

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## Laminopathies avec présentation cardiaque

Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires ou rares (*cardiomyopathies et troubles du rythme*) Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France, Hôpital Cochin, Paris

Filière nationale de santé CARDIOGEN

Version du 21 Octobre 2022



## Table des matières

<i>Synthèse à destination du médecin traitant</i> .....	4
<i>Liste des abréviations</i> .....	7
<i>1. Préambule</i> .....	8
1.1 Objectifs du PNDS .....	8
1.2 Méthode du PNDS.....	8
1.3 Argumentaire .....	8
<i>2. Définition(s), épidémiologie</i> .....	9
2.1 Définition(s) .....	9
2.2 Épidémiologie .....	10
2.3 Physiopathologie.....	10
2.4 Phénotypes distincts .....	11
<i>3. Les critères de diagnostic et l'histoire naturelle de la pathologie</i> .....	12
3.1 Introduction sur les enjeux.....	12
3.2 Histoire naturelle et complications cardiaques .....	12
3.3 Critères de diagnostic .....	14
3.3.1 Éléments cardiaques et extracardiaques pouvant conduire à suspecter le diagnostic.....	14
3.3.2 Confirmation génétique du diagnostic .....	15
3.3.3 Bilan cardiaque initial .....	17
3.3.4 Bilan initial extracardiaque.....	19
3.3.5 Stratégies de stratification du risque cardiovasculaire.....	20
3.4 Diagnostic différentiel.....	20
3.5 Annonce du diagnostic et information du patient .....	21
3.6 Conseil génétique / test génétique et dépistage familial .....	21
3.6.1 Information.....	21
3.6.2 Dépistage familial cardiologique.....	21
3.6.3 Organisation générale du test génétique moléculaire (ou modalités de prescription) .....	22
3.6.4 Dépistage génétique des apparentés et test prédictif.....	22
3.6.5 Diagnostic prénatal et préimplantatoire .....	23
3.7 Situations particulières .....	23
3.7.1. Situations particulières du fait des manifestations extracardiaques .....	23
3.7.2. Situations particulières avec présentations cardiaques atypiques.....	24
<i>4 Prise en charge thérapeutique</i> .....	24
4.1 Objectifs .....	24
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....	24
4.3 Prise en charge thérapeutique.....	25

4.3.1 Troubles de conduction .....	25
4.3.2 Troubles du rythme auriculaire.....	25
4.3.3 Trouble du rythme ventriculaire .....	25
4.3.4 Cardiomyopathie et insuffisance cardiaque .....	27
4.3.5 Complications thromboemboliques veineuses.....	28
4.3.6 Restriction du sport et hygiène de vie .....	28
4.3.7 Atteintes extracardiaques.....	28
4.3.8 Perspectives thérapeutiques innovantes.....	30
4.3.9 Grossesse .....	30
4.4 Éducation thérapeutique .....	30
<b>5 Suivi .....</b>	<b>31</b>
5.1 Objectifs .....	31
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	31
5.3 Périodicité et contenu des consultations.....	31
5.4 Examens complémentaires (autres prescriptions pendant le suivi).....	32
<b>6. Figures .....</b>	<b>33</b>
<b>7 Réseau de soins.....</b>	<b>36</b>
<b>8 Réseau associatif .....</b>	<b>37</b>
<b>9 Annexes.....</b>	<b>37</b>
Annexe 1 Recherche documentaire et sélection des articles.....	37
Annexe 2 Groupe des experts du PNDS .....	37
Annexe 3 Coordonnées du (des) centres de référence, de compétence et de (des)association(s) de patients .....	38
Annexe 4 Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire .....	40
<b>10 Références bibliographiques .....</b>	<b>41</b>

# Synthèse à destination du médecin traitant

## Introduction

Les laminopathies sont des affections génétiques rares dues à des mutations du gène *LMNA* qui code deux protéines principales : la lamine A et la lamine C. Le mode de transmission est presque toujours autosomique dominant. Ces protéines jouent un rôle dans plusieurs processus cellulaires notamment en participant à la formation d'un réseau filamenteux tapissant la face interne du noyau des cellules. L'expression phénotypique est variée. En effet les laminopathies peuvent soit affecter des tissus spécifiques, tels que les muscles striés squelettique et/ou cardiaque, les nerfs périphériques ou le tissu adipeux, soit se présenter comme une maladie systémique affectant concomitamment plusieurs organes. Parmi les différents phénotypes, l'atteinte cardiaque est l'une des manifestations les plus répandues et les plus sévères.

La laminopathie est une maladie relativement rare mais qui constituent 5 à 9% des cardiomyopathies dilatées et à laquelle les cliniciens doivent penser car il s'agit d'une maladie dont le pronostic est sévère (justifiant une prise en charge thérapeutique précoce) et d'une maladie génétique (conduisant à organiser la prise en charge familiale).

## Manifestations cardiaques

Les atteintes cardiaques des laminopathies se caractérisent le plus souvent par une dysfonction systolique entrant dans le cadre d'une cardiomyopathie dilatée (CMD), associée à des troubles conductifs et des troubles du rythme, de révélation fréquente chez l'adulte jeune (25-45 ans). Les manifestations rythmiques précèdent le plus souvent le développement de la cardiomyopathie et le plus souvent comprennent des troubles de la conduction qui peuvent aller jusqu'au bloc auriculo-ventriculaire complet, des arythmies supraventriculaires et des arythmies ventriculaires qui sont associées à un risque accru de mort subite cardiaque.

## Manifestations extracardiaques

Les laminopathies peuvent se présenter sous la forme d'une atteinte cardiaque prédominante ou isolée, mais parfois sous la forme d'une atteinte multi systémique.

Parmi les atteintes musculaires squelettiques se distinguent les dystrophies musculaires des ceintures de type 1B (LGMD1B) et d'Emery Dreifuss (EDMD). Les atteintes métaboliques et endocriniennes se manifestent par les syndromes lipodystrophiques tels que la lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan (FPLD2). Des neuropathies périphériques s'expriment avec une forme de maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (CMT2). La dysplasie acro-mandibulaire, ou la progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) sont d'autres manifestations excessivement rares des laminopathies.

## Diagnostique

Une laminopathie doit être suspectée devant une présentation cardiologique associant une cardiomyopathie dilatée, des troubles de conduction, des troubles du rythme supra-ventriculaire ou ventriculaire, surtout en cas de forme familiale d'atteinte cardiaque ou d'histoire de mort subite à un âge jeune dans la famille. Ces signes cardiologiques pris isolément n'ont pas de spécificité. Parfois le diagnostic peut être posé dans le cadre d'un bilan familial après le diagnostic affirmé chez un cas index. La suspicion sera renforcée en cas de signes neuromusculaires associés. Plus rarement la présentation peut être très atypique dans le cadre d'une forme très particulière d'atteinte cardiaque (comme la non compaction ventriculaire gauche, la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène). La suspicion de laminopathie

doit conduire au test génétique et seule l'identification d'un variant pathogène du gène *LMNA* va permettre de confirmer le diagnostic. Une évaluation médicale complète multidisciplinaire est nécessaire en cas de suspicion clinique dans un centre expert de cette pathologie.

## Évolution

L'expression, la sévérité et l'évolution des laminopathies avec atteinte cardiaque sont variables d'un patient à l'autre, y compris au sein d'une même famille. La maladie débute le plus souvent entre 25 et 45 ans mais peut survenir dès l'adolescence ou au contraire vers 50-60 ans. Les principales complications cardiovasculaires avec un retentissement sur le pronostic vital chez les patients avec laminopathies et atteinte cardiaque sont 1) les troubles du rythme ventriculaires et dans une moindre mesure les troubles conductifs de haut degré responsables de morts subites, 2) l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et 3) les accidents vasculaires cérébraux compliquant le plus souvent des troubles du rythme auriculaire.

## Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des patients avec laminopathies doit être organisée au sein de centres experts dédiés compte-tenu de sa complexité et de ses spécificités en comparaison avec des cardiomyopathies plus communes.

L'implantation d'un stimulateur cardiaque repose sur les critères habituels de prise en charge des troubles conductifs. Concernant le risque de trouble du rythme ventriculaire, la principale option thérapeutique pour prévenir les morts subites est l'implantation prophylactique de défibrillateur (habituellement endocavitaires) qui se discute en fonction d'un score de risque et de la présence d'une atteinte cardiaque. Il est important de préciser qu'en présence de troubles du rythme ventriculaire récidivants en présence d'une altération de la fonction systolique, la prise en charge rythmologique ne doit pas retarder un projet éventuel de transplantation cardiaque.

Le traitement médicamenteux des laminopathies avec dysfonction systolique du myocarde repose sur les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine/ sacubitril, ou encore les gliflozines. Une anticoagulation curative sera impérative en cas de trouble du rythme auriculaire, indépendamment du score de risque embolique CHADS-VASC.

Dans les atteintes musculaires avancées, plusieurs options thérapeutiques peuvent être mises en place en coordination avec une consultation pluridisciplinaire neuromusculaire incluant kinésithérapie motrice et respiratoire, des aides mécaniques et une chirurgie des rétractions tendineuses et des scoliose sévères.

## Suivi

Une évaluation cardiologique avec une périodicité au moins annuelle est généralement indiquée chez les porteurs de variants LMNA à l'âge adulte, y compris lorsqu'ils sont asymptomatiques et sans manifestation précédemment identifiée de la maladie (surtout à partir de 30 ans dans ce dernier cas).

Le bilan minimal à programmer lors des évaluations effectuées avec une périodicité annuelle comprend un ECG, une échographie transthoracique et un Holter ECG. Un test d'effort, sera réalisé tous les deux ans et les IRMs tous les 3 à 5 ans. Ces examens ont pour but d'adapter le traitement en fonction de l'évolution.

Un rythme de surveillance plus rapproché est indiqué pour une proportion importante de patients présentant une atteinte myocardique ou rythmologique significative et doit être mis en place au cas par cas en fonction des caractéristiques individuelles de chaque patient.

Un suivi cardiologique étroit est préconisé pendant la grossesse car pouvant nécessiter une éventuelle adaptation thérapeutique et une modification des modalités d'accouchement.

Comme pour tout type de cardiomyopathie, la pratique sportive en compétition ou en loisir doit être discutée, encadrée et limitée compte-tenu d'un risque de mort subite élevé.

Dans les lipodystrophies associées aux variants pathogènes de LMNA, le régime alimentaire approprié et l'exercice physique non intensif doivent être fortement encouragés pour la prévention et le traitement des complications métaboliques. L'exercice physique modéré et régulier, après examen cardio-vasculaire s'assurant de l'absence de contre-indication, est conseillé.

### Surveillance familiale et conseil génétique

Une surveillance cardiaque doit être effectuée chez tous les apparentés au premier degré (parents, fratrie, enfants), à partir de l'âge de 10 ans en raison du caractère héréditaire et de l'expression cardiaque souvent retardée de la maladie. Le bilan comporte, outre la recherche de symptômes, un ECG, une échocardiographie et un Holter-ECG de 24h.

Un conseil génétique doit être proposé à tout patient atteint de laminopathies. Il a pour but d'expliquer l'origine génétique de la maladie, le mode de transmission (et ainsi identifier les apparentés à risque), le bénéfice de la surveillance cardiologique familial, la possibilité de réaliser un test génétique moléculaire. Le test génétique a été proposé initialement au cas-index pour poser le diagnostic de maladie cardiaque lié à une laminopathie, puis un test génétique prédictif peut ensuite être proposé aux apparentés au premier degré afin de guider la surveillance cardiologique (la poursuivre en présence de la mutation familiale ou la stopper en son absence).

Le conseil génétique doit être donné, et le test génétique prescrit, par un médecin ayant une expertise de la maladie, au sein d'une équipe pluridisciplinaire, incluant un généticien clinicien (obligatoire pour la prescription du test génétique prédictif chez les apparentés, liste des Centres de Référence et de Compétence en Annexe 3 et sur [www.filiere-cardiogen.fr](http://www.filiere-cardiogen.fr)).

### Conduite à tenir par le médecin traitant

En cas de suspicion de laminopathie, le médecin traitant ou le cardiologue adressera son patient à un des centres de référence ou de compétence de la filière Cardiogen.

Le médecin traitant a pour rôle de s'assurer, en coordination avec le médecin spécialiste, de la bonne observance au traitement médicamenteux, d'un suivi spécialisé et de la mise en place de la surveillance familiale. Chez le patient malade, des séances d'éducation thérapeutique peuvent être instaurées avec pour objectif d'aider le patient et ses proches à mieux comprendre la maladie et le traitement, de coopérer avec les soignants, de vivre le plus sainement possible et de maintenir ou améliorer sa qualité de vie.

## Liste des abréviations

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AV	Arythmie ventriculaire
AVM	Arythmie ventriculaire maligne
BAV	Bloc auriculoventriculaire
CMD	Cardiomyopathie dilatée
CMNI	Cardiomyopathie non-ischémique
CMT2	Charcot-Marie-Tooth de type 2
CPDPN	Commissions pluridisciplinaires de diagnostic prénatal
CVDA	Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène
DAI	Défibrillateur automatique implantable
DPN	Diagnostic prénatal
DSP	Desmoplakine
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
ECG	Électrocardiogramme
EDMD	Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss
<i>FLNC</i>	Filamine C
HAS	Haute autorité de santé
HGPS	Progéria de Hutchinson-Gilford
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LGMD1B	Dystrophie musculaire des ceintures de type 1B
<i>LMNA</i>	Gène codant les lamines A et C
MAPK	Protéine kinase activée par le mitogène
NT-proBNP	Prohormone N-terminale du peptide natriurétique de type B
FPLD2	Lipodystrophie familiale partielle de Dunnigan
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
TVNS	Tachycardie ventriculaire non soutenue
VG	Ventricule gauche
VSI	Variant de signification inconnue ou variant « non classé »

## 1. Préambule

### 1.1 Objectifs du PNDS

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un malade atteint de laminopathie avec atteinte cardiaque.

Ce PNDS concerne les formes de laminopathie à révélation à l'âge adulte et se limite aux formes avec atteinte cardiaque. Il a été décidé de ne pas inclure les formes infantiles de la pathologie qui relèvent d'entités nosologiques très différentes.

Il s'agit d'un outil pragmatique, auquel le médecin traitant, en concertation avec les autres médecins spécialistes, peut se référer pour la prise en charge de cette maladie, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc... Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin à l'égard de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint de laminopathie avec atteinte cardiaque, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

### 1.2 Méthode du PNDS

Après analyse de la littérature internationale, le PNDS a été élaboré suivant la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)), et discuté par un groupe multidisciplinaire d'experts. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture qui a évalué chacune des propositions énoncées (Annexe 2). Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe multidisciplinaire d'experts.

Par ailleurs, les propositions thérapeutiques ont fait l'objet d'une relecture par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

### 1.3 Argumentaire

Ce document présente les résultats de l'analyse de la littérature effectuée préalablement à l'élaboration du PNDS pour les laminopathies avec atteinte cardiaque. Il se présente sous forme de tableaux de synthèse bibliographique et de synthèses rédigées et argumentées.



## 2. Définition(s), épidémiologie

### 2.1 Définition(s)

Les laminopathies sont des affections génétiques rares dues à des mutations du gène *LMNA* qui code deux protéines principales : la lamine A et la lamine C. Les lamines A et C (lamines A/C) participent à la formation d'un réseau filamenteux tapissant la face interne du noyau des cellules, nécessaire au maintien de la structure de ce noyau (Maggi et al., 2016; Charron 2012; Crasto 2021; Wormann, 2007) (Figure 1). Ces protéines jouent un rôle dans plusieurs processus cellulaires, et les variants pathogènes du gène *LMNA* sont associés à un large éventail de phénotypes pathologiques, allant de l'atteinte d'un tissu de manière isolée (muscle strié cardiaque ou squelettique, tissu adipeux, nerf périphérique), à des atteintes multi systémiques, qui peuvent s'intégrer dans les syndromes de vieillissement prématuré (Carboni et al., 2010). En 1999, des variants du gène *LMNA* ont été montrés responsables de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss autosomique dominante (EDMD) (Bonne et al., 1999). Peu après, des variants dans ce même gène *LMNA* ont été identifiées dans des famille de patients avec cardiomyopathies dilatées, troubles conductifs et mort subite, sans atteinte musculaire squelettique significative (Fatkin et al., 1999).

Progressivement, de nombreux autres phénotypes liés à des atteintes de ce gène ont été identifiés, dont la dystrophie musculaire des ceintures de type 1B (LGMD1B), la lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan (FPLD2, PNDS dédié : [Vigouroux C et al, 2021](#)), une forme de maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (CMT2), la dysplasie acro-mandibulaire (Sakka et al., 2021), ou la progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) (Fatkin et al., 1999; Kovalchuk et al., 2021). La perte de fonction de *LMNA* a été rapportée comme une cause primaire de maladie rénale (Park et al., 2020).

Dans les familles avec forme cardiaque de l'adulte incluant notamment une cardiomyopathie dilatée, cette atteinte cardiaque présente une pénétrance élevée. La pénétrance de la maladie cardiaque chez les individus portant les variants génétiques varie cependant avec l'âge des patients. On retrouve une pénétrance globale de l'atteinte cardiaque variant de 57% (Pasotti et al., 2008) à 64% (Perrot et al., 2009) selon les études, et très élevée chez les sujets âgés de plus de 35 ans (entre 88% (Pasotti et al., 2008) et 100% (Quarta et al., 2012)). L'atteinte cardiaque peut se manifester par des troubles de la conduction électrique (bloc auriculo-ventriculaire ou dysfonction sinusale), pouvant nécessiter l'implantation d'un pacemaker, parfois par des troubles du rythme précoce (tachycardie/arythmie supraventriculaire ou ventriculaire), et par une cardiomyopathie dilatée (CMD) qui souvent apparaît secondairement. La CMD est définie classiquement par une dilatation du ventricule gauche (VG), ou des deux ventricules, associée à une dysfonction systolique, en l'absence de conditions anormales de charge ou de coronaropathie pouvant être à l'origine de la dysfonction systolique (Pinto et al., 2016).

Dans les laminopathies avec lipodystrophie (FPLD2) ou les syndromes progéroïdes, l'atteinte cardio-vasculaire peut se manifester sous la forme d'une artériosclérose précoce et sévère, de calcifications valvulaires et/ou artérielles et/ou d'une CMD. Ces formes particulières de laminopathies se révèlent rarement par l'atteinte cardio-vasculaire (Vigouroux et al., PNDS 2021).

## 2.2 Épidémiologie

L'atteinte cardiaque conduisant le plus souvent au diagnostic de laminopathie est la cardiomyopathie dilatée. De plus en plus de patients atteints de CMD, autrefois appelée « idiopathique », bénéficient d'une exploration par test génétique (Pinto et al., 2016), surtout depuis la reconnaissance des formes familiales fréquentes de CMD, qui constituent environ 20 à 50% des cas de CMD (Pinto et al 2016).

Chez les patients présentant une CMD, la prévalence des variants pathogènes du gène *LMNA* est de 5% à 9% selon les études (Parks et al., 2008; Perrot et al., 2009; Taylor et al., 2003; Haas 2015).

Chez les patients porteurs de CMD dans un contexte familial, la prévalence du gène *LMNA* varie de 6% à 28% selon les études (Parks et al., 2008; Taylor et al., 2003; Perrot et al; 2009; Hasselberg et al., 2018).

La prévalence du gène chez les patients associant une CMD avec des troubles conductifs (BAV essentiellement) varie de 33% à 45%, selon les études (Fatkin et al., 1999; Hasselberg et al., 2018; Skjølsvik et al., 2020).

Les variants pathogènes du gène *LMNA* sont une cause encore sous-diagnostiquée de cardiomyopathies et des troubles du rythme. Par contre, les mutations du gène *LMNA* sont rarement la cause des fibrillations auriculaires isolées (Brauch et al., 2009).

## 2.3 Physiopathologie

Les mutations du gène *LMNA* sont à l'origine des laminopathies, un groupe de troubles caractérisés par des manifestations phénotypiquement hétérogènes.

Jusqu'à présent, un total de 623 mutations du gène *LMNA* ont été décrites et associées à plus de 15 phénotypes différents (Figure 2) (Crasto 2020 & <http://www.umd.be/LMNA> & HGMD-Pro database). En effet, les laminopathies peuvent soit affecter des tissus spécifiques, y compris les muscles striés squelettique et/ou cardiaque, les nerfs périphériques ou le tissu adipeux, soit se présenter comme une maladie systémique affectant concomitamment plusieurs organes, comme dans les syndromes de vieillissement prématuré. Cependant, il existe de plus en plus de descriptions de phénotypes qui se chevauchent, ce qui suggère la présence d'un véritable continuum au sein de la maladie (Crasto et al., 2020).

