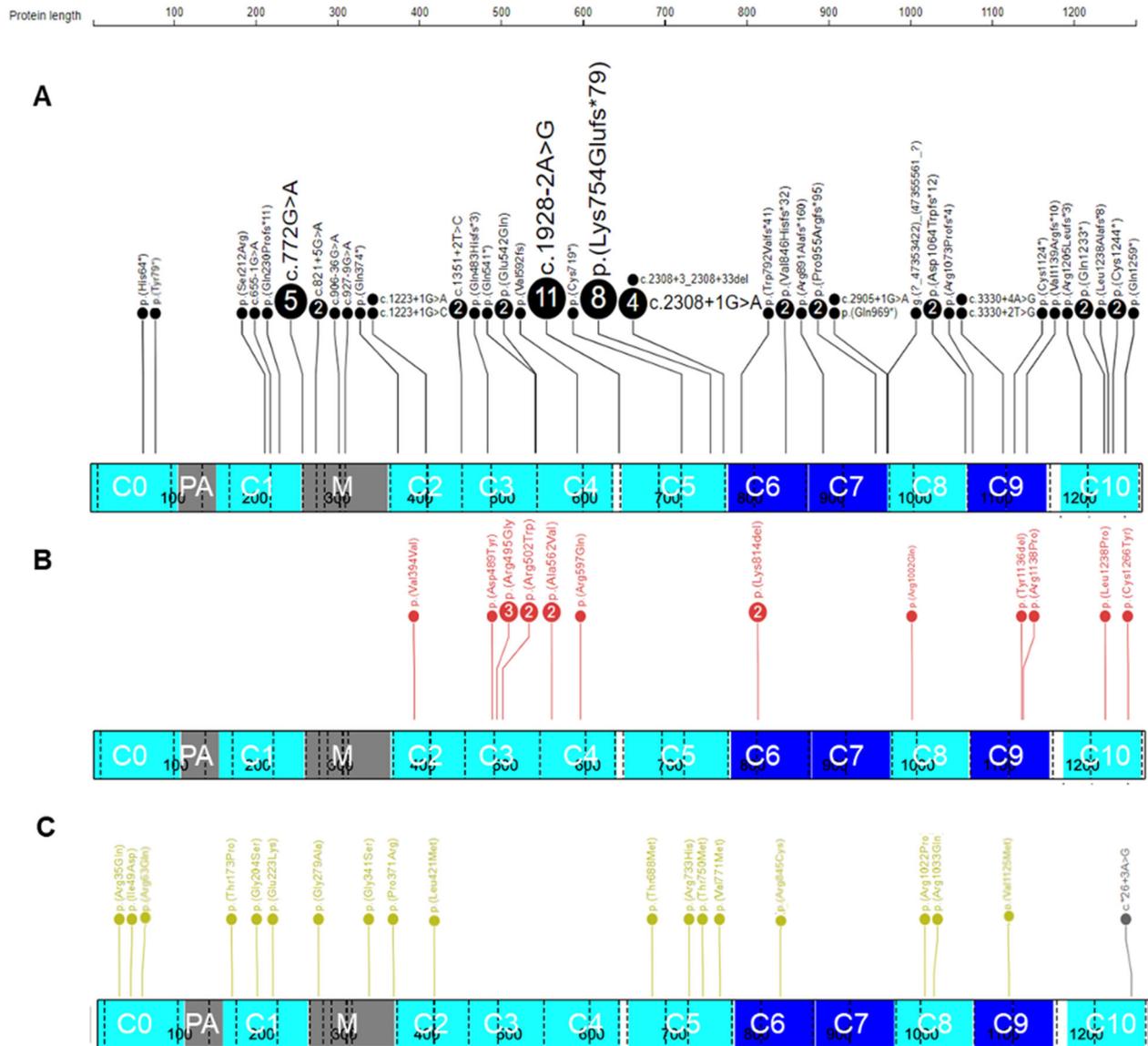


Données supplémentaires 2 : Distribution des variants probablement pathogène et pathogène en fonction du sexe

