UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016 N° 131

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de Cardiologie et Maladies Vasculaires)

par

Flore MORIO
Née le 01/06/1987 à Saint Brieuc

Présentée et soutenue publiquement le 3 novembre 2016

Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit : recherche de facteurs pronostiques.

Président du jury : Monsieur le Professeur Vincent PROBST
Directeur de thèse : Dr Jean-Baptiste GOURRAUD

REMERCIEMENTS

Merci au Pr Probst de me faire l'honneur de présider mon jury et pour m'avoir enseigné la cardiologie et la rigueur scientifique durant mon internat.

Un grand merci au Dr Gourraud pour son aide, ses conseils, ses encouragements et sa disponibilité durant ce travail, sans qui nous serions loin de ce résultat final.

Merci, respectueusement, aux Pr Le Marec et Pr Trochu d'avoir accepter de faire partie de mon jury et de juger mon travail.

Merci aux Dr Sassier, Dr Letocart et Dr Luçon de m'avoir accompagnée durant un semestre capital de ma formation, et de l'avoir fait passé trop vite: les soins intensifs.

Merci au Dr Cueff pour sa patience en échographie et au Dr Gueffet pour son sens clinique inégalable, et merci à tous les deux de m'avoir accompagnée dans mes débuts cliniques, m'apprenant rapidement la rigueur de la cardiologie.

Merci au Dr Malliet pour sa disponibilité unique en rythmologie et merci au Dr Lachaud pour son accompagnement et son enseignement tant chez les adultes que chez les enfants.
Merci à mes séniors qui m'ont beaucoup appris durant les staffs et accompagnée durant les gardes, pour leur disponibilité sans égal, en particulier Dr Roy, Dr Le Gloan, Dr Pattier et Dr Michel.

Merci au Dr Jaafar pour ce dernier semestre, pour sa gentillesse exemplaire et son enseignement hors-pair en clinique et en échographie, grande source d'inspiration pour les internes en apprentissage, pour ne pas dire notre modèle !

Merci aux Dr Boiffard, Dr Turlotte, Dr Baron et Dr Pouliquen de m'avoir accompagnée dans cet apprentissage, à La Roche sur Yon, pour leur bonne humeur et leur disponibilité dans cette formation.

Merci à ceux qui terminaient leur internat quand je débutais le mien, de m'avoir ainsi montré l'exemple de la rigueur et du travail consciencieux, puis de m'avoir encadrée, en particulier Damien et Julien.
Merci également à tous mes co-internes successifs avec qui l'ensemble de mes semestres s'est déroulé dans de bonnes conditions, en particulier François toujours prêt à rendre service.
Un remerciement particulier aux internes de ma promotion et maintenant proches amis, Jean-Charles (Jean-Cha' ou Dr Roos) et son humour hors norme, Olivier (« L'Ange ») avec sa patience et sa conscience professionnelle inégalable, Nicolas notre « Master 1000 », avec une pensée spéciale pour Justine (« Dr Néné ») collègue,

amie et colloc', qui ont rendu cet internat plus facile par leur bonne humeur et leur soutien.

Un grand merci à toute ma famille, et en particulier à mes parents et ma sœur pour leur accompagnement, leur confiance aveugle et leur soutien inégalable durant ce long parcours. Merci à mes grands-parents de m'avoir accueillie les bras ouverts en première année et à ma grand-mère de m'avoir appris la valeur du travail, sans reculer devant la difficulté, avant de nous quitter récemment.

Merci à tous mes amis Brestois, qui se reconnaitront facilement, avec qui je garde une relation fusionnelle depuis la P2, pour tous ces moments passés ensembles et ceux à venir. La distance nous rapproche.
Merci au Briochins, qui me permettent de prendre régulièrement de la distance avec la médecine.

Un remerciement particulier à Alice sans qui je ne me serais peut-être jamais inscrite en P1, Chloé avec qui ma relation est fraternelle, et Marine toujours à mes côtés, toutes les 3 présentes dans les meilleurs comme dans les pires moments, depuis 15 ans et que l'éloignement ne nous sépare jamais.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS 5

I) INTRODUCTION 6
- 1- Historique et terminologie 6
- 2- Epidémiologie 8
- 3- Histologie 9
- 4- Physiopathologie 11
- 5- Bases génétiques 12
- 6- Critères diagnostiques – Task Force 2010 15
  - A. Données structurelles – Dysfonction globale et régionale
  - B. Données histologiques de la paroi ventriculaire
  - C. Troubles de la repolarisation
  - D. Anomalies de la dépolarisation et de la conduction
  - E. Troubles du rythme
  - F. Histoire familiale
- 7- Pronostic de la DAVD/C 19

II) MATERIELS ET METHODES 21
- 1- Population de l'étude
- 2- Recueil de données
- 3- Analyses génétiques
- 4- Critères de jugement
- 5- Méthodologie statistique

III) RESULTATS 25
- 1- Description de la population
- 2- Facteurs pronostiques
- 3- Relation phénotype-génétique

IV) DISCUSSION 41

LIMITES 52

V) CONCLUSION 53

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 54

RESUME

LISTE DES ABREVIATIONS

BBD	Bloc de branche droit
BBDi	Bloc de branche droit incomplet
BBG	Bloc de branche gauche
CCTIRS	Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
DAI	Defibrilateur automatique implantable
DAVD/C	Dysplasie ou cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit
DSG2	Desmogleine-2
DSP	Desmoplakine
DTD VG	Diamètre télédiastolique du ventricule gauche
ECG	Electrocardiogramme
ESV	Extrasystole ventriculaire
ESSV	Extrasystole supraventriculaire
ETT	Echographie transthoracique
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
FEVD	Fraction d'éjection ventriculaire droite
FA	Fibrillation atriale
FV	Fibrillation ventriculaire
GWAS	Genome-wide association study
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
NYHA	New York Heart Association
OG	Oreillette gauche
PAPS	Pression artérielle pulmonaire systolique
PKP2	Plakophilin-2
TV	Tachycardie ventriculaire
TVNS	Tachycardie ventriculaire non soutenue (≥3 ESV consécutives)
VD	Ventricule droit
VG	Ventricule gauche
VTD VD	Volume télédiastolique du ventricule droit
VTD VG	Volume télédiastolique du ventricule gauche
VTS VD	Volume télésystolique du ventricule droit
VTS VG	Volume télésystolique du ventricule gauche

I - INTRODUCTION

1- Historique et terminologie

La dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD/C) est une cardiomyopathie structurelle caractérisée par une atteinte ventriculaire droite avec un potentiel évolutif marqué et un risque particulièrement élevé d'arythmie ventriculaire. Bien que déjà suspectée sur des gravures de Léonard de Vinci (1452-1519), représentant un ventricule droit, particulièrement dilaté (Figure 1B)(1), la première description a été réalisée en 1728 par Giovanni Maria Lancisi dans un abrégé sur les mouvements et anévrismes cardiaques (De Motu Cordis et Aneurysmatibus, Figure 1A)(2).

A **B**

Figure 1 : description historique de la DAVD/C

A Abrégé sur les mouvements et anévrismes cardiaques de Giovanni Maria Lancisi (1654-1720). (2)

B Gravures de Léonard de Vinci (1452-1519), avec un ventricule droit, particulièrement dilaté présentant une paroi anormalement fine. (1)

La notion de dysplasie n'apparaît cependant qu'en 1968, avec la description par Froment de cas de jeunes patients présentant un aspect papyracé du ventricule droit (3).

En 1978, l'équipe française de Frank réalise, lors de cartographies et de traitements de tachycardies ventriculaires, que ces anomalies morphologiques ventriculaires droites sont souvent associées à des troubles du rythme et décrivent ainsi les premiers cas de dysplasie « arythmogène » du ventricule droit.(4)

Cette description se poursuit dans les années 1980 par l'identification d'un profil clinique commun et du rôle de cette maladie dans des cas de morts subites inexpliquées.(5) La réalisation d'autopsies a en outre permis de préciser un modèle histologique de transformation adipeuse ou fibro-adipeuse de la paroi du ventricule droit, n'atteignant qu'exceptionnellement le ventricule gauche. L'absence d'étiologie connue associée à la présence intermittente de signe de nécrose myocardique ou de signes inflammatoires, conduit finalement à discuter le cadre nosologique de cette pathologie définit comme une « dysplasie », une « dystrophie » ou une « cardiomyopathie ». Trois théories s'opposent alors: (6)(7)

- Théorie dys-ontogénétique : les perturbations de l'architecture myocardique seraient secondaires à une aplasie ou hypoplasie congénitale de la paroi ventriculaire droite lui donnant cet aspect papyracé, en pile d'assiette ou en accordéon. Cette théorie fait suite à la description de l'anomalie de Uhl décrite dès 1952 par Uhl, chez un enfant de 8 mois qui présentaient une absence quasi totale de tissu myocardique au niveau du ventricule droit.(8) La pathologie est alors considérée comme une maladie structurelle congénitale et doit donc porter le nom de « dysplasie ». Elle s'inscrit dans un spectre selon sa gravité allant de sa forme complète, l'anomalie de Uhl à des formes moins graves de DAVD/C. (9)
- Théorie dégénérative : la perte de tissu myocardique serait secondaire à une destruction cellulaire en lien avec un défaut métabolique ou ultra-structurel, au niveau cellulaire et protéique. Cette hypothèse est renforcée par l'identification du caractère évolutif des anomalies cardiaques. L'observation de cas familiaux laisse alors supposer qu'il s'agit d'une maladie génétique suivant un modèle mendélien de transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète, d'expression et de pénétrance variable.(10)(11) Le terme de « dystrophie »

myocardique apparaît alors comme plus approprié puisqu'il s'agit d'une atrophie myocardique semblant génétiquement déterminée.

- Théorie inflammatoire : une réaction infectieuse ou immunitaire pourrait intervenir dans la pathogénèse de la maladie. Le remplacement fibro-adipeux serait alors l'évolution d'un processus de guérison, secondaire à une myocardite localisée. La destruction cellulaire en lien avec cette inflammation provoquerait alors la disparition du tissu myocardique du VD.(12)(13) Cette théorie ne s'oppose pas à la théorie génétique : les patients présenteraient une prédisposition génétique à développer une réaction immunitaire en lien avec la survenue d'une myocardite. Les facteurs génétiques pouvant jouer un rôle non seulement dans la sensibilité aux infections mais également en ce qui concerne le site de l'atteinte cardiaque.

Ces données ont tendance à démontrer que ce que l'on appelle communément « dysplasie » arythmogène du ventricule droit est en fait une pathologie du muscle cardiaque avec une perte progressive de tissu musculaire et devrait donc porter le nom de « cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit », qui est le terme officiel dans la classification des cardiopathies de l'OMS depuis 1995. (14)(15)(16)

2- Epidémiologie

La prévalence de la DAVD/C varie de 1 pour 1000 à 1 pour 5000 habitants selon les populations étudiées. (17) Cette prévalence est probablement sous estimée car il existe de nombreux cas non ou mal diagnostiqués.

Le diagnostic de la maladie se fait généralement au début de la vie adulte avec un âge moyen de 30 ans.(18) La maladie est plus fréquente chez les hommes avec un ratio à 1,6/1 (18)(19), qui pourrait être lié à l'activité physique ou des facteurs hormonaux.(20)(21) Dans certaines régions, des formes spécifiques semblent particulièrement prévalentes. C'est le cas de la maladie de Naxos décrite en 1986 par Protonotarios qui associe à la DAVD/C une kératose palmo-plantaire et des cheveux laineux dans des familles issues de l'île de Naxos en Grèce.(22)(23) Sa prévalence atteindrait 1/1000 dans les îles grecques avec un mode de transmission autosomique récessif secondaire à une mutation de la Plakoglobine (gène JUP).

Une autre entité clinique de transmission récessive a été décrite en Equateur par Luis Carvajal-Huerta. Celle ci associe également aux critères de DAVD/C, avec atteinte préférentielle du ventricule gauche, une kératose palmo-plantaire et des cheveux crépus, définissant ainsi le « le syndrome de Carvajal ». (24)

3- Histologie

Le processus pathologique est une perte progressive du myocarde ventriculaire droit conduisant à une perte de tissu myocardique, par destruction cellulaire, suivi d'une réparation adipeuse ou fibro-adipeuse, débutant à partir des couches sous épicardiques vers l'endocarde, médiée par une réaction inflammatoire localisée et répartie irrégulièrement. Les premières zones traditionnellement atteintes définissent le « triangle de dysplasie » représenté par la chambre d'admission, l'infundibulum et l'apex du VD. Cependant, l'atteinte ventriculaire peut être plus diffuse et il est possible d'observer, à des stades souvent avancés de la maladie, une atteinte ventriculaire gauche. La découverte fréquente d'un infiltrat lymphocytaire associé à des cardiomyocytes nécrosés évoque une myocardite chronique. Cependant, cette inflammation peut également être secondaire à une destruction cellulaire spontanée, une apoptose disproportionnée, programmée génétiquement. (25)(26)
L'apparition de tissu adipeux et fibro-adipeux, même minime, est alors responsable de zones de conduction électrique lente et de blocs de conduction, substrats de tachycardies ventriculaires par phénomènes de réentrées. (27)
L'analyse anatomopathologique grâce à la biopsie, l'étude d'un cœur explanté ou une autopsie permet de confirmer le diagnostic. L'inconvénient majeur de la biopsie, en dehors des risques intrinsèques liés à la procédure, (0,5% de risque de tamponnade par perforation dont 2/3 des patients décèdent dans ce contexte),(28) se caractérise par la dispersion segmentaire des lésions anatomopathologiques dans la DAVD/C. Dans une majorité de cas, il ne s'agit pas d'atteintes diffuses. Cette répartition des lésions expose donc à un risque élevé de faux négatifs, d'autant plus que le septum interventriculaire (site de réalisation des biopsies) est rarement impliqué. De plus, il peut exister de manière physiologique des zones de tissu adipeux entre les myocytes chez des patients sains, exposant à un risque de faux positifs.

Désormais, la biopsie n'a plus une place majeure dans le diagnostic en cas de suspicion de DAVD (Recommandation de classe IIb, niveau de preuve C, Guidelines ESC 2007). (28)

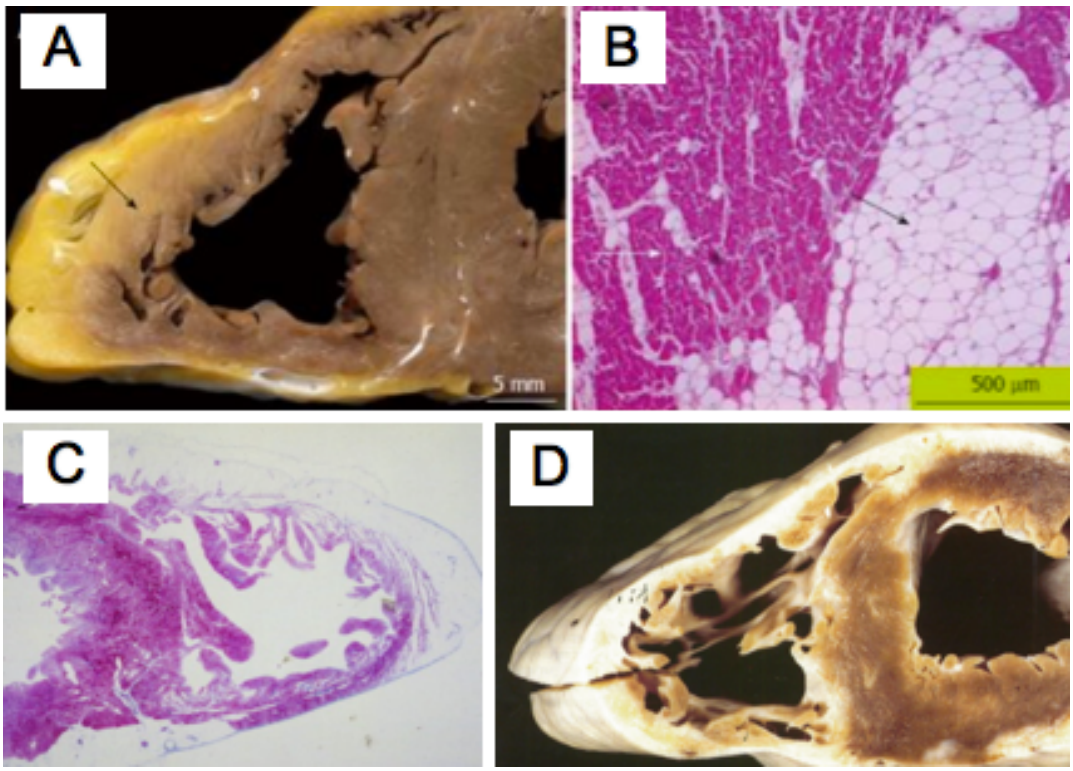


Figure 2 : Anatomo-pathologie de myocarde de patients porteur de DAVD/C

- A : Le myocarde de la paroi libre du ventricule droit est partiellement remplacé par un tissu fibro-adipeux (flèche noire) qui commence généralement dans la région épicardique pour évoluer vers des lésions transmurales.
- B : Biopsie endomyocardique montrant l'apparition de tissu adipeux (flèche noire). (d'après (29))
- C : Section macro-histologique du cœur, qui comprend toute la circonférence de la paroi libre du VD et le septum interventriculaire. Présence d'une atrophie transmurale du myocarde, principalement constituée de remplacement adipeux associé à de petites zones de fibrose. Le tissu myocardique du septum et du VG est épargné. (d'après (30))
- D : Infiltration adipeuse et amincissement majeur de la paroi du VD, lui donnant un aspect papyracé, contrastant avec un VG et un septum interventriculaire presque normaux. (d'après (63))