Parmi les différents phénotypes, l'atteinte cardiaque est l'une des manifestations les plus répandues et les plus sévères.

Les atteintes cardiaques sont caractérisées sur le plan cellulaire par une altération de la membrane nucléaire des myocytes avec anomalies de forme et déhiscence des noyaux cellulaires (van Berlo et al., 2005, Maggi et al, 2016, Crasto et al, 2020), et histologiquement par une fibrose myocardique diffuse, parfois une dégénérescence fibrolipidique de la jonction atrioventriculaire et parfois des dépôts de glycogène sous-sarcolemmaux. Certains cas d'infiltrat fibro-adipeux similaire à l'atteinte de la dysplasie arythmogène ventriculaire droite ont également été décrits (van Tintelen et al., 2007). Le mode de transmission des formes cardiaques de laminopathies est autosomique dominant.

Une altération du développement et de la maturation des cardiomyocytes a été identifiée comme une caractéristique prénatale dans un modèle murin de laminopathie. Ces données mettent en évidence des modifications épigénétiques précoces dans la pathologie médiée par la lamine A/C

et pourraient suggérer une nouvelle perspective thérapeutique pour la cardiomyopathie (Johnston et al., 2021).

## 2.4 Phénotypes distincts

Les variants pathogènes du gène *LMNA* peuvent être à l'origine d'un grand nombre de maladies différentes, qui peuvent se présenter sous diverses formes (Captur et al., 2018).

Les atteintes cardiaques des laminopathies se caractérisent le plus souvent par une cardiomyopathie dilatée (CMD) associée à des troubles conductifs et des troubles du rythme supraventriculaire et ventriculaire, de révélation fréquente chez l'adulte jeune (25-45 ans). Le diagnostic de CMD est habituellement défini par une dysfonction systolique, correspondant à une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) <50%, associée à une dilatation du ventricule gauche ajustée à l'âge et la surface corporelle, après exclusion des autres causes habituelles de dysfonction systolique détectables cliniquement comme la maladie coronaire (Jordan et al., 2021; Pinto 2016). Chez les patients avec laminopathies, la dilatation du ventricule gauche n'est pas toujours présente et les patients peuvent avoir une cardiomyopathie hypokinétique non dilatée, avec diminution isolée de la FEVG (Pinto 2016).

L'atteinte myocardique peut se présenter sous un autre aspect phénotypique. Plusieurs cas de cardiomyopathies ventriculaires droites arythmogènes en rapport avec un variant du gène *LMNA* ont été rapportés avec des tableaux cliniques proches sur les plans rythmologique, radiologique et histologique (Quarta et al., 2012; van Tintelen et al., 2007) de ceux observés dans les dysplasies arythmogènes du ventricule droit en rapport avec des mutations de gènes codant pour des protéines desmosomales.

Les manifestations rythmiques de ces pathologies sont fréquentes, et précèdent le plus souvent le développement de la cardiomyopathie, en moyenne de dix ans (van Berlo et al 2005, Kumar et al 2016) et le plus souvent peuvent comprendre des troubles de la conduction qui peuvent aller du bloc auriculo-ventriculaire à la paralysie auriculaire (dysfonction sinusale), des arythmies supraventriculaires (73%) (Taylor et al., 2003), et des arythmies ventriculaires qui sont associées à un risque accru de mort cardiaque subite (Kumar, Baldinger, et al., 2016; van Rijsingen et al., 2012).

D'autre part, un risque accru (rapport de risque environ de 5) de thrombose artérielle et veineuse est également associé à la *LMNA* (van Rijsingen, Bakker, et al., 2013). Ce risque est plus élevé que chez les patients atteints d'autres causes de CMD.

Le phénotype de cardiomyopathie dilatée arythmogène peut s'observer chez des patients avec laminopathies purement cardiaque ou associées à d'autres manifestations comme une atteinte musculaire squelettique, une lipodystrophie, des troubles métaboliques et/ou signes de vieillissement accéléré. Des signes d'athérome accéléré ou de calcifications artérielles et/ou valvulaires parfois étendues et responsables d'une morbi-mortalité importante ont été rapportés principalement dans les formes lipodystrophiques et métaboliques. Certaines formes de FPLD2 ou de phénotypes complexes de laminopathies peuvent parfois se révéler par l'atteinte cardiovasculaire (PNDS Syndrome lipodystrophique de Dunnigan: Mosbah H et al Orphanet J Rare Dis 2022, Treiber G Eur J Endocrinol 2021).

L'expression cardiaque chez l'enfant est très rare. Elle a été décrite dans des dystrophies musculaires congénitales ou des formes précoces de syndrome d'Emery Dreyfuss. Dans une

série comprenant 3 enfants, l'arythmie atriale était le mode de présentation cardiaque chez les trois patients. Les symptômes de l'insuffisance cardiaque, y compris la diarrhée et l'œdème périphérique, ont précédé un déclin rapide de la fraction d'éjection du ventricule gauche (Heller et al., 2017).

### 3. Les critères de diagnostic et l'histoire naturelle de la pathologie

#### 3.1 Introduction sur les enjeux

La laminopathie est suspectée devant une présentation cardiologique associant plusieurs atteintes cardiaques à des degrés divers (cardiomyopathie dilatée, troubles de conduction, troubles du rythme supra-ventriculaire ou ventriculaire), parfois associées à une atteinte musculaire squelettique, d'autant que le sujet est un jeune adulte et qu'il existe un contexte familial. Les signes cardiologiques ne sont pas spécifiques et le diagnostic de laminopathie ne pourra être affirmé qu'après la réalisation d'un test génétique et l'identification d'un variant pathogène du gène *LMNA*.

La laminopathie est une maladie relativement rare mais à laquelle les cliniciens doivent penser car il s'agit d'une maladie associée à un pronostic très sévère (justifiant une prise en charge thérapeutique précoce et agressive) et d'une maladie génétique (conduisant à organiser la prise en charge familiale).

#### 3.2 Histoire naturelle et complications cardiaques

**L'histoire naturelle** de l'atteinte cardiaque dans les formes de laminopathies de l'adulte a été décrite dans diverses études épidémiologiques et cliniques (Kumar, Baldinger, et al., 2016; van Rijsingen et al., 2012).

Les principales caractéristiques cardiaques ont été décrites dans l'étude princeps sur la CMD et les troubles de conduction liés aux mutations *LMNA* (Fatkin et al., 1999). Sur 39 patients avec atteinte cardiaque (âge moyen de début : 38 ans, extrêmes 19 à 53 ans) issus de 5 familles, 34 patients (87 %) avaient un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) ou un dysfonctionnement du nœud sinusal, 23 (59 %) avaient une fibrillation auriculaire ou flutter et 25 (64%) avaient une CMD (greffe cardiaque chez 6). À noter, 21 patients (54 %) ont été implantés avec un stimulateur cardiaque en raison d'un défaut de conduction de haut degré. Dans cette étude, 20 apparentés supplémentaires étaient porteurs de mutation mais sans anomalies cardiaques, tous avaient moins de 30 ans. On notait dans la série de Taylor une dilatation ventriculaire gauche plus modérée que dans les autres cas de CMD avec fraction d'éjection ventriculaire gauche (Taylor et al., 2003).

Les caractéristiques cliniques ont été compilées dans une méta-analyse de 299 porteurs de mutations issus de familles atteintes de CMD, EDMD ou LGMD1B (van Berlo et al., 2005). Les troubles du rythme (arythmie supra-ventriculaire ou ventriculaire) et troubles de conduction sont survenus tôt dans la vie (dont 2 enfants < 10 ans) et étaient très pénétrants : 74 % chez les 20 à 30 ans puis 92 % des patients de plus de 30 ans (Figure 3). L'ECG montre typiquement une faible amplitude de l'onde P, un allongement de l'intervalle PR et une durée de QRS normale. Un stimulateur cardiaque a été implanté chez 3 % des patients âgés de 10 à 20 ans, puis porté à 44 % des patients après 30 ans. L'insuffisance cardiaque a été rapportée à un âge plus avancé, chez 10 % des patients < 30 ans et a augmenté progressivement jusqu'à 64 % des patients de plus de 50 ans. L'arythmie ventriculaire a été suggérée comme assez fréquente dans

cette méta-analyse puisque près de la moitié des morts subites (16 patients ou 46 %) sont survenues chez des patients porteurs d'un stimulateur cardiaque (van Berlo et al., 2005). Des études sur de petits effectifs ont observé qu'une arythmie ventriculaire ou un traitement par défibrillateur approprié peut survenir avant la dysfonction myocardique/CMD (Hookana 2008; Meune 2006) et parfois comme première manifestation cardiaque avant un défaut de conduction (Fernandez 2008 ; Ehlermann 2011).

Une autre étude rétrospective multicentrique concernant 122 porteurs de mutations du gène *LMNA* et suivis pendant 7 ans retrouve une incidence élevée de progression et d'événements indésirables arythmiques et non arythmiques au cours du suivi à long terme (Kumar S, Baldinger, S et al JACC 2016). La prévalence des manifestations cliniques a largement augmenté pendant le suivi : BAV, 46 % à 57 % ; arythmie atriale, 39 % à 63 % ; arythmie ventriculaire, 16 % à 34 % ; et dysfonction systolique VG, 44% à 57%. Des défibrillateurs automatiques implantables ont été placés chez 59 % des patients. L'insuffisance cardiaque en phase terminale s'est développée chez 19 % des patients et 13 % sont décédés (Kumar S et al. 2016). Là encore les anomalies électriques avec troubles du rythme ou de la conduction précèdent souvent la dysfonction myocardique.

Chez les patients atteints de laminopathie, le mode de présentation initiale de la maladie pourrait être un marqueur d'une histoire naturelle différente. Une étude de 40 patients avec laminopathie observe que les patients avec une présentation initiale neuromusculaire avaient des symptômes plus précoces en comparaison avec ceux ayant une présentation initiale cardiologique, développaient plus précocement des troubles du rythme (FA et/ou flutter : 28 ans en moyenne vs 41 ans) et nécessitaient plus précocement un pacemaker (30 ans vs 44 ans) même si la prévalence globale de ces événements était similaire dans les deux groupes (Ditaranto et al., 2019). Dans cette étude la prévalence globale de la cardiomyopathie dilatée et des troubles du rythme ventriculaires soutenus étaient cependant plus faible chez les patients avec présentation neuromusculaire initiale (Ditaranto et al., 2019).

L'atteinte de la contractilité myocardique est associée à une fibrose myocardique progressive, que l'on retrouve très précocement en histologie et en IRM, y compris chez des patients asymptomatiques ayant une échocardiographie normale (van Tintelen et al., 2007, Alfarih 2019, Ehlermann et al., 2011). La fibrose du septum myocardique a été associée à un allongement de l'intervalle PR et à une fréquence plus élevée d'arythmies ventriculaires. La fibrose localisée dans le septum interventriculaire pourrait être le mécanisme à l'origine de la réduction de la fonction septale, du bloc auriculo-ventriculaire et des arythmies ventriculaires chez les sujets porteurs d'une mutation de la Lamin A/C (Hasselberg et al., 2014).

Enfin parmi les complications cardiovasculaires des laminopathies, une étude a observé que les patients avec mutation *LMNA* étaient indépendamment associés à un risque accru de complication thromboembolique artérielle et veineuse en comparaison avec une cohorte de patients avec CMD idiopathique (van Rijsingen et al., 2013).

**Mortalité cardiaque des laminopathies.** Dans la méta-analyse de 299 porteurs de la mutation *LMNA*, un décès d'origine cardiaque a été observée chez 76 patients (âge moyen 46 ans) et la mort subite était plus fréquente que la mort par insuffisance cardiaque (46 % des décès cardiaques contre 12 % respectivement) (van Berlo et al., 2005). Il est intéressant de noter que le taux de mort subite était similaire chez les patients présentant un phénotype cardiaque isolé et chez les patients présentant un phénotype musculaire mixte cardiaque et squelettique. Une autre étude un peu plus récente portant sur une cohorte européenne de 269 porteurs de mutation

*LMNA* (van Rijsingen et al., 2012) a confirmé le risque élevé d'arythmie ventriculaire : 18 % des patients ont développé une mort subite, nécessité une réanimation ou un traitement par défibrillateur approprié. Chez les patients porteurs d'un défibrillateur implanté à l'inclusion, le taux de traitement approprié pendant le suivi était de 13 % par an en prévention secondaire et de 8 % par an en prévention primaire. Dans l'ensemble, la mortalité cardiaque due à la mort subite était cependant inférieure à la mort cardiaque due à l'insuffisance cardiaque (31 % contre 47 % respectivement) (van Rijsingen et al., 2012). Dans la plus large cohorte de patients avec laminopathies réunie à ce jour, Wahbi et al. ont analysé 444 patients dans la cohorte de dérivation et 145 patients dans la cohorte de validation (Wahbi et al., 2019). Au cours du suivi de 3,6 ans et 5,1 ans respectivement, il a été observé que 86 patients (19,3 %) et 34 patients (23,4 %) ont subi une arythmie ventriculaire grave, respectivement, soit un taux de 3,9% par an. Les évènements comprenaient 31 thérapies appropriées de défibrillateurs (36 %), 14 morts subites cardiaques (16 %) et 41 (47 %) tachycardies ventriculaires avec retentissement hémodynamique (Wahbi et al., 2019).

**Pronostic des laminopathies au sein des cardiomyopathies dilatées.** D'autres études ont comparé le pronostic cardiologique de cohortes de patients avec cardiomyopathie dilatée (CMD) en fonction des causes sous-jacentes. Dans une cohorte de 105 patients avec CMD, la survie cumulée était significativement plus réduite chez les porteurs de la mutation *LMNA* par rapport aux non-porteurs (36). À l'âge de 45 ans, 55 % des porteurs de la mutation avaient un décès cardiovasculaire ou une transplantation cardiaque, contre 11 % chez les non-porteurs ( $p = 0,0001$  pour la comparaison globale de la survie cumulée).

Dans une assez large étude récente réalisée chez 487 patients atteints de CMD (Gigli et al., 2019), un test génétique positif a été trouvé chez 37% des patients, avec un pourcentage plus élevé (43%) dans les formes familiales. La mortalité globale n'était pas différente selon la présence ou l'absence de mutations, avec cependant une tendance à davantage d'insuffisance cardiaque et d'arythmies ventriculaires chez les porteurs de mutations. Les porteurs de mutations du gène *LMNA*, et ceux des gènes du desmosome, sont les plus à risque de mort subite et d'arythmies ventriculaires potentiellement mortelles, indépendamment de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.(Gigli et al., 2019). Dans une méta analyse de 8000 patients avec CMD (Kayvanpour E et al., 2017), il a été retrouvé que les taux de transplantation cardiaque d'une part, et le taux de mort subite / troubles du rythme ventriculaire d'autre part, étaient le plus élevés chez les porteurs de mutation *LMNA* en comparaison avec les autres gènes, en particulier en comparaison avec les gènes du sarcomère. L'évolution clinique globale des laminopathies est donc caractérisée par un pronostic cardiaque particulièrement sévère.

### 3.3 Critères de diagnostic

#### 3.3.1 Éléments cardiaques et extracardiaques pouvant conduire à suspecter le diagnostic

Une laminopathie doit être suspectée avant tout devant une présentation cardiologique associant à des degrés divers une cardiomyopathie dilatée, des troubles de conduction, des troubles du rythme supra-ventriculaire ou ventriculaire. Ces signes cardiologiques pris isolément n'ont pas de spécificité. Une étude a évoqué un ECG un peu particulier avec signes de remodelage septal (anomalies du QRS en V1-V3 à type d'aspect QS ou de QRS fragmenté ou de faible progression de l'onde R) qui semble distinguer les porteurs de variants du gène *LMNA* des témoins sains et des patients atteints d'autres causes de cardiomyopathies (L. Ollila et al., 2017). L'IRM met fréquemment en évidence un aspect de fibrose septale médio-pariétale qui n'est pas spécifique

d'une mutation *LMNA* mais qui peut augmenter la suspicion diagnostique (Alfari 2019, Peretto 2020).

La suspicion sera renforcée en cas de signes neuromusculaires associés (surtout si dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss ou dystrophie musculaire des ceintures de type 1B) mais leur présence n'est pas indispensable pour suspecter le diagnostic. Dans la biologie sanguine le taux de CPK est souvent normal ou seulement modérément augmenté (Fatkin et al., 1999). La suspicion sera également renforcée chez un jeune adulte et s'il existe un contexte familial. Plus rarement la présentation peut être très atypique dans le cadre d'une forme très particulière d'atteinte cardiaque (comme la non-compactation ventriculaire gauche, la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène) ou extra-cardiaque de laminopathie (comme les lipodystrophies partielles ou la progéria) (voir section 3.7).

### 3.3.2 Confirmation génétique du diagnostic

La suspicion de laminopathie doit conduire au test génétique et seule l'identification d'un variant pathogène du gène *LMNA* va permettre de confirmer le diagnostic.

Historiquement l'étude princeps de Bonne et al. avait identifié quatre mutations dans le gène *LMNA* dans cinq familles avec myopathie d'Emery-Dreifuss : une mutation non-sens et trois mutations faux-sens (1999). Ces résultats constituent la première identification de mutations dans un composant de la lamina nucléaire comme cause d'une pathologie musculaire héréditaire (Bonne G et al., 1999). Peu après, l'étude de Fatkin et al. avait décrit cinq mutations faux-sens dans 11 familles avec CMD isolée : quatre dans le domaine de la tige alpha-hélicoïdale du gène de la lamine A/C, et une dans le domaine de la queue de la lamine C. Ces mutations étaient associées à une maladie progressive du système de conduction (bradycardie sinusale, bloc de conduction auriculo-ventriculaire ou arythmies auriculaires) et une cardiomyopathie dilatée. Aucun porteur de mutations ne souffrait à ce moment-là de rétraction tendineuse ou de déficit musculaire squelettique. Les taux sériques de créatine kinase étaient normaux chez les membres de la famille présentant des mutations de la tige de la lamine, mais légèrement élevés chez certains membres de la famille présentant un défaut dans le domaine de la queue de la lamine C (Fatkin et al., 1999).

#### 3.3.2.1 Gène *LMNA* (valeur diagnostique)

Le gène *LMNA* est localisé sur le chromosome 1q21.2-q21.3, s'étend sur environ 24 kb et est composé de 12 exons qui codent, via des épissages alternatifs, pour quatre isoformes de lamines dites de type A (A, AΔ10, C et C2). Les 2 isoformes majeures sont les lamines A et C (Crasto et al 2020 ; Charron et al 2012) (Figure 2). Les lamines A et C sont identiques pour leurs 566 premiers acides aminés mais diffèrent par leurs domaines C-terminaux (Crasto et al 2020 ; Charron et al 2012). Les lamines A et C sont exprimées dans des cellules somatiques différenciées en phase terminale mais sont absentes des embryons à la phase précoce. Les lamines A/C s'assemblent ensuite pour former des polymères qui, avec les lamines de type B, constituent la lamina nucléaire. L'une des fonctions des lamines est de fournir un support structural au noyau et de maintenir l'intégrité mécanique des cellules en reliant le nucléosquelette au cytosquelette. D'autres études suggèrent également un rôle complexe des lamines dans la fonction des pores nucléaires, l'organisation de la chromatine, la réplication de l'ADN et la régulation transcriptionnelle (Crasto et al 2020 ; Charron et al 2012) (Figure 1).

En pratique l'analyse du gène *LMNA* se fait par séquençage des régions codantes (exons et jonctions introniques flanquantes), habituellement à partir de l'ADN extrait d'un prélèvement sanguin, soit via une analyse ciblée du gène *LMNA* (technique Sanger) en présence d'une forte suspicion clinique de laminopathie, soit via une analyse d'un panel de gènes (séquençage haut

débit ou NGS) dans le bilan d'une cardiomyopathie dilatée ou de troubles de conduction ou de troubles du rythme, ou de signes d'appel extracardiaque. Le panel comporte habituellement entre 40 et 80 gènes.

L'identification d'un variant pathogène (classe 5 ou 4 de pathogénicité de l'ACMG) (plus communément appelé « mutation ») permet de poser le diagnostic de laminopathie. Cette étape est donc indispensable à ce diagnostic. Ce résultat peut avoir d'autres implications cliniques très pratiques dans la prise en charge du patient et de sa famille et sont discutées plus loin. Le test génétique peut aussi être fait en post-mortem (dans l'idéal à partir de tissu frais congelé, notamment de rate ou de foie) après une mort subite cardiaque ou une insuffisance cardiaque aiguë, avec un impact médical important de la démarche même si une cardiomyopathie est suspectée à l'autopsie, car les résultats génétiques fournissent des informations supplémentaires importantes utiles à la prise en charge des proches (Marey et al., 2020).