Rose : Femme, Bleu : Homme

Gène	Variant	Nombre d'occurrences
<i>MYBPC3</i>	c.1928-2A>G	11
<i>MYBPC3</i>	c.2258dupT	8
<i>MYBPC3</i>	c.772G>A	5
<i>MYBPC3</i>	c.2308+1G>A	4
<i>MYBPC3</i>	c.1483C>G	3
<i>MYL2</i>	c.173G>A	3
<i>TNNT2</i>	c.860G>A	3
<i>GLA</i>	c.644A>G	2
<i>MYBPC3</i>	c.1351+2T>C	2
<i>MYBPC3</i>	c.1504C>T	2
<i>MYBPC3</i>	c.1624G>C	2
<i>MYBPC3</i>	c.1685C>T	2
<i>MYBPC3</i>	c.2441_2443del	2
<i>MYBPC3</i>	c.2535_2551del	2
<i>MYBPC3</i>	c.3192dupC	2
<i>MYBPC3</i>	c.3697C>T	2
<i>MYBPC3</i>	c.3732C>A	2
<i>MYBPC3</i>	c.821+5G>A	2
<i>MYH7</i>	c.1063G>A	2
<i>MYH7</i>	c.1207C>T	2
<i>MYH7</i>	c.1988G>A	2
<i>MYH7</i>	c.2606G>A	2
<i>MYH7</i>	c.2609G>A	2
<i>MYH7</i>	c.4130C>T	2
<i>PTPN11</i>	c.1492C>T	2
<i>TNNI3</i>	c.497C>T	2
<i>TNNT2</i>	c.857G>A	2

Données Supplémentaires 3 : Variants probablement pathogènes ou pathogènes récurrents



Données supplémentaires 4 : Distribution et nombre d'occurrences des variants de la protéine C cardiaque de liaison à la myosine (cMyBP-C)

- A. Distribution des Variants (probablement-)pathogènes tronquants
- B. Distribution des Variants (probablement-)pathogènes non tronquants
- C. Distribution des VSI (jaune: faux-sens ; gris: variant de la région 3'UTR)

Structure protéique d'après la publication de Carrier et al., 2015, reconstruite avec <https://proteinpaint.stjude.org>

MYBPC3 est composé de 35 exons. Le transcrit représente 3824 pb. cMyBP-C est une protéine contenant 8 domaines immunoglobulin-like (Cyan : C0 (1-106), C1 (153-256), C2(362-452), C3(453-543), C4 (544-633), C5 (645-771), C8 (967-1061), C10 (1177-1270)) et 3 domaines fibronectine-type III (bleu : C6 (774-870), C7 (967-1061), C9 (1064-1159)). L'isoforme cardiaque de la protéine C se distingue par le domaine C0, M(257-361) et 28 acides aminés présents dans le domaine C5. Le domaine PA est un domaine riche en Proline-Alanine (107-152).

	Total, N = 89 [†]	MYBPC3-tv N = 72 [†]	MYBPC3-ntv N = 17 [†]	Variants tronquants versus non-tronquants p-value
Homme	53 (59.6%)	42 (58%)	11 (65%)	0.063 ²
Age au diagnostic				
Moyenne[±SD]	41.7 [±17.6]	42.7 [±16.9]	37.6 [±20.3]	0.35 ³
Médiane(Q1-Q3)	42 (26 – 56)	44 (30 – 56)	38 (20 – 48)	
Min - Max	0 – 76	0 – 75	7 – 76	
Histoire familiale de CMH	40 (46.0%)	31 (44%)	9 (53%)	0.52 ²
Syncope inexplicée	12 (14.8%)	9 (14%)	3 (19%)	0.7 ²
Hypertension artérielle	17 (19.3%)	16 (23%)	1 (5.9%)	0.18 ²
Trouble de la conduction AV	2 (2.5%)	2 (3.1%)	0 (0%)	1 ²
Bloc de branche	6 (7.7%)	5 (7.9%)	1 (6.7%)	1 ²
Fibrillation atriale	14 (16.5%)	9 (13%)	5 (31%)	0.13 ²
Anévrisme	1 (1.2%)	1 (1.5%)	0 (0%)	1 ²
CMH Obstructive	21 (25.9%)	18 (27%)	3 (20%)	0.75 ²
Gradient (mmHg)* : Moy. [±SD]	15.2 [±23.0]	15.6 [±22.8]	13.2 [±25.3]	0.67 ³
Médiane (Q1-Q3)	2 (2 – 20)	2 (2 – 20)	2 (2 – 8.75)	
Min - Max	2 - 100	2 – 100	2 – 83	
Épaisseur maximale du VG(mm)*				
Moyenne [±SD]	21.4 [±5.0]	21.6 [±5.05]	21.1 [±5.56]	0.77 ³
Médiane(Q1-Q3)	20 (17 – 25)	20 (18 – 25)	20 (16.8 – 24.2)	
Min - Max	14 – 38	14 – 38	14 – 35	
HVG massive	10 (11.5%)	9 (13%)	1 (6.2%)	0.68 ²
Localisation				
Atteinte apicale	7 (12.1%)	6 (13%)	1 (9.1%)	1 ²
Atteinte septale	51 (87.9%)	41 (87%)	10 (91%)	1 ²
FEVG (%)* : Moy. [±SD]	65.4 [±10.1]	66.4 [±9.47]	61.1 [±11.8]	0.12 ³
Médiane(Q1-Q3)	68 (64 – 70)	68 (65 – 70)	65 (55 – 70)	0.12 ³
Min - Max	25 – 85	25 – 85	35 – 72	
FEVG < 50%	8 (9.5%)	5 (7.2%)	3 (20%)	0.15 ²