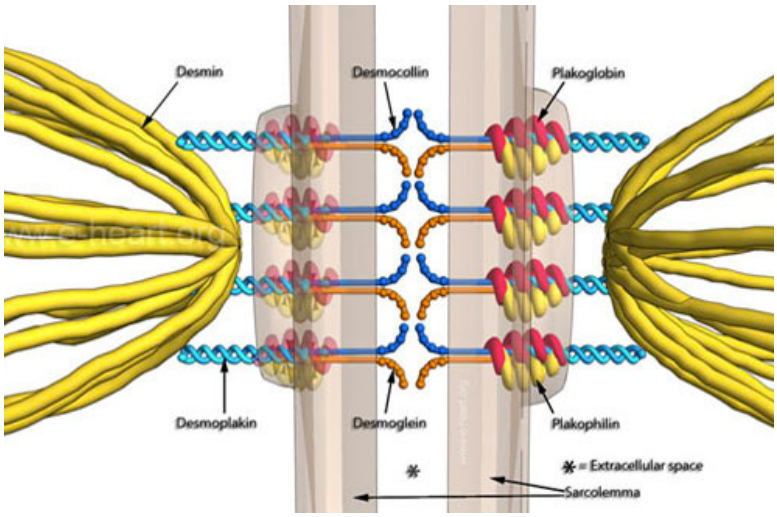


Figure 3 : Schématisation d'un desmosome **(**d'après www.e-heart.org)

4- Physiopathologie

Les premières hypothèses physiopathologiques expliquant les anomalies fonctionnelles et morphologiques dans la DAVD/C ont été permises grâce à l'étude des formes dont l'analyse généalogique suggérait une transmission autosomique récessive comme la maladie de Naxos. Une cartographie du génotype des patients atteints, a été réalisée grâce à l'utilisation de marqueurs microsatellites. L'analyse de liaison a permis de mettre en évidence un lien entre la maladie de Naxos et le locus 17q21(31). Cette région contient le gène JUP de la Plakoglobine, protéine ayant un rôle primordial dans les jonctions adhérentes et le desmosome. Elle assure ainsi l'adhésion intercellulaire de nombreux types cellulaires dont le tissu cutané et le myocarde, expliquant ainsi le tableau clinique de la maladie de Naxos. A partir de ces résultats, il semblerait donc que la DAVD/C soit une pathologie secondaire à une atteinte de l'adhésion cellulaire, en lien notamment avec des mutations des protéines desmosomales. Les contraintes mécaniques provoquées par les contractions cardiaques répétées et le flux sanguin engendreraient un stress cellulaire important jusqu'à la survenue d'une destruction des cardiomyocytes. La paroi libre du VD, plus fine serait alors plus vulnérable au stress physique, aux étirements et à l'augmentation des PAPS durant les efforts. (32) Une théorie affirme également que l'apoptose des cardiomyocytes semblerait être une caractéristique constante dans la DAVD/C mais la contribution de la mort cellulaire programmée reste incertaine.(33)(34)(26)

Les desmosomes assurent les liaisons intercellulaires par des molécules transmembranaires de la superfamille des cadhérines (desmogléine et desmocolline). Ces molécules sont en relation avec la plaque desmosomale qui contient en particulier de la plakoglobine et des desmoplakines. Les desmosomes sont présents dans les cellules myocardiques (où ils sont reliés aux filaments intermédiaires de desmine) et sont situés indifféremment au niveau des portions transversales ou longitudinales des traits scalariformes. Les desmosomes permettent une forte adhésion des cellules entre elles et évitent ainsi que les contractions régulièrement répétées ne les détachent les unes des autres. L'intégrité structurale et fonctionnelle du tissu cardiaque est donc supportée par des desmosomes, des jonctions adhérentes et les Gap jonctions. Les desmosomes sont nécessaires pour assurer le bon fonctionnement des Gap junctions, qui jouent le rôle de canaux intercellulaires responsables du

couplage électrique et des mécanismes de signalisation régulant la croissance cellulaire, la différenciation et le développement.(35)(36) Au-delà d'une atteinte structurelle par dysfonction de l'adhésion mécanique inter-cellulaire, les anomalies desmosomales entrainent également une altération du couplage électrique cellule-cellule entrainant des zones de conduction plus lentes, substrat de tachycardies ventriculaires.

5- Bases génétiques

La DAVD/C est considérée comme ayant une transmission autosomique dominante, bien qu'il existe des formes récessives (Maladie de Naxos et Syndrome de Carvajal qui sont associés à un phénotype cutané particulier). (37)(24)

Dans ses formes plus communes, il s'agit d'une pathologie génétique complexe, avec une transmission selon un mode autosomique dominant, mais une grande diversité phénotypique intra-familiale, associée à une pénétrance variable allant de 33 à 75% selon les familles. (38)

Comme précédemment décrit, ces deux syndromes ont permis l'identification de mutations dans les gènes codants pour les protéines desmosomales. En 2000, une mutation du gène de la Plakoglobine (JUP), a ainsi été identifiée dans des cas familiaux de la maladie de Naxos.(37) La poursuite des investigations génétiques, principalement par approche gène candidat dans les gènes impliqués dans les jonctions cellulaires a permis d'identifier à ce jour treize gènes comme associés à la DAVD/C (Figure 4 et Figure 5) ; plakoglobine (JUP) (39)(37)(40) décrit dans la maladie de Naxos, desmoplakine (DSP) (40)(41), plakophiline-2 (PKP2) (42)(43)(44), desmogleine-2 (DSG-2) (45)(46), desmocolline-2 (DSC2) (47)(48) et 8 autres non desmosomales comme le TGFβ3 (impliqué dans la régulation de la production de la matrice extracellulaire) (49), le récepteur à la Ryanodine (RYR2) (jouant un rôle dans l'homéostasie calcique) (50)(51), la Desmine (DES) (protéine du filament intermédiaire) (52)(53)(54), la Titine (TTN) (protéine qui assure la stabilité du sarcomère) (55), les Lamines A et C (LMNA) (qui sont également des protéines du filament intermédiaire qui participent à la structure du noyau) (56), le phospholamban (PLN) (régulateur des canaux calciques SERCA) (57)(58)*(59)*, l'αT-Caténine (protéine liée à la Plakophiline et qui contribue à l'adhésion cellulaire) (CTNNA3) (60)(61) et la protéine transmembranaire 43 (TMEM43) (91)(92).

Ces mutations sont répertoriées sur une base de données régulièrement mise à jour à partir de la littérature, contenant plus de 1400 variants :
(http://www.arvcdatabase.info/general/searchterms.aspx). (62)
Chez les patients porteurs d'une DAVD/C, un variant potentiellement associé à la maladie est ainsi identifié dans environ 63% des cas.(19) Ces variants concernent essentiellement le gène de la Plakophiline-2 (PKP2) qui regroupe plus de 40% des variants décrits. (19) Malgré la mise en évidence de nombreux gènes considérés comme impliqués dans la DAVD/C, il semble que le génotype constitue un rôle relativement mineur dans le développement de la maladie, tandis que les facteurs environnementaux ont une influence importante dans le développement de ses caractéristiques cliniques. (10)(11)

Répertoire des mutations pathogènes dans la DAVD/C				
Protéines	**Gènes**	**Locus**	**Syndromes**	**Références**
Protéines desmosomales				
Plakoglobine	JUP	17q21	Maladie de Naxos	(37)(39)(40)
Desmoplakine	DSP	6p24	Syndrome de Carvajal	(40)(41)
Plakophiline 2	PKP2	12p11		(42)(43)(44)
Desmogléine 2	DSG2	18q12		(45)(46)
Desmocolline 2	DSC2	18q12		(47)(48)
Protéines non desmosomales				
TGFß3	TGFß3	14q23-24		(49)
TMEM 43	TMEM43	3p25		(91)(92)
Récepteur de ryanodine	RYR2	1q42-43		(50)(51)
Desmine	DES	2q35		(52)(53)(54)
Titine	TTN	2q31		(55)
Lamine A et C	LMNA	1q22		(56)
Phospholamban	PLN	6q22		(57)(58)(59)
αT-Caténine	CTNNA3	10q21		(60)(61)

Figure 4 : Protéines, gènes et locus impliqués dans la DAVD/C

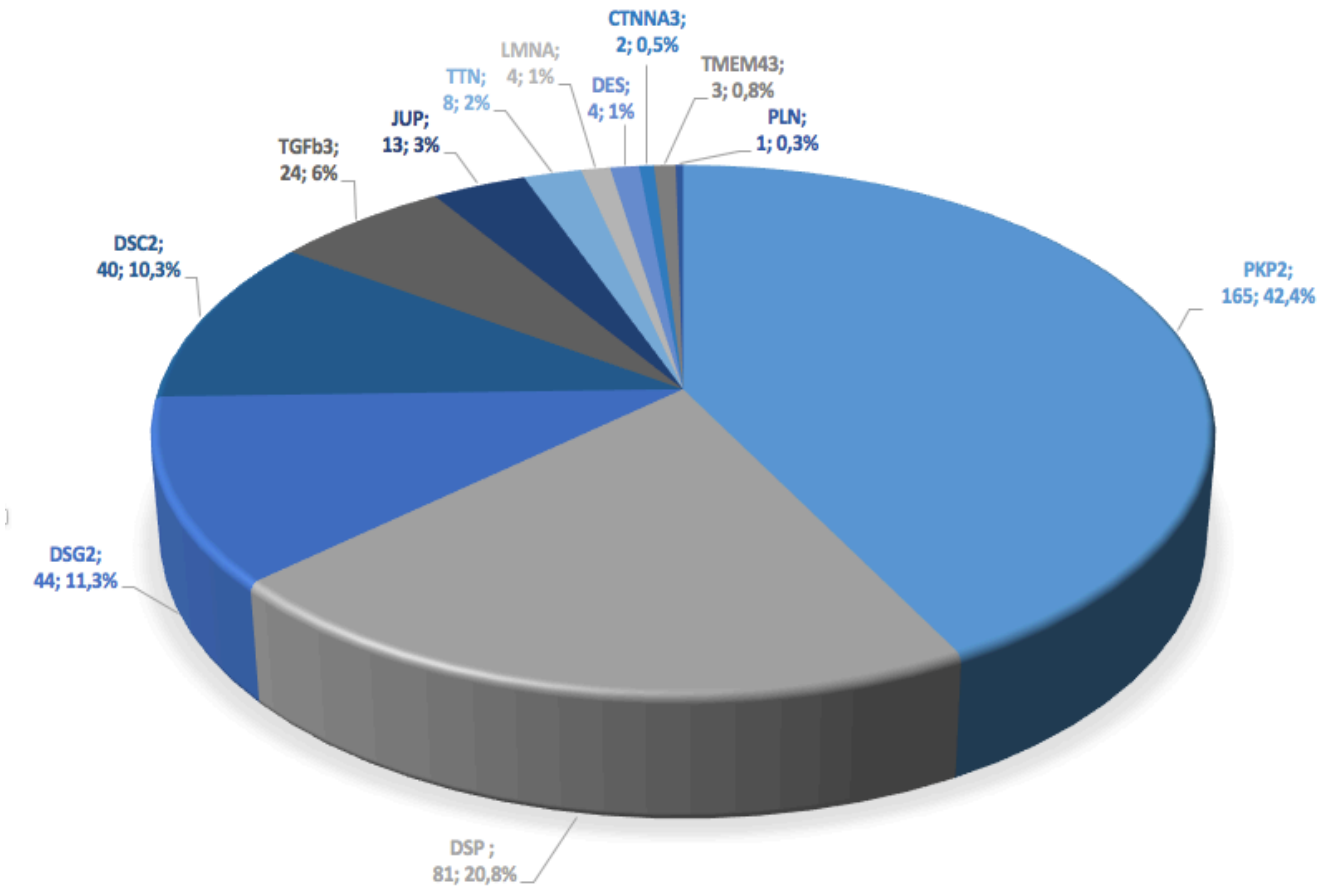


Figure 5 : Répartition entre 12 gènes des 372 variants pathogènes (26% des 1426 variants retrouvés). (60)

(RYR2 impliqué dans les TV catécholergiques exclu car controversé dans la DAVD/C).

6- Critères diagnostiques

Actuellement, comme décrit ci-dessus, les données histologiques participent peu au diagnostic de la maladie qui repose en grande partie sur un faisceau d'arguments cliniques, structurels, fonctionnels et électrophysiologiques, eux mêmes secondaires à la progression des anomalies histologiques sous jacentes. Ces caractéristiques multiples ont nécessité de rassembler en 1994 des critères diagnostiques bien définis, par un groupe de travail international regroupant des experts américains et européens, afin d'établir une « Task Force » de recommandations permettant d'uniformiser l'approche diagnostique de la maladie.(63) Ces critères étaient très spécifiques car l'expérience clinique de la maladie à cette époque était dominée par des patients ayant des atteintes sévères et symptomatiques, et par les cas de morts subites, souvent en lien avec des formes terminales de la DAVD/C. Par la suite, l'évolution des connaissances en imagerie et en génétique, a nécessité une adaptation de ces critères à travers le groupe de travail international de 2010 (« Task Force 2010 ») tout en maintenant une grande spécificité mais avec une meilleure sensibilité. (64)(65)

Cette nouvelle approche diagnostique regroupe donc des données structurelles, histologiques, électrocardiographiques, rythmiques et comportent également une composante familiale de la maladie. Les anomalies retrouvées sont divisées en critères majeurs et mineurs, selon la spécificité de leur association avec la DAVD/C.

Le diagnostic définitif de DAVD/C est donc retenu en présence de 2 critères majeurs ou 1 critère majeur associé à 2 critères mineurs, provenant de différentes catégories.

Le diagnostic est considéré comme incertain (probablement atteint) en présence d'un critère majeur associé à un critère mineur ou en présence de 3 critères mineurs, provenant toujours de différentes catégories.

Le diagnostic est possible, si l'on retrouve 1 critère majeur isolé ou 2 critères mineurs provenant de différentes catégories.

A. Données structurelles – Dysfonction globale et régionale

a) Critères majeurs

❖ Echographie transthoracique

Présence d'un segment ventriculaire droit akinétique, dyskinétique ou anévrismale, associé à un des paramètres suivants :

- En coupe parasternale grand axe, diamètre infundibulaire ≥ 32mm ou ≥ 19mm/m^2.
- En coupe parasternale petit axe, diamètre infundibulaire ≥ 36mm ou ≥ 21mm/m^2.
- Ou, fraction de raccourcissement ≤ 33%

❖ En IRM

Présence d'un segment akinétique, dyskinétique ou d'une désynchronisation de la fonction ventriculaire droite, associés à un des paramètres suivants :

- Volume télédiastolique VD ≥110ml/m^2 (hommes), ≥100ml/m^2 (femmes)
- Ou, FEVD ≤ 40%

❖ En angiographie :

Présence d'une zone akinétique, dyskinétique ou anévrismale.

b) Critères mineurs

❖ Echographie transthoracique

Présence d'un segment ventriculaire droit akinétique, dyskinétique ou anévrismale, associé à un des paramètres suivants :

- En coupe parasternale grand axe, diamètre infundibulaire ≥ 29mm et < 32mm. (≥ 16mm/m^2 et < 19mm/m^2).
- En coupe parasternale petit axe, diamètre infundibulaire ≥ 32mm et < 36 mm (≥ 18 et < 21mm/m^2).
- Ou, fraction de raccourcissement > 33% et ≤ 40%.

❖ En IRM

Présence d'un segment akinétique, dyskinétique ou d'une désynchronisation de la fonction ventriculaire droite, associés à un des paramètres suivants :

- Volume télédiastolique VD ≥100ml/m^2 et < 110ml (hommes), ≥ 90ml/m^2 et < 100ml (femmes).
- Ou, FEVD > 40% et ≤ 45%.