On note que le gène *LMNA* est confirmé comme ayant un rôle causal dans la CMD à l'issue du travail du consortium ClinGen, et qu'il fait partie des 19 gènes qui ont un haut niveau de preuve et sont recommandés de manière systématique dans les panels pour l'évaluation génétique de la CMD (Jordan et al., 2021).

Au-delà du rôle du gène *LMNA* dans les formes héréditaires dites « monogéniques » ou mendéliennes, le gène *LMNA* a également été impliqué dans les formes communes multifactorielles de cardiopathie dilatée via des variants fréquents à effet modeste (Yin et al., 2015).

#### 3.3.2.2 Variant(s) identifié(s)

Au sein du gène *LMNA* il existe une grande variabilité génétique avec 623 variants pathogènes différentes (Craστο et al 2020 ; et base de données des mutations UMD-*LMNA*, <http://www.umd.be/LMNA/>; et base HGMD-Pro <https://my.qiagen.digitalinsights.com/bbp/view/hgmd/pro/all.php>).

Tous les types de mutations sont rapportés (Bertrand et al 2011) : mutation faux-sens qui est le mécanisme le plus fréquent (72 % des 301 premières mutations publiées du gène *LMNA*), insertion/délétion ne décalant pas le cadre de lecture (en phase) lors de la traduction (9 %), insertion/délétion décalant le cadre de lecture (hors phase) lors de la traduction et entraînant la formation d'une probable protéine tronquée (9 %), des mutations des sites consensus d'épissage (7 %) et des mutations non-sens directes correspondant à un codon stop (5 %).

Les relations génotype-phénotype ne sont pas complètement comprises, en partie due à la disponibilité limitée de la structure tridimensionnelle (Scharner et al., 2014). Cependant, les mutations qui affectent des tissus autres que le muscle strié sont généralement liées à des résidus d'acides aminés spécifiques ou à des exons spécifiques (Figure 2). En revanche, les mutations liées au muscle strié (68 % sont des mutations faux-sens) sont réparties tout au long du gène sans relations claires ni point chaud pour les différentes entités cliniques cardiaques/squelettiques. De plus, les trois entités cliniques cardiaques/squelettiques (EDMD, CMD avec troubles de conduction, LGMD1B) peuvent coexister au sein d'une même famille. Fait intéressant, l'analyse de la base de données UMD-*LMNA* pour les patients atteints de laminopathies cardiaques a révélé que 33 % des patients présentant une maladie cardiaque isolée sont porteurs de mutations conduisant potentiellement à des protéines tronquées (non-sens, hors cadre ins/del, site d'épissage) alors que seuls 8% des patients atteints d'anomalies cardiaques et squelettiques sont porteurs de ce type de mutations (Bertrand et al, 2011).



Dans les formes cardiaques communes de laminopathie, le mécanisme des variants génétiques affecte le pronostic de l'atteinte cardiaque avec un risque plus important de mort subite en présence de variants tronquants en comparaison des variants faux-sens (van Rijsingen et al 2012; Wahbi et al 2019) et ceci doit être intégré à la stratification du pronostic (voir section correspondante).

Chez un patient suspect de laminopathie à présentation cardiaque, la mise en évidence d'un variant *LMNA* déjà rapporté chez des patients présentant d'autres phénotypes de laminopathies doit faire élargir les investigations à la recherche des atteintes métaboliques, musculaires squelettiques et/ou progéroïdes correspondantes.

Les variants de séquence qui créent ou éliminent des sites d'épissage, mais en dehors des sites consensus canoniques, sont souvent classés comme des variants de signification inconnue (VSI) en raison de la compréhension imparfaite de leur conséquence sur les signaux d'épissage de l'ARN et de la lourdeur des tests fonctionnels. Certains auteurs ont mis au point des outils informatiques pour mieux classer les VSI susceptibles d'altérer l'épissage et utilisé un test minigène pour confirmer fonctionnellement les variants de séquence altérant l'épissage. Cette stratégie peut améliorer la classification des variants pathogènes (Ito et al., 2017). Elle ne s'applique cependant pas à d'autres types de VSI, comme des variants faux-sens, en l'absence de test fonctionnel dédié.

#### 3.3.2.3 Mode de transmission

Les formes habituelles d'atteinte cardiaque de l'adulte dans les laminopathies ont une transmission autosomique dominante, ce qui signifie que le variant est trouvé à l'état hétérozygote (une copie mutée sur les deux copies de la paire de chromosome concernée), est habituellement hérité de l'un des deux parents, et peut se transmettre aux apparentés au premier degré avec une probabilité de 50%, quel que soit le sexe masculin ou féminin.

Certaines formes extracardiaques rares de laminopathies peuvent avoir une transmission récessive, comme par exemple la dysplasie acro-mandibulaire avec lipodystrophie (Sakka 2021 ; Perrot 2006).

#### 3.3.3 Bilan cardiaque initial

**Objectif.** Les objectifs généraux sont d'établir le diagnostic d'atteinte cardiaque liée à la laminopathie, écarter les diagnostics différentiels, comprendre le mécanisme des symptômes, évaluer la sévérité de la maladie et stratifier le pronostic, afin de fournir les éléments qui vont permettre de poser les indications thérapeutiques.

Par ailleurs, il s'agira d'informer le patient et son entourage sur l'histoire naturelle de la maladie, son évolution possible, sa prise en charge thérapeutique, son mode de transmission, les modalités de surveillance des apparentés et enfin informer sur les associations de patients et les recherches en cours.

**Professionnels impliqués.** La prise en charge initiale du patient est multidisciplinaire. Elle est coordonnée au mieux par un médecin hospitalier d'un centre expert du réseau des centres de référence ou de compétence des maladies cardiaques rares. Les principaux acteurs médicaux interagissant avec le médecin généraliste sont : le cardiologue spécialisé en insuffisance cardiaque, le cardiologue rythmologue, le spécialiste en imagerie cardiaque, le neurologue spécialisé en myologie, le généticien clinicien, les biologistes notamment moléculaires, et d'autres spécialités selon les cas comme le médecin du sport, le médecin de réadaptation cardio-vasculaire, le gynécologue-obstétricien, le chirurgien cardiaque, l'anatomopathologiste,

l'endocrino-diabétologue pour les formes mixtes avec atteinte métabolique. Les principaux acteurs paramédicaux sont le conseiller en génétique, le psychologue, l'assistante sociale.

### **Le bilan cardiologique initial.**

L'examen clinique recherchera essentiellement des signes d'insuffisance cardiaque, et par ailleurs des signes extra cardiologiques.

L'ECG est un examen important, qui recherchera un bloc auriculo-ventriculaire (mesure de l'intervalle PR notamment), un bloc de branche (notamment un BBG complet), un rhabotage de l'onde R en antérieur, des extrasystoles auriculaires ou ventriculaires.

L'examen échocardiographique est l'examen de choix du diagnostic de la cardiomyopathie dilatée. Il recherchera une dysfonction systolique du VG (FEVG < 50%, anomalie du strain global) et une dilatation du VG, qui est elle-même souvent moins marquée voire absente dans les laminopathies par rapport à d'autres causes de CMD (Taylor et al., 2003). La dilatation et la dysfonction du ventricule droit sont beaucoup moins fréquentes. Dans certains cas, la dilatation des oreillettes domine celle des ventricules (Marchel, et al., 2021).

L'examen IRM cardiaque permet notamment de mesurer les dimensions du VG et du VD, les volumes, la cinétique segmentaire et la FE avec une haute reproductibilité. L'IRM permet également de caractériser le tissu myocardique et notamment de rechercher du rehaussement tardif (après injection de gadolinium), souvent de localisation septale (Alfari 2019, Peretto 2020). La présence de rehaussement tardif est associée à la survenue d'arythmies ventriculaires graves dans les cardiomyopathies non-ischémiques (CMNI) en général.

L'imagerie cardiaque en mode ciné-IRM peut être utilisée pour détecter des changements cardiaques précoces qui ne peuvent pas être détectés avec l'échocardiographie conventionnelle chez les porteurs de mutation *LMNA* (Alfari 2019, Peretto 2020).

Le Holter-ECG est un examen majeur pour dépister les troubles de conduction (BAV, dysfonction sinusale), les troubles du rythme auriculaire, les troubles du rythme ventriculaire (notamment les salves de TV non soutenues).

L'épreuve d'effort souvent couplée à une mesure de la consommation maximale d'oxygène, permet d'évaluer la capacité fonctionnelle et d'analyser finement les facteurs cardiaque, vasculaire, et extra cardiovasculaire pouvant la limiter. L'examen permet aussi de rechercher des troubles du rythme à l'effort.

Une exploration hémodynamique invasive par cathétérisme cardiaque est parfois nécessaire chez les patients avec insuffisance cardiaque, afin de discuter des thérapeutiques invasives comme l'assistance circulatoire ou la transplantation cardiaque.

La biologie sanguine doit comporter, outre le bilan standard, l'analyse des peptides natriurétiques (comme le NT-proBNP), l'analyse des CPK, le bilan ferrique en cas d'insuffisance cardiaque, la recherche de facteurs de risque d'athérome (bilan lipidique et glycémique). Dans une petite cohorte (53 patients) l'élévation des troponines et des peptides natriurétique étaient associées à la présence d'arythmies ventriculaires (Chmielewski, 2020).

### 3.3.4 Bilan initial extracardiaque

Outre une atteinte myocardique et des manifestations rythmologiques, les mutations du gène *LMNA* peuvent être associées à un large éventail de phénotypes pathologiques, notamment musculaires squelettiques (dystrophies musculaires des ceintures de type 1B et d'Emery Dreifuss), métaboliques et endocriniennes (syndromes lipodystrophiques comme la lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan), neuropathiques périphériques (maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2), la dysplasie acro-mandibulaire ou des syndromes progéroides (progéria de Hutchinson-Gilford) (Fatkin et al., 1999; Kovalchuk et al., 2021).

L'objectif du bilan initial extracardiaque est de rechercher la présence de ces autres manifestations cliniques associées et le cas échéant d'orienter les patients vers un médecin de spécialité pour une prise en charge spécifique, idéalement dans un centre de référence spécialisé dans la prise en charge des maladies rares neuromusculaires ou métaboliques (dont réseau PRISIS).

Le bilan extracardiaque indiqué chez tout porteur d'un variant *LMNA* et qui permettra de déterminer s'il y a une indication à l'orienter vers un praticien d'une autre spécialité que cardiologique comprend :

- La recherche d'antécédents médicaux personnels ou familiaux et/ou de symptômes pouvant s'inscrire dans ces cadres nosologiques, comme par exemple des myalgies, des symptômes musculaires déficitaires, des antécédents de rétractions tendineuses, d'un diabète atypique (diabète non auto-immun chez des sujets jeunes sans surpoids), d'une hypertriglycémie, d'une stéatose hépatique, d'un antécédent personnel ou familial de pancréatite aiguë, d'un syndrome des ovaires polykystiques chez la femme.
- Un examen clinique à la recherche d'anomalies musculaires squelettiques, d'une lipodystrophie (faible quantité ou absence de tissu adipeux sous-cutané, soit généralisée, soit touchant plus particulièrement les membres et pouvant contraster avec une préservation ou une accumulation de tissu adipeux au niveau du visage, du cou, des régions sus-claviculaires), d'un *acanthosis nigricans* (peau épaissie et brunâtre au niveau des plis (axillaires, cervicaux, inguinaux), d'une atteinte neurologique périphérique, de signes dysmorphiques (alopécie précoce, épaules tombantes, peau sclérodermiforme, pigmentation anormale de la peau), de manifestations athéromateuses (douleurs thoraciques en particulier à l'effort, souffle vasculaire, diminution des pouls)
- Certains examens complémentaires à réaliser de manière systématique comme un dosage des CPK (qui fait partie du bilan de première ligne pour les cardiomyopathies dilatées), un bilan lipidique (EAL : explorations anomalie lipidique avec cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol direct, triglycérides), la mesure des enzymes hépatiques ASAT, ALAT, GGT, une glycémie à jeun.

Au moindre doute d'atteinte extra-myocardique, d'autres explorations plus détaillées seront effectuées en fonction du contexte (électromyogramme, imagerie musculaire, bilan biologique métabolique plus complet avec en particulier, s'il n'y a pas de diabète, une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) avec mesure de la glycémie et de l'insulinémie aux temps 0, 30 min, 60 min, 90 min et 120 min après prise orale de 75g de glucose, échographie hépatique, dépistage de manifestations athéromateuses, et consultation de gynécologie chez les femmes, et le patient sera orienté vers un centre de référence maladies rares neuromusculaires ou métabolique.

### 3.3.5 Stratégies de stratification du risque cardiovasculaire

Les principales complications cardiovasculaires avec un retentissement sur le pronostic vital chez les patients avec laminopathies et atteinte cardiaque sont 1) les troubles du rythme ventriculaires et dans une moindre mesure les troubles conductifs de haut degré responsables de morts subites, 2) l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et 3) les accidents vasculaires cérébraux compliquant le plus souvent des troubles du rythme auriculaire.

Les études de stratification du risque cardiovasculaire ont essentiellement été développées pour évaluer le risque de mort subite et aider à sélectionner les patients pouvant bénéficier de l'implantation de DAI en prévention primaire. Deux stratégies ont été développées et validées sur des cohortes de patients importantes et sont donc applicables pour des prises de décisions en pratique clinique et sont détaillées dans le chapitre dédié aux aspects thérapeutique. Elles utilisent les résultats d'explorations simples, théoriquement disponibles pour tout patient dans le cadre d'une prise en charge en routine : ECG, échographie cardiaque, Holter ECG et résultat du test génétique (type de variant *LMNA* : « faux sens » ou « autre que faux sens »).

La stratification du risque d'insuffisance cardiaque repose principalement sur un suivi rapproché afin de détecter précocement des signes d'atteinte myocardique comme une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, une altération de fonction systolique ventriculaire droite, une élévation de biomarqueurs sanguins d'insuffisance cardiaque, la présence de fibrose myocardique en IRM. L'évaluation du risque d'AVC compliquant des troubles du rythme auriculaire repose sur leur recherche systématique par des Holter ECG ou avec des dispositifs de surveillance plus prolongés. Si une arythmie supra-ventriculaire soutenue est identifiée alors l'une anticoagulation curative est systématique, indépendamment des outils habituels d'évaluation du risque thrombo-emboliques comme le score CHADS-VASC. Ces éléments sont détaillés dans le chapitre dédié à la thérapeutique.

### 3.4 Diagnostic différentiel

Des variants dans d'autres gènes peuvent être associés à une présentation clinique similaire.

- Les variants du gène *EMD* (sur le chromosome X et codant pour l'émerine) sont responsables de dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (EDMD), parfois avec CMD. Les arythmies auriculaires sont fréquentes chez les patients atteints de dystrophie musculaire associée à des mutations des gènes *EMD* ou *LMNA* ; toutefois, elles surviennent plus tôt chez les patients avec mutation du gène *EMD*. Les arythmies ventriculaires sont très fréquentes (60 %) et plus précoces dans le groupe *LMNA* en comparaison avec le groupe *EMD* (Marchel, et al., 2021). La différence de fréquence des arythmies cardiaques dans les groupes *LMNA* et *EMD* indique la nécessité d'un diagnostic génétique précis chez les patients atteints de dystrophie musculaire. D'autre part, les anomalies de conduction auriculo-ventriculaire et/ou l'apparition précoce d'une arythmie auriculaire peuvent être un signal d'alarme pour rechercher une laminopathie chez de jeunes patients en bonne santé sans aucun diagnostic neurologique antérieur connu. Seulement 35% des cas de EDMD sont génétiquement élucidés et associés à des mutations du gène *EMD* ou *LMNA*, ce qui suggère l'existence d'autres gènes majeurs (Gueneau et al., 2009).

- Les mutations du gène *FHL1* provoquent parfois une dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss lié à l'X, mais la cardiomyopathie associée est le plus souvent une cardiomyopathie hypertrophique.

- Les mutations des gènes de la desmoplakine (*DSP*) et les variants nuls de la filamine C (*FLNC*) entraînent également une cardiomyopathie arythmogène. Le phénotype associé à ces mutations *DSP/FLNC* en IRM est souvent caractéristique avec un aspect de fibrose en forme

d'anneau sous-épique, et permet habituellement de les distinguer des laminopathies (Augusto et al., 2020). Ces aspects IRM vont être pris en compte dans les futurs critères diagnostiques de cardiomyopathie ventriculaire gauche arythmogène.

### 3.5 Annonce du diagnostic et information du patient

Il s'agit à la fois de l'annonce d'une maladie cardiaque chronique, de la possibilité d'une atteinte extracardiaque (essentiellement musculaire squelettique en l'absence de signes orientant vers un syndrome lipodystrophique ou progéroïde), et enfin de l'origine génétique avec la nécessité de proposer un conseil génétique aux apparentés les plus proches. C'est une consultation dédiée dans un temps spécifique, et qui doit faire intervenir une équipe pluridisciplinaire, notamment cardiologique et génétique. La consultation d'annonce explicite la maladie et les principes de la prise en charge médicale, l'organisation de l'information aux apparentés, et doit remettre des informations ou des liens vers les associations de patients concernés ([La ligue contre la cardiomyopathie](#)).

### 3.6 Conseil génétique / test génétique et dépistage familial

Le conseil génétique a un objectif triple (Charron et al., 2011 ; Wilde et al., 2022) :

- Compléter les informations concernant la pathologie et sa cause, en particulier chez le cas index chez qui le diagnostic de maladie cardiaque lié à une laminopathie vient d'être posé
- Aider à organiser le dépistage cardiologique chez les apparentés,
- Et organiser le test génétique moléculaire chez les apparentés.

#### 3.6.1 Information

L'objectif de cette information est de répondre aux questions du cas index (premier patient de la famille identifié comme ayant une laminopathie) ou les membres de la famille, et de les informer sur: l'origine génétique de la maladie ; son mode de transmission autosomique dominant (et donc identifier les apparentés à risque au sein de la famille) ; l'expression cardiaque habituellement retardée (débutant habituellement seulement à l'âge adulte, souvent après l'âge de vingt ans mais parfois seulement vers 40 à 50 ans), souvent discrètement plus précoce chez l'homme que chez la femme, et très variable d'une personne à l'autre de la famille dans sa chronologie ou la diversité des manifestations; la possibilité très rare d'une pénétrance incomplète (le fait d'être porteur de la mutation mais de ne pas déclarer la maladie cardiaque); le cas échéant discuter de la procréation et des modalités de suivi d'une grossesse et de l'enfant à naître. La consultation débute par la reprise de l'histoire familiale et notifie l'arbre généalogique sur au moins trois générations.

Elle est aussi l'occasion de **présenter les associations de patients** (remise des coordonnées), de donner un support écrit sur la maladie et son origine génétique ou d'indiquer les coordonnées du site de la filière ou du centre de référence qui les ont mis en ligne ([www.filiere-cardiogen.fr](http://www.filiere-cardiogen.fr) ou [www.cerefcoeur.fr](http://www.cerefcoeur.fr)).

#### 3.6.2 Dépistage familial cardiologique

**Le dépistage des apparentés est primordial** du fait (a) de l'origine génétique et du risque de transmission qui est de 50% chez tous les apparentés au premier degré, quel que soit leur sexe, et (b) du fait des implications médicales du diagnostic cardiologique précoce (Charron 2010). Le dépistage cardiologique initial des apparentés peut être fait en parallèle de la démarche du test génétique prédictif chez l'apparenté ou bien en fonction des résultats de son test prédictif.

Si un apparenté ne souhaite pas réaliser le test génétique malgré les préconisations médicales alors le dépistage cardiologique des apparentés à risque au sein de la famille comporte à minima un ECG, une échocardiographie et un Holter-ECG de 24h. Dans le cadre de ces formes communes de laminopathies à expression cardiaque chez l'adulte, le dépistage cardiologique débute habituellement à partir de l'âge de 10-12 ans, et sera renouvelé (si le test génétique n'est toujours pas réalisé) tous les 2-3 ans entre 10 et 20 ans puis tous les 2-5 ans au-delà, jusqu'à 60 ans habituellement (Charron 2010).