Diamètre de l'OG(mm)* : Moy.[±SD]	42.8 [±8.8]	42.4 (±8.57)	44.4 (±10.0)	0.52 ³
Médiane(Q1-Q3)	41 (36 – 47)	41 (36 – 46)	44 (37 – 50)	0.52 ³
Min - Max	29 - 77	29 – 77	31 – 67	
GLS (%) Moy.[±SD]	-14.3 [±4.5]	-14.7 [±4.51]	-12.3 [±4.04]	0.078 ³
Médiane(Q1-Q3)	-15 (-18 – -11)	-15.0 (-18 – -12)	-12.5 (-16 – -9)	
Min - Max	-23 – -4	-23 – -4	-18.5 – -6	
Index de masse cardiaque (g/m ²)				
Moyenne[±SD]	89.7 [±28.9]	87.5 [±29.6]	101 [±23.2]	0.18 ²
Médiane(Q1-Q3)	87 (73 – 98)	85.5 (71.2 – 97.2)	93.0 (87.5 – 107)	
Min - Max	43 – 236	43 – 236	76 – 141	
Réhaussement tardif à l'IRM (LGE)				0.52 ²
Absence	7 (15.2%)	7 (18%)	0 (0%)	
<15%	13 (28.3%)	10 (26%)	3 (38%)	
15-25%	16 (34.8%)	12 (32%)	4 (50%)	
>25%	10 (21.7%)	9 (24%)	1 (12%)	
NT-ProBNP : Moy. [±SD]	1,561.3 [±2,447.0]	1445 [±2502]	2072 [±2206]	0.38 ³
Médiane(Q1-Q3)	500 (174 – 1,650)	467 (187 – 1,441)	1822 (111– 2,328)	
Min - Max	6 – 12,884	12.3 – 12,884	6 – 6,859	
hs-cTnT : Moy. [±SD]	22.8 [±28.1]	22.9 [±29.7]	22.2 [±20.6]	0.92 ³
Médiane(Q1-Q3)	11 (8 – 27)	11 (8 – 27)	15 (9 – 28)	
Min - Max	3 – 177	3 – 177	4 – 71	
DAI :	28 (31.8%)			
CEI	4 (14.8%)	3 (13%)	1 (25%)	0.5 ²
CEI approprié	3 (75.0%)	3 (100%)	0 (0%)	

Données supplémentaires 5 : Caractéristiques des patients MYBPC3 en fonction du type de variant

	Total, N = 89 ¹	MYBPC3-tv N = 72 ¹	MYBPC3-ntv N = 17 ¹	Variants tronquants versus non-tronquants p-value
Alcoolisation septale	6 (6.7%)	4 (5.6%)	2 (12%)	0.32 ²
AVC	3 (3.4%)	2 (2.8%)	1 (5.9%)	0.48 ²
TVNS	30 (36.1%)	26 (39%)	4 (25%)	0.3 ²
TVS	9 (10.5%)	7 (10%)	2 (12%)	1 ²
Mort subite récupérée	5 (6.0%)	3 (4.5%)	2 (12%)	0.27 ²
Mortalité toutes causes	3 (3.4%)	1 (1.4%)	2 (12%)	0.092 ²
CDJ Arythmie ventriculaire	9 (10.8%)	7 (11%)	2 (12%)	1 ²
CDJ Insuffisance cardiaque	22 (30.6%)	14 (24%)	8 (57%)	0.024 ²
CDJ global	33 (44.6%)	23 (39%)	10 (67%)	0.054 ²
AHA_IIA	37 (45.7%)	29 (45%)	8 (50%)	0.7 ²
AHA_IIB	61 (84.7%)	50 (85%)	11 (85%)	1 ²