B. Données histologiques de la paroi ventriculaire

Présence de remplacement fibreux de la paroi ventriculaire droite sur au moins un échantillon, avec ou sans tissu adipeux sur la biopsie avec:

a) Critère majeur : Myocytes résiduels < 60% par analyse morphométrique (ou < 50% par estimation).
b) Critère mineur : Myocytes résiduels ≤ 75% et > 60% (ou ≤ 65% et > 50% par estimation).

C. Troubles de la repolarisation

a) Critères majeurs

Présence d'ondes T négatives de V1 à V3, après l'âge de 14 ans, en absence de bloc de branche droit complet QRS ≥ 120ms.

b) Critères mineurs

Présence d'ondes T négatives en V1 et V2, après l'âge de 14 ans, (en absence de bloc de branche droit complet) ou en V4, V5 ou V6.
Présence d'ondes T négatives de V1 à V4, après l'âge de 14 ans, en présence d'un bloc de branche droit complet.

D. Anomalies de la dépolarisation et de la conduction

a) Critères majeurs

Présence d'une onde epsilon dans les dérivations précordiales droites.

b) Critères mineurs

Présence d'au moins un critère positif lors de l'étude des potentiels tardifs, en l'absence d'un QRS non filtré ≥ 110ms :

- QRS filtrés ≥ 114 ms.
- RMS (moyenne quadratique) des 40 dernières millisecondes ≤ 20µV.
- Durée de la partie terminale du QRS étant < 40 µV (durée de faible amplitude du signal) ≥ 38 ms.
- Durée terminale du QRS ≥ 55 ms, mesurée à partir du nadir de l'onde S en V1, V2 ou V3 en l'absence de bloc de branche droit complet.

E. Troubles du rythme

a) Critères majeurs

Tachycardie ventriculaire non soutenue ou soutenue, retard gauche, d'axe supérieur (négative ou indéterminée en DII, DIII, aVf et positive en aVL).

b) Critères mineurs

Tachycardie ventriculaire non soutenue ou soutenue, retard gauche, d'axe inférieur (positive en DII, DIII, aVf et négative en aVL) ou d'axe inconu.
Ou, ≥ 500 ESV par 24h (holter).

F. Histoire familiale

a) Critères majeurs

- DAVD/C chez un apparenté du premier degré.
- Identification chez le patient en cours d'évaluation, d'une mutation pathogène, classée comme associée ou probablement associée à la DAVD/C. Cette mutation correspond à une altération de l'ADN, non observée dans un panel de population contrôle, qui modifie la structure ou la fonction d'une protéine associée à la DAVD/C ou qui a démontré sa liaison avec un phénotype dans une population atteinte de la maladie.

b) Critères mineurs

- Suspicion de DAVD/C chez un apparenté du premier degré.
- Mort subite avant 35 ans chez un apparenté du premier degré chez qui l'on suspecte une DAVD/C
- DAVD/C confirmée chez un apparenté du deuxième degré.

7- Pronostic de la DAVD

L'évolution dégénérative de la DAVD/C peut, à terme aboutir à une insuffisance cardiaque sévère par dysfonction ventriculaire droite ou dysfonction biventriculaire. Six pour cent des patients présentent ainsi une insuffisance cardiaque terminale et 4% doivent subir une transplantation.(19) Cette évolution se fait classiquement selon une succession de plusieurs phases :

- Une phase silencieuse, au cours de laquelle les symptômes sont minimes, et où les modifications histologiques ont lieu.
- Une phase lors de laquelle les modifications morphologiques du ventricule droit apparaissent (dilatation et hypokinésie globale, anévrysmes, dyskinésies du ventricule droit).
- Une phase où le malade développe des signes d'insuffisance cardiaque droite.
- Une phase bi-ventriculaire, où le ventricule gauche (VG) est également atteint, le patient présente des signes d'insuffisance cardiaque congestive.

Cependant, l'expression clinique de la maladie est très variable d'un individu à l'autre. Les troubles du rythme ventriculaires qui représentent l'autre complication majeure de la DAVD/C, peuvent survenir lors des différents stades de la maladie mais restent rares lors de la première phase. La maladie peut cependant se manifester d'emblée par la survenue d'une mort subite en lien avec un trouble du rythme ventriculaire ce qui lui confère, dans ces circonstances, un caractère dramatique et en fait la gravité. La mort subite survient typiquement chez l'homme jeune, souvent sportif, au cours d'un effort physique. De part le caractère évolutif de cette cardiomyopathie, la mort subite chez l'enfant demeure exceptionnelle.

Dans une étude observationnelle de 2005 sur les causes de morts subites d'origine cardiaque non athérosclérotiques de 453 patients de plus de 15 ans au Royaume-Unis, 107 patients étaient porteurs d'une cardiomyopahies, la DAVD représentait alors 12% de ces cardiomyopathies ≤ 35 ans et 7% > 35%. (66)

En 2015, une collaboration entre le Maryland et les Pays-Bas, a permis de mettre en place la plus grande cohorte de DADV/C comportant 1001 patients, dont 439 propositus, montrant ainsi que la mort subite, ressuscitée ou non, concernait jusqu'à 10% des patients atteints de DAVD/C.(19) Par ailleurs, la TV soutenue sans arrêt cardio-respiratoire survenait chez 56% de ces patients.

Actuellement, il semblerait que certains critères puissent influencer le devenir des patients, ceux ci comprennet :

- Une atteinte morphologique avancée comme la survenue d'une hypokinésie ou d'une dilatation VD importante.
- L'atteinte bi-ventriculaire.
- Les troubles majeurs de la repolarisation avec ondes T négatives dans les dérivations précordiales.
- L'antécédent de troubles du rythme ventriculaire soutenu.
- Un épisode de syncope.
- Une histoire de mort subite familiale ou d'une évolution vers l'insuffisance cardiaque terminale chez un apparenté (68)(70)(71)(72)(73)(74)(75)(76)(77).

Cependant, la stratification du risque chez ces patients demeure complexe et il n'existe pas de critère formel pouvant prédire l'évolution de la maladie. On observe en effet une grande variabilité dans l'identification de ces facteurs pronostiques, probablement du fait de faibles effectifs souvent sélectionnés. La très grande majorité des séries comportent seulement une cinquantaine de patients et actuellement une dizaine d'études dépassent les 200 patients.

L'objectif de notre étude est donc de mettre en évidence des facteurs prédictifs cliniques, morphologiques et génétiques de mauvais pronostic dans cette maladie au sein d'une large population multicentrique.

II - MATERIELS ET METHODES

1. Population de l'étude

Les patients référés pour DAVD/C de juin 2002 à janvier 2016 à partir des différents centres de compétence et de référence des arythmies héréditaires cardiaques (Nantes, Rennes, Anger, Bordeaux, Montpellier, Paris, Tours, Toulouse, Vannes, Strasbourg, Bayonne, Brest, Clermont-Ferrand, Annecy, Dijon, La Rochelle, Le Mans, Angoulême, Lille, Marseille, La Réunion) ont été recrutés de manière prospective au sein du centre de référence du CHU de Nantes. L'ensemble des données cliniques et paracliniques étaient recueillies à l'inclusion et complétées au cours du suivi. Ces données ont été centralisées dans la base de données Intégralis, après autorisation du CCTIRS et une déclaration à la CNIL. L'ensemble des données a été analysé pour établir la probabilité de diagnostic. Les patients étaient alors répartis selon leur phénotype et leurs données génétiques en diagnostic « définitif », « probablement atteint » et « possiblement atteint », grâce aux critères définis par le groupe de travail international de 2010, décrit dans l'introduction, associé à l'expérience du centre. Une analyse génétique a été réalisée chez les patients au moins possiblement atteints.
Seul les patients présentant un diagnostic possible, probable ou certain ont été inclus dans l'étude. Les patients pour qui nous ne disposions pas au minimum d'un électrocardiogramme ou d'un examen morphologique (ETT, IRM ou angiographie) étaient exclus.
Le consentement éclairé de chaque patient a été obtenu pour le diagnostic génétique et pour l'utilisation des informations à visée scientifique pour la recherche clinique. Le consentement des parents était indispensable pour l'étude des patients mineurs. Les patients présentant une impossibilité de consentir était exclus en dehors de ceux inclus en post mortem pour qui le consentement était récupéré auprès de la famille.

2. Recueil des données

Les données cliniques et paracliniques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients et de la base de données Intégralis par deux investigateurs.

L'histoire familiale des patients était reconstituée à l'inclusion à l'aide d'un conseiller en génétique. Un arbre généalogique était ainsi élaboré pour chaque famille.

Tous les électrocardiogrammes (ECG) étaient enregistrés au repos (10mm/mV à 25mm/s) avec des électrodes en position standard. Chaque ECG était interprété par deux investigateurs différents dont un expert.
L'analyse des potentiels tardifs se faisait sur un maximum de QRS haute amplification, moyennés. Le filtre utilisé pour l'analyse était 250Hz - 40Hz.
Les données échographiques, angiographiques, ECG d'effort, holter-ECG, électrophysiologiques et IRM étaient recueillies à partir des comptes rendus disponibles des différents examens, les tracés étaient relus lorsqu'ils étaient disponibles, avec notamment, en cas de tachycardie ventriculaire, la détermination de la morphologie de la TV et de son axe.

Le « propositus », défini comme le premier membre dépisté d'une famille, et les différents membres de la famille étaient suivis de manière prospective.
La survenue d'évènements cliniques dont des lipothymies ou syncopes, des épisodes d'arythmies ventriculaires soutenues, (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, mort subite, chocs appropriés et ATP par un défibrillateur automatique implantable (DAI)), de l'insuffisance cardiaque, une transplantation cardiaque ou un décès étaient obtenue à partir des dossiers médicaux de chaque centre.

3. Analyses génétiques

L'ADN génomique a été extrait du sang à partir de protocoles standards. La recherche de variants rares dans le gène PKP2 a été réalisé pour chaque propositus à partir d'un séquençage capillaire. Cette recherche était réalisée chez les apparentés en cas de positivité du propositus. Depuis 2014, la technique de séquençage capillaire a été remplacée par une technique de séquençage à large échelle à partir de système de capture (Haloplex^{TM}, Agilent)(90) permettant de rechercher des variants rares dans 45 gènes impliqués dans les arythmies cardiaques et comprenant l'ensemble des gènes comme impliqués dans la DAVD/C. L'identification des variants a été établie en comparaison avec le séquençage de référence GenBank NM 198056. Seuls les variants non synonymes ont été retenus. Un variant était considéré comme rares s'il

présentait une fréquence allélique inférieure à 1% dans la population générale (1000 genomes, EVS). Le caractère pathologique du variant était affirmé en présence d'une modification de fonction prouvée ou d'une description préalable dans des cas de DAVD/C. Des algorithmes de prédiction de modification de fonction (SIFT, POLYPHEN) étaient appliqués pour évaluer les variants de signification indéterminée.

4. Critères de jugement

L'objectif principal de cette étude était de mettre en évidence des facteurs prédictifs de mauvais pronostic dans la DAVD/C.

❖ Critère de jugement principal (CJP+)

Le critère principal d'évaluation était un critère composite défini par la survenue d'un ou plusieurs des évènements suivants :

- Tachycardie ventriculaire soutenue monomorphe ou polymorphe de plus de 30 secondes consécutives et/ou nécessitant que l'on l'interrompe avant du fait des signes de mauvaise tolérance hémodynamique.(67) Les épisodes de TV survenant lors de stimulations ventriculaires programmées n'étaient pas considérés comme CJP.
- Fibrillation ventriculaire (cycles réguliers ou irréguliers ≤ 240ms)
- Choc approprié ou ATP par un DAI
- Décès
- Transplantation

❖ Analyse ancillaire

Une analyse de corrélation génotype-phénotype a été réalisée chez les patients présentant un variant génétique rare (mutations et variants de signification indéterminée). Les patients étaient séparés selon le gène muté parmi les 12 décrits comme associés à la DAVD/C. Les patients présentant deux variants rares étaient regroupés en un groupe distinct.

5. Méthodologie statistique

Une analyse descriptive de l'ensemble de la population a été réalisée. Les variables qualitatives sont présentées avec effectif et pourcentage, les variables quantitatives avec moyenne +/- écart-type ou médiane. L'analyse principale des facteurs pronostiques de survenue d'événements répondant au critère de jugement principal durant le suivi a été effectuée par une analyse de survie. Un modèle de Cox a permis de tester les associations entre chaque paramètre et la survenue des événements durant le suivi. Pour l'analyse ancillaire, des tests de Fisher exact ou Chi2 ont permis de tester les associations entre critères qualitatifs et les profils génétiques. Pour comparer les critères quantitatifs selon les profils génétiques, des tests de Kruskall Wallis ont été utilisés. Le seuil de significativité utilisé est $p \leq 5\%$. Le logiciel SAS version 9.4 a été utilisé.

III - RESULTATS

1. Description de la population

Cinq cent trente neuf patients ont été adressés entre juin 2002 et janvier 2016 pour DAVD/C. Parmi ces 539 patients, 102 ont été exclus car nous ne disposions pas assez d'informations cliniques et paracliniques (Figure 6).

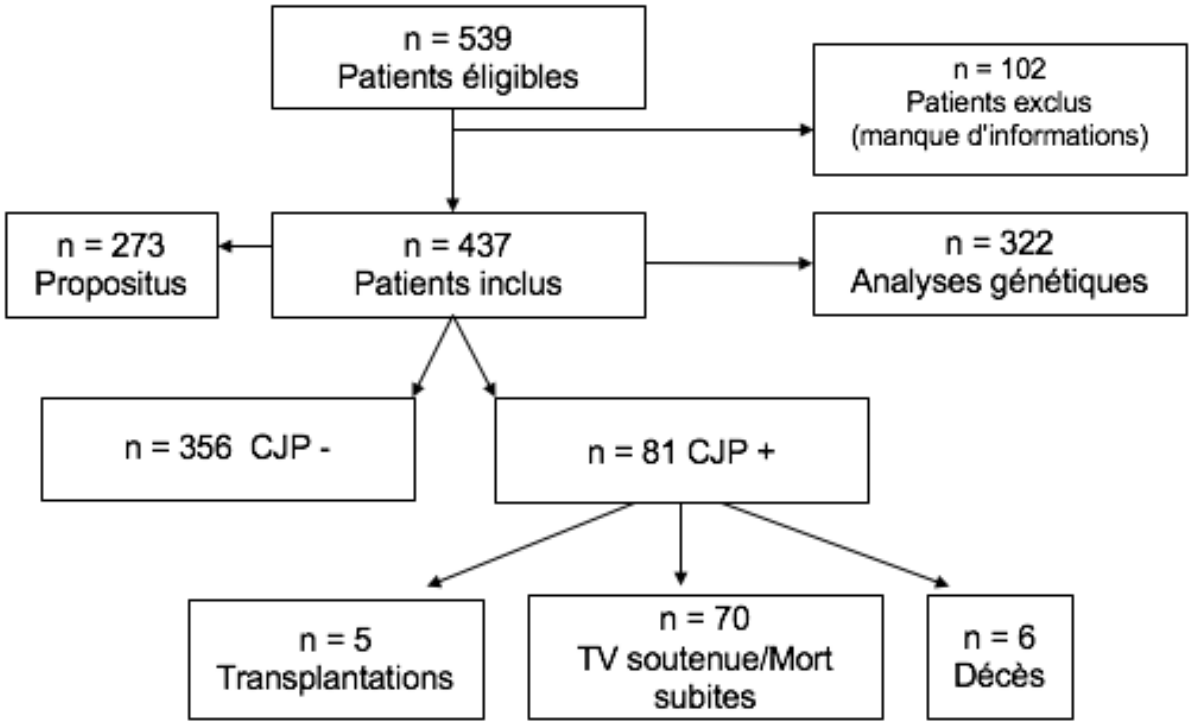


Figure 6 : Flux de patients

Parmi les 437 patients inclus dans l'étude, 273 étaient des propositus. (288 hommes, âge moyen 41,1 ± 18,6 ans). Deux cent trente sept patients ont été diagnostiqués grâce à des symptômes (dont 149 sur TV ou mort subite) et 167 lors d'un dépistage familial. Les caractéristiques cliniques et démographiques sont représentées dans le Tableau 1.