Conformément à la loi, **les apparentés ne peuvent pas être contactés directement par l'équipe médicale** en charge du *cas-index*, mais seulement via le *cas-index*, et après information de celui-ci sur l'importance de cette démarche et sa responsabilité dans la prévention de la maladie au sein de sa famille. Une fiche (support écrit d'information disponible sur le site web du centre de référence) peut être remise, afin de permettre une diffusion plus facile de l'information au sein de sa famille. Le refus pour le cas index d'informer sa famille peut engager sa responsabilité civile en vertu du Décret n2013-527 du 20 juin 2013. Dans les cas complexes le recours à une procédure particulière d'information partielle peut être discutée.

### 3.6.3 Organisation générale du test génétique moléculaire (ou modalités de prescription)

En application de la réglementation en vigueur, la réalisation d'un test génétique chez un apparenté s'insère dans une démarche appelée "conseil génétique" (article L 1131-1-2 du code de la santé publique). La prescription d'un test génétique ainsi que le conseil génétique qui encadre ce test nécessitent une expertise particulière et souvent une organisation particulière sous forme de consultations pluridisciplinaires, associant divers professionnels de santé formés pour prendre en charge les implications médicales mais également non médicales, en particulier psychologiques, socio-professionnelles, et parfois éthiques du résultat du test génétique tout en respectant le cadre législatif du test génétique.

Chez un patient présentant une cardiomyopathie (propositus ou cas index), la demande de test génétique est accompagnée du consentement éclairé signé par le patient, de l'attestation de recueil de ce consentement par le clinicien prescripteur, de la prescription du test génétique précis demandé, de l'arbre généalogique et de renseignements cliniques minimum indispensables à une prise en charge adaptée par le laboratoire de génétique moléculaire, qui doit lui-même être certifié.

La prescription du test génétique chez le cas-index doit être réalisée par un médecin ayant une expertise en la matière et qui sera ensuite à même d'expliquer le résultat et ses conséquences. La prescription du test prédictif (ou présymptomatique) est plus restrictive et doit être réalisée par des médecins œuvrant au sein d'une équipe multidisciplinaire déclarée comme telle auprès de l'agence de Biomédecine (Décret n° 2008-321 du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales).

### 3.6.4 Dépistage génétique des apparentés et test prédictif

La demande concerne un apparenté n'ayant pas encore déclaré la maladie, mais à risque de la déclarer du fait de l'expression souvent retardée (pénétrance liée à l'âge), et l'implication est importante car le test va guider les modalités de surveillance chez l'apparenté. Le test génétique prédictif (ou appelé présymptomatique) est ciblé afin de rechercher directement l'anomalie

identifiée chez le cas index. Il ne peut être proposé qu'en cas d'identification d'un variant pathogène (classe 4 ou 5) chez le cas index. L'apparenté qui ne présente pas la mutation familiale est rassuré et peut stopper la surveillance médicale spécifique concernant la laminopathie, alors que l'apparenté qui présente la mutation doit bénéficier d'une surveillance cardiologique régulière afin de débiter la prise en charge dès qu'elle est appropriée (Charron et al., 2011, Wilde et al., 2022).

Dans le cadre de ces formes communes de laminopathies à expression cardiaque chez l'adulte, le dépistage génétique systématique des apparentés au premier degré est recommandé à partir de l'âge de 10-12 ans (ou plus tôt en cas de forme précoce avérée dans la famille), et concerne tous les apparentés au premier degré du cas-index, quel que soit leur sexe, dans cette maladie autosomique dominante. Les apparentés du 1<sup>er</sup> degré qui ne souhaitent pas connaître leur statut génétique vis-à-vis de la maladie doivent poursuivre une surveillance cardiologique régulière.

### 3.6.5 Diagnostic prénatal et préimplantatoire

Différentes options peuvent être discutées dans le cas de la procréation et du souhait d'un couple de ne pas transmettre la maladie, dont celle du diagnostic prénatal (DPN) ou du diagnostic préimplantatoire (Palojoki et al., 2010; Kuliev et al., 2012). Le DPN est autorisé en France pour les maladies d'une particulière gravité et incurables, et encadré par des textes de loi (Code de la Santé Publique – Article L2131-1). Les commissions pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) accèdent rarement à la demande de DPN des couples pour des cardiomyopathies, mais plus volontiers en cas de myopathie ou de formes complexes de laminopathies. Toutefois, après avis favorable du CPDPN, il peut être réalisé au cas par cas, et notamment dans des formes particulièrement sévères de la maladie, sur la base des antécédents familiaux ou la présence de mutation(s) connue(s) pour leurs effets délétères. Le diagnostic préimplantatoire (DPI), dans le cadre d'aide médicale à la procréation visant à sélectionner et implanter l'œuf indemne de la mutation familiale dans le cadre d'une fécondation *in vitro*, obéit à la même législation que le DPN.

### 3.7 Situations particulières

Ce PNDS se focalise sur les laminopathies avec présentation cardiaque et notamment sur les formes de révélation habituelle à l'âge adulte (qui peuvent toutefois toucher parfois des enfants à partir de l'âge de 10 ans, notamment des adolescents). Dans ce cadre, il peut exister des situations cliniques particulières du fait du type de manifestations extracardiaques ou systémiques observées ou du fait de caractéristiques atypiques dans la présentation cardiaque de la maladie.

Par ailleurs, il est important de noter qu'il existe également un certain nombre de formes cliniques très particulières qui ne sont pas abordées dans ce document et qui sont fréquemment diagnostiquées en période néonatale ou dans l'enfance (y compris avant l'âge de 10 ans) comme par exemple les progérias, dermopathies restrictives ou dystrophies musculaires congénitales.

#### 3.7.1. Situations particulières du fait des manifestations extracardiaques

En dehors des cardiomyopathies, les mutations du gène *LMNA* peuvent être associées à divers phénotypes extracardiaques ou systémiques, notamment les dystrophies musculaires d'Emery Dreyfuss ou des ceintures, la lipodystrophie partielle familiale de type Dunnigan, le syndrome de Hutchinson Gilford, et la maladie de Charcot Marie Tooth type 2 autosomique récessive entre autres (Rankin et al., 2008). Il a été rapporté pour toutes ces formes cliniques la présence possible de cardiomyopathies et d'atteintes électriques qui justifient de principe la mise en

œuvre d'une prise en charge cardiologique spécifique. En revanche, il n'existe pas d'étude permettant d'affirmer que certaines formes cliniques sont associées de manière indépendante des autres caractéristiques cliniques ou génétiques à un risque cardiaque plus faible ou plus élevé de cardiomyopathie.

### 3.7.2. Situations particulières avec présentations cardiaques atypiques

A côté de la forme clinique typique précédemment décrite dans ce document et caractérisée par l'association d'une cardiomyopathie dilatée à des troubles conductifs principalement auriculo-ventriculaires et des troubles du rythme atriaux et/ou ventriculaires, plusieurs autres formes cliniques ont été rapportées de manière moins fréquente dans les laminopathies.

Il existe d'abord plusieurs autres formes de cardiomyopathies associées aux variants *LMNA*: non-compaction du ventricule gauche (mutations du gène *LMNA* identifiée dans 5% des cas) (Sedaghat-Hamedani et al., 2017; Richard et al. 2019), anévrisme apical du ventricule gauche et troubles du rythme ventriculaire sans dilatation ventriculaire initiale ni dysfonctionnement systolique (Forissier et al., 2003), hypoplasie ventriculaire gauche apicale isolée (Pica et al., 2014), cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène (CVDA).

Il a été mis en évidence environ 4% de variants pathogènes *LMNA* chez des patients avec CVDA de diagnostic certain ou probable (Quarta et al., 2012), en général associé à des troubles conductifs. Ainsi le gène des lamines A/C est habituellement associé aux gènes codant les protéines du desmosome dans les panels génétiques pour le bilan de CVDA. (Kato et al., 2016).

Par ailleurs dans le cadre d'entités très particulières à présentation extracardiaque, une atteinte cardiologique a parfois été décrite. En particulier, les syndromes lipodystrophiques associés aux variants du gène *LMNA* s'associent à un athérome précoce, en particulier coronaire, qui justifie le dépistage et la prise en charge systématique des facteurs de risque cardiovasculaires et un test d'ischémie au moindre doute (cf PNDS Syndrome lipodystrophique de Dunnigan : Mosbah H et al Orphanet J Rare Dis 2022). Les syndromes laminopathiques progéroïdes exposent aux risques d'athérome précoce et sévère, de cardiomyopathie dilatée et de calcifications valvulaires. Plusieurs formes complexes de laminopathies associant des signes lipodystrophiques, métaboliques, progéroïdes, et/ou musculaires et cardiaques ont été décrits (Mosbah H et al Orphanet J Rare Dis 2022 ; Treiber G Eur J Endocrinol 2021 ; Araújo-Vilar et al., 2008; Francisco et al., 2017 ; Marian et al, 2017).

## 4 Prise en charge thérapeutique

### 4.1 Objectifs

La prise en charge thérapeutique a pour objectif d'améliorer les symptômes, stabiliser l'évolution de la maladie, traiter et prévenir les complications, enfin prendre en charge certaines situations particulières comme la grossesse.

### 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge des patients avec laminopathies devrait être organisée au sein de centres de référence dédiés compte-tenu de sa complexité et de ses spécificités en comparaison de cardiomyopathies d'autres causes. Elle doit impliquer une équipe cardiologique ayant une expertise spécifique dans le domaine des cardiomyopathies. En fonction du type de manifestations extracardiaques potentiellement présentes, les patients devraient être également orientés vers des centres de références spécifiques (neuromusculaires, métaboliques



notamment). Le diagnostic et le conseil génétique doivent impliquer une équipe pluridisciplinaire, notamment cardiologique et génétique (paragraphe 3.5). Ces prises en charge spécialisées doivent être organisées en lien avec le médecin traitant du patient.

#### 4.3 Prise en charge thérapeutique

##### 4.3.1 Troubles de conduction

Les troubles conductifs auriculo-ventriculaires ont été rapportés à l'ECG chez 32 à 57% des patients à des âges moyens de 40 et 41 ans, respectivement (Wahbi 2019, Kumar 2016). Le risque de progression de ces troubles conductifs jusqu'au bloc auriculo-ventriculaire complet est élevé et a été rapportés pour 15 à 18% de l'effectif total des patients dans ces mêmes cohortes. La décision d'implanter préventivement un stimulateur cardiaque repose sur les critères habituels de prise en charge des troubles conductifs, sans spécificité dans le contexte des laminopathies. Parmi les patients implantés avec un pacemaker pour des troubles conductifs, il a été rapporté une incidence de mort subite de 11% (10 patients sur 84) dans une méta-analyse (van Berlo 2005). Ces morts subites survenant chez des patients porteurs de pacemakers sont essentiellement dues à des troubles du rythme ventriculaire et justifient l'implantation de défibrillateurs (endocavitaires et non sous-cutanés) en première intention plutôt que de pacemakers lorsqu'il existe une indication à une stimulation permanente (Meune et al, 2006).

##### 4.3.2 Troubles du rythme auriculaire

La fibrillation et le flutter auriculaires sont des manifestations fréquentes des laminopathies. Elles peuvent être présentes à des stades précoces de la maladie avant l'apparition d'anomalies myocardiques significatives ou à des stades tardifs dans un contexte d'insuffisance cardiaque. Qu'il s'agisse de formes paroxystiques ou permanentes d'arythmies, elles sont associées à un risque élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'autres complications cardio-emboliques, ce qui nécessite le recours systématique à une anticoagulation curative, indépendamment du score de risque embolique CHADS-VASC (Atalaia et al., 2021; Kumar, Baldinger, et al., 2016; van Rijsingen, Bakker, et al., 2013). Il n'existe pas d'étude comparant des stratégies de maintien du rythme sinusal (cardioversion et/ou ablation) versus contrôle de la fréquence ventriculaire. Compte-tenu du risque important d'apparition ou de dégradation de la fonction ventriculaire systolique et d'insuffisance cardiaque chez les patients avec laminopathies, il est sans doute préférable de privilégier une stratégie de maintien du rythme sinusal. Les procédures d'ablation pour le traitement de la fibrillation atriale semblent associées à une efficacité inférieure à celle obtenue en population générale, probablement encore moindre à des stades avancés de la maladie associés à un remodelage électrique atrial important avec un substrat arythmogène diffus. Dans l'une des rares séries d'ablation de fibrillation auriculaire dans les laminopathies, le risque de récurrence précoce était important (7 cas sur 8, délai moyen 4 mois) (Chauvel, 2021). L'utilisation des antiarythmiques pour la prévention des récurrences doit suivre les mêmes règles de prescription qu'en population générale, dans le respect des contre-indications que peuvent constituer pour certaines molécules la dysfonction ventriculaire gauche, les troubles conductifs, ou l'hyperexcitabilité ventriculaire.

##### 4.3.3 Trouble du rythme ventriculaire

La prévention de la mort subite est un enjeu majeur de la prise en charge des patients avec laminopathies. Le principal mécanisme de la mort subite est la survenue de troubles du rythme ventriculaire (tachycardies et fibrillations ventriculaires) qui peuvent survenir alors que la fraction d'éjection du ventricule gauche est préservée. La principale option thérapeutique pour

prévenir les morts subites est l'implantation prophylactique de défibrillateurs classiques (endocavitaires) et non sous-cutanés compte-tenu du risque élevé pour les patients de développer en parallèle des troubles conductifs de haut degré. La sélection des patients pour l'implantation de DAI en prévention primaire doit être basée sur des critères très spécifiques qui ont été validés dans cette pathologie et non sur le critère de FEVG <35% généralement utilisé pour les cardiomyopathies dilatées qui n'est pas assez sensible. En prévention secondaire (arrêt cardiaque récupéré, troubles du rythme ventriculaires soutenus), l'indication de DAI est formelle dans cette pathologie.

Une première étude menée sur 19 patients a étayé cette stratégie en montrant que l'implantation systématique d'un défibrillateur automatique implantable en cas d'indication à un pacemaker pour des troubles conductifs sévères (HV>70ms et/ou BAV complet et/ou dysfonction sinusale sévère) permet potentiellement de prévenir un nombre élevé de morts subites : sur un suivi médian de 34 mois, 8 patients (42%) implantés sur ces critères ont reçu un choc électrique interne approprié (Meune et al., 2006). Une autre étude incluant 47 patients avec troubles conductifs (dysfonction sinusale, un BAV de haut degré ou association d'un PR>240ms avec un bloc de branche gauche ou de la TVNS) appareillés d'un DAI a montré que 11 patients (52%) ont reçu un choc électrique interne approprié au cours d'un suivi moyen de 62 mois (Anselme et al., 2013).

Par la suite, deux études ont permis de développer et de valider sur de large effectifs les deux stratégies actuellement recommandées pour la sélection des patients en vue de l'implantation d'un DAI en prévention primaire. **La première stratégie** repose sur la recherche des 4 facteurs de risque indépendants suivants associés à la survenue d'arythmies ventriculaires malignes : sexe masculin, TVNS (TV non soutenue) au Holter ECG, FEVG <45%, mutations *LMNA* non faux-sens (van Rijsingen, 2012). Il a été montré au sein d'une cohorte européenne (269 patients, suivi moyen 43 mois) (van Rijsingen, 2012) et validé secondairement dans une cohorte française (101 patients, suivi 3,4 ans) (Thuillot, 2019) que les patients avec au moins 2 de ces facteurs de risque ont un risque d'événement suffisamment élevé pour justifier l'implantation d'un DAI, alors que les patients avec 0 ou 1 facteur de risque ont un risque suffisamment faible pour se contenter d'une surveillance cardiologique (van Rijsingen, 2012; Thuillot, 2019). Dans l'étude de validation externe le C-index était calculé à 0,76 (Thuillot, 2019). Le cas particulier des patients de sexe masculin avec une mutation de type non faux-sens doit inciter à discuter l'indication d'un DAI au cas par cas seulement (en fonction de la présence d'une expression phénotypique de la maladie au niveau cardiaque et de l'estimation quantitative du niveau de risque décrite plus bas) et non de manière systématique, même s'ils ont de facto 2 facteurs de risque présents. **La seconde stratégie** repose sur l'utilisation d'une modélisation avec algorithme permettant d'obtenir une estimation quantitative du risque absolu d'arythmie maligne à 5 ans, disponible via un calculateur en ligne (<https://LMNA-risk-vta.fr/>) en renseignant les items suivants : sexe, bloc auriculo-ventriculaire (absent, 1<sup>er</sup> degré, haut grade), TVNS (triplets ventriculaires ou au-delà, FC  $\geq$ 120 bpm), FEVG, mutation de type non faux sens (Wahbi, 2019). L'étude a été menée dans une cohorte initiale de 444 patients (C-index 0,77) et répliquée dans une seconde population de 145 patients (C index 0,827) (Wahbi, 2019).- La question du seuil de risque d'arythmie ventriculaire justifiant l'implantation d'un DAI reste une question difficile avec un seuil de 10% à 5 ans souvent appliqué par une majorité d'équipes spécialisées dans la prise en charge des cardiomyopathies génétiques.

**De manière pratique**, il semble raisonnable de combiner ces deux approches pour orienter la décision d'implanter un DAI, en sachant qu'une comparaison directe de ces approches a été effectuée et était en faveur d'une meilleure prédiction des événements avec l'approche quantitative utilisant le calculateur. Tout récemment les recommandations 2022 de l'ESC ont

été publiées et préconisent l'implantation prophylactique d'un DAI dans les laminopathies en cas de score de risque rythmique  $\geq 10\%$  à 5 ans combiné à la présence d'une FE VG  $< 50\%$  ou un bloc auriculo-ventriculaire ou de la TVns (Zeppenfeld K et al., 2022). Enfin, la décision d'implanter un DAI, notamment chez un patient jeune va avoir des implications très importantes en termes de suivi, d'impact potentiel sur la qualité de vie et de la morbidité liée au DAI avec environ 30% de complications (choc inappropriés, infections, ruptures de sondes) attendues à 5 ans. De ce fait, la prise en compte du choix du patient, après l'avoir informé des risques et bénéfiques, est cruciale. Des souhaits différents peuvent être exprimés par des patients ayant un même niveau de risque, notamment dans les situations de risque intermédiaire.

En présence de troubles du rythme ventriculaire récidivants, notamment malgré les traitements médicamenteux antiarythmiques, il peut être envisagé de proposer une procédure d'ablation pour corriger le substrat arythmogène. L'arythmie est en effet généralement due à une réentrée médiée par la cicatrice ou à une réentrée de branche à branche (Kumar et al., 2015). Dans une étude multicentrique, il a été décrit le devenir de patients avec laminopathies et tachycardie ventriculaire réfractaire (Kumar, Androulakis, et al., 2016), qui est souvent associée à une efficacité modeste de l'ablation avec un taux élevé de récurrence (91%), une progression fréquente vers l'insuffisance cardiaque terminale (44%) et une mortalité élevée (26%). Ces résultats décevants sont probablement dus à la présence d'un accès difficile au substrat arythmogène qui peut être diffus, localisé au niveau de la portion basale du septum et de localisation intramurale (Hasebe et al 2019). Étant donnée la forte probabilité de récurrence de tachycardie ventriculaire indiquant un mauvais pronostic, Sidhu et al. conseillent des stratégies agressives comprenant l'amiodarone et la prise en charge par un centre expert habitué à traiter le substrat médio-myocardique par ablation par cathéter après un épisode de tachycardie ventriculaire (Sidhu et al., 2020).

Il est important de préciser qu'en présence de troubles du rythme ventriculaire récidivants en présence d'une altération de la fonction systolique, la prise en charge rythmologique ne doit pas retarder un projet éventuel de transplantation cardiaque.

#### 4.3.4 Cardiomyopathie et insuffisance cardiaque

La prise en charge de la dysfonction systolique et de l'insuffisance cardiaque associée au gène *LMNA* doit suivre les recommandations générales en ce qui concerne l'utilisation des traitement médicamenteux de fond ayant montré un bénéfice en termes de morbi-mortalité, comme les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine/ sacubitril, ou encore les gliflozines, bien que l'efficacité spécifique de ces traitements dans cette population soit inconnue (Chen et al., 2019).

Une resynchronisation cardiaque par stimulation multisite peut être proposée aux patients avec laminopathies remplissant les critères en population générale pour recommander ce traitement (McDonagh, 2021) car il a été observé une réponse positive à ce traitement chez 38 à 62% des patients en termes de stabilisation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de la progression de l'insuffisance cardiaque clinique (Sidhu K, 2022).