Données supplémentaires 5 : Caractéristiques des patients MYBPC3 en fonction du type de variant

¹ n (%) ² Fisher's exact test ³ Wilcoxon rank sum test *Les données échographiques des patients mineurs ont été exclues. ; FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche ; OG : Oreillette Gauche ; LGE : Late-Gadolinium Enhancement : Rehaussement Tardif à l'IRM. ; NT-Pro BNP (N : 0-125 pg/mL) ; hs-cTnT (0-14 ng/L) ; DAI : Défibrillateur Automatique Implantable ; CEI : Choc électrique interne ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; TVNS : Tachycardie ventriculaire non soutenue ; TVS : Tachycardie ventriculaire soutenue ; AHA_IIA : Recommandation de pose de DAI en prévention primaire selon l'American Heart Association, grade IIA ; AHA_IIB : Recommandation de pose de DAI en prévention primaire selon l'American Heart Association, grade IIB ; CDJ Arythmie ventriculaire : Le critère de jugement « arythmie ventriculaire » : mort subite cardiaque non récupérée, mort subite récupérée, choc électrique interne approprié par DAI, arythmie ventriculaire soutenue (tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire) objectivée. ; CDJ Insuffisance cardiaque : Le critère de jugement « insuffisance cardiaque » : fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 50%, NT-proBNP > 1800 pg/mL ; CDJ Global : Le critère de jugement global : première occurrence d'un des critères composites arythmique ventriculaire ou d'insuffisance cardiaque, mortalité toutes causes confondues, Présence de fibrillation auriculaire (FA), accident vasculaire cérébral (AVC), alcoolisation septale.

Abréviations

ACMG-AMP - American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology

ACTC1 - Gène *ACTC1* code l'actin alpha cardiac muscle 1

ACTN2 - Gène *ACTN2* code l'actinine alpha 2

ADN - Acide Désoxyribonucléique

AHA - American Heart Association

AHA_IIA - Recommandation de pose de DAI en prévention primaire selon l'American Heart Association, grade IIA

AHA_IIB - Recommandation de pose de DAI en prévention primaire selon l'American Heart Association, grade IIB

ANKRD1 - Gène *ANKRD1* code l'ankyrin repeat domain 1

AV - Atrioventriculaire

AVC - Accident vasculaire cérébral

BBD - Bloc de branche droit

BBG - Bloc de branche gauche

CDJ - Critère de Jugement

CMH - Cardiomyopathie hypertrophique

CMHO - Cardiomyopathie hypertrophique obstructive

CSRP3 - Gène *CSRP3* code la cysteine and glycine rich protein 3

DAI - Défibrillateur automatique implantable

DES - Gène *DES* code la desmine

dOG - diamètre de l'oreillette gauche

DSC2 - Gène *DSC2* code la desmocolline-2

DSG2 - Gène *DSG2* code desmogléine-2

DSP - Gène *DSP* code la desmoplakine

ESC - European Society of Cardiology

ETT - Échocardiographie transthoracique

FA - Fibrillation atriale

FBN1 - Gène *FBN1*, codant la fibrilline 1, impliqué dans le syndrome de Marfan

FEVG - Fraction d'éjection du ventricule gauche

FHL1 - Gène *FHL1* code la protéine FHL1 (four and a half LIM domains 1)

FLNC - Gène *FLNC* code la filamine C

GEN- - Patients porteurs d'aucun variant pathogène ou probablement pathogène pouvant être considéré comme causal de sa CMH

GEN+ - Patients porteurs d'au moins un variant pathogène ou probablement pathogène considéré comme causal de sa CMH

GEN VSI - Patients porteurs d'au moins un VSI candidat (et aucun variant PP ou P)

GLA - Gène *GLA* codant l'alpha-galactosidase, impliqué dans la maladie de Fabry

GLS VG - strain global longitudinal du ventricule gauche

GSI - Gène de Signification Incertaine

GOF - Gain of function (gain de fonction)

GWAS - Genome-Wide Association Studies : Etudes d'association pangénomique

HBAG - Hémibloc antérieur gauche

HBPG - Hémibloc postérieur gauche

hs-cTnT - High-sensitivity cardiac troponin T : Troponine cardiaque T à haute sensibilité (N : 0-14 ng/L)