Au cours d'un suivi médian de 25,9 mois (0 à 492 mois), 81 (18,5%) patients ont présentés le CJP (70 TV ou morts subites, 5 transplantations, 6 décès). Le délai médian avant l'apparition d'un événement était de 22 mois (0 à 424 mois). (Figure 6)

2. Facteurs pronostics

La survenue du CJP était associée à une durée médiane de de suivi plus longue (84,8 vs 14,4 mois, p < 0,001), au fait d'être un homme et à un nombre plus important de propositus (95% vs 45%, p = 0,0004). Le mode de découverte était plus souvent un épisode de TV ou mort subite [n = 56 (69%) vs 93 (26%), p < 0,0001]. Les patients étaient significativement plus symptomatiques, avec plus de syncopes/lipothymies [n = 20 (69%) vs 56 (34%), p= 0,03, HR 2,604 IC95% 1,037-6,37] mais pas plus de palpitations (n = 18 (72%) vs 49 (32%), p = 0,44 HR 1,461, IC95% 0,498-4,285]. Les patients présentaient moins souvent une histoire familiale de DAVD/C au premier degré (Tableau 1).

Il n'y avait pas de différence significative en termes d'âge entre les 2 groupes.
Aucune différence significative de traitement n'a été observée.

La présence d'un variant rare n'influençait pas la survenue du CJP.

	Tous patients	CJP + (n=81)		CJP - (n=356)		P	HR	IC 95%
			N		N			
Propositus (n, %)	273 (62%)	77 (95%)	81	160 (45%)	356	0,0004		
Durée médiane de suivi (mois)	25,9 (0-492)	84,8 (3,4-492)	81	14,4 (0-411)	356	< 0,001		
Age au diagnostic (années)	41,1 ± 18,6	37,6 ± 13,7	81	41,9 ± 17,9	356	0,2		
Homme (n, %)	288 (66%)	68 (84%)	81	220 (62%)	356	0,03	2,09	1,04-3,97
Mode de diagnostic								
TV/Mort subite (n, %)	149 (34%)	56 (69%)	81	93 (26%)	356	< 0,0001	3,04	1,7-5,3
Retard gauche (%)	84%	87%		84%				
Axe inférieur (%)	54%	66%		53%				
Axe supérieur (%)	46%	33%		46%				
Symptomes (n, %)	88 (20%)	14 (17%)	81	74 (21%)	356	0,17	1,54	0,76-3,10
Depistage familial (n, %)	167 (38%)	3 (4%)	81	164 (46%)	356	0,0004	8,25	2,54-26,77
Cardiomyopahie dilatée (n, %)	3 (0,7%)	1 (1,2%)	81	2 (0,6%)	356			
Fortuit (n, %)	4 (0,9%)	0	81	4 (1,1%)	356			
Non renseigné (n, %)	26 (6%)	7 (9%)	81	19 (5%)	356			
Antécédents/clinique								
DAVD familiale 1er degré (n,%)	70 (34%)	3 (11%)	27	67 (38%)	178	0,05	3,29	0,99-11
Mort subite familiale (n, %)	55 (28%)	8 (27%)	29	47 (28%)	166	0,5	1,37	0,54-3,50
Age mort subite familiale (années)	37 ± 13	38 ± 16	6	36 ± 13	23			
Troubles du rythme supraventriculaires (n,%)	22 (8%)	8 (33%)	24	14 (10%)	137	0,5	1,36	0,49-3,74
DAI (n, %)	103 (30%)	50 (79%)	20	53 (19%)	279	<0,001		
Symptômes								
Palpitations (n, %)	67 (37%)	18 (72%)	25	49 (32%)	154	0,44	1.461	0.50-4,28
Syncope, lipothymie (n, %)	76 (39%)	20 (69%)	29	56 (34%)	164	0,03	2.604	1.04-6,53
Traitements								
Bétabloquants (n, %)	101 (64%)	26 (90%)	29	75 (58%)	130	0,08	3,7	0,86-15,99
Cordarone (n, %)	13 (9%)	7 (26%)	27	6 (5%)	113	0,76	0,85	0,3-2,40
Flécaine (n, %)	20 (15%)	9 (35%)	26	11 (10%)	111	0,13	1,91	0,82-4,48
Score de Marcus retrospectif								
Probablement atteints (n, %)	96 (22%)	10 (12%)	81	86 (24%)	356			
Atteints (n, %)	211 (48%)	54 (67%)	81	157 (44%)	356			
Score de Marcus rétrospectif excluant les données du CJP								
Probablement atteints (n, %)	100 (23%)	12 (15%)	81	88 (25%)	356			
Atteints (n, %)	200 (46%)	51 (63%)	81	149 (42%)	356			
Génétique								
Présence d'un variant rare	221 (69%)	32 (60%)	53	189 (70%)	269	0,98	1	0,5-2,01

Tableau 1 : Description de la population

(Les effectifs pour chaque sous-groupe sont représentés par les colonnes N)

Electrocardiogrammes et potentiels tardifs

Parmi l'ensemble des paramètres électrocardiographiques, seul le QT corrigé apparaît prolongé chez les patients avec CJP+ (406 ± 37 vs 405 ± 31ms, p = 0,04). Il n'y avait pas de différence sur le nombre d'ondes T négatives entre les deux groupes. L'ensemble de ces données ECG est représenté dans le tableau 2.

Deux cent vingt six patients avaient bénéficié d'une analyse des potentiels tardifs. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence.

	CJP +		CJP -		P	HR	IC 95%	Total	
								N Total	
Electrocardiogramme		**N**		**N**					
Rythme sinusal (n, %)	76 (96%)	**81**	348 (98%)	**356**	0,5	1,39	0,358-5,389	**433**	424 (97%)
Fréquence cardiaque (bpm)	60 ± 13	**81**	63 ± 13	**356**	0,6	0,9	0,59-1,38	**435**	63 ± 13
PR (ms)	174 ± 45	**72**	160 ± 29	**348**	0,2	1,07	0,94-1,23	**420**	162 ± 33
QRS (ms)	97 ± 25	**79**	91 ± 18	**355**	0,5	0,95	0,76-1,18	**434**	92 ± 20
BBD (n, %)	10 (13%)	**80**	29 (8%)	**353**	0,4	1,32	0,57-3,05	**433**	39 (9%)
BBG (n %)	1 (1,25%)	**80**	1 (0,3%)	**353**	0,3	2,63	0,22-32,04	**433**	2 (0,5%)
QT corrigé (ms)	406 ± 37	**35**	405 ± 31	**221**	0,04	0,77	0,59-0,99	**256**	405 ± 32
Inversion ondes T précordiales									
Nombre ondes T négatives (n)	2,8 ± 2,1	**81**	2,2 ± 1,8	**356**	0,91			**437**	2,3 ± 1,9
≥ 3 dérivations (n, %)	38 (51%)	**81**	123 (37%)	**356**	0,91			**408**	161 (39%)
Onde Epsilon (n, %)	19 (24%)	**79**	40 (11%)	**353**	0,4	1,31	0,69-2,49	**432**	59 (14%)
Fragmentation QRS									
QRS fragmentés	29 (38%)	**77**	92 (27%)	**341**	0,7	1,14	0,64-2,02	**418**	121 (29%)
Douteux	4 (5%)	**77**	37 (11%)	**341**	0,5	0,67	0,21-2,13	**418**	41 (10%)
Potentiels Tardifs									
Durée QRS filtrés (ms)	123 ± 28	**32**	119 ± 22	**179**	0,2	0,85	0,61-1,17	**211**	120 ± 23
QRS filtrés ≥ 114ms (n, %)	20 (63%)	**32**	102 (57%)	**179**	0,5	1,24	0,54-2,83	**211**	122 (58%)
RMS ≤ 20µV (n, %)	21 (62%)	**34**	81 (45%)	**180**	0,3	1,47	0,65-3,32	**214**	102 (48%)
RMS (µV)	19,2 ± 16,5	**29**	31 ± 24,5	**148**	0,2	0,73	0,44-1,22	**177**	29 ± 23,8
HFFA ≥ 38 ms (n, %)	19 (56%)	**34**	81 (45%)	**180**	0,4	1,36	0,61-3,03	**214**	100 (47%)
HFFA (ms)	49,7 ± 27,9	**29**	40 ± 21,3	**148**	0,9	0,98	0,72-1,34	**177**	41,6 ± 22,7
Nombre de QRS filtrés	149 ± 101,2	**13**	220 ± 340,6	**93**	0,09	0,89	0,77-1,03	**106**	211 ± 321,5
Bruit de fond (µV)	0,31± 0,1	**13**	0,35 ± 0,1	**90**	0,1	0,5	0,1-2,8	**103**	0,34 ± 0,1
≥ 1 critère positif (n, %)	24 (71%)	**34**	118 (61%)	**192**	0,3	1,51	0,65-3,48	**226**	142 (63%)
≥ 2 critères positifs (n, %)	21 (60%)	**34**	82 (43%)	**192**	0,2			**226**	103 (46%)

Tableau 2 : Critère électrocardiographiques

(Les effectifs pour chaque sous-groupe sont représentés par les colonnes N)

Données structurelles – Dysfonction régionale et globale

Echographie cardiaque (Tableau 3)

La survenue du CJP était associée à une oreillette gauche plus fréquemment dilatée [67% vs 19%, p = 0,03, HR 4,7 IC95% 1,16-19,06], des PAPS significativement plus élevées (34 vs 28mmHg, p = 0,05, HR 3,84, IC95% 1,006-14,019) et un TAPSE significativement plus faible (16,6 ± 9,9 vs 23,1 ± 6,3mm, p = 0,05, HR 0,11 IC95% 0,01-0,98).

Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de diamètre télédiastolique du ventricule gauche (DTDVG) et de fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).

Le ventricule droit n'était pas plus souvent dilaté ni plus souvent hypokinétique visuellement chez les patients CJP+. Il n'y avait pas plus d'anévrismes, de dyskinésies ou d'akinésies en ETT.

IRM cardiaque (Tableau 3)

Une dilatation marquée du ventricule droit (64) [VTDVD ≥110ml/m^2 (hommes), ≥100ml/m^2 (femmes)] était plus fréquemment retrouvée chez les patients CJP+ [19 (49%) vs 60 (32%), p = 0,04, HR 2,68 IC95% 1,06-6,77].

Par ailleurs, la FEVD était significativement plus altérée chez les patients CJP+ (36,3 ± 11 vs 43,8 ± 12%, p = 0,01, HR 0,46 IC95% 0,24-0,87). Le VD était plus fréquemment très hypokinétique (64) (FEVD ≤ 40%) [n = 25 (60%) vs 71 (33%), p = 0,02).

En revanche, il n'y avait pas davantage d'anévrismes, d'akinésies ou dyskinésies chez les patients CJP+ en IRM et il n'y avait pas de différence significative en termes d'atteinte ventriculaire gauche entre les 2 groupes. La FEVG tous patients confondus était de 57,5 ± 8,9%.

	CJP +		CJP -		P	HR	IC 95%	Total	
								N	
Echographie cardiaque trans thoracique		**N**		**N**					
VG dilaté (n, %)	6 (22%)	**27**	14 (9%)	**152**	0,19	1,86	0,69-5,05	**179**	20 (11%)
FEVG, %	51,2 ± 14,1	**29**	60,5 ± 9,3	**164**	0,2	0,42	0,22-0,80	**193**	59 ± 10,7
OG dilatée (n, %)	6 (67%)	**9**	17 (19%)	**91**	0,03	4,7	1,16-19,06	**100**	23 (23%)
PAPS (mmHG)	34 ± 8	**11**	28 ± 8	**62**	0,05	3,84	1,01-14,02	**73**	29 ± 8
HTAP (PAPS > 35mmHg) (n, %)	4 (25%)	**16**	8 (10%)	**84**	0,07	3,07	0,92-10,32	**100**	12 (12%)
Analyse ventriculaire droite									
VD hypokinétique (n, %)	27 (43%)	**63**	69 (26%)	**264**	0,16	1,56	0,84-2,90	**327**	96 (29%)
VD très hypokinétique (n, %)	7 (11%)	**63**	4 (2%)	**264**	0,15	2,32	0,75-7,19	**327**	11 (3%)
TAPSE (mm)	16,6 ± 6,8	**8**	23,1 ± 6,2	**78**	0,05	0,11	0,01-0,98	**86**	22,5 ± 6,5
Onde S (cm/s)	9,4 ± 2,2	**6**	13,4 ± 2,6	**63**	0,09	0,004	0,00-4,30	**69**	13 ± 2,8
VD dilaté (n, %)	34 (49%)	**70**	94 (32%)	**296**	0,2	1,55	0,81-2,96	**366**	128 (35%)
VD très dilaté (n, %)	16 (23%)	**70**	26 (9%)	**296**	0,2	1,75	0,77-3,97	**366**	42 (11%)
Anévrisme (n, %)	5 (8%)	**64**	26 (10%)	**272**	0,7	1,16	0,43-3,10	**336**	31 (9%)
Akinésie, dyskinésie segmentaire (n, %)	8 (13%)	**62**	43 (16%)	**267**	0,5	1,27	0,59-2,73	**329**	51 (16%)
IRM									
Hypersignal ou rehaussement tardif (n, %)	21 (47%)	**45**	62 (32%)	**195**	0,1	1,675	0,85-3,30	**242**	84 (34%)
VTDVG (ml/m²)	86,2 ± 32	**36**	81,5 ± 25,3	**165**	0,9	1,005	0,77-1,32	**201**	82 ± 26,6
FEVG (%)	55,6 ± 9,3	**41**	57,9 ± 8,8	**184**	0,5	0,8	0,35-1,86	**225**	57,5 ± 8,9
VTDVD (ml/m²)	114,8 ± 44,5	**36**	97,2 ± 30,7	**176**	0,2	1,15	0,96-1,37	**212**	100,2 ± 34
VD dilaté (n, %)	12 (31%)	**39**	44 (23%)	**188**	0,2	1,8	0,66-4,91	**227**	56 (25%)
VD très dilaté (n, %)	19 (49%)	**39**	60 (32%)	**188**	0,04	2,68	1,06-6,77	**227**	79 (35%)
FEVD (%)	36,3 ± 11	**39**	43,8 ± 12	**192**	0,01	0,46	0,24-0,87	**231**	42,6 ± 12,2
VD hypokinétique (n, %)	8 (19%)	**42**	39 (18%)	**214**	0,2	2,01	0,70-5,74	**256**	47 (18%)
VD très hypokinétique (n, %)	25 (60%)	**42**	71 (33%)	**214**	0,02	2,72	1,15-6,42	**256**	96 (38%)
Akinésie, Dyskinésie segmentaire (n, %)	7 (35%)	**20**	58 (44%)	**133**	0,9	0,95	0,32-2,83	**153**	65 (42%)
Anévrisme (n, %)	6 (32%)	**19**	26 (19%)	**134**	0,2	0,47	0,12-1,92	**153**	32 (21%)
Anomalies segmentaires									
Apex	3 (23%)	**13**	29 (33%)	**87**	0,38	0,562	0,13-2,37	**100**	32 (32%)
Paroi libre	10 (77%)	**13**	56 (64%)	**88**	0,57	1,432	0,34-5,96	**101**	66 (65%)
Infundibulum	7 (47%)	**15**	34 (30%)	**112**	0,83	0,912	0,27-3,06	**127**	41 (32%)
Angiographie ventriculaire									
Akinésie ou anévrisme (n, %)	2 (29%)	**18**	4 (22%)	**7**	-	-	-	**25**	6 (33%)
Dilatation VD (n, %)	5 (71%)	**18**	6 (33%)	**7**	-	-	-	**25**	6 (33%)

Tableau : Critères morphologiques

(Les effectifs pour chaque sous-groupe sont représentés par les colonnes N, la dilatation et l'hypokinésie VD sont définis selon les critères de Marcus (64))

Troubles du rythmes

Holter ECG

Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le nombre d'ESV par 24h ou la présence de TVNS.

Epreuve d'effort

Les patients du groupe CJP+ présentaient une fréquence cardiaque significativement plus basse (139 ± 28 vs 158 ± 28 bpm, p = 0,03, HR 0,75 IC95% 0,57-1) et plus de salves de TVNS [8 (20%) vs 13 (6%), p = 0,01, HR 3,38, IC95% 1,22-9,37].

Stimulation ventriculaire programmée

Une exploration/stimulation endocavitaire a été réalisée chez 53 patients. Vingt sept patients (51%) ont présenté une arythmie ventriculaire pendant cet examen dont 21 (91%) une TV soutenue de retard gauche.

L'ensemble des données rythmiques est décrit dans le tableau 4.