En présence d'une insuffisance cardiaque sévère ou d'une dysfonction systolique importante (ventriculaire gauche ou droite), compte-tenu de la progression souvent plus rapide que pour des pathologies cardiaques d'autres causes, les patients avec laminopathies doivent être orientés rapidement vers un centre expert dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque pour une optimisation du traitement pharmacologique et évaluer l'indication éventuelle à un dispositif assistance circulatoire permanente ou de transplantation. Une orientation rapide a pour objectif

d'augmenter la probabilité de réussite du projet de prise en charge de l'insuffisance cardiaque terminale et de limiter le risque de complications grave avant son aboutissement.

#### 4.3.5 Complications thromboemboliques veineuses

Le risque accru de maladie veineuse thromboembolique associé aux laminopathies qui a été observé dans certaines études cliniques préliminaires avec des effectifs de patients modérés doit inciter à être proactif en termes de thromboprophylaxie veineuse en prévention primaire et doit être pris en compte dans l'utilisation des anticoagulants en prévention secondaire (van Rijnsingen, Bakker, et al., 2013).

#### 4.3.6 Restriction du sport et hygiène de vie

Comme pour tout type de cardiomyopathie, et a fortiori lorsqu'il existe un risque élevé de troubles du rythme ventriculaires soutenus, la pratique sportive en compétition ou en loisir doit être discutée de façon approfondie compte-tenu d'un risque de mort subite élevé.

Dans le cas des laminopathies, il existe un certain nombre de données à la fois expérimentales et observationnelles cliniques suggérant l'effet délétère de la pratique d'une activité sportive soutenue sur le long terme avec une progression plus importante de l'atteinte myocardique de la maladie. Dans un modèle murin de laminopathie, il a été montré un développement plus précoce de cardiomyopathie dilatée lors de l'exposition à une activité physique importante (Cattin et al., 2016). La pratique sportive de compétition a été par ailleurs identifiée comme un marqueur indépendant de survenue de mort subite ou d'événements sévères associés à l'insuffisance cardiaque (Pasotti et al., 2008) et une activité physique cumulée à l'échelle de la vie a été indépendamment associée au développement d'une dysfonction ventriculaire gauche systolique et des valeurs de NT-proBNP supérieures (Skjølsvik et al., 2020; Tomczak, 2020). Au vu de ces différentes données, il paraît nécessaire de contre-indiquer le sport en compétition chez le patient avec expression cardiaque de laminopathie (surtout en cas de CMD ou d'hyperexcitabilité ventriculaire) et de recommander de restreindre les activités physiques soutenues sur le long terme (surtout celles avec haute intensité) (Pelliccia, 2020), tout en évitant une sédentarité excessive qui présente un effet délétère en termes de progression de l'insuffisance cardiaque en population générale. Chez les apparentés porteur de la mutation familiale mais n'ayant pas encore d'expression cardiaque, la pratique du sport en compétition doit être discutée au cas par cas mais est habituellement déconseillée (Pelliccia, 2020)

#### 4.3.7 Atteintes extracardiaques

Dans les lipodystrophies associées aux variants pathogènes de *LMNA*, le régime alimentaire approprié et l'exercice physique non intensif doivent être fortement encouragés pour la prévention et le traitement des complications métaboliques. L'alimentation est équilibrée, adaptée à l'index de masse corporelle, limite au maximum les sucres à index glycémique élevé et les acides gras saturés, et privilégie les glucides complexes, les fibres et les acides gras mono- et poly-insaturés. L'exercice physique régulier, après examen cardio-vasculaire s'assurant de l'absence de contre-indication, est conseillé. La metformine peut être prescrite dès le diagnostic d'hyperglycémie modérée à jeun ( $> 1\text{g/L}$ ) ou d'intolérance au glucose à l'hyperglycémie par voie orale. D'autres traitements antidiabétiques sont fréquemment utilisés. L'objectif de LDL-cholestérol en prévention primaire est  $< 1\text{g/L}$  ( $2,58\text{ mmol/L}$ ) en l'absence de diabète, et  $< 0,7\text{g/L}$  en cas de diabète, ce qui justifie fréquemment la prescription de statines. Les fibrates sont également utilisés en cas d'hypertriglycéridémie. La contraception doit être adaptée au risque métabolique. Les fréquentes co-morbidités associées à l'insulino-résistance (maladie hépatique, risque cardiovasculaire, syndrome des ovaires polykystiques, symptômes

musculaires, conséquences morphologiques et psychologiques de la maladie) nécessitent une prise en charge multidisciplinaire (cf. PNDIS Syndrome lipodystrophique de Dunnigan : Mosbah H et al Orphanet J Rare Dis 2022). L'indication éventuelle de la metreleptine, un médicament orphelin analogue de la leptine, sera discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire du réseau PRISIS.

Les patients présentant une suspicion de lipodystrophie devraient être explorés au plan métabolique avec, en particulier, la réalisation d'une HGPO s'il n'y a pas de diabète, l'exploration des anomalies lipidiques (cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol direct, triglycérides), la prescription d'un bilan biologique et d'une échographie hépatique, et une consultation de gynécologie chez les femmes (cf 3.3.4). Ils devraient également être soumis à un dépistage des atteintes musculaires (myalgies, faiblesse musculaire, rétractions tendineuses). Un suivi cardiaque attentif est nécessaire pour tous les patients présentant des variants pathogènes de *LMNA*.

Actuellement, il n'existe pas de traitement spécifique permettant d'améliorer l'amyotrophie et la dégradation de la force musculaire. Les traitements utilisés sont souvent symptomatiques et communs à toutes les dystrophies et neuropathies musculaires (Atalaia et al., 2021). Les myalgies et crampes musculaires relève du traitement antalgique en respectant les paliers (selon l'intensité de la douleur, sa localisation, le contexte, les facteurs associés, l'âge du patient et ses comorbidités), de traitements décontractants et de massages antalgiques. Dans les atteintes musculaires plus avancées, plusieurs options thérapeutiques peuvent être mises en place en coordination avec une consultation pluridisciplinaire neuromusculaire : 1) une kinésithérapie motrice avec étirements, massages et renforcement musculaire doux pour prévenir et stabiliser les rétractions tendineuses et le déclin musculaire, 2) des aides mécaniques (cannes, orthèses, déambulateur et fauteuil roulant) selon les besoins pour maintenir la marche le plus longtemps possible, 3) une chirurgie des rétractions tendineuses (achilléennes surtout) et des scolioses sévères, 4) une kinésithérapie respiratoire si nécessaire, avec aide à la toux voire ventilation non invasive.

L'usage de myorelaxants dépolarisants (succinylcholine) et d'anesthésiques volatiles (halothane, isoflurane) est à éviter lors des procédures chirurgicales quand il y a une atteinte musculaire manifeste (risque théorique d'hyperthermie maligne).

Dans le cas de la dystrophie musculaire congénitale liée au gène *LMNA*, certains patients semblent répondre de façon spectaculaire à un traitement par corticoïdes avec une stabilisation voire une amélioration des performances musculaire (marche, course, maintien de la tête) (unpublished). Des études complémentaires sont en cours pour étayer des résultats préliminaires.

La littérature sur les syndromes progéroïdes comprend deux études contrôlées non randomisées et en aveugle sur l'utilisation d'un inhibiteur de la farnesyl transférase, le lonafarnib, soit en monothérapie, soit en association avec la pravastatine et l'acide zolédronique. Les résultats montrent une amélioration du poids, de la rigidité vasculaire, de la structure osseuse et de l'état audiolgique (et de la densité osseuse dans l'essai d'association), mais peu ou pas d'effet sur la survie. Les rapports sur l'utilisation de l'hormone de croissance (GH) et les mesures nutritionnelles ne montrent malheureusement qu'un avantage transitoire (Atalaia et al., 2021). Ambrosi a décrit 7 patients d'une même famille atteints de dystrophie musculaire des ceintures 1B et ayant subi une greffe du cœur (Ambrosi et al., 2009). Ces patients n'ont pas présenté plus de complications postopératoires précoces ou tardives que les autres transplantés cardiaques

lors d'un suivi moyen de 8 ans (de 1 à 17 ans). Notamment, il n'y a pas eu de cas de rhabdomyolyse et les symptômes des muscles squelettiques n'ont pas été notablement altérés. Une légère atteinte du muscle squelettique n'est pas une contre-indication à la transplantation cardiaque.

#### 4.3.8 Perspectives thérapeutiques innovantes

Des approches thérapeutiques nouvelles sont en cours de développement pour le traitement des cardiomyopathies associées aux laminopathies à des stades plus ou moins avancés, expérimentaux ou cliniques et pourraient renforcer l'arsenal thérapeutique des laminopathies dans les années à venir.

Certaines explorent des approches pharmacologiques nouvelles visant principalement à bloquer des voies physiopathologiques surexprimées dans cette pathologie. Parmi elles nous pouvons citer 1) un inhibiteur oral sélectif de la voie p38 de la protéine kinase activée par le mitogène (MAPK) (Wu et al., 2011) qui fait actuellement l'objet d'un essai clinique de phase III multicentrique international ([www.clinicalTrials.gov](http://www.clinicalTrials.gov) identifier NCT03439514), 2) les inhibiteurs de la voie mTOR qui ont montré une amélioration du remodelage et de la fonction systolique dans des modèles murins de laminopathie, et 3) les bloqueurs de PDGFR avec le potentiel de corriger certaines manifestations rythmiques dans des modèles in vitro (Craστο et al., 2020).

D'autres traitements reposant sur des approches plus innovantes sont en cours d'étude, à des stades précliniques, au sein d'équipes de recherches académiques ou privées. Ces approches sont le plus souvent « mutations-spécifiques », visant par exemple à corriger l'haploinsuffisance associée à certaines mutations (thérapie génique) ou à corriger le défaut génétique lui-même de manière spécifique (correction génique, CrisprCas9). Elles pourraient avoir le potentiel de proposer à terme des traitements réellement curatifs pour ces patients, notamment en étant administrées à des stades précoces de l'atteinte cardiaque de ces pathologies. Le délai de mise à disposition en clinique de ce type de traitement avec des profils d'efficacité et de tolérance satisfaisants reste incertain.

#### 4.3.9 Grossesse

Il existe peu d'informations concernant le risque associé à la grossesse chez les femmes avec mutation du gène *LMNA*. Une étude sur un nombre limité de femmes (n=5) a montré une issue favorable dans les stades précoces de la cardiomyopathie et en l'absence d'insuffisance cardiaque (Palojoki et al., 2010).

Ces femmes étant des apparentées de patients souffrant d'une maladie cardiaque manifeste, et pendant leur grossesse aucune arythmie menaçant le pronostic vital n'a été observée. Dans une série récente de 89 femmes enceintes avec mutation du gène *LMNA* (Castrini, 2022), des arythmies nouvelles ont été observées dans 9% des cas, cependant il n'y a pas eu de complications maternelle ou fœtale sévère et les antécédents de grossesse précédente ne constituaient pas non plus un facteur péjoratif. Un suivi cardiologique étroit est préconisé pendant la grossesse, notamment via des mesures écho cardiographiques des dimensions du ventricule gauche et de la fraction d'éjection, du Holter-ECG et du dosage des concentrations plasmatiques de NT-proBNP. Les intervalles de contrôle dépendent des symptômes et des manifestations cliniques de la patiente.

#### 4.4 Éducation thérapeutique

L'objectif d'un programme d'éducation thérapeutique est d'aider le patient et ses proches à mieux comprendre la maladie et le traitement, de coopérer avec les soignants, de vivre le plus sainement possible et de maintenir ou améliorer sa qualité de vie (OMS).

Les patients avec laminopathies bénéficient notamment d'ETP adapté à l'insuffisance cardiaque et au défibrillateur, selon les patients.

## 5 Suivi

### 5.1 Objectifs

*Les objectifs sont de surveiller régulièrement l'évolution de la maladie et des traitements de façon à ajuster périodiquement les modalités de la prise en charge. Ceci est d'autant plus justifié par le caractère évolutif de l'atteinte cardiaque des laminopathies et l'incidence élevée des complications annuelles (notamment pour les arythmies malignes, environ 4% par an pour les patients inclus dans le registre national français, d'où une réévaluation régulière du risque de mort subite et de l'indication éventuelle à implanter un DAI en prévention primaire afin d'améliorer la stratégie globale de prévention de la mort subite.)*

La périodicité et les modalités du suivi doivent tenir compte du bilan initial, de la classification du patient (faible risque, haut risque) de la réponse du patient aux traitements utilisés et de l'état du patient (âge, grossesse, pathologie associée ou bilan préopératoire, par exemple).

### 5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi du patient est coordonné, au mieux, par un médecin hospitalier du centre de référence et/ou de compétence de la CMD, référent identifié auprès du patient et du médecin traitant, en lien étroit avec celui-ci.

Les autres spécialistes interviennent à la demande du médecin responsable (voir section 3.3.3 & 3.3.4).

Le suivi des stimulateurs cardiaques et des défibrillateurs se fait en milieu spécialisé. Le soutien psychologique est souvent très utile en raison en raison du vécu familial et/ou personnel de la maladie.

Médecins scolaires (projet personnalisé de scolarisation) et médecins du travail pourront être impliqués.

### 5.3 Périodicité et contenu des consultations

Une évaluation cardiologique avec une périodicité au moins annuelle est généralement indiquée chez les porteurs de variants *LMNA* à l'âge adulte, y compris lorsqu'ils sont asymptomatiques et sans manifestation précédemment identifiée de la maladie (bilan devenant annuel surtout à partir de 30 ans dans ce dernier cas). Comme précisé dans le paragraphe dédié au diagnostic génétique, pour les mineurs qui sont porteurs ou à risque d'être porteurs de variants *LMNA*, un suivi est systématiquement indiqué à partir l'âge de 10 ans même si la pénétrance de l'atteinte cardiaque est plus faible dans cette tranche d'âge que chez les adultes. Le suivi avant l'âge de 18 ans peut être programmé avec une périodicité au moins annuelle en présence de manifestations phénotypiques et tous les deux ans en l'absence de phénotype identifié.

Un rythme de surveillance plus rapproché est indiqué pour une proportion importante de patients présentant une atteinte myocardique ou rythmologique significative et doit être mis en place au cas par cas en fonction des caractéristiques individuelles de chaque patient.

L'examen clinique doit comprendre un interrogatoire détaillé, et un examen physique notamment à la recherche d'insuffisance cardiaque.

#### 5.4 Examens complémentaires (autres prescriptions pendant le suivi)

Les examens cardiologiques recommandés au cours du suivi sont :

- ECG 12 dérivations ;
- Echocardiographie ;
- Test d'effort ; soit seul soit couplé à une mesure des échanges gazeux ( $VO_2$ )
- Holter ECG.
- IRM cardiaque
- Biologie sanguine incluant le dosage des peptides natriurétiques.

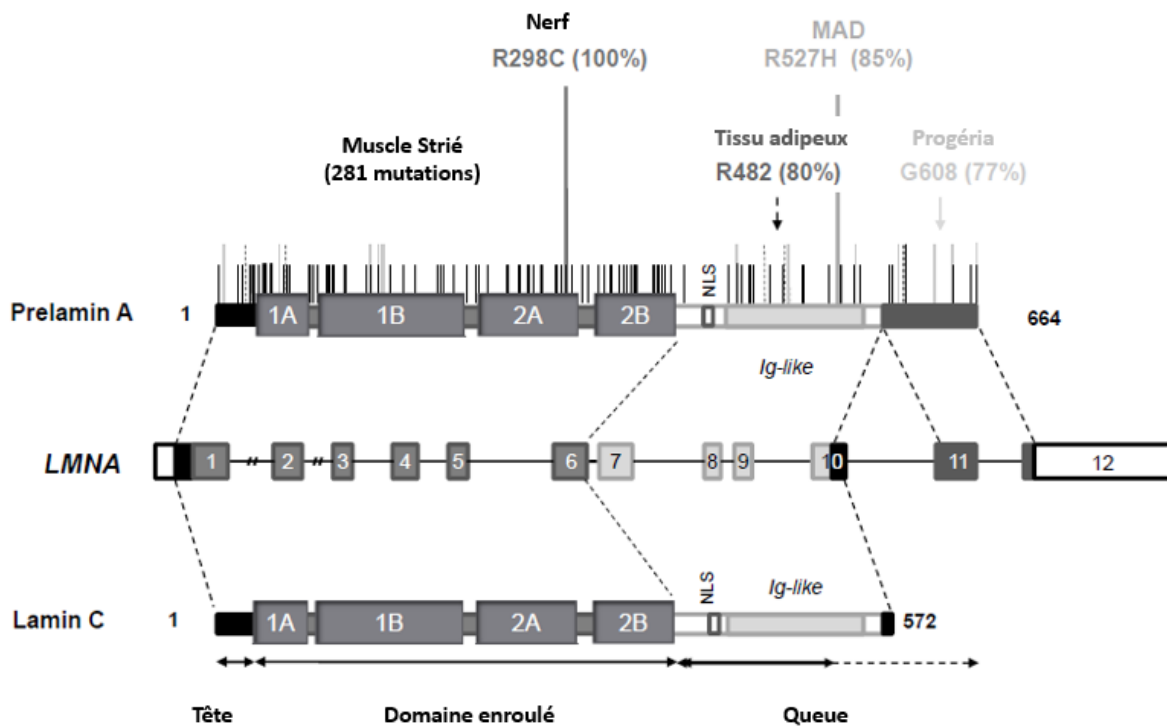
Le bilan minimal à programmer lors des évaluations effectuées avec une périodicité annuelle comprend un ECG, une échographie transthoracique et un Holter ECG. Un test d'effort, soit seul soit couplé à une mesure des échanges gazeux ( $VO_2$ ), sera réalisé tous les un à deux ans en fonction du bilan cardiologique. Ces explorations permettent d'actualiser l'évaluation du risque d'arythmie ventriculaire, d'évaluer la fonction systolique myocardique et de rechercher des troubles du rythme atrial et des anomalies de la conduction paroxystique. En présence d'anomalies myocardiques ou rythmologiques avérées, ces explorations pourront être répétées plus fréquemment, avec une périodicité dépendant du contexte clinique spécifique du patient.

Un dosage de peptide natriurétique (BNP ou NT-proBNP) peut être envisagé au cours du suivi pour sensibiliser la détection d'une atteinte myocardique et pour orienter la prise en charge d'une insuffisance cardiaque avérée. Une IRM cardiaque peut être envisagée au cours du suivi pour réévaluer l'atteinte myocardique en termes de fonction systolique (déformation myocardique, fraction d'éjection), de remodelage atrial et ventriculaire et de caractérisation tissulaire avec notamment une quantification de la fibrose (rehaussement tardif, T1 natif, ECV). La répétition des IRMs peut être envisagée avec une périodicité de 3 à 5 ans (plus espacé que les explorations plus simples comme l'ECG et l'échographie).