HTA - Hypertension Artérielle

HVG - Hypertrophie ventriculaire gauche

IGV - Integrative Genomics Viewer

INSEE - Institut national de la statistique et des études économiques

IC - Intervalle de confiance

IQ - Interquartile

IRM - Imagerie par résonance magnétique

JPH2 - Gène *JPH2* code la jonctophiline 2

KRAS - Gène *KRAS*, codant la protéine KRAS (V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) pouvant être impliqué dans le syndrome de Noonan ou le syndrome cardio-facio-cutané

LAMP2 - Gène *LAMP2*, codant la protéine LAMP-2 (Lysosomal associated membrane protein 2) impliqué dans la maladie de Danon

LDB3 - Gène *LDB3* code la protéine LDB3 (Lim domain binding 3)

LMNA - Gène *LMNA* code la lamine A/C

LGE - Late Gadolinium Enhancement : Réhaussement tardif en IRM

LOF - Loss of function (perte de fonction)

MHyCaRe - Marseille Hypertrophic Cardiomyopathy Registry

MS - Mort Subite

MYBPC3 - Gène *MYBPC3* (MYosin Binding Protein C3), codant la protéine MyBP-C (Myosin binding protein-C) soit protéine C cardiaque de liaison à la myosine (aussi appelée : isoforme cardiaque de la protéine C ou protéine C cardiaque)

MYBPC3-ntv - Patients porteurs de variants non-tronquants de *MYBPC3*. Ces variations correspondent aux mutations faux sens et aux insertions/délétions en phase (respectant le cadre de lecture).

MYBPC3-tv - Patients porteurs de variants tronquants de *MYBPC3*. Ces mutations sont suspectes d'entraîner une haploinsuffisance. Ce sont les mutations d'épissage, les décalages de cadre de lecture et les mutations non-sens.

MYH6 - Gène *MYH6* code la chaîne lourde alpha de la myosine

MYH7 - Gène *MYH7*, code la chaîne lourde bêta de la myosine

MYL2 - Gène *MYL2* code la chaîne légère 2 de la myosine

MYL3 - Gène *MYL3* code la chaîne légère 3 de la myosine

NEBL - Gène *NEBL* code la nébulette

NGS - Next-Generation Sequencing (Séquençage de nouvelle génération)

NT-proBNP - (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) Portion N terminale du proBNP (N : 0-125 pg/mL)

P - Pathogène

PLN - Gène *PLN* code le phospholamban

PKP2 - Gène *PKP2* code la plakophiline 2

PP - Probablement Pathogène

PRKAG2 - Gène *PRKAG2* code la protéine PRKAG2 (protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit gamma 2)

PTPN11 - Gène *PTPN11*, codant la protéine PTPN11 (Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11) pouvant être impliqué dans le syndrome de Noonan

RAF1 - Gène *RAF1*, codant la protéine RAF1 pouvant être impliqué dans le syndrome de Noonan

RYR2 - Gène *RYR2* code le récepteur cardiaque de la ryanodine

RBM20 - Gène *RBM20* code la protéine RBM20 (RNA Binding Motif Protein 20)

SCN5A - Gène *SCN5A* code la sous-unité alpha du canal sodique voltage dépendant de type V

SOS1 - Gène *SOS1*, codant la protéine SOS1 pouvant être impliqué dans le syndrome de Noonan

TAZ - Gène *TAZ*, codant la tafazzine, impliqué dans le syndrome de Barth

TMEM43 - Gène *TMEM43* code la protéine TMEM43 (transmembrane protein 43)

TNNI3 - Gène *TNNI3* code la troponine I cardiaque

TNNT2 - Gène *TNNT2* code la troponine T cardiaque

TPM1 - Gène *TPM1* code la chaîne alpha-1 de la tropomyosine

TTN - Gène *TTN* code la titine

TTR - Gène *TTR*, codant pour la transthyrétine (ou pré-albumine), impliqué dans l'amylose à transthyrétine héréditaire.

TVS - Tachycardie Ventriculaire Soutenue

TVNS - Tachycardie Ventriculaire Non Soutenue

VSI - Variant de signification incertaine

3'UTR - 3' untranslated transcribed region : Région 3' non traduite

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Introduction : La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est la maladie cardiaque génétique primitive la plus fréquente (1/500). Elle est une cause principale de mort subite du sujet jeune. Plus de 35 gènes sont associés à la CMH, qu'elle se présente de manière isolée ou syndromique. Notre étude se concentre sur l'analyse des corrélations entre le génotype (les gènes impliqués) et le phénotype (les caractéristiques cliniques). Cette compréhension est cruciale pour les généticiens cliniciens et biologistes, afin d'identifier les patients ayant une origine génétique sous-jacente et d'améliorer la classification des variants génétiques. Du point de vue cardiaque, cette corrélation pourrait aider à prédire l'évolution de la maladie et à identifier précocement les patients à risque de mort subite.