	CJP +		**CJP -**		**P**	**HR**	**IC 95%**	**Total** N total	**Total** Total
		N		**N**					
TV soutenue ou mort subite au diagnostic (n, %)	58 (72%)	**81**	93 (26%)	**354**	< 0,0001			**435**	151 (35%)
TVNS holter(n, %)	9 (56%)	**16**	31 (38%)	**82**	0,2	2,02	0,69-5,89	**98**	40 (41%)
Nombre ESV/24h holter (n, %)	4957 ± 11097	**67**	3026 ± 4154	**13**	NA		-	**80**	3340 ± 5599
ESV > 500/24h holter (n, %)	10 (53%)	**84**	44 (52%)	**19**	0,9	1,02	0,35-2,97	**103**	54 (52%)
Epreuve d'effort									
TVNS (n, %)	8 (20%)	**40**	13 (6%)	**205**	0,01	3,38	1,22-9,37	**245**	21 (9%)
ESV + (n, %)	32 (91%)	**35**	111 (77%)	**144**	0,2	2,2	0,58-8,34	**179**	143 (80%)
ESV doublet (n, %)	5 (13%)	**39**	27 (13%)	**203**	0,97	1,01	0,31-3,29	**242**	32 (13%)
bétabloquants (n, %)	24 (69%)	**35**	65 (47%)	**137**	0,3	1,51	0,62-3,71	**172**	89 (52%)
Fréquence cardiaque maximale (bpm)	139 ± 28	**33**	158 ± 28	**189**	0,03	0,75	0,57-1,00	**222**	155 ± 29
Exploration endocavitaire									
TV soutenue (n, %)	8 (80%)	10	19 (44%)	43	0,14		-	**53**	27 (51%)
Retard gauche	4 (100%)	4	17 (89%)	19			-	**23**	21 (91%)
Retard droit	0	4	2 (11%)	19			-	**23**	2 (9%)
Axe inférieur	2 (50%)	4	8 (67%)	12			-	**16**	10 (63%)
Axe supérieur	2 (50%)	4	3 (25%)	12			-	**16**	5 (31%)
Présence d'ESV (n, %)	0	1	10 (56%)	18			-	**19**	10 (53%)

Tableau 4 : Critères rythmiques

(Les effectifs pour chaque sous-groupe sont représentés par les colonnes N)

3. Relation génotype-phénotype

Une analyse génétique a été effectuée chez 322 patients dont 180 propositus. Cent trois patients parmi ces propositus (57%) étaient porteurs d'un variants rares considérés comme impliqués dans la DAVD/C.
Les variants PKP2 représentaient 61 (59%) de ces variants.
La répartition des différents variants est représentée par la figue 7.

La présence d'un variant rare DSP était plus fréquente chez les femmes, plus souvent associé à une histoire de mort subite familiale (DSP 5(71%), p global = 0,03) et le diagnostic était moins souvent porté sur une TV soutenue [PKP2 32(21%) ; DSG2 7(44%) ; DSP 4(22%) ; Double mutation 8(42%), Absence de variant rare 42(40%), p global = 0,01].

La présence d'un variant rare PKP2 était plus fréquente chez les patient diagnostiqués via un dépistage familial et moins souvent associée à une TV au diagnostic, les patients étaient moins souvent implantés d'un DAI.

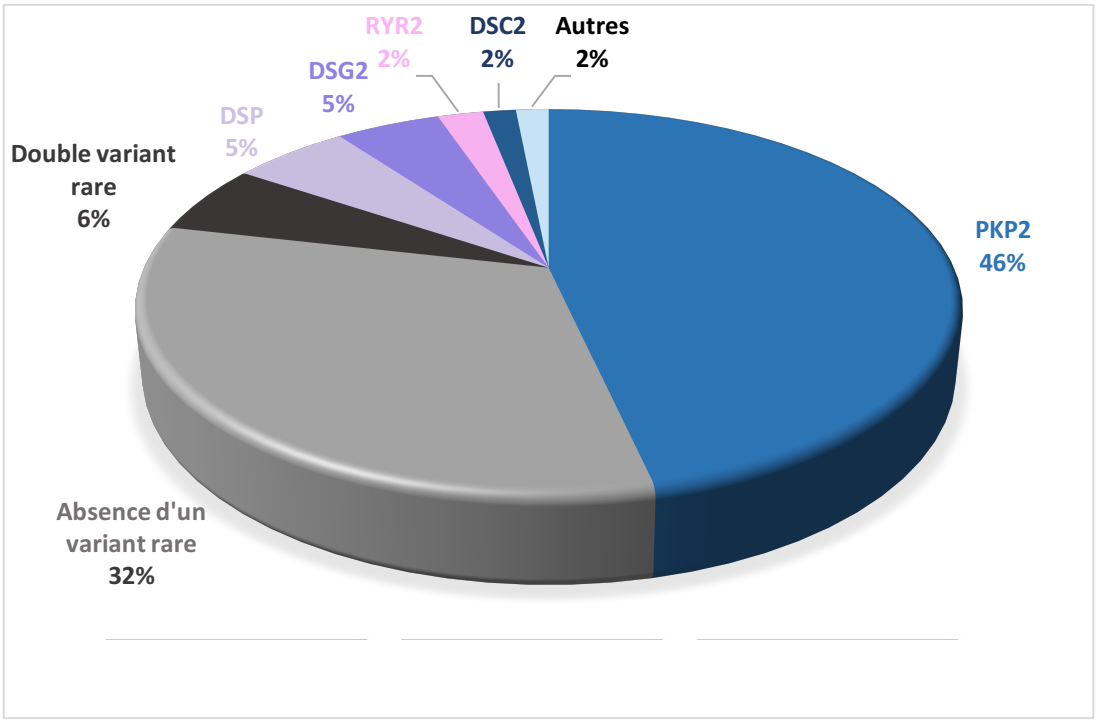
La présence d'un variant DSG2 était moins souvent associé à la pose d'un DAI.

Les différents groupes étaient comparables en termes de symptômes et de troubles du rythme supraventriculaires.

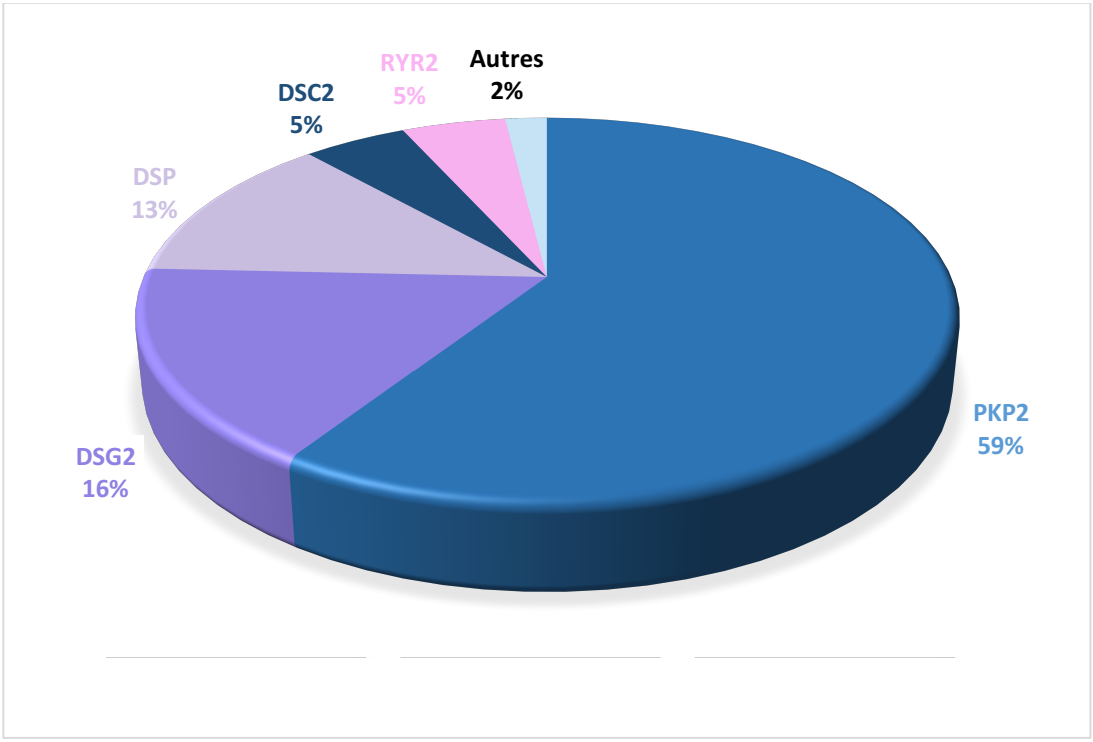
Les caractéristiques cliniques et démographiques sont présentées dans le tableau 5.

	Variants rares seuls			Double variant rare (n=19)	Absence de variants	P
	PKP2 (n = 152)	DSG2 (n = 16)	DSP (n = 18)			
Propositus (n, %)	51 (34%)	10 (63%)	11 (61%)	13 (68%)	86 (82%)	<0,001
Age au diagnostic (années)	37,6 ± 19,4	35,9 ± 20,3	47,2 ± 16,8	42,2 ± 22,3	42,2 ± 16,5	0,2
Homme (n, %)	93 (61%)	12 (75%)	6 (33%)	12 (63%)	79 (75%)	0,01
Mode de diagnostic						
TV/Mort subite (n, %)	32 (21%)	7 (44%)	4 (22%)	8 (42%)	42 (40%)	0,01
Symptomes (n, %)	12 (8%)	2 (13%)	3 (17%)	4 (21%)	40 (38%)	< 0,001
Depistage familial (n, %)	103 (68%)	6 (38%)	8 (44%)	6 (32%)	16 (15%)	< 0,001
Cardiomyopahie dilatée (n, %)	0	0	0	0	2 (2%)	-
Fortuit (n, %)	1 (0,01%)	0	0	1 (0,05%)	1 (0,01%)	-
Non renseigné (n, %)	3 (2%)	1 (6%)	3 (17%)	0	5 (5%)	-
Antécédents/clinique						
DAVD familiale 1er degré (n,%)	23 (41%)	6 (55%)	6 (60%)	2 (20%)	15 (2%)	0,001
Mort subite familiale (n, %)	16 (28%)	1 (11%)	5 (71%)	2 (22%)	9 (17%)	0,03
Troubles du rythme supraventriculaires (n,%)	4 (13%)	0	0	0	5 (9%)	0,79
DAI (n, %)	22 (17%)	3 (21%)	6 (46%)	6 (40%)	33 (40%)	0,001
Symptomes						
Palpitations (n, %)	13 (31%)	2 (29%)	1 (25%)	1 (11%)	29 (47%)	0,19
Syncope, lipothymie (n, %)	13 (29%)	3 (38%)	0	4 (40%)	25 (38%)	0,58
Score de Marcus retrospectif						
Borderline (n, %)	37 (24%)	1 (6%)	5 (28%)	4 (21%)	18 (17%)	
Atteints (n, %)	68 (45%)	11 (69%)	8 (44%)	13 (68%)	42 (40%)	

Tableau 5 : Description de la population (le groupe double variant rares représente les patients ayant deux variant rares retrouvé parmis ceux décrits comme associés à la DAVD/C)



A



B

Figure 7 : Données génétiques

A Répartition des patients chez qui une recherche génétique à été effectuée (parmi propositus et apparentés n = 322)

B Répartition des variants parmi les propositus présentant un variant rare (n = 103 (57%) parmi 180 propositus ayant eu une recherche génétique)

Electrocardiogrammes et potentiels tardifs

La présence d'un variant rare sur le gène PKP2 était plus souvent associé à un PR plus court (152 ± 28ms, p global < 0,001).

La présence de deux variants rares était plus souvent associé à un PR plus long (177 ± 27, p global < 0,001), des QRS plus fins (86 ± 16ms, p global 0,01) et davantage d'onde T négatives dans le précordium (n = 3 ± 1,9, p global = 0,01 et nombre d'ondes T > 3 = 10(59%), p global 0,04).

Les patients sans variants retrouvés présentaient des QRS plus larges (95 ± 20ms, p global = 0,01).

La présence d'un variant rare DSG2 était plus souvent associée à davantage d'onde T négatives dans le précordium (n = 3,5 ± 2,2, p global = 0,01 et nombre d'ondes T > 3 = 9(60%), p global 0,04).

Un variant rare sur le gène DSP était plus fréquent lorsque les QRS étaient fragmentés (12 (75%), p global = 0,002).

Le nombre de patients ayant une onde epsilon était comparable entre les différents groupes ainsi que la longueur sur segment QT.

Les patients étaient comparables sur l'ensemble des critère lors de l'étude des potentiels tardifs.

L'ensemble des données électrocardiographiques sont présentées dans le tableau 6.

	Variants rares seuls			Double variant rare (n=19)	Absence d'un variants	P
	PKP2 (n = 153)	DSG2 (n = 16)	DSP (n = 18)			
Rythme sinusal (n, %)	149 (98%)	16 (100%)	18 (100%)	19 (100%)	102 (98%)	0,71
Fréquence cardiaque (bpm)	65 ± 14	66 ± 14	63 ± 7	60 ± 11	62 ± 13	0,27
PR (ms)	152 ± 28	164 ± 34	171 ± 31	177 ± 27	168 ± 39	<0,001
QRS (ms)	89 ± 16	83 ± 12	92 ± 37	86 ± 16	95 ± 20	0,01
BBD (n, %)	8 (5%)	1 (6%)	3 (17%)	1 (5%)	11 (10%)	0,27
QT corrigé (ms)	408 ± 29	406 ± 21	399 ± 22	421 ± 47	401 ± 31	0,48
Inversion ondes T précordiales						
Nombre (n)	1,9 ± 1,7	3,5 ± 2,2	2,2 ± 2	3 ± 1,9	2,04 ± 1,8	0,01
>3 dérivations (n, %)	47 (32%)	9 (60%)	3 (20%)	10 (59%)	37 (36%)	0,04
Onde Epsilon (n, %)	19 (13%)	2 (13%)	2 (12%)	1 (5%)	15 (14%)	0,93
Fragmentation QRS						
QRS fragmentés	35 (24%)	6 (40%)	12 (75%)	4 (22%)	24 (24%)	0,002
Douteux	10 (7%)	2 (13%)	0	4 (22%)	11 (11%)	
Potentiels Tardifs						
Durée QRS filtrés (ms)	119 ± 23	130 ± 34	118 ± 34	124 ± 26	121 ± 20	0,7
QRS filtrés ≥ 114ms (n, %)	50 (60%)	3 (75%)	1 (20%)	5 (56%)	41 (66%)	0,37
RMS ≤ 20µV (n, %)	32 (38%)	3 (75%)	2 (40%)	5 (56%)	27 (55%)	0,21
RMS (µV)	32,6 ± 24,4	6 ± 4,2	25,3 ± 22,9	30,4 ± 26,6	26,2 ± 18,5	0,24
HFFA ≥ 38 ms (n, %)	32 (38%)	3 (75%)	2 (40%)	5 (56%)	25 (51%)	0,38
HFFA (ms)	39 ± 21,7	79,5 ± 50,2	50 ± 34,8	38,9 ± 14	43 ± 27,3	0,39
Nombre de QRS filtrés	237 ± 339	129 ± 109	84 ± 60,4	78,6 ± 39,5	192,4 ± 199	0,39
Bruit de fond (µV)	0,37 ± 0,1	0,29 ± 0,1	0,38 ± 0,01	0,43 ± 0,2	0,34 ± 0,1	0,4
≥ 1 critère (n, %)	54 (66%)	3 (60%)	2 (40%)	5 (56%)	37 (73%)	0,7

Tableau 6 : Critères électrocardiographiques (le groupe double variant rares représente les patients ayant deux variant rares retrouvé parmi ceux décrits comme associés à la DAVD/C)

Données structurelles – Dysfonction régionale et globale

Echographie cardiaque (tableau 7)

La présence d'un variant rare sur le gène PKP2 était moins souvent associé à un VD hypokinétique [PKP2 18(16%), DSG2 5(38%), DSP 5(31%), Double variant 5(50%), Absence de variant 21(27%) ; p global = 0,03] tout comme l'absence de variant rare retrouvée.

La présence d'un variant rare DSG2 était plus souvent associée à une FEVG plus altérée [PKP2 63 ± 7,3%, DSG2 55 ± 13,2%, DSP 66 ± 14,7%, Double variant 60 ± 0%, Absence de variant 57 ± 11,4% ; p global 0,01], avec une OG plus souvent dilatée [PKP2 3(9%), DSG2 2(50%), DSP 2(33%), Double variant 1(100%), Absence de variant 8(24%) ; p global 0,03] et des PAPS plus élevées [PKP2 26 ± 8mmHg, DSG2 55 ± 0,0mmHg, DSP 34 ± 2mmHg, Absence de variant 28 ± 7mmHg ; p global 0,05]. Le variant rare DSG2 était également plus fréquent lorsque le VD était hypokinétique et dilaté (p global 0,001).
La présence de deux variant rares était plus fréquemment associé à un VD hypokinétique et dilaté.

IRM (Tableau 7)

Les patients présentant 2 variants rares présentaient plus souvent des prises de contrastes tardives ou des hypersignaux en IRM à l'inverse des patients ayant un variant rare PKP2 [10 (63%) vs 19 (22%), p global = 0,005]. La présence de deux variant rares était plus souvent associé à un VD dilaté et une FEVD plus altérée avec des anomalie segmentaires plus fréquentes.