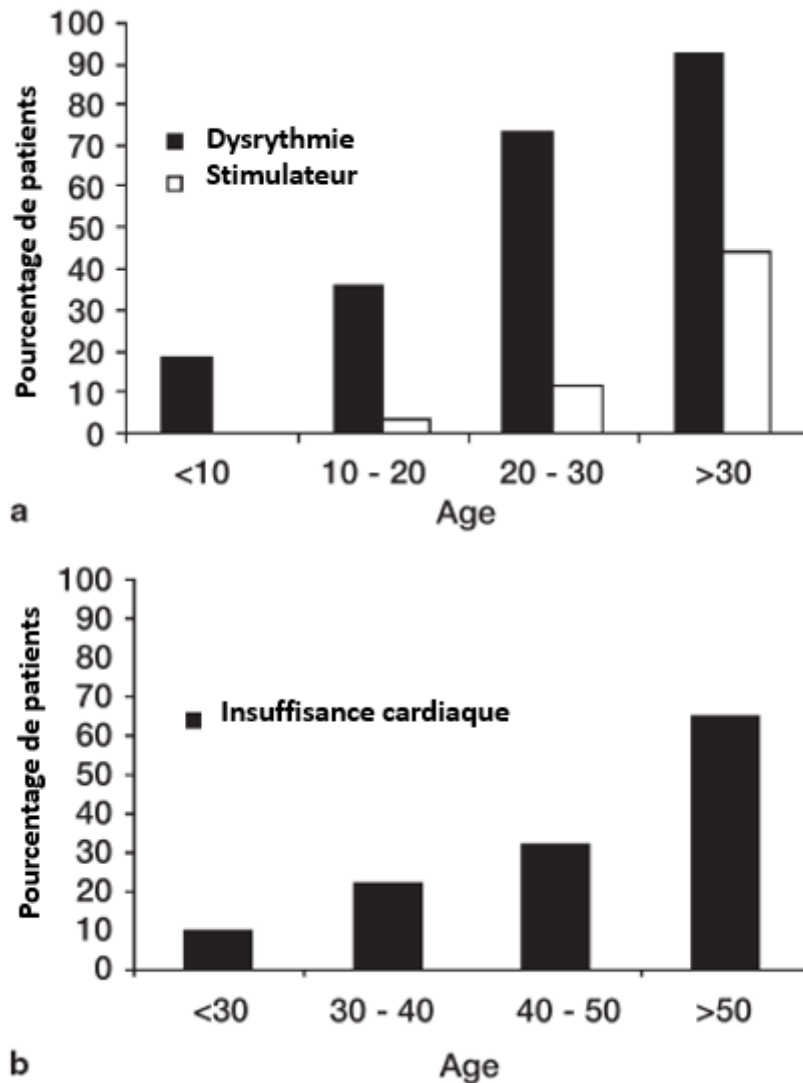




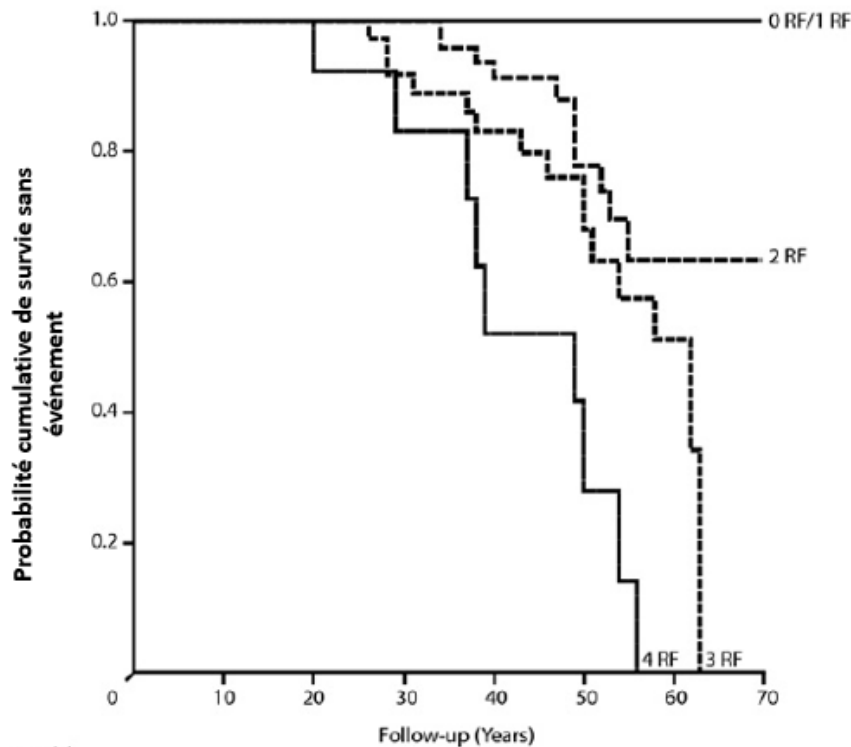
**Figure 2. Distribution des mutations *LMNA* dans la prélamine A et la lamine C** (adapté de Bertrand et al. 2011) Représentation schématique du gène *LMNA* et des deux principales isoformes : la prélamine A et la lamine C. Les mutations *LMNA* associées au muscle strié sont représentées par des lignes noires et sont situées le long des molécules. Les mutations *LMNA* conduisant spécifiquement aux anomalies du tissu adipeux sont représentées par des pointillés et sont essentiellement localisées dans les domaines N- et C-terminaux, avec un hotspot dans le domaine Ig-like à Arg482. Les mutations associées aux syndromes de vieillissement prématuré (progeria) sont représentées en gris clair. Ils sont aussi essentiellement localisés dans les domaines N- et C-terminaux, avec un hotspot en position 608 et en position 527 (dysplasie acro-mandibulaire). La position de la mutation unique *LMNA*, p.R298C, conduisant à une neuropathie axonale, est également indiquée.



**Figure 3. Pénétrance dépendante de l'âge d'un événement cardiaque majeur chez 299 porteurs de mutation *LMNA*** (à partir de van Berlo et al. 2005) (a) Pénétrance dépendante de l'âge des troubles du rythme (défaut de conduction, arythmie supra-ventriculaire ou ventriculaire) et implantation d'un stimulateur cardiaque. (b) Pénétrance de l'insuffisance cardiaque en fonction de l'âge.



**Figure 4. Survie sans événement (sans arythmie ventriculaire maligne) chez 269 porteurs de mutation *LMNA*** (adapté de van Rijsingen, JACC 2012) Survie sans événement de Kaplan-Meier stratifiée par 4 facteurs de risque indépendants (FR) : tachycardie ventriculaire non soutenue, fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 % lors de la première visite chez le cardiologue, être de sexe masculin et mutations non faux-sens (ins-del/troncating ou mutations affectant l'épissage). Événement : survenue d'arythmies ventriculaires malignes, définies comme un traitement approprié par défibrillateur automatique implantable, une réanimation cardiopulmonaire ou une mort cardiaque subite.



## 7 Réseau de soins

**Filière nationale de santé CARDIOGEN (maladies cardiaques héréditaires ou rares) :**  
[www.filiere-cardiogen.fr/](http://www.filiere-cardiogen.fr/) & [www.filiere-cardiogen.fr/public/annuaire/](http://www.filiere-cardiogen.fr/public/annuaire/)

**Centre de référence et de compétence pour les cardiomyopathies et les troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares**  
[www.cerefcoeur.fr](http://www.cerefcoeur.fr)

Liste détaillée des équipes en annexe 3.

**Filière nationale de santé FILNEMUS (maladies neuromusculaires rares)**  
[www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr)

## 8 Réseau associatif

- L'association française de patients atteints de cardiomyopathies : "[la Ligue contre la cardiomyopathie](#)" : 6, rue du Houssay, 28800 MONTBOISSIER ; tél. : 06 86 41 41 99 ; fax : 02 37 47 23 22 ; [ligue-cardiomyopathie@orange.fr](mailto:ligue-cardiomyopathie@orange.fr)
- L'association française contre les myopathies [AFM-Téléthon](#)

## 9 Annexes

### Annexe 1 Recherche documentaire et sélection des articles

Bases interrogées : *PubMed, LegiFrance*

Période de recherche : *20 dernières années*

Langues retenues ; *Anglais*

Méthode et mots clés utilisés : « *LMNA, cardiomyopathy, LMNA pathways Lamin A/C, mutation, identification, physiopathology, sudden cardiac death, treatment, child* » dans les titres et résumés des ressources documentaires

Nombre de références retenues : *111*

Critères de sélection des articles : *Pertinence selon l'expertise des coordinateurs du PNDS*

### Annexe 2 Groupe des experts du PNDS

*Ce travail a été coordonné par :*

- 1 le Pr Philippe Charron, coordinateur du Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares, APHP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris
- 2 le Pr Karim Wahbi, Service de cardiologie, Centre de Référence des maladies neuromusculaires ; APHP, Hôpital Cochin, Paris

*Groupe multidisciplinaire de relecture du PNDS*

- 1 *Frédéric Sacher*, centre de référence des maladies rythmiques héréditaires du CHU de Bordeaux (CMARY), Bordeaux
- 2 *Estelle Gandjbakhch*, Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares, APHP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris
- 3 *Rabah Ben Yaou*, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Institut de Myologie, Sorbonne Université, Paris, France.
- 4 *Corinne Vigouroux*, Centre de référence maladies rares (PRISIS) (Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité), Hôpital Saint-Antoine, Paris
- 5 *Nicolas Piriou*, Université de Nantes, CHU Nantes, Centre National de la Recherche Scientifique, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, l'Institut du Thorax, France
- 6 *Pascale Richard*, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP), Unité Fonctionnelle Cardiogénétique et Myogénétique, Service de Biochimie Métabolique, APHP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
- 7 *Pierre Sabouret*, *cardiologue libéral*, 14 Bis Boulevard de l'Hôpital, 75005 Paris
- 8 *Gabriel Nemes*, *médecin généraliste*, Paris
- 9 Association de patients « *Ligue contre la Cardiomyopathie* », *Léa de Bellaigue*

Annexe 3 Coordonnées du (des) centres de référence, de compétence et de (des)association(s) de patients

Centres de référence

Prénom , NOM	Adresse	Téléphone	Courriel
Pr Philippe CHARRON	Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares CRMCR coordinateur	01 42 16 13 47	philippe.charron@aphp.fr
Pr Karim WAHBI	Centre de référence constitutif des pathologies neuromusculaires Cochin	01 58 41 16 53	Karim.wahbi@aphp.fr
Pr Nicolas MANSENCAL	APHP Ambroise-Paré Centre de référence constitutif Paris	01 49 09 56 19	nicolas.mansencal@apr.aphp.fr
Pr Antoine LEENHARDT	APHP Bichat Centre de référence constitutif Paris	01 49 95 82 06	antoine.leenhardt@aphp.fr
Pr Albert HAGEGE	APHP HEGP Centre de référence constitutif Paris	01 56 09 37 13	albert.hagege@aphp.fr
Pr Thibaud DAMY	Henri Mondor Centre de référence constitutif Paris	01 49 81 22 53	thibaud.damy@aphp.fr
Pr Damien BONNET	APHP Necker Centre de référence constitutif Paris	01 44 49 43 40	damien.bonnet@aphp.fr
Pr Vincent PROBST	Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest, Nantes	02.40.16.57.14	vincent.probst@chunantes.fr
Pr SACHER Frédéric	CMARY centre de référence des maladies rythmiques héréditaires du CHU de Bordeaux	05 57 65 63 56	cmay@chubordeaux.fr
Pr Philippe CHEVALIER	Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares du Sud/Sud-Est , Lyon	04 72 35 76 89	philippe.chevalier@chu-lyon.fr

Centres de compétence

Région	Prénom , Nom	Discipline	Adresse	Téléphone	Courriel
Bretagne	Pr Jacques MANSOURATI	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHU de Brest	02 98 34 73 73	jacques.mansourati@chu-brest.fr
	Pr Erwan DONAL Pr Philippe MABO	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHU Rennes, Hôpital Pontchaillou	02 99 28 37 55	erwan.donal@chunrennes.fr
Bourgogne Franche Com	Dr Jean-Christophe EICHER Dr Gabriel LAURENT	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHU de Dijon, Hôpital François Mitterrand, Dijon	03 80 29 35 36	jean-christophe.eicher@chu-dijon.fr
Centre – Val de Loire	Pr Laurent FAUCHIER Pr Dominique BABUTY	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHRU TROUSSEAU, Tours	02 47 47 46 50	lfau@med.univ-tours.fr
Grand Est	Pr Nicolas SADOUL	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHU de Nancy	03 83 15 49 29	n.sadoul@chunancy.fr
	Dr François LESAFFRE	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHU Reims, Hôpital Robert Debré	03 26 78 90 03	flesaffre@chuireims.fr
	Dr Elise SCHAEFER	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	Hôpital de Haute-pierre, Strasbourg	03 88 12 81 20	elise.schaefer@chustrasbourg.fr

Hauts de France	Pr Christophe TRIBOUILLOY	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHU Amiens-Picardie, Amiens	03 22 08 72 40	tribouilloy.christophe@chu-amiens.fr
	Dr Pascal DE GROOTE Pr Didier KLUG	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHRU de Lille, Institut Cœur Poumon	03 20 44 57 21	pascal.degroote@chru-lille.fr didier.klug@chru-lille.fr
	Dr Benedicte GODIN, Pr Frédéric ANSELME	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHU de Rouen	02 32 88 81 11	benedicte.godin@chu-rouen.fr federic.anselme@chu-rouen.fr
Nouvelle Aquitaine	Pr Patricia REANT	Cardiomyopathie	CHU de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac	05 57 65 69 69	patricia.reant@chu-bordeaux.fr
	Dr Maxime De GUILLEBON Dr Prune GAILLARD	Trouble du rythme	CH de Pau	05 59 92 48 83	
	Dr Rodrigue GARCIA	Trouble du rythme	Centre Cardio-vasculaire CHU de Poitiers	05 49 44 37 29	
	Dr Alain ALARNAOUT	Trouble du rythme	CH de La Rochelle	05 46 45 66 41	
Normandie	Dr Marion GERARD	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHU Caen	02 31 27 25 69	gerard-m@chu-caen.fr
Occitanie	Pr François ROUBILLE ; Pr Jean luc PASQUIE	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHU de Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve	04 67 33 61 85, 04 67 33 61 87	f-roubille@chu-montpellier.fr
	Dr Pierre WINUM ; Pr Patrick MESSNER	Trouble du rythme	CHU de Nîmes Carémeau, NÎMES	04 66 68 31 15	
	Pr Philippe MAURY	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHU de TOULOUSE, Hôpital Purpan	05 61 32 33 16	maury.p@chu-toulouse.fr
Pays de la Loire	Pr Jean-Noël TROCHU	Cardiomyopathie,	Institut du thorax, Hôpital Laennec, Nantes	02 40 16 57 14	jeannoel.trochu@chu-nantes.fr
	Dr Jean Marc DUPUIS	Trouble du rythme	CHU d'Angers	02 41 35 45 47	
Provence Alpes-Côte d'azur	Pr Gilbert HABIB Pr Jean-Claude DEHARO	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHU de Marseille Hôpital de la Timone	04 91 38 75 88 05 04 91 38 60 93	gilbert.habib@mail.a-p-hm.fr
	Dr David BERTORA Dr Guillaume THEODORE	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHU de Nice, Hôpital Pasteur	04 92 03 77 33 04 92 03 77 33	bertora.d@chu-nice.f theodore.g@chu-nice.fr
	Pr Antoine Da COSTA	Trouble du rythme	CHU de St-Etienne - Hôpital Nord	04 77 82 86 79	
Rhône-Alpes Auvergne					

	Dr Gilles BARONE-ROCHETTE	Cardiomyopathie,	CHU Grenoble Alpes, Grenoble	04 76 76 51 72	GBarone@chu-grenoble.fr PDefaye@chu-grenoble.fr
	Dr Pascale DEFAYE	Trouble du rythme		04 76 76 54 37	
	Pr Romain ESCHALIER	Trouble du rythme	CHU Gabriel Montpied Clermont-Ferrand	04 73 75 14 12	
DOM-TOM	Dr Laurent LARIFLA	Cardiomyopathie, Trouble du rythme	CHU de la Guadeloupe, Pointe À Pitre	05 90 89 14 20	laurent.larifla@chu-guadeloupe.fr
	Dr Olivier GEOFFROY	Trouble du rythme	CHU De Saint-Pierre, La Réunion	02 62 35 91 00	olivier.geoffroy@chu-reunion.fr

Autres acteurs de la prise en charge :

NOM, Prénom	Adresse	Téléphone	Courriel
Ligue contre la cardiomyopathie: <a href="http://www.ligue-cardiomyopathie.com/cardiomyopathie/">http://www.ligue-cardiomyopathie.com/cardiomyopathie/</a>	6, rue du Houssay, 28800 MONTBOISSIER	06 86 41 41 99	<a href="mailto:ligue-cardiomyopathie@orange.fr">ligue-cardiomyopathie@orange.fr</a>
Association française contre les myopathies AFM-Téléthon : <a href="http://www.afm-telethon.fr/fr">www.afm-telethon.fr/fr</a>	47 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris	0 800 35 36 37	
L'association des patients porteurs de défibrillateur, <a href="http://www.apodec.com/">http://www.apodec.com/</a>	4 Place Louis Armand - 75012 PARIS	07 77 75 67 35	<a href="mailto:contact@apodec.fr">contact@apodec.fr</a>
Filière nationale de santé Cardiogen, maladies cardiaques héréditaires ou rares: Site web : <a href="https://www.filiere-cardiogen.fr">https://www.filiere-cardiogen.fr</a>	CHU Pitié-Salpêtrière- service de génétique 47-83 bvd de l'hôpital 75013 PARIS	: 01 42 16 12 88	<a href="mailto:contact@filiere-cardiogen.fr">contact@filiere-cardiogen.fr</a>
Le Centre National de Ressources Psychologiques : psychologue de la Filière Cardiogen pour toutes questions sur l'accompagnement psychologique ou demandes d'orientation,	CHU Pitié-Salpêtrière- service de génétique 47-83 bvd de l'hôpital 75013 PARIS	01 42 16 13 62	<a href="mailto:psychologues@filiere-cardiogen.fr">psychologues@filiere-cardiogen.fr</a>

#### Annexe 4 Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions par visioconférences

Date	Type de réunion	Présents	Objectifs
28 Juin 2021	Visioconférence	Philippe Charron, Karim Wahbi, Nathalie Baudry, Enguerrand Caley	Cadrage du projet
29 Septembre 2021	Visioconférence	Philippe Charron, Karim Wahbi, Nathalie Baudry, Enguerrand Caley	Sélection des articles
19 Novembre 2021	Visioconférence	Philippe Charron, Karim Wahbi, Nathalie Baudry, Enguerrand Caley	Sélection des articles
17 Décembre 2021	Visioconférence	Philippe Charron, Karim Wahbi, Nathalie Baudry, Enguerrand Caley	Trame du texte du PNDS
31 Janvier 2022	Visioconférence	Philippe Charron, Karim Wahbi, Nathalie Baudry, Enguerrand Caley	Discussion texte du PNDS
De Janvier à Octobre 2022	Echanges réguliers par mails et contacts téléphonique	Philippe Charron, Karim Wahbi, Nathalie Baudry, Enguerrand Caley	Intégration des commentaires des relecteurs et finalisation des divers documents



## 10 Références bibliographiques

- Alfarid M, Syrris P, Arbustini E, Augusto JB, Hughes A, Lloyd G, Lopes LR, Moon JC, Mohiddin S, Captur G. Familial cardiomyopathy caused by a novel heterozygous mutation in the gene LMNA (c.1434dupG): a cardiac MRI-augmented segregation study. *Acta Myol.* 2019 Sep 1;38(3):159-162. PMID: 31788659; PMCID: PMC6859410.
- Al-Saaidi, R. A., Rasmussen, T. B., Birkler, R. I. D., Palmfeldt, J., Beqqali, A., Pinto, Y. M., Nissen, P. H., Baandrup, U., Mølgaard, H., Hey, T. M., Eiskjaer, H., Bross, P., & Mogensen, J. (2018). The clinical outcome of LMNA missense mutations can be associated with the amount of mutated protein in the nuclear envelope. *European Journal of Heart Failure*, 20(10), 1404-1412. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1241>
- Ambrosi, P., Mouly-Bandini, A., Attarian, S., & Habib, G. (2009). Heart transplantation in 7 patients from a single family with limb-girdle muscular dystrophy caused by lamin A/C mutation. *International Journal of Cardiology*, 137(3), e75-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.04.036>
- Anselme, F., Moubarak, G., Savouré, A., Godin, B., Borz, B., Drouin-Garraud, V., & Gay, A. (2013). Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. *Heart Rhythm*, 10(10), 1492-1498. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.06.020>
- Araújo-Vilar, D., Lado-Abeal, J., Palos-Paz, F., Lattanzi, G., Bandín, M. A., Bellido, D., Domínguez-Gerpe, L., Calvo, C., Pérez, O., Ramazanov, A., Martínez-Sánchez, N., Victoria, B., & Costa-Freitas, A. T. (2008). A novel phenotypic expression associated with a new mutation in LMNA gene, characterized by partial lipodystrophy, insulin resistance, aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy. *Clinical Endocrinology*, 69(1), 61-68. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03146.x>
- Arimura, T., Onoue, K., Takahashi-Tanaka, Y., Ishikawa, T., Kuwahara, M., Setou, M., Shigenobu, S., Yamaguchi, K., Bertrand, A. T., Machida, N., Takayama, K., Fukusato, M., Tanaka, R., Somekawa, S., Nakano, T., Yamane, Y., Kuba, K., Imai, Y., Saito, Y., ... Kimura, A. (2013). Nuclear accumulation of androgen receptor in gender difference of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C mutations. *Cardiovascular Research*, 99(3), 382-394. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt106>
- Atalaia, A., Ben Yaou, R., Wahbi, K., De Sandre-Giovannoli, A., Vigouroux, C., & Bonne, G. (2021). Laminopathies' Treatments Systematic Review : A Contribution Towards a « Treataboloome ». *Journal of Neuromuscular Diseases*, 8(3), 419-439. <https://doi.org/10.3233/JND-200596>
- Augusto, J. B., Eiros, R., Nakou, E., Moura-Ferreira, S., Treibel, T. A., Captur, G., Akhtar, M. M., Protonotarios, A., Gossios, T. D., Savvatis, K., Syrris, P., Mohiddin, S., Moon, J. C., Elliott, P. M., & Lopes, L. R. (2020). Dilated cardiomyopathy and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy : A comprehensive genotype-imaging phenotype study. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*, 21(3), 326-336. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez188>