Matériel et méthodes : Nous avons établi rétrospectivement un registre de patients : Marseille Hypertrophic Cardiomyopathy Registry (MHyCaRe) regroupant les patients ayant bénéficié d'un séquençage NGS pour explorer leur CMH entre 2018 et 2022 au sein de notre laboratoire. Différents paramètres cliniques, échographiques, biologiques et rythmiques ont été enregistrés pendant leur suivi. Les patients ont été comparés selon leur génotype (GEN+ (avec variant génétique PP/P) versus GEN- (sans variant génétique PP/P)) et selon le gène causal de leur CMH.

Résultats : 27% des patients testés étaient porteurs d'au moins un variant probablement pathogène ou pathogène (groupe GEN+). Les 171 variants causaux étaient répartis dans 19 gènes dont les plus fréquents sont : *MYBPC3* : 52,0% et *MYH7* 20,5 %. Des variants dans des gènes syndromiques ont été identifiés, tels que *GLA* (maladie de Fabry) (n=5/165 ; 3,0 %) et *PTPN11* (Syndrome de Noonan) (n=4/165 ; 2,4 %). Onze patients du groupe GEN+ (6,7%) présentaient plusieurs variants d'intérêts.

La comparaison des groupes GEN+ et GEN- nous a permis d'identifier des paramètres significativement différents entre ces patients : l'âge (39,9 ans vs 53,7 ans ; p<0,001), l'antécédent familial de CMH (41,4% vs 13,6% ; p<0,001), l'hypertension artérielle (17,8% vs 36,1% ; p<0,001), l'épaisseur maximale du VG (21,1mm vs 19,3mm ; p<0,001), l'atteinte apicale (12,7% vs 23,8% ; p=0,019), la présence de fibrose supérieure à 15% (53,6% versus 21,8% ; p<0,001), la survenue de TVNS, le taux sérique basal de NT-Pro BNP (1483,6 vs 783,9 pg/mL ; p<0,001) et de troponine T hs (22,2 vs 19,6 ng/L ; p<0,01).

Le modèle multivarié prédictif de la présence de variant PP/P retrouve comme paramètres indépendants : l'âge au diagnostic, le caractère familial de la CMH, la fibrose estimée à plus de 15%, la présence de TVNS et le taux de NT-ProBNP.

Concernant le risque rythmique, les patients GEN+ présentent plus fréquemment la survenue du critère de jugement composite arythmie ventriculaire (TVS ou mort subite récupérée ou CEI approprié).

Les patients porteurs de mutations dans la protéine C cardiaque ont davantage de troubles du rythme ventriculaire que les patients mutés *MYH7*. Les patients porteurs de variation PP/P dans des gènes codant pour le filament fin, semblent également présenter un pronostic rythmique péjoratif.

Discussion : Nous identifions des caractéristiques cliniques et paracliniques associées au CMH monogéniques. Nous discutons de l'utilisation potentielle des biomarqueurs NT-ProBNP et Troponine T hs pour guider les analyses génétiques après un premier panel négatif ainsi que la possibilité d'élargir le panel de 16 gènes à d'autres gènes non-sarcomériques (*FLNC*, *DES*, *JPH2*, *CSRP3*, *ACTN2*) ou syndromiques (*PTPN11*).

Nous confirmons les observations connues concernant *MYBPC3* et *MYH7*.

En ce qui concerne le pronostic rythmique, l'utilisation du statut génétique comme prédicteur de troubles du rythme ventriculaire est discutée, et un suivi à long terme est suggéré pour répondre à cette question.

Conclusion : Cette étude confirme les données de la littérature sur la CMH et identifie des biomarqueurs potentiellement utiles en diagnostic. Elle ouvre des perspectives prometteuses pour un suivi à long terme des patients et la découverte de nouvelles corrélations entre le génotype et le phénotype dans la CMH.

Mots-clés : Cardiomyopathie hypertrophique ; CMH ; CMH sarcomérique ; génotype ; phénotype ; *MYBPC3* ; *MYH7* ; filament fin.