Comme en ETT, les variants rares DSG2 étaient plus souvent associés à une FEVG plus altérée [PKP2 60,5 ± 7,4%, DSG2 52,1 ± 7,1%, DSP 59 ± 14,6%, Double variant 60,2 ± 9,3%, Absence de variant 55 ± 8,2% ; p global = 0,001). Le VD était davantage dilaté.

La FEVD était moins altérée chez les patients ayant un variant DSP [PKP2 45,8 ± 11,9%, DSG2 39,1 ± 10,8%, DSP 52,4 ± 12,9%, Double variant 39,6 ± 14,2%, Absence de variant 40,1 ± 11,9% ; p global = 0,01).

Il n'y avait pas de différence en termes d'akinésies, de dyskinésies ou d'anévrismes VD.

	Variants rares seuls			Double variant rare (n=19)	Absence d'un variants	P
	PKP2 (n = 152)	DSG2 (n = 16)	DSP (n = 18)			
Echographie cardiaque trans thoracique						
VG dilaté (n, %)	1 (2%)	1 (13%)	1 (14%)	0	9 (15%)	0,1
FEVG, %	63 ± 7,3	55 ± 13,2	66 ± 14,7	60 ± 0,00	57 ± 11,4	0,01
OG dilaté (n, %)	3 (9%)	2 (50%)	2 (33%)	1 (100%)	8 (24%)	0,03
PAPS (mmHG)	26 ± 8	55 ± 0,00	34 ± 2	-	28 ± 7	0,05
HTAP (n, %)	2 (7%)	1 (20%)	0	0	4 (11%)	0,7
Analyse ventriculaire droite						
VD hypokinétique (n, %)	18 (16%)	5 (38%)	5 (31%)	5 (50%)	21 (27%)	0,03
VD très hypoinétique (n, %)	2 (2%)	2 (15%)	0	1 (10%)	1 (1,3%)	
TAPSE (mm)	22,4 ± 6,3	16,3 ± 3,06	22,9 ± 3,4	25,7 ± 0,00	23,5 ± 6,3	0,25
Onde S (cm/s)	12,7 ± 2,5	10,5 ± 0,7	12,8 ± 0,7	12,2 ± 0,00	13,3 ± 3	0,39
VD dilaté (n, %)	26 (21%	3 (23%)	5 (28%)	7 (64%)	38 (42%)	0,001
VD très dilaté (n, %)	13 (11%)	4 (31%)	1 (6%)	2 (18%)	4 (4%)	
Anévrisme (n, %)	7 (6%)	0	0	1 (11%)	12 (15%)	0,13
Akinésie, dyskinésie segmentaire (n, %)	10 (9%)	2 (15%)	2 (12%)	4 (36%)	11 (14%)	0,12
IRM						
Hypersignal ou réhaussement tardif (n, %)	19 (22%)	2 (40%)	4 (36%)	10 (63%)	25 (30%)	0,005
FEVG (%)	60,5 ± 7,4	52,1 ± 7,1	59 ± 14,6	60,2 ± 9,3	55 ± 8,2	0,001
VTDVD (ml/m²)	90 ± 30	112,7 ± 39	77 ± 16,7	119,2 ± 55	103,2 ± 30,6	0,01
VD dilaté (n, %)	11 (17%)	1 (13%)	4 (40%)	0	26 (41%)	< 0,001
VD très dilaté (n, %)	17 (26%)	4 (50%)	0	7 (58%)	19 (30%)	< 0,001
FEVD (%)	45,8 ± 11,9	39,1 ± 10,8	52,4 ± 12,9	39,6 ± 14,2	40,1 ± 11,9	0,01
VD hypokinétique (n, %)	16 (17%)	1 (14%)	0	2 (13%)	9 (15%)	0,21
VD très hypokinétique (n, %)	27 (29%)	4 (57%)	2 (20%)	8 (53%)	27 (44%)	0,21
Akinésie, Dyskinésie segmentaire (n, %)	17 (46%)	2 (33%)	2 (33%)	4 (40%)	19 (37%)	0,94
Anévrisme (n, %)	4 (10%)	3 (50%)	1 (17%)	1 (10%)	12 (26%)	0,13
Anomalies segmentaires	31 (35%)	3 (38%)	4 (36%)	10 (63%)	41 (62%)	0,009
Apex	7 (29%)	1 (20%)	1 (33%)	2 (33%)	10 (30%)	0,91
Paroi libre	15 (63%)	4 (80%)	1 (33%)	4 (67%)	24 (73%)	0,62
Infundibulum	15 (63%)	4 (80%)	1 (33%)	4 (67%)	10 (24%)	0,28

Tableau 7 : Critères morphologiques (le groupe double variant rares représente les patients ayant deux variant rares retrouvé parmi ceux décrits comme associés à la DAVD/C)

Troubles du rythmes

Sur l'enregistrement holter, il n'y avait pas de différence significative entre les différents groupes.

En épreuve d'effort, les patients porteurs d'un variant DSP présentaient davantage de doublets d'ESV [PKP2 5(5%), DSG2 1(8%), DSP 5(100%), Double variant 1(11%), Absence de variant 11(18%) ; p global = 0,05].

Les données sont présentées dans le tableau 8.

	Variants rares seuls			**Double varient rare (n=19)**	**Absence d'un variants**	P
	PKP2 (n = 152)	DSG2 (n = 16)	DSP (n = 18)			
CJP (TV, Décès, Transplantation) (n, %)	19 (13%)	4 (25%)	4 (22%)	2 (11%)	23 (22%)	0,3
Délai avant CJP (mois)	46 ± 69	34 ± 69	61 ± 72	54 ± 70	58 ± 75,6	0,15
TV ou mort subite: suivi ou diagnostic (n, %)	42 (42%)	7 (50%)	6 (55%)	8 (50%)	46 (49%)	0,25
TV ou mort subite au diagnostic (n, %)	32 (21%)	7 (44%)	4 (22%)	8 (42%)	42 (40%)	0,01
TVNS holter (n, %)	6 (29%)	1 (25%)	1 (100%)	0	15 (45%)	0,27
ESV > 500/24h holter (n, %)	11 (38%)	1 (25%)	0	2 (50%)	15 (47%)	0,81
Epreuve d'effort						
TVNS (n, %)	6 (7%)	1 (8%)	0	0	7 (11%)	0,69
ESV + (n, %)	49 (83%)	5 (56%)	5 (100%)	5 (56%)	36 (71%)	0,09
ESV doublet (n, %)	5 (5%)	1 (8%)	2 (29%)	1 (11%)	11 (18%)	0,05
bétabloquants (n, %)	18 (35%)	6 (75%)	4 (57%)	5 (56%)	27 (56%)	0,11
Fréquence cardiaque maximale (bpm)	162 ± 25	159 ± 32	136 ± 42	140 ± 22	155 ± 31	0,04
Exploration endocavitaire						
TV soutenue (n, %)	6 (62%)	1 (25%)	-	2 (67%)	8 (50%)	-
Présence d'ESV (n, %)	6 (86%)	-	-	-	1 (20%)	-

Tableau 8 : Critères rythmiques (le groupe double variant rares représente les patients ayant deux variant rares retrouvé parmi ceux décrits comme associés à la DAVD/C)

IV - DISCUSSION

Résultats principaux

Avec 437 patients suivis pendant 26 mois, notre étude représente l'une des plus grosses bases de données mondiales. Durant ce suivi, 163 patients (37%) ont présenté un trouble du rythme ventriculaire (pendant leur suivi ou au diagnostic) ce qui apparaît inférieur aux données précédemment publiées (66% des propositus dans la cohorte de Groeneweg), ce pourcentage est sous estimé par la présence des apparentés dans l'analyse. (19) Notre étude a par ailleurs démontré que 5 patients (0,9%) évoluaient vers l'insuffisance cardiaque terminale jusqu'à la transplantation ce qui est compatible avec les données actuelles dans la littérature (de 0,08 à 4%). (19)(68)(38)(69) Actuellement, une seule étude dans la littérature comporte plus de 1000 patients (n = 1001) (19), et moins d'un dizaine rapportent des effectifs supérieurs à 200 patients, la grande majorité des séries regroupant des effectifs compris entre 40 et 150 patients.

La gestion des patients asymptomatiques ou pauci-symptomatiques est complexe et la mort subite d'un jeune adulte, apparemment en bonne santé, ou avec une cardiomyopathie connue est un événement tragique. Pouvoir prédire ces arythmies et l'évolution de la cardiomyopathie est donc un élément primordial. A l'heure actuelle, aucun critère précis ne permet de prédire clairement le pronostique de la maladie. La stratification du risque se fait grâce à une approche globale et subjective de la situation de chaque patient, à travers une association d'évènements et de facteurs cliniques, morphologiques, rythmiques et génétiques. Certains auteurs ont proposé des scores de risque afin d'évaluer le risque individuel des patients, mais à partir de petites séries de patients. (70)

L'application d'un critère combiné (TV, FV, Décès, Transplantation) dans notre base, nous a permis de discuter de l'influence respective de chacun de ces facteurs dans le pronostic global de la DAVD/C.

STRATIFICATION DU RISQUE RYTHMIQUE

Critères cliniques : description de nos résultats

Dans notre étude, les patients ayant présenté des syncopes inexpliquées, des lipothymies ou une TV inaugurale présentent plus d'événements au cours du suivi. Ces résultats expliquent probablement la significativité en analyse univariée du statut de propositus qui représente 95% des patients ayant présenté un évènement vs 45% lors d'un dépistage familial et de manière corrélée de l'effet protecteur de l'antécédent familiale de DAVD/C.

Ces données s'accordent avec l'étude de Hulot et al. dans laquelle la mortalité de 130 patients atteints de DAVD/C (suivi moyen de 8 ans), était liée à la présence de syncopes, de douleurs thoraciques ou de troubles du rythme ventriculaires inauguraux. Dans cette étude, la présence d'un antécédent de mort subite ou de DAVD/C familiale n'influençait pas le pronostic des patients.(68)

Parallèlement en 2003, Corrado et al montraient que dans une population de 132 patients atteints de DAVD/C équipés d'un DAI, un antécédent de mort subite récupérée, de TV avec mauvaise tolérance hémodynamique, et un plus jeune âge étaient des facteurs de risque indépendants de traitement appropriés par leur DAI. (71)

Dans notre étude, l'âge au diagnostic était comparable entre les 2 groupes. Ce résultat peut également être biaisé par la présence d'un nombre plus important d'apparentés dans le groupe CJP- diagnostiqués précocement avant toute manifestation de la maladie rendant l'âge du diagnostic plus jeune dans ce groupe. Ces données ne s'accordent pas avec les résultats de Bhonsale, sur une série de 84 patients qui n'avait pas mis en évidence de lien entre la présence de syncopes et une majoration du risque rythmique. (70)

Critères morphologiques ventriculaires

Dans notre étude, les patients présentant un évènement au cours de leur suivi, présentent une FEVD plus altérée ou un VD très dilaté ou très hypokinétique. Ces données laissent supposer qu'une atteinte morphologique à un stade avancé aggraverait le pronostic de la maladie. Cependant, des anomalies localisées de contraction ventriculaire (dyskinésies, anévrismes) ne semblent pas associées à un pronostic plus sombre. Ces critères morphologiques prédictifs d'évènements, s'accordent avec les données de la littérature. Dès 1992, Peter et al ont démontré la

forte prévalence (>90%) de l'hypokinésie globale et des troubles de cinétique segmentaire du VD chez 48 patients porteurs d'une DAVD/C ayant présenté un épisode de FV (9 patients) ou de TV (44 patients) (72). La dilatation du VD n'était pas associée à un plus haut risque d'arythmies ventriculaires graves. La même équipe a démontré en 1995, que 56% d'une série de 60 patients, après une mort subite récupérée, présentaient une altération de la contraction ventriculaire gauche (73). Ces données n'avaient pas été retrouvées dans leur première série. Pinamonti et al. dans une série de 96 patients, a également démontré le rôle potentiel de la dysfonction VG dans la survenue d'un événement.(74) Cette dysfonction VG lors du diagnostic serait même de plus mauvais pronostic qu'une dysfonction VD isolée.

En 2013, Riele et al. se sont intéressés à l 'évaluation de l'IRM dans la stratification du risque rythmique de DAVD/C avec mutation du gène PKP2, sur 42 patients, initialement vierges d'arythmie ventriculaire, avec un suivi moyen de près de 6 ans. Tous les patients ayant été victimes de troubles du rythme ventriculaires lors du suivi présentaient initialement des anomalies IRM (au moins un critère mineur de la Task Force 2010), à condition d'être associées à un ECG ou un holter ECG pathologique (ondes T négatives jusqu'à V2 ou au delà, onde epsilon ou durée de l'activation terminale ≥ 55ms, > 500 ESV/24h ou TVNS). Les patients ayant une IRM normale n'avaient pas présenté d'arythmie ventriculaire soutenue. (75)

En prévention secondaire, Hulot en 2004 (68) et Corrado en 2003 (71) ont démontrés dans des séries respectives de 130 et 132 patients, l'intérêt de la dysfonction VG, dans la stratification du risque rythmique. De manière intéressante, un plus jeune âge étaient aussi un facteur de risque indépendant de traitement appropriés par leur DAI.

Dans notre étude, nous n'avons pas montré de différence en terme d'atteinte ventriculaire gauche que ce soit en IRM ou en ETT, une atteinte VD isolée ne semble donc pas être un facteur protecteur, mais la sévérité de cette atteinte semble assombrir le diagnostic. Cependant, contrairement aux précédentes études, l'âge au diagnostic était comparable entre les deux groupes. Ce résultat peut expliquer la moindre influence de la fonction VG, avec la présence d'un nombre plus important d'apparentés, dépistés plus jeunes, avant toutes manifestation et évolution de la maladie, notamment dans le groupe sans événement.

Plus récemment, comme dans notre étude, Bhonsale et al n'avaient pas montré d'association entre une atteinte ventriculaire droite sévère ou une atteinte ventriculaire gauche et un plus mauvais pronostic rythmique sur une série de 84 patients, en

revanche le fait d'être propositus était également associé à un plus haut risque (70), tout comme Corrado en 2010 sur une série de 106 patients (76), dans laquelle, la présence d'une dysfonction VG ou d'une atteinte VD sévère (FEVD ≤ 45% ou > 2 atteintes segmentaires sévères) n'étaient pas associées à un plus haut risque de thérapie appropriée du DAI. Cette relative dispersion des résultats peut être secondaire à de faibles effectifs dans ces études comparées à notre population.

Critères ECG et rythmiques

Notre étude retrouve la présence de TVNS à l'épreuve d'effort comme prédictive de survenue d'événements. Cependant, le nombre d'ESV/24h ou la présence de TVNS sur l'enregistrement holter ne semble pas associés au pronostic. Ces données sont partiellement retrouvées dans la littérature. En effet, si dans sa cohorte de 84 patients suivis durant 5 ans, Bhonsale et al ont mis en évidence la TVNS lors de l'épreuve d'effort comme associée au risque rythmique, un même effet était observé lors de sa survenue au cours d'un holter.(70) La présence de TVNS était proposée dans le score de PONI (Proband status, > One thousand extrasystoles, Non-sustained ventricular tachycardia et Inductible ventricular tachycardia) permettant de distinguer les patients à haut risque rythmique (score supérieur ou égal à 2 ; à 5 ans 79% des patients avec 3 facteurs de risques et 85% des patients avec 4 facteurs présentaient une thérapie appropriée par leur DAI). Bien que, la présence de ces facteurs de risque semble effectivement associée à la survenue d'évènements, une analyse multivariée sur 84 patients laisse supposer un défaut de puissance statistique.

Dans notre étude aucun critère pronostique sur l'ECG ou les potentiels tardifs n'a pu être mis en évidence en dehors d'un intervalle QT corrigé plus long chez les patients présentant un évènement. Si notre étude retrouve pour la première fois comme pronostique ce marqueur de repolarisation cardiaque, les données de la littérature sur les marqueurs pronostiques électrocardiographique ne sont que rarement reproduites. Ainsi, bien que la présence d'au moins 3 ondes T négatives et la dispersion d'élargissement des QRS ≥ 40ms ont pu être retrouvées comme associées au risque rythmique (77)(78)(68), leur effet n'a pas pu être reproduit dans les études

ultérieures.(68)(70)(76) De par la faible puissance de l'ensemble de ces études (séries allant de 20 à 215 patients) et la variabilité des anomalies ECG, cet examen semble limité dans l'identification des formes plus sévères.