- Ben Yaou, R., Bécane, H.-M., Demay, L., Laforet, P., Hannequin, D., Bohu, P.-A., Drouin-Garraud, V., Ferrer, X., Mussini, J.-M., Ollagnon, E., Petiot, P., Penisson-Besnier, I., Streichenberger, N., Toutain, A., Richard, P., Eymard, B., & Bonne, G. (2005). [Autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy associated with conduction defects (LGMD1B) : A description of 8 new families with the LMNA gene mutations]. *Revue Neurologique*, 161(1), 42-54. [https://doi.org/10.1016/s0035-3787\(05\)84972-0](https://doi.org/10.1016/s0035-3787(05)84972-0)
- Bertrand AT, Chikhaoui K, Ben Yaou RB, Bonne G. Clinical and genetic heterogeneity in laminopathies. *Biochem Soc Trans* 2011;39:1687-1692.
- Brauch, K. M., Chen, L. Y., & Olson, T. M. (2009). Comprehensive mutation scanning of LMNA in 268 patients with lone atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*, 103(10), 1426-1428. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.354>
- Captur, G., Arbustini, E., Bonne, G., Syrris, P., Mills, K., Wahbi, K., Mohiddin, S. A., McKenna, W. J., Pettit, S., Ho, C. Y., Muchir, A., Gissen, P., Elliott, P. M., & Moon, J. C. (2018). Lamin and the heart. *Heart (British Cardiac Society)*, 104(6), 468-479. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312338>
- Carboni, N., Mura, M., Marrosu, G., Cocco, E., Marini, S., Solla, E., Mateddu, A., Maioli, M. A., Piras, R., Mallarini, G., Mercurio, G., Porcu, M., & Marrosu, M. G. (2010). Muscle imaging analogies in a cohort of patients with different clinical phenotypes caused by LMNA gene mutations. *Muscle & Nerve*, 41(4), 458-463. <https://doi.org/10.1002/mus.21514>
- Cattin, M.-E., Ferry, A., Vignaud, A., Mougenot, N., Jacquet, A., Wahbi, K., Bertrand, A. T., & Bonne, G. (2016). Mutation in lamin A/C sensitizes the myocardium to exercise-induced mechanical stress but has no effect on skeletal muscles in mouse. *Neuromuscular Disorders: NMD*, 26(8), 490-499. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.05.010>
- Charron Philippe, Michael Arad, Eloisa Arbustini, Cristina Basso, Zofia Bilinska, Perry Elliott, Tiina Helio, Andre Keren, William J McKenna, Lorenzo Monserrat, Sabine Pankuweit, Andreas Perrot, Claudio Rapezzi, Arsen Ristic, Hubert Seggewiss, Irene van Langen, Luigi Tavazzi. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010 Nov;31(22):2715-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehq271. Epub 2010 Sep 7.
- Charron P, Arbustini E, Bonne G. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2012 Sep;1(1):22-28. doi: 10.15420/aer.2012.1.22. PMID: 26835025
- Chauvel R, Derval N, Duchateau J, Denis A, Tixier R, Welte N, André C, Ramirez FD, Nakashima T, Nakatani Y, Kamakura T, Takagi T, Krisai P, Cheniti G, Vlachos K, Bourier F, Takigawa M, Kitamura T, Sacher F, Hocini M, Jaïs P, Haïssaguerre M, Pamburn T. Persistent atrial fibrillation ablation in cardiac laminopathy: Electrophysiological findings and clinical outcomes. *Heart Rhythm*. 2021 Jul;18(7):1115-1121. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.03.040. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33812085

- Chen, S. N., Sbaizero, O., Taylor, M. R. G., & Mestroni, L. (2019). Lamin A/C Cardiomyopathy : Implications for Treatment. *Current Cardiology Reports*, 21(12), 160. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1224-7>
- Chmielewski, P., Michalak, E., Kowalik, I., Franaszczyk, M., Sobieszczanska-Malek, M., Truszkowska, G., Stepien-Wojno, M., Biernacka, E. K., Foss-Nieradko, B., Lewandowski, M., Oreziak, A., Bilinska, M., Kusmierczyk, M., Tesson, F., Grzybowski, J., Zielinski, T., Ploski, R., & Bilinska, Z. T. (2020). Can Circulating Cardiac Biomarkers Be Helpful in the Assessment of LMNA Mutation Carriers? *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), E1443. <https://doi.org/10.3390/jcm9051443>
- Cowan, J., Li, D., Gonzalez-Quintana, J., Morales, A., & Hershberger, R. E. (2010). Morphological analysis of 13 LMNA variants identified in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Circulation. Cardiovascular Genetics*, 3(1), 6-14. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.905422>
- Crasto, S., My, I., & Di Pasquale, E. (2020). The Broad Spectrum of LMNA Cardiac Diseases : From Molecular Mechanisms to Clinical Phenotype. *Frontiers in Physiology*, 11, 761. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00761>
- Decaudain, A., Vantyghem, M.-C., Guerci, B., Hécart, A.-C., Auclair, M., Reznik, Y., Narbonne, H., Ducluzeau, P.-H., Donadille, B., Lebbé, C., Béréziat, V., Capeau, J., Lascols, O., & Vigouroux, C. (2007). New metabolic phenotypes in laminopathies : LMNA mutations in patients with severe metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(12), 4835-4844. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0654>
- DeWitt, E. S., Chandler, S. F., Hyland, R. J., Beausejour Ladouceur, V., Blume, E. D., VanderPluym, C., Powell, A. J., Fynn-Thompson, F., Roberts, A. E., Sanders, S. P., Bezzerides, V., Lakdawala, N. K., MacRae, C. A., & Abrams, D. J. (2019). Phenotypic Manifestations of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Children and Adolescents. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(3), 346-358. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.022>
- Ditaranto, R., Boriani, G., Biffi, M., Lorenzini, M., Graziosi, M., Ziacchi, M., Pasquale, F., Vitale, G., Berardini, A., Rinaldi, R., Lattanzi, G., Potena, L., Martin Suarez, S., Bacchi Reggiani, M. L., Rapezzi, C., & Biagini, E. (2019). Differences in cardiac phenotype and natural history of laminopathies with and without neuromuscular onset. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 263. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1245-8>
- Duparc, A., Cintas, P., Somody, E., Bieth, E., Richard, P., Maury, P., & Delay, M. (2009). A cardio-neurological form of laminopathy : Dilated cardiomyopathy with permanent partial atrial standstill and axonal neuropathy. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*, 32(3), 410-415. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.02254.x>
- Ehlermann, P., Lehrke, S., Papavassiliu, T., Meder, B., Borggrefe, M., Katus, H. A., & Schimpf, R. (2011). Sudden cardiac death in a patient with lamin A/C mutation in the absence of dilated cardiomyopathy or conduction disease. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*, 100(6), 547-551. <https://doi.org/10.1007/s00392-011-0289-0>

- Fatkin, D., MacRae, C., Sasaki, T., Wolff, M. R., Porcu, M., Frenneaux, M., Atherton, J., Vidaillet, H. J., Spudich, S., De Girolami, U., Seidman, J. G., Seidman, C., Muntoni, F., Muehle, G., Johnson, W., & McDonough, B. (1999). Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *The New England Journal of Medicine*, 341(23), 1715-1724. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912023412302>
- Fernandez X, Dumont CA, Monserrat L, Hermida-Prieto M, Castro-Beiras A. Sudden death in a patient with lamin A/C gene mutation and near normal left ventricular systolic function. *Int J Cardiol* 2008;126:136-137.
- Forissier, J.-F., Bonne, G., Bouchier, C., Duboscq-Bidot, L., Richard, P., Wisniewski, C., Briault, S., Moraine, C., Dubourg, O., Schwartz, K., & Komajda, M. (2003). Apical left ventricular aneurysm without atrio-ventricular block due to a lamin A/C gene mutation. *European Journal of Heart Failure*, 5(6), 821-825. [https://doi.org/10.1016/s1388-9842\(03\)00149-1](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(03)00149-1)
- Francisco, A. R. G., Santos Gonçalves, I., Veiga, F., Mendes Pedro, M., Pinto, F. J., & Brito, D. (2017). Complex phenotype linked to a mutation in exon 11 of the lamin A/C gene : Hypertrophic cardiomyopathy, atrioventricular block, severe dyslipidemia and diabetes. *Revista Portuguesa De Cardiologia: Orgao Oficial Da Sociedade Portuguesa De Cardiologia = Portuguese Journal of Cardiology: An Official Journal of the Portuguese Society of Cardiology*, 36(9), 669.e1-669.e4. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2016.07.018>
- Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Bécane HM, Hammouda EH, Merlini L, Muntoni F, Greenberg CR, Gary F, Urtizbera JA, Duboc D, Fardeau M, Toniolo D, Schwartz K. (1999). Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nature Genetics*, 21(3).
- Ghosh, S., Renapurkar, R., & Raman, S. V. (2016). Skeletal myopathy in a family with lamin A/C cardiac disease. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 6(5), 417-423. <https://doi.org/10.21037/cdt.2016.03.10>
- Gigli, M., Merlo, M., Graw, S. L., Barbati, G., Rowland, T. J., Slavov, D. B., Stolfo, D., Haywood, M. E., Dal Ferro, M., Altinier, A., Ramani, F., Brun, F., Cocciolo, A., Puggia, I., Morea, G., McKenna, W. J., La Rosa, F. G., Taylor, M. R. G., Sinagra, G., & Mestroni, L. (2019). Genetic Risk of Arrhythmic Phenotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(11), 1480-1490. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.072>
- Gueneau, L., Bertrand, A. T., Jais, J.-P., Salih, M. A., Stojkovic, T., Wehnert, M., Hoeltzenbein, M., Spuler, S., Saitoh, S., Verschueren, A., Tranchant, C., Beuvin, M., Lacene, E., Romero, N. B., Heath, S., Zelenika, D., Voit, T., Eymard, B., Ben Yaou, R., & Bonne, G. (2009). Mutations of the FHL1 gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *American Journal of Human Genetics*, 85(3), 338-353. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.07.015>
- Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, Feng Z, Müller S, Kayvanpour E, Vogel B, Sedaghat-Hamedani F, Lim WK, Zhao X, Fradkin D, Köhler D, Fischer S, Franke J, Marquart S, Barb I, Li DT, Amr A, Ehlermann P, Mereles D, Weis T, Hassel

- S, Kremer A, King V, Wirsz E, Isnard R, Komajda M, Serio A, Grasso M, Syrris P, Wicks E, Plagnol V, Lopes L, Gadgaard T, Eiskjær H, Jørgensen M, Garcia-Giustiniani D, Ortiz-Genga M, Crespo-Leiro MG, Deprez RH, Christiaans I, van Rijsingen IA, Wilde AA, Waldenstrom A, Bolognesi M, Bellazzi R, Mörner S, Bermejo JL, Monserrat L, Villard E, Mogensen J, Pinto YM, Charron P, Elliott P, Arbustini E, Katus HA, Meder B. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015 May 7;36(18):1123-35a. doi: 10.1093/eurheartj/ehu301. Epub 2014 Aug27. PMID: 25163546
- Hasebe, Y., Fukuda, K., Nakano, M., Kumagai, K., Karibe, A., Fujishima, F., Satake, H., Kondo, M., Wakayama, Y., & Shimokawa, H. (2019). Characteristics of ventricular tachycardia and long-term treatment outcome in patients with dilated cardiomyopathy complicated by lamin A/C gene mutations. *Journal of Cardiology*, 74(5), 451-459. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.03.019>
- Hasselberg, N. E., Edvardsen, T., Petri, H., Berge, K. E., Leren, T. P., Bundgaard, H., & Haugaa, K. H. (2014). Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 16(4), 563-571. <https://doi.org/10.1093/europace/eut291>
- Hasselberg, N. E., Haland, T. F., Saberniak, J., Brekke, P. H., Berge, K. E., Leren, T. P., Edvardsen, T., & Haugaa, K. H. (2018). Lamin A/C cardiomyopathy: Young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *European Heart Journal*, 39(10), 853-860. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx596>
- Heller, F., Dabaj, I., Mah, J. K., Bergounioux, J., Essid, A., Bönnemann, C. G., Rutkowski, A., Bonne, G., Quijano-Roy, S., & Wahbi, K. (2017). Cardiac manifestations of congenital LMNA-related muscular dystrophy in children: Three case reports and recommendations for care. *Cardiology in the Young*, 27(6), 1076-1082. <https://doi.org/10.1017/S1047951116002079>
- Hoorntje, E. T., Bollen, I. A., Barge-Schaapveld, D. Q., van Tienen, F. H., Te Meerman, G. J., Jansweijer, J. A., van Essen, A. J., Volders, P. G., Constantinescu, A. A., van den Akker, P. C., van Spaendonck-Zwarts, K. Y., Oldenburg, R. A., Marcelis, C. L., van der Smagt, J. J., Hennekam, E. A., Vink, A., Bootsma, M., Aten, E., Wilde, A. A., ... van Tintelen, J. P. (2017). Lamin A/C-Related Cardiac Disease: Late Onset With a Variable and Mild Phenotype in a Large Cohort of Patients With the Lamin A/C p.(Arg331Gln) Founder Mutation. *Circulation. Cardiovascular Genetics*, 10(4), e001631. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001631>
- Hussain, I., Jin, R. R., Baum, H. B. A., Greenfield, J. R., Devery, S., Xing, C., Hegele, R. A., Carranza-Leon, B. G., Linton, M. F., Vuitch, F., Wu, K. H. C., Precioso, D. R., Oshima, J., Agarwal, A. K., & Garg, A. (2020). Multisystem Progeroid Syndrome With Lipodystrophy, Cardiomyopathy, and Nephropathy Due to an LMNA p.R349W Variant. *Journal of the Endocrine Society*, 4(10), bvaa104. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa104>

- Ito, K., Patel, P. N., Gorham, J. M., McDonough, B., DePalma, S. R., Adler, E. E., Lam, L., MacRae, C. A., Mohiuddin, S. M., Fatkin, D., Seidman, C. E., & Seidman, J. G. (2017). Identification of pathogenic gene mutations in LMNA and MYBPC3 that alter RNA splicing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(29), 7689-7694. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707741114>
- Johnston, J. R., Selgrade, D. F., & McNally, E. M. (2021). Epigenetic reprogramming to prevent genetic cardiomyopathy. *The Journal of Clinical Investigation*, 131(1), 143684. <https://doi.org/10.1172/JCI143684>
- Jordan, E., Peterson, L., Ai, T., Asatryan, B., Bronicki, L., Brown, E., Celeghin, R., Edwards, M., Fan, J., Ingles, J., James, C. A., Jarinova, O., Johnson, R., Judge, D. P., Lahrouchi, N., Lekanne Deprez, R. H., Lumbers, R. T., Mazzarotto, F., Medeiros Domingo, A., ... Hershberger, R. E. (2021). Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*, 144(1), 7-19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033>
- Kato, K., Takahashi, N., Fujii, Y., Umehara, A., Nishiuchi, S., Makiyama, T., Ohno, S., & Horie, M. (2016). LMNA cardiomyopathy detected in Japanese arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy cohort. *Journal of Cardiology*, 68(4), 346-351. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.10.013>
- Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, Lai A, Haas J, Holzer DB, Frese KS, Keller A, Jensen K, Katus HA, Meder B. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2017 Feb;106(2):127-139. doi: 10.1007/s00392-016-1033-6. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27576561
- Koikkalainen, J. R., Antila, M., Lötjönen, J. M. P., Heliö, T., Lauerma, K., Kivistö, S. M., Sipola, P., Kaartinen, M. A., Kärkkäinen, S. T. J., Reissell, E., Kuusisto, J., Laakso, M., Oresic, M., Nieminen, M. S., & Peuhkurinen, K. J. (2008). Early familial dilated cardiomyopathy : Identification with determination of disease state parameter from cine MR image data. *Radiology*, 249(1), 88-96. <https://doi.org/10.1148/radiol.2491071584>
- Kovalchuk, T., Yakovleva, E., Fetisova, S., Vershinina, T., Lebedeva, V., Lyubimtseva, T., Lebedev, D., Mitrofanova, L., Ryzhkov, A., Sokolnikova, P., Fomicheva, Y., Kozyreva, A., Zhuk, S., Smolina, N., Zlotina, A., Pervunina, T., Kostareva, A., & Vasichkina, E. (2021). Case Reports : Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy Presenting as a Heart Rhythm Disorders in Children. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 668231. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.668231>
- Kuliev A, Pomerantseva E, Polling D, Verlinsky O, Rechitsky S. PGD for inherited cardiac diseases. *Reprod Biomed Online*. 2012 Apr;24(4):443-53. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.12.009. Epub 2012 Jan 8. PMID: 22386593.
- Kumar, S., Androulakis, A. F. A., Sellal, J.-M., Maury, P., Gandjbakhch, E., Waintraub, X., Rollin, A., Richard, P., Charron, P., Baldinger, S. H., Macintyre, C. J., Koplán, B. A., John, R. M., Michaud, G. F., Zeppenfeld, K., Sacher, F., Lakdawala, N. K., Stevenson, W. G., & Tedrow, U. B. (2016). Multicenter Experience With Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia in Lamin A/C Cardiomyopathy. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, 9(8), e004357. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004357>

- Kumar, S., Baldinger, S. H., Gandjbakhch, E., Maury, P., Sellal, J.-M., Androulakis, A. F. A., Waintraub, X., Charron, P., Rollin, A., Richard, P., Stevenson, W. G., Macintyre, C. J., Ho, C. Y., Thompson, T., Vohra, J. K., Kalman, J. M., Zeppenfeld, K., Sacher, F., Tedrow, U. B., & Lakdawala, N. K. (2016). Long-Term Arrhythmic and Nonarrhythmic Outcomes of Lamin A/C Mutation Carriers. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(21), 2299-2307. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.058>
- Kumar, S., Stevenson, W. G., & John, R. M. (2015). Arrhythmias in dilated cardiomyopathy. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, 7(2), 221-233. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2015.03.005>
- Liu, N., Zheng, M., Li, S., Bai, H., Liu, Z., Hou, C. H., Zhang, S., & Pu, J. (2017). Genetic Mechanisms Contribute to the Development of Heart Failure in Patients with Atrioventricular Block and Right Ventricular Apical Pacing. *Scientific Reports*, 7(1), 10676. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11211-2>
- Maggi, L., Carboni, N., & Bernasconi, P. (2016). Skeletal Muscle Laminopathies : A Review of Clinical and Molecular Features. *Cells*, 5(3), E33. <https://doi.org/10.3390/cells5030033>
- Magno, S., Ceccarini, G., Pelosini, C., Ferrari, F., Prodam, F., Gilio, D., Maffei, M., Sessa, M. R., Barison, A., Ciccarone, A., Emdin, M., Aimaretti, G., & Santini, F. (2020). Atypical Progeroid Syndrome and Partial Lipodystrophy Due to LMNA Gene p.R349W Mutation. *Journal of the Endocrine Society*, 4(10), bvaa108. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa108>
- Marchel, M., Madej-Pilarczyk, A., Tymińska, A., Steckiewicz, R., Kochanowski, J., Wysińska, J., Ostrowska, E., Balsam, P., Grabowski, M., & Opolski, G. (2021). Echocardiographic Features of Cardiomyopathy in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. *Cardiology Research and Practice*, 2021, 8812044. <https://doi.org/10.1155/2021/8812044>
- Marchel, M., Madej-Pilarczyk, A., Tymińska, A., Steckiewicz, R., Ostrowska, E., Wysińska, J., Russo, V., Grabowski, M., & Opolski, G. (2021). Cardiac Arrhythmias in Muscular Dystrophies Associated with Emerinopathy and Laminopathy : A Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(4), 732. <https://doi.org/10.3390/jcm10040732>
- Marey, I., Fressart, V., Rambaud, C., Fornes, P., Martin, L., Grotto, S., Alembik, Y., Gorka, H., Millat, G., Gandjbakhch, E., Bordet, C., de la Grandmaison, G. L., Richard, P., & Charron, P. (2020). Clinical impact of post-mortem genetic testing in cardiac death and cardiomyopathy. *Open Medicine (Warsaw, Poland)*, 15(1), 435-446. <https://doi.org/10.1515/med-2020-0150>
- Marian, A. J. (2017). Non-syndromic cardiac progeria in a patient with the rare pathogenic p.Asp300Asn variant in the LMNA gene. *BMC Medical Genetics*, 18(1), 116. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0480-x>
- McDonagh Theresa A, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Maria G Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V

- McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* . 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. PMID: 34447992
- McPherson, E., Turner, L., Zador, I., Reynolds, K., Macgregor, D., & Giampietro, P. F. (2009). Ovarian failure and dilated cardiomyopathy due to a novel lamin mutation. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 149A(4), 567-572. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32627>
- Meune, C., Van Berlo, J. H., Anselme, F., Bonne, G., Pinto, Y. M., & Duboc, D. (2006). Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *The New England Journal of Medicine*, 354(2), 209-210. <https://doi.org/10.1056/NEJMc052632>
- Mosbah H, Donadille B, Vatier C, Janmaat S, Atlan M, Badens C, Barat P, Béliard S, Beltrand J, Ben Yaou R, Bismuth E, Boccara F, Cariou B, Chaouat M, Charriot G, Christin-Maitre S, De Kerdanet M, Delemer B, Disse E, Dubois N, Eymard B, Fève B, Lascols O, Mathurin P, Nobécourt E, Poujol-Robert A, Prevost G, Richard P, Sellam J, Tauveron I, Treboz D, Vergès B, Vermot-Desroches V, Wahbi K, Jéru I, Vantyghem MC, Vigouroux C. Dunnigan lipodystrophy syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (PNDS; Protocole National de Diagnostic et de Soins). *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Apr 19;17(Suppl 1):170. doi: 10.1186/s13023-022-02308-7. PMID: 35440056; PMCID: PMC9019936.
- Nishiuchi, S., Makiyama, T., Aiba, T., Nakajima, K., Hirose, S., Kohjitani, H., Yamamoto, Y., Harita, T., Hayano, M., Wuriyanghai, Y., Chen, J., Sasaki, K., Yagihara, N., Ishikawa, T., Onoue, K., Murakoshi, N., Watanabe, I., Ohkubo, K., Watanabe, H., ... Kimura, T. (2017). Gene-Based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers. *Circulation. Cardiovascular Genetics*, 10(6), e001603. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001603>
- Olde Nordkamp, L. R. A., Postema, P. G., Knops, R. E., van Dijk, N., Limpens, J., Wilde, A. A. M., & de Groot, J. R. (2016). Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes : A systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. *Heart Rhythm*, 13(2), 443-454. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.09.010>
- Ollila, L. H., Nikus, K., Parikka, H., Weckström, S., & Helio T. (2021). Timing of pacemaker and ICD implantation in LMNA mutation carriers. *Open Heart*, 8(1), e001622. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001622>
- Ollila, L., Nikus, K., Holmström, M., Jalanko, M., Jurkko, R., Kaartinen, M., Koskenvuo, J., Kuusisto, J., Kärkkäinen, S., Palojoki, E., Reissell, E., Piirilä, P., & Heliö, T. (2017). Clinical disease presentation and ECG characteristics of LMNA mutation carriers. *Open Heart*, 4(1), e000474. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000474>
- Otomo, J., Kure, S., Shiba, T., Karibe, A., Shinozaki, T., Yagi, T., Naganuma, H., Tezuka, F., Miura, M., Ito, M., Watanabe, J., Matsubara, Y., & Shirato, K. (2005). Electrophysiological and histopathological characteristics of progressive atrioventricular block accompanied by familial dilated cardiomyopathy caused by a



- novel mutation of lamin A/C gene. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 16(2), 137-145. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2004.40096.x>
- Palojoki, E., Kaartinen, M., Kaaja, R., Reissell, E., Kärkkäinen, S., Kuusisto, J., & Heliö, T. (2010). Pregnancy and childbirth in carriers of the lamin A/C-gene mutation. *European Journal of Heart Failure*, 12(6), 630-633. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq059>
- Parent, J. J., Towbin, J. A., & Jefferies, J. L. (2015). Left ventricular noncompaction in a family with lamin A/C gene mutation. *Texas Heart Institute Journal*, 42(1), 73-76. <https://doi.org/10.14503/THIJ-13-3843>
- Park, J., Levin, M. G., Haggerty, C. M., Hartzel, D. N., Judy, R., Kember, R. L., Reza, N., Regeneron Genetics Center, Ritchie, M. D., Owens, A. T., Damrauer, S. M., & Rader, D. J. (2020). A genome-first approach to aggregating rare genetic variants in LMNA for association with electronic health record phenotypes. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 22(1), 102-111. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0625-8>
- Parks, S. B., Kushner, J. D., Nauman, D., Burgess, D., Ludwigsen, S., Peterson, A., Li, D., Jakobs, P., Litt, M., Porter, C. B., Rahko, P. S., & Hershberger, R. E. (2008). Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *American Heart Journal*, 156(1), 161-169. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.01.026>
- Pasotti, M., Klersy, C., Pilotto, A., Marziliano, N., Rapezzi, C., Serio, A., Mannarino, S., Gambarin, F., Favalli, V., Grasso, M., Agozzino, M., Campana, C., Gavazzi, A., Febo, O., Marini, M., Landolina, M., Mortara, A., Piccolo, G., Viganò, M., ... Arbustini, E. (2008). Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(15), 1250-1260. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.06.044>
- Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021 Jan 1;42(1):17-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605. PMID: 32860412
- Peretto, G., Di Resta, C., Perversi, J., Forleo, C., Maggi, L., Politano, L., Barison, A., Previtali, S. C., Carboni, N., Brun, F., Pegoraro, E., D'Amico, A., Rodolico, C., Magri, F., Manzi, R. C., Palladino, A., Isola, F., Gigli, L., Mongini, T. E., ... Italian Network for Laminopathies (NIL). (2019). Cardiac and Neuromuscular Features of Patients With LMNA-Related Cardiomyopathy. *Annals of Internal Medicine*, 171(7), 458-463. <https://doi.org/10.7326/M18-2768>
- Peretto, G., Sala, S., Lazzeroni, D., Palmisano, A., Gigli, L., Esposito, A., De Cobelli, F., Camici, P. G., Mazzone, P., Basso, C., & Della Bella, P. (2020). Septal Late Gadolinium Enhancement and Arrhythmic Risk in Genetic and Acquired Non-Ischaemic Cardiomyopathies. *Heart, Lung & Circulation*, 29(9), 1356-1365. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.08.018>

- Perrot, A., Hussein, S., Ruppert, V., Schmidt, H. H. J., Wehnert, M. S., Duong, N. T., Posch, M. G., Panek, A., Dietz, R., Kindermann, I., Böhm, M., Michalewska-Wludarczyk, A., Richter, A., Maisch, B., Pankuweit, S., & Ozcelik, C. (2009). Identification of mutational hot spots in LMNA encoding lamin A/C in patients with familial dilated cardiomyopathy. *Basic Research in Cardiology*, 104(1), 90-99. <https://doi.org/10.1007/s00395-008-0748-6>
- Perrot, A., Sigusch, H. H., Nägele, H., Genschel, J., Lehmkuhl, H., Hetzer, R., Geier, C., Leon Perez, V., Reinhard, D., Dietz, R., Josef Osterziel, K., & Schmidt, H. H.-J. (2006). Genetic and phenotypic analysis of dilated cardiomyopathy with conduction system disease: Demand for strategies in the management of presymptomatic lamin A/C mutant carriers. *European Journal of Heart Failure*, 8(5), 484-493. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2005.11.004>
- Pica, S., Ghio, S., Raineri, C., Scelsi, L., Turco, A., & Visconti, L. O. (2014). [Mutation of the lamin A/C gene associated with left ventricular apical hypoplasia : A new phenotype for laminopathies?]. *Giornale Italiano Di Cardiologia* (2006), 15(12), 717-719. <https://doi.org/10.1714/1718.18778>
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, Duboc D, Gimeno J, de Groote P, Imazio M, Heymans S, Klingel K, Komajda M, Limongelli G, Linhart A, Mogensen J, Moon J, Pieper PG, Seferovic PM, Schueler S, Zamorano JL, Caforio AL, Charron P. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016 Jun 14;37(23):1850-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26792875
- Quarta, G., Syrris, P., Ashworth, M., Jenkins, S., Zuborne Alapi, K., Morgan, J., Muir, A., Pantazis, A., McKenna, W. J., & Elliott, P. M. (2012). Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *European Heart Journal*, 33(9), 1128-1136. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv451>
- Raman, S. V., Sparks, E. A., Baker, P. M., McCarthy, B., & Wooley, C. F. (2007). Mid-myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance in patients with lamin A/C cardiomyopathy : Possible substrate for diastolic dysfunction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 9(6), 907-913. <https://doi.org/10.1080/10976640701693733>
- Rankin, J., Auer-Grumbach, M., Bagg, W., Colclough, K., Nguyen, T. D., Fenton-May, J., Hattersley, A., Hudson, J., Jardine, P., Josifova, D., Longman, C., McWilliam, R., Owen, K., Walker, M., Wehnert, M., & Ellard, S. (2008). Extreme phenotypic diversity and nonpenetrance in families with the LMNA gene mutation R644C. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 146A(12), 1530-1542. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32331>
- Richard P, Ader F, Roux M, Donal E, Eicher JC, Aoutil N, Huttin O, Selton-Suty C, Coisne D, Jondeau G, Damy T, Mansencal N, Casalta AC, Michel N, Haentjens J, Faivre L, Lavoute C, Nguyen K, Tregouët DA, Habib G, Charron P. Targeted panel sequencing in adult patients with left ventricular non-compaction reveals a large genetic

- heterogeneity. *Clin Genet.* 2019 Mar;95(3):356-367. doi: 10.1111/cge.13484. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30471092.
- Rudenskaya, G. E., Polyakov, A. V., Tverskaya, S. M., Zaklyazminskaya, E. V., Chukhrova, A. L., Groznova, O. E., & Ginter, E. K. (2008). Laminopathies in Russian families. *Clinical Genetics*, 74(2), 127-133. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01045.x>
- Sakka R 1 , Marmouch H 2 , Trabelsi M 3 , Achour A 4 , Golli M 4 , Hannachi I 5 , Kerkeni E 6 , Monastiri K 7 , Maazoul F 3 , M'rad R 3 Mandibuloacral dysplasia type A in five tunisian patients. *Eur J Med Genet* . 2021 Feb;64(2):104138. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104138. Epub 2021 Jan 8.
- Sammani, A., Kayvanpour, E., Bosman, L. P., Sedaghat-Hamedani, F., Proctor, T., Gi, W.-T., Broezel, A., Jensen, K., Katus, H. A., Te Riele, A. S. J. M., Meder, B., & Asselbergs, F. W. (2020). Predicting sustained ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy : A meta-analysis and systematic review. *ESC Heart Failure*, 7(4), 1430-1441. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12689>
- Scharner, J., Lu, H.-C., Fraternali, F., Ellis, J. A., & Zammit, P. S. (2014). Mapping disease-related missense mutations in the immunoglobulin-like fold domain of lamin A/C reveals novel genotype-phenotype associations for laminopathies. *Proteins*, 82(6), 904-915. <https://doi.org/10.1002/prot.24465>
- Sébillon, P., Bouchier, C., Bidot, L. D., Bonne, G., Ahamed, K., Charron, P., Drouin-Garraud, V., Millaire, A., Desrumeaux, G., Benaïche, A., Charniot, J.-C., Schwartz, K., Villard, E., & Komajda, M. (2003). Expanding the phenotype of LMNA mutations in dilated cardiomyopathy and functional consequences of these mutations. *Journal of Medical Genetics*, 40(8), 560-567. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.8.560>
- Sedaghat-Hamedani, F., Haas, J., Zhu, F., Geier, C., Kayvanpour, E., Liss, M., Lai, A., Frese, K., Pribe-Wolferts, R., Amr, A., Li, D. T., Samani, O. S., Carstensen, A., Bordalo, D. M., Müller, M., Fischer, C., Shao, J., Wang, J., Nie, M., ... Meder, B. (2017). Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *European Heart Journal*, 38(46), 3449-3460. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx545>
- Sepehrkhoy, S., Gho, J. M. I. H., van Es, R., Harakalova, M., de Jonge, N., Dooijes, D., van der Smagt, J. J., Buijsrogge, M. P., Hauer, R. N. W., Goldschmeding, R., de Weger, R. A., Asselbergs, F. W., & Vink, A. (2017). Distinct fibrosis pattern in desmosomal and phospholamban mutation carriers in hereditary cardiomyopathies. *Heart Rhythm*, 14(7), 1024-1032. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.03.034>
- Sidhu, K., Han, L., Picard, K. C. I., Tedrow, U. B., & Lakdawala, N. K. (2020). Ventricular tachycardia in cardiolaminopathy : Characteristics and considerations for device programming. *Heart Rhythm*, 17(10), 1704-1710. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.023>
- Sidhu K, Castrini AI, Parikh V, Reza N, Owens A, Tremblay-Gravel M, Wheeler MT, Mestroni L, Taylor M, Graw S, Gigli M, Merlo M, Paldino A, Sinagra G, Judge DP, Ramos H, Mesubi O, Brown E, Turnbull S, Kumar S, Roy D, Tedrow UB, Ngo L, Haugaa K, Lakdawala NK. The response to cardiac resynchronization therapy in LMNA cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2022 Apr;24(4):685-693. doi: 10.1002/ejhf.2463. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35229420; PMCID: PMC9106891.

- Skjølsvik, E. T., Hasselberg, N. E., Dejgaard, L. A., Lie, Ø. H., Andersen, K., Holm, T., Edvardsen, T., & Haugaa, K. H. (2020). Exercise is Associated With Impaired Left Ventricular Systolic Function in Patients With Lamin A/C Genotype. *Journal of the American Heart Association*, 9(2), e012937. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012937>
- Smith, G. C., Kinali, M., Prasad, S. K., Bonne, G., Muntoni, F., Pennell, D. J., & Nihoyannopoulos, P. (2006). Primary myocardial dysfunction in autosomal dominant EDMD. A tissue doppler and cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 8(5), 723-730. <https://doi.org/10.1080/10976640600723862>
- Taylor, M. R. G., Fain, P. R., Sinagra, G., Robinson, M. L., Robertson, A. D., Carniel, E., Di Lenarda, A., Bohlmeyer, T. J., Ferguson, D. A., Brodsky, G. L., Boucek, M. M., Lascor, J., Moss, A. C., Li, W. L. P., Stetler, G. L., Muntoni, F., Bristow, M. R., Mestroni, L., & Familial Dilated Cardiomyopathy Registry Research Group. (2003). Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(5), 771-780. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02954-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02954-6)
- Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Maria G Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the Euro-pean Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Thuillot, M., Maupain, C., Gandjbakhch, E., Waintraub, X., Hidden-Lucet, F., Isnard, R., Ader, F., Rouanet, S., Richard, P., & Charron, P. (2019). External validation of risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers. *European Journal of Heart Failure*, 21(2), 253-254. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1384>
- Treiber G, Flaus Furmaniuk A, Guilleux A, Medjane S, Bonfanti O, Schneebeli S, Bernard C, Le-Moullec N, Bakiri F, Pholsena M, Rollot O, Vatier C, Jarlet E, Jéru I, Lascols O, Darcel F, Domun B, Venault A, Venault S, Jacquemont ML, Doray B, Maiza JC, Cogne M, Vigouroux C, Nobécourt E. A recurrent familial partial lipodystrophy due to a monoallelic or biallelic LMNA founder variant highlights the multifaceted cardiac manifestations of metabolic laminopathies. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 27;185(4):453-462. doi: 10.1530/EJE-21-0282. PMID: 34292171.
- Tomczak, C. R. (2020). Stepping Closer, But Not Stepping Too Much, Toward Exercise Recommendations for Lamin A/C Genotype-Positive Patients. *Journal of the American Heart Association*, 9(2), e015464. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015464>

- Van Berlo, J. H., de Voogt, W. G., van der Kooi, A. J., van Tintelen, J. P., Bonne, G., Yaou, R. B., Duboc, D., Rossenbacker, T., Heidbüchel, H., de Visser, M., Crijns, H. J. G. M., & Pinto, Y. M. (2005). Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations : Do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 83(1), 79-83. <https://doi.org/10.1007/s00109-004-0589-1>
- Van Rijsingen, I. A. W., Arbustini, E., Elliott, P. M., Mogensen, J., Hermans-van Ast, J. F., van der Kooi, A. J., van Tintelen, J. P., van den Berg, M. P., Pilotto, A., Pasotti, M., Jenkins, S., Rowland, C., Aslam, U., Wilde, A. A. M., Perrot, A., Pankuweit, S., Zwinderman, A. H., Charron, P., & Pinto, Y. M. (2012). Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(5), 493-500. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.078>
- Van Rijsingen, I. A. W., Bakker, A., Azim, D., Hermans-van Ast, J. F., van der Kooi, A. J., van Tintelen, J. P., van den Berg, M. P., Christiaans, I., Lekanne Dit Deprez, R. H., Wilde, A. A. M., Zwinderman, A. H., Meijers, J. C. M., Grootemaat, A. E., Nieuwland, R., Pinto, Y. M., & Pinto-Sietsma, S.-J. (2013). Lamin A/C mutation is independently associated with an increased risk of arterial and venous thromboembolic complications. *International Journal of Cardiology*, 168(1), 472-477. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.118>
- Van Rijsingen, I. A. W., Nannenbergh, E. A., Arbustini, E., Elliott, P. M., Mogensen, J., Hermans-van Ast, J. F., van der Kooi, A. J., van Tintelen, J. P., van den Berg, M. P., Grasso, M., Serio, A., Jenkins, S., Rowland, C., Richard, P., Wilde, A. A. M., Perrot, A., Pankuweit, S., Zwinderman, A. H., Charron, P., ... Pinto, Y. M. (2013). Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *European Journal of Heart Failure*, 15(4), 376-384. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs191>
- Van Tintelen, J. P., Tio, R. A., Kerstjens-Frederikse, W. S., van Berlo, J. H., Boven, L. G., Suurmeijer, A. J. H., White, S. J., den Dunnen, J. T., te Meerman, G. J., Vos, Y. J., van der Hout, A. H., Osinga, J., van den Berg, M. P., van Veldhuisen, D. J., Buys, C. H. C. M., Hofstra, R. M. W., & Pinto, Y. M. (2007). Severe myocardial fibrosis caused by a deletion of the 5' end of the lamin A/C gene. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(25), 2430-2439. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.063>
- Wahbi, K., Ben Yaou, R., Gandjbakhch, E., Anselme, F., Gossios, T., Lakdawala, N. K., Stalens, C., Sacher, F., Babuty, D., Trochu, J.-N., Moubarak, G., Savvatis, K., Porcher, R., Laforêt, P., Fayssoil, A., Marijon, E., Stojkovic, T., Béhin, A., Leonard-Louis, S., ... Duboc, D. (2019). Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation*, 140(4), 293-302. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410>
- Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Sepehri Shamloo A, Ackerman MJ, Ashley EA, Sternick EB, Barajas-Martinez H, Behr ER, Bezzina CR, Breckpot J, Charron P, Chockalingam P, Crotti L, Gollob MH, Lubitz S, Makita N, Ohno S, Ortiz-Genga M, Sacilotto L, Schulze-Bahr E, Shimizu W, Sotoodehnia N, Tadros R, Ware JS, Winlaw

- DS, Kaufman ES; Document Reviewers, Aiba T, Bollmann A, Choi JI, Dalal A, Darrieux F, Giudicessi J, Guerchicoff M, Hong K, Krahn AD, MacIntyre C, Mackall JA, Mont L, Napolitano C, Ochoa JP, Peichl P, Pereira AC, Schwartz PJ, Skinner J, Stellbrink C, Tfelt-Hansen J, Deneke T. Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm*, from European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). 2022 Apr 4:S1547-5271(22)01697-6.
- Worman HJ, Bonne G. "Laminopathies": a wide spectrum of human diseases. *Exp Cell Res*. 2007 Jun 10;313(10):2121-33. doi: 10.1016/j.yexcr.2007.03.028. Epub 2007 Mar 30. PMID: 17467691; PMCID: PMC2964355.
- Wu, W., Muchir, A., Shan, J., Bonne, G., & Worman, H. J. (2011). Mitogen-activated protein kinase inhibitors improve heart function and prevent fibrosis in cardiomyopathy caused by mutation in lamin A/C gene. *Circulation*, 123(1), 53-61. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970673>
- Yin, J., Yang, J., Ren, F. X., Sun, C. M., Li, L. D., Han, L. Y., Cai, S. L., Zhang, C. H., Zhang, Z. Q., Zhang, Z. T., & Wang, H. (2015). Association of the LMNA gene single nucleotide polymorphism rs4641 with dilated cardiomyopathy. *Genetics and Molecular Research: GMR*, 14(4), 15427-15434. <https://doi.org/10.4238/2015.November.30.20>
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagues N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstrael A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022 Aug 26;ehac262. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262. Epub ahead of print. PMID: 36017572.