Dans notre étude, l'association de troubles du rythme supraventriculaire avec la survenue d'un évènement n'est pas significative malgré une discrète tendance [CJP+ 8(33%) vs CJP- 14(10%), p= 0,5, HR 3,29 IC95% (0,49-3,74)]. Ce manque de d'effet pourrait être dû à un recueil et un suivi limité dans notre population. Cependant, dans la littérature, la survenue d'un évènement semble plus clairement associée à un remodelage supraventriculaire (69)(79)(80)(81). Nous avons également mis en évidence que les patients présentant un événement avaient plus fréquemment une OG dilatée. Très récemment, en septembre 2016, l'équipe de Wu et al. (Chine) (79) mettaient en évidence une prévalence élevée du remodelage atrial et des troubles du rythme supraventriculaires dans une cohorte de 294 patients atteints de DAVD/C. Ils montraient alors que que 15% de ces patients présentaient de la fibrillation ou du flutter atrial. En termes de remodelage, 54,4% d'entre eux avaient une oreillette droite dilatée et 22,4% une oreillette gauche dilatée. Cette hyperexcitabilité supraventriculaire témoigne de la vulnérabilité du myocarde auriculaire dans la DAVD/C, qui peut être liée soit à une atteinte direct du myocarde supraventriculaire, ce qui confirmerait le caractère diffus de la maladie, soit une conséquence d'une atteinte ventriculaire plus avancée, notamment ventriculaire gauche. Le remodelage atrial et les troubles du rythme supraventriculaires pourraient, chez certains patients, apparaître comme une première manifestation de la maladie et être associé à un pronostic plus sombre. Ces observations justifieraient une enquête plus approfondie à la recherche d'une DAVD/C lorsqu'une hyperexcitabilité supraventriculaire est mise en évidence chez un sujet jeune.

IMPLICATION DE LA GENETIQUE DANS LA DAVD/C

Parmi les gènes identifiés comme associés à la DAVD/C, notre étude a permis d'identifier 103 (57%) propositus porteurs de variants rares. Ces données sont en accord avec la plus grande série de patients (1001 patients) avec 439 propositus dont 276 (62%) présentaient une mutation (19) et l'étude de Cos et al. dans laquelle 59%

des 147 propositus présentait une mutation (82). En revanche, la répartition des variants impliqués dans les mutations n'étaient pas complètement comparables aux données de la littérature avec 61 (59%) variants PKP2, 17(16%) variant DSG2, 13(13%) DSP. En effet, dans la série de 439 propositus de Groeneweg (19), le variant PKP2 représentaient plus de 202 (73%) des mutations, 17(6%) pour DSG2, 11(4%) pour DSP et 5(2%) pour DSC2.

La DAVD/C présente un modèle de transmission autosomique dominante, avec une pénétrance incomplète et une expression phénotypique très variable.(19) La mise en évidence d'une mutation démontrée comme pathologique n'est donc pas synonyme de diagnostic définitif mais rend seulement « possible » le diagnostic de DAVD/C.
Si la présence de variant génétiques rares n'a pu être associée à des événements rythmiques, les patients semblent plus précocement atteints. Ces données confirment les données précédemment publiées dans des études cas-témoins dans lesquelles les patients mutés présentaient des manifestations de la maladie à un âge significativement moins avancé.(82)(83) Cependant, on observe chez les patients mutés de ces deux études une inversion des ondes T plus étendues dans le précordium sur l'ECG. Fressard et al. ont retrouvé une association entre une mutation et la présence de potentiels tardifs, d'une étude electrophysiologique ou d'une atteinte VG plus fréquente(83). Ces données n'ont pas été retrouvées dans notre étude. Parmi les patients mutés, certains présentent plusieurs variants génétiques rares associés. Ces patients porteurs de plusieurs variants rares ont tendance à présenter un PR plus allongé, plus d'ondes T négatives dans les précordiales, des zones de tissus fibreux ou fibro-adipeux plus fréquentes en IRM, avec une FEVD plus altérée et un VD plus souvent dilaté. Cependant, aucune association avec le risque rythmique n'a pu être démontrée. Ces données s'opposent aux résultats précédemment publiés qui suggèrent une atteinte ventriculaire gauche plus fréquente, associée à un risque rythmique augmenté. (83)(84)
Dans notre série, ces paramètres sont à interpréter avec réserve car concernent un petit effectif de patients (n = 19) tout comme dans l'étude de Fressard (n=5)(83) et Bauce (n=10)(84). Si la présence de plusieurs variants rares potentiellement pathogènes est associée à un phénotype plus franc en lien avec une évolution morphologique et fonctionnelle plus importante, le risque rythmique associé reste ainsi à confirmer.

Certains aspects phénotypiques ont été plus spécifiquement associés à un type de gènes ou de mutations. Une étude de 2007, analysant les profils phénotypiques de la DAVD/C dans la littérature, mettait en évidence une tendance phénotypique pour certains gènes desmosomaux (DSG2, DSP, PKP2). Un variant considéré comme pathogène, dans une des protéines du desmosome semble être plus souvent associée au sexe masculin, plus précocement symptomatique et plus à risque de TV que les patients atteints chez qui aucune mutation n'était retrouvée(85)(86). Dans notre étude, les patients porteur d'un variant étaient effectivement plus jeunes mais contrairement aux données précédemment citées, il y avait davantage d'homme chez les patients en l'absence de variant et un variant n'était pas associé à un plus haut risque d'événements. Dans la série de Sen-Chowdhry (85), il semblait qu'une atteinte ventriculaire gauche était plus fréquemment associée aux mutations de la Desmoplakine (DSP). De plus, les mutations responsables de protéines tronquées semblaient également associées à une atteinte VG plus fréquente. A l'inverse, dans notre étude, un variant rare sur DSG2 semblait plus souvent associé à davantage d'atteintes ventriculaires gauches, ce qui n'était pas le cas pour DSP. Ces résultats sont également retrouvés par Fressard et al.(83)

L'ensemble de ces données génétiques est à prendre avec réserve. En dehors des algorithmes de prédiction de modification de fonction, peu de variants ont pu être démontrés comme étant clairement pathogènes. Dans un contexte de transmission génétique à pénétrance incomplète et à expressivité variable, la ségrégation familiale reste souvent incertaine. Si l'analyse génétique chez les patients suspects de DAVD/C est capitale, non seulement pour poser un diagnostic précis mais également pour orienter le dépistage familial, l'identification de ces variants de signification indéterminée reste d'interprétation difficile. La frontière entre le polymorphisme génétique et les mutations pathogènes est parfois étroite et ne saurait s'interpréter que par la comparaison à des populations saines de mêmes origines. Dans notre étude, comme dans les études précédemment décrites les conclusions sont limitées par la distinction incertaine entre variants rares et mutations clairement pathogènes et par la présence de petits effectifs pour certains variants génétiques, qui limitent les possibilités de corrélations entre génotype et phénotype. Il ne semble ainsi pas y avoir de différence majeure en terme de pronostic rythmique et évolutif entre les différents groupes de variants et ceux chez qui aucun variant n'était retrouvé.

Actuellement, comme toute pathologie à transmission génétique complexe, la relation entre la génétique et le phénotype des patients atteints ou suspect de DAVD/C est encore mal connue. Bien que certaines mutations semblent être reliées à l'expression de la maladie, dans certaines familles, la présence de la mutation sans jamais développer la pathologie ou, au contraire, l'apparition d'une DAVD/C chez un apparenté alors même que la mutation décrite dans une famille n'est pas retrouvée, démontre bien qu'une grande partie des mécanismes physiopathologiques de cette cardiomyopathie demeure inconnue. Par ailleurs, l'absence de mutation mise en évidence n'est pas synonyme d'absence réelle de mutation. La complexité du modèle de transmission génétique suggère en effet la possible implication de facteurs environnementaux, comme l'activité physique, ou par l'existence possible de variants génétiques fréquents modulant le phénotype.

INDICATION DU DAI DANS LA DAVD/C

En prévention secondaire, l'implantation d'un défibrillateur est consensuelle. Les recommandations de l'American College of Cardiology, l'American Heart Association et la Société Européenne de Cardiologie de 2006 recommandent ainsi l'implantation d'un DAI en prévention de la mort subite chez les patients atteints d'une DAVD/C ayant présenté de la TV soutenue ou de la FV sous traitement médical optimal avec une espérance de vie d'au moins un an. (Recommandation de classe I, Niveau B)(87). Ces recommandations étaient de nouveau confirmées en 2015 lors d'un consensus de l'ESC sur la prévention de la mort subite, qui recommandaient l'implantation d'un DAI en prévention secondaire.(88)

En prévention primaire, ces données sont plus débattues. L'implantation d'un DAI est recommandée chez les patients présentant une atteinte étendue de la maladie, une histoire de mort subite familiale, de syncope d'étiologie indéterminé pour laquelle une FV ou TV n'a pas été exclue, sous traitement médical optimal avec une espérance de vie d'au moins un an (Recommandations de classe IIa, Niveau C)(87). En 2015, lors des recommandations sur la prévention de la mort subite de l'ESC, l'indication du DAI étaint également plus discutées en prévention primaire.(88) Chez les patients ayant présenté des épisodes de syncopes le DAI est recommandé. Pour la stratification du

risque rythmique, ils prenaient alors comme facteurs de mauvais pronostic, la présence de TV soutenue, de syncope inexpliquée, de TVNS fréquente, une histoire familiale de mort subite, une atteinte ventriculaire droite étendue, la prise de contraste en IRM, la présence d'une atteinte ventriculaire gauche et l'induction d'une TV lors d'une stimulation endocavitaire programmée. Cette implantation peut être envisagée après une évaluation clinique précise sur l'histoire familiale, la gravité de l'atteinte ventriculaire droite, la présence d'une atteinte biventriculaire, ainsi que l'impact personnelle de l'implantation propre à chaque patients (socio-économique, psychologique, et stratification du risque de complication)
Dans notre étude, conformément à ces recommandations, les patients ayant présenté un événement étaient plus fréquemment appareillés d'un DAI, probablement en lien avec des épisodes de TV soutenues lors du suivi et davantage de patients diagnostiqués sur un épisode d'arythmie ventriculaire dans ce groupe. En revanche, contrairement aux recommandations dans l'indication du DAI, la présence d'une mort subite familiale ne semblait pas être un facteur de mauvais pronostic.

En pratique, même lorsque le diagnostic de DAVD/C semble certain, en prévention primaire, l'indication d'implantation d'un DAI reste discuté. De plus, une difficulté supplémentaire intervient dans la décision puisqu'il n'est pas toujours simple de faire la distinction entre une TV infundibulaire bénigne et une réelle DAVD/C au stade initial de la maladie. Dans notre étude, 84% des TV cliniques étaient en effet d'origine ventriculaire droite et chez 54% d'entre elles, l'axe de la TV était inférieur, supposant une origine infundibulaire. Le Guludec et al. montraient en 2001 que les patients suivis pour TV d'origine ventriculaire droite étaient plus à risque de mort subite lorsque des anomalies morphologiques VD (atteinte globale ou segmentaire) ainsi que la présence d'anomalies ventriculaires gauches étaient mises en évidence.(89) Une analyse morphologique approfondie est donc indispensable chez tout patient présentant un épisode de TV d'origine ventriculaire droite même si la morphologie semble rassurante initialement.

LIMITES

La principale limite de cette étude concerne la difficulté de regrouper un maximum d'informations de suivi concernant les différents examens réalisés par les patients atteints ou suspect de DAVD/C. Le caractère évolutif de la pathologie confère à chaque résultat d'examen une notion temporelle. Pour un même patient, nous comparons donc des évènements cliniques, morphologiques ou rythmiques à des instants différents du suivi. La poursuite de la constitution de cette base de données devrait inclure la récupération de tous les examens pour faciliter une analyse comparative de ceux-ci.

Le suivi n'était pas exhaustif pour tous les patients, rendant l'analyse statistique complexe, avec la nécessité de réaliser de nombreuses analyses en sous groupes.

Les patients ayant présenté une mort subite non récupérée comme mode de diagnostic sont pour la plupart absents par définition, or ils représentent la manifestation la plus grave de la pathologie.

Par ailleurs, les patients répondant au critère de jugement principal, sont souvent mieux suivis qualitativement et quantitativement. Le recueil de données est donc plus exhaustif dans ce groupe.

Le devenir précis et les évènements de chaque patient à ce jour n'étaient pas récupéré, nous disposions uniquement du dernier suivi en date.

En termes d'analyse génétique, nous n'avons pas différencié les variants rares de signification indéterminée des mutations déjà considérées comme potentiellement pathogènes. En l'absence de ségrégation familiale, il n'existe pas à ce jour de test fonctionnel permettant d'étudier l'effet d'une mutation dans le desmosome. L'inclusion de potentiels variants non pathogènes et non liés au syndrome, limite l'interprétation des résultats. A l'inverse, la recherche d'une mutation chez la plupart des apparentés ne concernait que celle connue dans la famille, il n'était donc pas possible de mettre en évidence des variants multiples.

V - CONCLUSION

Notre étude souligne en premier lieu l'importance des anomalies structurelle de la DAVD/C avec une association de la dilatation VD, de la dysfonction VD et de la dilatation de l'oreillette gauche avec un pronostic péjoratif. A ces facteurs évolutifs, s'ajoute l'importance de la présentation initiale. Les patients auront un pronostic d'autant plus péjoratif qu'ils inaugurent la maladie familiale ou qu'ils présentent des symptômes (syncopes ou troubless du rythme au diagnostic, trouble du rythme à l'effort pendant le suivi). L'identification de facteurs pronostiques reste très variable en fonction des effectifs et des populations d'études. En effet, malgré un mode de transmission autosomique dominant, on observe une grande diversité phénotypique avec une pénétrance variable à l'intérieur même d'une famille présentant une seule variation génétique. Ces variations, si elles touchent principalement, du fait d'une approche de type gène candidat, les gènes codant pour des protéines desmosomales, témoignent surtout d'une hétérogénéité génétique soulignant encore une fois notre méconnaissance des mécanismes physiopathologiques de cette maladie.

Dans notre série, 57% des propositus étaient porteurs d'un variant rare. Bien que certains aspects phénotypiques semblent plus souvent associés à un gène ou un variant, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre le génotype et la survenue d'un événement. Ces différents exemples soulignent l'existence probable d'une base génétique et physiopathologique plus complexe impliquant probablement plusieurs variants génétiques modulateurs et des facteurs environnementaux capables de modifier le phénotype et le pronostic.

Dans ce contexte, l'évaluation du risque individuel d'un patient atteint de DAVD/C est particulièrement délicate. L'identification de facteurs pronostiques indépendants cliniques, paracliniques et génétiques nécessitera de larges collaborations multicentriques afin de constituer une base de données permettant de tester l'influence relative de ces différents facteurs. Ce type d'études permettraient en outre, d'identifier des variants génétiques modulateurs (étude d'association pangénomique recherchant des facteurs de susceptibilité génétiques des maladies multifactorielles, GWAS) qui pourraient expliquer l'expressivité variable de la maladie et les variations du pronostic. Ces différentes étapes apparaissent comme essentielles à la constitution d'une médecine personnalisée pour les patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fontaine G, Chen HV. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia Back in Force. Am J Cardiol. 15 mai 2014;113(10):1735‑9.

2. GIOVANNI MARIA LANCISI (1654-1720)--CARDIOLOGIST, FORENSIC PHYSICIAN, EPIDEMIOLOGIST. JAMA. 3 août 1964;189:375‑6.

3. Froment R, Perrin A, Loire R, Dalloz C. [Papyraceous right ventricule in the young adult caused by congenital dystrophy. Apropos of 2 anatomo-clinical cases and 3 clinical cases]. Arch Mal Coeur Vaiss. avr 1968;61(4):477‑503.

4. Frank R, Fontaine G, Vedel J, Mialet G, Sol C, Guiraudon G, et al. [Electrocardiology of 4 cases of right ventricular dysplasia inducing arrhythmia]. Arch Mal Coeur Vaiss. sept 1978;71(9):963‑72.

5. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. Circulation. 1 févr 1982;65(2):384‑98.

6. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right Ventricular Cardiomyopathy and Sudden Death in Young People. N Engl J Med. 21 janv 1988;318(3):129‑33.

7. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Circulation. 1 sept 1996;94(5):983‑91.

8. Uhl HSM. A previously undescribed congenital malformation of the heart: almost total absence of the myocardium of the right ventricle. Bull Johns Hopkins Hosp. sept 1952;91(3):197‑209.

9. Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, Tereau Y, Fillette F, Marcus FI, et al. [Arrhythmogenic right ventricular dysplasia and Uhl's disease]. Arch Mal Coeur Vaiss. avr 1982;75(4):361‑71.

10. Buja G, Nava A, Daliento L, Scognamiglio R, Miorelli M, Canciani B, et al. Right ventricular cardiomyopathy in identical and nonidentical young twins. Am Heart J. nov 1993;126(5):1187‑93.

11. Fontaine G, Fontaliran F, Lascault G, Frank R, Tonet J, Chomette G, et al. [Congenital and acquired right ventricular dysplasia]. Arch Mal Coeur Vaiss. juin 1990;83(7):915‑20.

12. Thiene G, Corrado D, Nava A, Rossi L, Poletti A, Boffa GM, et al. Right ventricular cardiomyopathy: Is there evidence of an inflammatory aetiology? Eur Heart J. 1 août 1991;12(suppl D):22‑5.

13. Sabel K-G, Blomström-Lundqvist C, Olsson SB, Eneström S. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia in brother and sister: Is it related to myocarditis? Pediatr Cardiol. 11(2):113‑6.

14. Boffa GM, Thiene G, Nava A, Dalla Volta S. Cardiomyopathy: a necessary revision of the WHO classification. Int J Cardiol. janv 1991;30(1):1‑7.

15. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation. 1 mars 1996;93(5):841‑2.

16. Kaski JP, Elliott P. The Classification Concept of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases for Dilated Cardiomyopathy. Herz Kardiovaskuläre Erkrank. 32(6):446‑51.

17. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. Int J Cardiol. déc 2004;97(3):499‑501.

18. Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. déc 2000;36(7):2226‑33.

19. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members CLINICAL PERSPECTIVE. Circ Cardiovasc Genet. juin 2015;8(3):437‑46.

20. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. J Am Coll Cardiol. 1 oct 2013;62(14):1290‑7.

21. Pelzer T, Schumann M, Neumann M, deJager T, Stimpel M, Serfling E, et al. 17beta-estradiol prevents programmed cell death in cardiac myocytes. Biochem Biophys Res Commun. 5 févr 2000;268(1):192‑200.

22. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Patsourakos P, Alexopoulos D, Gezerlis P, Simitsis S, et al. Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. Br Heart J. 1 oct 1986;56(4):321‑6.

23. Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos Disease. Indian Pacing Electrophysiol J. 1 avr 2005;5(2):76‑80.

24. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. J Am Acad Dermatol. sept 1998;39(3):418‑21.

25. James TN. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart. From postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. Circulation. juill 1994;90(1):556‑73.

26. Valente M, Calabrese F, Thiene G, Angelini A, Basso C, Nava A, et al. In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Am J Pathol. févr 1998;152(2):479‑84.

27. Awad MM, Calkins H, Judge DP. Mechanisms of Disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. mai 2008;5(5):258‑67.

28. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. Eur Heart J. 1 déc 2007;28(24):3076‑93.

29. Saguner AM. Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy: A paradigm shift from right to biventricular disease. World J Cardiol. 2014;6(4):154.

30. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, et al. Spectrum of Clinicopathologic Manifestations of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: A Multicenter Study. J Am Coll Cardiol. 15 nov 1997;30(6):1512‑20.

31. Coonar AS, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Needham EWA, Houlston RS, Cliff S, et al. Gene for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy With Diffuse Nonepidermolytic Palmoplantar Keratoderma and Woolly Hair (Naxos Disease) Maps to 17q21. Circulation. 26 mai 1998;97(20):2049‑58.

32. La Gerche A, Connelly KA, Mooney DJ, MacIsaac AI, Prior DL. Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. Heart Br Card Soc. juill 2008;94(7):860‑6.

33. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, Frank R, Durigon M, Fontaine G. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. N Engl J Med. 17 oct 1996;335(16):1190‑6.

34. Nagata M, Hiroe M, Ishiyama S, Nishikawa T, Sakomura Y, Kasanuki H, et al. Apoptotic cell death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a comparative study with idiopathic sustained ventricular tachycardia. Jpn Heart J. nov 2000;41(6):733‑41.

35. Kaplan SR, Gard JJ, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Spiliopoulou C, Anastasakis A, et al. Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease). Heart Rhythm. mai 2004;1(1):3‑11.

36. Tsatsopoulou AA, Protonotarios NI, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia, a cell adhesion cardiomyopathy: insights into disease pathogenesis from preliminary genotype—phenotype assessment. Heart. 1 déc 2006;92(12):1720‑3.

37. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular

cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). The Lancet. 17 juin 2000;355(9221):2119‑24.

38. Nava A, Bauce B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. déc 2000;36(7):2226‑33.

39. Kaplan SR, Gard JJ, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Spiliopoulou C, Anastasakis A, et al. Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease). Heart Rhythm. mai 2004;1(1):3‑11.

40. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, Cabezas J-CR, Common J, Purkis PE, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin–intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. Hum Mol Genet. 1 nov 2000;9(18):2761‑6.

41. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bauce B, Rossi V, et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Am J Hum Genet. nov 2002;71(5):1200‑6.

42. Dalal D, James C, Devanagondi R, Tichnell C, Tucker A, Prakasa K, et al. Penetrance of Mutations in Plakophilin-2 Among Families With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 3 oct 2006;48(7):1416‑24.

43. Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Nat Genet. nov 2004;36(11):1162‑4.

44. Roberts J, Herkert J, Rutberg J, Nikkel S, Wiesfeld A, Dooijes D, et al. Detection of genomic deletions of PKP2 in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Clin Genet. 1 mai 2013;83(5):452‑6.

45. Awad MM, Dalal D, Cho E, Amat-Alarcon N, James C, Tichnell C, et al. DSG2 Mutations Contribute to Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. Am J Hum Genet. juill 2006;79(1):136‑42.

46. Pilichou K, Nava A, Basso C, Beffagna G, Bauce B, Lorenzon A, et al. Mutations in Desmoglein-2 Gene Are Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Circulation. 7 mars 2006;113(9):1171‑9.

47. Heuser A, Plovie ER, Ellinor PT, Grossmann KS, Shin JT, Wichter T, et al. Mutant Desmocollin-2 Causes Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Am J Hum Genet. déc 2006;79(6):1081‑8.

48. Syrris P, Ward D, Evans A, Asimaki A, Gandjbakhch E, Sen-Chowdhry S, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Associated with Mutations in the Desmosomal Gene Desmocollin-2. Am J Hum Genet. nov 2006;79(5):978‑84.

49. Beffagna G, Occhi G, Nava A, Vitiello L, Ditadi A, Basso C, et al. Regulatory mutations in transforming growth factor-β3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. Cardiovasc Res. 1 févr 2005;65(2):366‑73.

50. Roux-Buisson N, Gandjbakhch E, Donal E, Probst V, Deharo J-C, Chevalier P, et al. Prevalence and significance of rare RYR2 variants in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Results of a systematic screening. Heart Rhythm. nov 2014;11(11):1999‑2009.

51. Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). Hum Mol Genet. 1 févr 2001;10(3):189‑94.

52. Otten E, Asimaki A, Maass A, van Langen IM, van der Wal A, de Jonge N, et al. Desmin mutations as a cause of right ventricular heart failure affect the intercalated disks. Heart Rhythm. août 2010;7(8):1058‑64.

53. van Tintelen JP, Van Gelder IC, Asimaki A, Suurmeijer AJH, Wiesfeld ACP, Jongbloed JDH, et al. Severe cardiac phenotype with right ventricular predominance in a large cohort of patients with a single missense mutation in the DES gene. Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc. nov 2009;6(11):1574‑83.

54. Klauke B, Kossmann S, Gaertner A, Brand K, Stork I, Brodehl A, et al. De novo desmin-mutation N116S is associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Hum Mol Genet. 1 déc 2010;19(23):4595‑607.

55. Taylor M, Graw S, Sinagra G, Barnes C, Slavov D, Brun F, et al. Genetic Variation in Titin in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy–Overlap Syndromes. Circulation. 23 août 2011;124(8):876‑85.

56. Quarta G, Syrris P, Ashworth M, Jenkins S, Alapi KZ, Morgan J, et al. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Eur Heart J. 1 mai 2012;33(9):1128‑36.

57. Rodriguez P, Kranias EG. Phospholamban: a key determinant of cardiac function and dysfunction. Arch Mal Coeur Vaiss. déc 2005;98(12):1239‑43.

58. Groeneweg JA, van der Zwaag PA, Olde Nordkamp LRA, Bikker H, Jongbloed JDH, Jongbloed R, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy According to Revised 2010 Task Force Criteria With Inclusion of Non-Desmosomal Phospholamban Mutation Carriers. Am J Cardiol. 15 oct 2013;112(8):1197‑206.

59. Frank K, Kranias EG. Phospholamban and cardiac contractility. Ann Med. nov 2000;32(8):572‑8.

60. Lazzarini E, Jongbloed JDH, Pilichou K, Thiene G, Basso C, Bikker H, et al. The ARVD/C Genetic Variants Database: 2014 Update. Hum Mutat. 1 avr 2015;36(4):403‑10.

61. Hengel J van, Calore M, Bauce B, Dazzo E, Mazzotti E, Bortoli MD, et al. Mutations in the area composita protein αT-catenin are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Eur Heart J. 14 janv 2013;34(3):201‑10.

62. van der Zwaag PA, Jongbloed JDH, van den Berg MP, van der Smagt JJ, Jongbloed R, Bikker H, et al. A genetic variants database for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Hum Mutat. 1 sept 2009;30(9):1278‑83.

63. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. Br Heart J. 1 mars 1994;71(3):215‑8.

64. Marcus et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia Proposed Modification of the Task Force Criteria

65. Quarta G, Muir A, Pantazis A, Syrris P, Gehmlich K, Garcia-Pavia P, et al. Familial Evaluation in Arrhythmogenic Right Ventricular CardiomyopathyClinical Perspective. Circulation. 14 juin 2011;123(23):2701‑9.

66. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. Heart. mars 2006;92(3):316‑20.

67. Troubles du rythme ventriculaires graves chroniques - HAS juillet 2009

68. Hulot J-S, Jouven X, Empana J-P, Frank R, Fontaine G. Natural History and Risk Stratification of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. Circulation. 5 oct 2004;110(14):1879‑84.

69. Lemola K. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care centre. Heart. 1 sept 2005;91(9):1167‑72.

70. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, et al. Incidence and Predictors of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Undergoing Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation for Primary Prevention. J Am Coll Cardiol. 27 sept 2011;58(14):1485‑96.

71. Corrado D, Leoni L, Link MS, Bella PD, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for Prevention of Sudden Death in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. Circulation. 23 déc 2003;108(25):3084‑91.

72. Peters S, Hartwig CA, Reil GH. Risk assessment in nonischemic ventricular arrhythmia by left and right ventriculography. Am Heart J. 1 juill 1992;124(1):116‑22.

73. Peters S. Left ventricular impairment in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: what we can learn from angiography. Cardiology. 1995;86(6):473‑6.

74. Pinamonti B, Dragos AM, Pyxaras SA, Merlo M, Pivetta A, Barbati G, et al. Prognostic predictors in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a 10-year registry. Eur Heart J. 1 mai 2011;32(9):1105‑13.

75. te Riele ASJM, Bhonsale A, James CA, Rastegar N, Murray B, Burt JR, et al. Incremental Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Arrhythmic Risk Stratification of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy–Associated Desmosomal Mutation Carriers. J Am Coll Cardiol. nov 2013;62(19):1761‑9.

76. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, et al. Prophylactic Implantable Defibrillator in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia and No Prior Ventricular Fibrillation or Sustained Ventricular TachycardiaClinical Perspective. Circulation. 21 sept 2010;122(12):1144‑52.

77. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Madhavan S, Philips B, et al. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy–Associated Desmosomal Mutation Carriers. Circ Arrhythm Electrophysiol. 1 juin 2013;6(3):569‑78.

78. Turrini P, Corrado D, Basso C, Nava A, Bauce B, Thiene G. Dispersion of Ventricular Depolarization-Repolarization. Circulation. 26 juin 2001;103(25):3075‑80.

79. Wu L, Guo J, Zheng L, Chen G, Ding L, Qiao Y, et al. Atrial Remodeling and Atrial Tachyarrhythmias in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1 sept 2016;118(5):750‑3.

80. Chu AF, Zado E, Marchlinski FE. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. Am J Cardiol. 1 sept 2010;106(5):720‑2.

81. Brembilla-Perrot B, Jacquemin L, Houplon P, Houriez P, Beurrier D, Berder V, et al. Increased atrial vulnerability in arrhythmogenic right ventricular disease. Am Heart J. mai 1998;135(5):748‑54.

82. Cox MGPJ, Zwaag PA van der, Werf C van der, Smagt JJ van der, Noorman M, Bhuiyan ZA, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/CardiomyopathyClinical Perspective. Circulation. 14 juin 2011;123(23):2690‑700.

83. Fressart V, Duthoit G, Donal E, Probst V, Deharo J-C, Chevalier P, et al. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice. Europace. 1 juin 2010;12(6):861‑8.

84. Bauce B, Nava A, Beffagna G, Basso C, Lorenzon A, Smaniotto G, et al. Multiple mutations in desmosomal proteins encoding genes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Heart Rhythm. janv 2010;7(1):22‑9.

85. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. Clinical and Genetic Characterization of Families With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Provides Novel Insights Into Patterns of Disease Expression. Circulation. 3 avr 2007;115(13):1710‑20.

86. den Haan AD, Tan BY, Zikusoka MN, Llado LI, Jain R, Daly A, et al. Comprehensive Desmosome Mutation Analysis in North Americans With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 1 oct 2009;2(5):428‑35.

87. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Europace. 1 sept 2006;8(9):746‑837.

88. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 1 nov 2015;36(41):2793‑867.

89. Guludec DL, Gauthier H, Porcher R, Frank R, Daou D, Benelhadj S, et al. Prognostic Value of Radionuclide Angiography in Patients With Right Ventricular Arrhythmias. Circulation. 17 avr 2001;103(15):1972‑6.

90. S Le Scouarnec, Testing the burden of rare variation in arrhythmia- susceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. Hum Mol Genet. 2015 May 15;24(10):2757-63. doi: 10.1093/hmg/ddv036. Epub 2015 Feb 3.

91. Merner ND, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Type 5 Is a Fully Penetrant, Lethal Arrhythmic Disorder Caused by a Missense Mutation in the TMEM43 Gene. Am J Hum Genet. 2008 Apr;82(4):809-21. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.01.010. Epub 2008 Feb 28.

92. Baskin, TMEM43 mutations associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in non-Newfoundland populations. Human Genetics, November 2013, Volume 132, Issue 11, pp 1245–1252

NOM : MORIO PRENOM : Flore

Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit : recherche de facteurs pronostiques.

RESUME

Introduction : La cardiomyopathie (ou dysplasie) arythmogène du ventricule droit (DAVD/C) est une cardiopathie évolutive caractérisée par la survenue d'arythmies ventriculaires, de morts subites, et une atteinte pouvant évoluer vers l'insuffisance cardiaque terminale. Le risque d'évolution péjorative de cette maladie est cependant mal défini.
Objectif : Notre étude vise à identifier des marqueurs cliniques, paracliniques et génétiques de mauvais pronostic.
Matériel et méthodes : Les patients référés pour DAVD/C de juin 2002 à janvier 2016 ont été recrutés de manière prospective au sein du centre de référence du CHU de Nantes. Le critère principal d'évaluation, composite, était défini par la survenue d'un ou plusieurs des évènements suivants : tachycardie ventriculaire soutenue, fibrillation ventriculaire, choc approprié ou ATP par un DAI, décès, transplantation.
Résultats : 437 patients (66% d'hommes, âge moyen 41,1 ± 18,6) ont été inclus. Quatre vingt un patients (18%) ont présenté le critère principal d'évaluation. Une altération plus sévère de la FEVD, la présence d'un ventricule droit (VD) très dilaté, la dilatation de l'oreillette gauche (OG), le sexe masculin, le fait d'être le propositus, les troubles du rythme ventriculaires initiaux, les épisodes de tachycardies ventriculaires non soutenues en épreuve d'effort, un antécédent de syncope ou lipothymie ainsi qu'un allongement du segment QT étaient associés à la survenue du critère d'évaluation principal. En analyse génétique, 103 (57%) propositus étaient porteurs d'un variant rare dont 61(59%) sur le gène PKP2. La présence d'un variant n'était pas associé à un pronostic plus sombre, certains variants semblent associés à un phénotype particulier.
Conclusion : La présentation clinique initiale et l'évolution structurelle de la maladie sont les deux éléments principaux du pronostic de la DAVD/C. En revanche, la présence d'un variant génétique rare sur un des gènes décrits comme associés à la DAVD/C n'influençait pas le pronostic. La grande variabilité d'expression de la maladie invite à poursuivre ces recherches au sein de plus larges populations.

MOTS-CLES

Dysplasie arythmogène, ventricule droit, cardiomyopathie, facteurs pronostiques, mutation génétique, arythmies ventriculaires, mort subite